

Zweite Abteilung.

Nachweis von Intoxikationen post mortem.

Der Nachweis einer Intoxikation im weiteren Sinne des Wortes kann auf klinischem, pathologisch-anatomischem, chemischem und pharmakologischem Wege geliefert werden. Der klinische Nachweis stützt sich auf die Anamnese, den objektiven Befund, die Symptome und den Verlauf. Wir haben ihn, da er nur am Lebenden möglich ist, bereits im vorigen Abschnitt S. 45 erledigt. Wir haben im nachfolgenden Abschnitt also nur noch die drei Kapitel abzuhandeln, welche zum Nachweis einer Intoxikation post mortem gehören. Der pharmakologische Nachweis braucht sich natürlich nicht unbedingt auf ein aus der Leiche isoliertes Gift zu beziehen, sondern wird auch benutzt bei der Abscheidung und Prüfung von Giften aus Pflanzen und Tieren sowie bei der Prüfung künstlich dargestellter Gifte.

A. Pathologisch-anatomischer Nachweis an Leichen.

I. Gesetzliche Vorschriften.

Wenn der Arzt im Krankenhause, in der Privatpraxis oder in der Poliklinik eben im Begriffe ist, eine Sektion auszuführen, und dabei auf den Verdacht kommt, dass es sich um eine Vergiftung handelt, ist er nicht berechtigt, die Sektion wirklich auszuführen. Ja selbst wenn er bereits den ersten Schnitt gemacht hat, muss er das Messer wieder beiseite legen. Er ist jetzt vielmehr verpflichtet, seinen Verdacht sofort der Polizei bzw. dem Staatsanwalt anzuzeigen. Fast immer ist nämlich die Sektion eines an einer Vergiftung gestorbenen Menschen ein gerichtlicher Akt, der nicht nach dem Gutdünken des Arztes vorgenommen werden darf, sondern der sehr ins einzelne gehenden gesetzlichen Vorschriften¹⁾ unterliegt.

¹⁾ Von den vielen in Betracht kommenden Büchern seien die folgenden genannt: Schlockow-Roth-Leppmann, Der Kreisarzt. Fünfte Aufl. Berlin 1900. 2 Bde. Dies Werk ist eine Anleitung zum Physikatsexamen, zur Geschäftsführung der Kreisärzte und zur Sachverständigenhätigkeit. — O. Busse, Das Sektionsprotokoll. Mit 4 Abb. im Text und einer Tafel. Berlin 1900. — Gerichtsärztliches

In Preussen handelt darüber das Regulativ vom 6. Januar 1875, im Anschluss an welches R. Virchow seine berühmte „Sektionstechnik im Leichenhause des Charité-Krankenhauses mit besonderer Rücksicht auf gerichtsarztliche Praxis“ (IV. Aufl. mit 4 Abb. Berlin 1893) geschrieben hat. Das Virchowsche Schema haben fast alle Länder acceptiert. Das genannte Regulativ wurde am 13. Februar 1875 in Preussen statt des bis dahin gültigen vom 15. November 1858 eingeführt. Eine allgemeine Vorschrift für das Deutsche Reich giebt es sonderbarerweise nicht, so dass z. B. für Bayern¹⁾ eine besondere „Instruktion“ (Amtliche Ausgabe. München 1881) und eine ebensolche auch für Württemberg (Amtliche Ausgabe. Stuttgart 1886) existiert. In Oesterreich handelt darüber eine „Vorschrift“ vom 28. Januar 1855 (Reichsgesetzblatt VIII, p. 233—290). In Russland giebt es besondere „Vorschriften, wie bei Leichenuntersuchungen bei Verdacht auf Vergiftungen zu verfahren ist“. In Frankreich bestehen keine solchen ins einzelne gehenden Bestimmungen wie in den vorher genannten Ländern; man verfährt dort nach der von Orfila eingeführten und von Tardieu weiter ausgebildeten Methode, die aber keineswegs genauer oder besser ist als die preussische.

Die gerichtliche Sektion führt den Namen Obduktion. Sie wird vom Richter angeordnet und in seinem Beisein von zwei Aerzten, die das Physikalexamen bestanden haben und von denen wenigstens der eine Kreisarzt ist, bei Tageslicht vorgenommen. Der erste Arzt diktiert, während der zweite seciert. Kornfeld²⁾ hat sich kürzlich dafür ausgesprochen, dass der zweite Obduzent in Fortfall kommen kann. Ein Gerichtsschreiber protokolliert während der Vornahme der Obduktion den diktierten Befund. Alle wichtigen Veränderungen müssen dem Richter dabei vorgezeigt werden. Keiner von beiden Aerzten darf den Verstorbenen bis zum Tode behandelt haben. Der Richter muss vor Beginn der Sektion alle medizinisch wichtigen Momente der bisherigen Untersuchung den beiden Aerzten mitteilen, damit diese sich schon im voraus überlegen können, um was es sich bei der Autopsie wohl handeln kann. Die Obduktion muss in zwei Hauptteile zerlegt werden, nämlich in die äussere Besichtigung (Inspektion) und in die innere Besichtigung (eigentliche Sektion), welche sich auf alle drei Körperhöhlen erstrecken muss.

Bei Verdacht einer Vergiftung muss die innere Besichtigung mit der Bauchhöhle begonnen werden. Die beiden vom Richter bestimmten, wenn möglich beide pro physicatu geprüften Aerzte sind nur in den gesetzlichen Behinderungsfällen berechtigt, sich durch andere Aerzte vertreten zu lassen.

Obduktionen dürfen leider in der Regel nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach dem Tode vorgenommen werden. Die blosse Besichtigung einer Leiche kann früher geschehen. Die meisten gerichtlichen Obduktionen finden erst am 3.—5. Tage oder noch später statt. Wegen vorhandener Fäulnis dürfen Obduktionen in der Regel nicht unterlassen und von den gerichtlichen Aerzten nicht abgelehnt werden. Denn selbst bei einem hohen Grade der Fäulnis können einzelne Abnormitäten noch ermittelt, manche, die noch zweifelhaft gebliebene Identität der Leiche betreffende Momente, z. B. Farbe und Beschaffenheit der Haare u. s. w. festgestellt, fremde Körper aufgefunden, Schwangerschaften entdeckt und Vergiftungen noch nachgewiesen werden. Es haben deshalb auch die Aerzte, wenn es sich zur Ermittlung derartiger Momente um die Wiederausgrabung von Leichen

Vademecum zum prakt. Gebrauche bei Obduktionen von v. Kobylecki. Hamburg. — Lorenz, Obduktionsschema bei Verdacht auf Vergiftung. Berlin. — J. Orth, Pathol.-anat. Diagnostik nebst Anleitung zur Ausführung von Obduktionen sowie von pathol.-histol. Untersuchungen. Fünfte Aufl. Berlin 1894. Mit 410 Abb.

¹⁾ J. Entres, Landgerichtsrat, Handbuch der gerichtlichen Obduktionstechnik mit Einfügung der gesetzlichen Bestimmungen und zahlreichen technischen Fingerzeigen. Mit Abbildungen. München 1901.

²⁾ Z. f. Medizinalbeamte 1901, Nr. 22.

(§ 87 der Strafprozessordnung) handelt, für dieselbe zu stimmen, ohne Rücksicht auf die seit dem Tode verstrichene Zeit.

Beim Erheben der Leichenbefunde müssen die Obduzenten überall den richterlichen Zweck der Leichenuntersuchung im Auge behalten und alles, was diesem Zweck dient, mit Genauigkeit und Vollständigkeit untersuchen. Alle erheblichen Befunde müssen, bevor sie in das Protokoll aufgenommen, dem Richter von dem Obduzenten vorgezeigt werden.

Die Obduzenten sind verpflichtet, in den Fällen, in denen ihnen dies erforderlich erscheint, den Richter rechtzeitig zu ersuchen, dass vor der Obduktion der Ort, wo die Leiche gefunden worden, in Augenschein genommen, die Lage, in welcher sie gefunden, ermittelt und ihnen Gelegenheit gegeben werde, die Kleidungsstücke, welche der Verstorbene bei seinem Auffinden getragen, zu besichtigen.

In allen Fällen, in denen es zur schnellen und sicheren Entscheidung eines zweifelhaften Befundes, z. B. zur Erkennung von Blut und verdächtig gefärbten (hämatinhaltigen) Flüssigkeiten erforderlich ist, eine vorläufige mikroskopische Untersuchung vorzunehmen, ist diese sofort bei der Obduktion zu veranstalten.

Am Schluss des Protokolls müssen die Obduzenten sofort ein, wenn auch nur vorläufiges Gutachten abgeben, welches freilich oft sonderbar genug ausfällt.

Einige weitere gesetzliche Bestimmungen finden sich im siebenten Abschnitt der deutschen Strafprozessordnung (§§ 72—91), in der deutschen Zivilprozessordnung (§§ 367—373), sowie in Ministerialverfügungen vom 14. Mai 1880, 30. Juni 1880, 22. März 1881, 27. April 1881, 9. Februar 1882 und vom 16. September 1887.

Ueber die Entnahme von Leichenteilen behufs weiterer Untersuchung (chemisch, spektroskopisch, mikroskopisch) handelt § 22 des S. 84, Zeile 1 genannten Regulativs von 1875. Die darin gegebenen Vorschriften erstrecken sich allerdings im wesentlichen nur auf die Untersuchung des Inhaltes des Magens und Zwölffingerdarmes nach Menge, Konsistenz, Farbe, Zusammensetzung, Reaktion und Geruch, auf Untersuchung der Schleimhaut des Magens, des Zustandes der Gefäße und etwa ausgetretenen Blutes, Mikroskopierung von vorhandenen Pflanzenteilen etc. Andere Substanzen und Organteile wie Blut, Harn, Leber, Nieren sind diesen Vorschriften zufolge der Leiche zu entnehmen und dem Richter abgesondert zu übergeben. In je ein Gefäß aus Glas oder Porzellan sind zu bringen: Blut, Harn, Magen und Duodenum nebst Inhalt (eventuell kann auch die Speiseröhre und der Inhalt des Leerdarmes in dasselbe Gefäß mit dem Magen gebracht werden), Leber, Niere etc. Die Gefäße müssen rein und mit einem Glas- oder Korkstopfen verschliessbar sein. Zum Zweck der Versendung müssen die Gefäße nach dem Zubinden und Versiegeln sehr sorgfältig eingepackt werden. Ueber konservierende Zusätze spricht sich das Gesetz nicht aus. Wirklich naiv ist die österreichische Verordnung vom 16. September 1896, welche verbietet, dass aus gerichtlichen Postsendungen von Leichenteilen übelriechende Flüssigkeiten austreten und den Postwagen stinkend machen.

Ueber Konservierung und Härtung von Leichenteilen. Wenn auch das Gesetz in dieser Hinsicht nichts sagt, so muss doch hier vom Standpunkt der Wissenschaft aus betont werden, dass die mikroskopische Untersuchung der Leichenteile Vergifteter durch die chemische keineswegs überflüssig gemacht und ersetzt werden kann. Beide sollen nebeneinander hergehen und sich in schwierigen Fällen ergänzen. Giebt man dies aber einmal zu, so muss man auch die zweite Forderung anerkennen, dass für die pathologisch-anatomische Untersuchung die Objekte anders aufgehoben werden müssen als für die chemische. Für die Aufbewahrung der chemisch zu untersuchenden Leichenteile ist nicht einmal Uebergiessen mit Alkohol immer gestattet. Für die Aufbewahrung der pathologisch-anatomischen Präparate kommt man ohne Zusatzflüssigkeiten nicht aus, dieselben sind aber verschieden zu wählen, je nach-

dem man das Präparat zur makroskopischen oder mikroskopischen Demonstration als *corpus delicti* vorbereiten will.

Zur makroskopischen Konservierung von Organen in natürlichen Farben giebt es jetzt drei Methoden, nämlich von C. Kaiserling¹⁾, von N. Melnikow-Raswedenkow²⁾ und von L. Jores³⁾. Alle drei datieren aus dem Jahre 1896 und laufen darauf hinaus, dass die Präparate zuerst mit Formaldehydlösung, dann mit Alkohol und zuletzt mit wässrigem Glycerin behandelt werden. Kaiserling setzt dem Formaldehyd Kalium aceticum und Kalium nitricum zu, Jores Natriumchlorid, Natrium sulfuricum und Magnesium sulfuricum. L. Pick⁴⁾ will die Formaldehydlösung gleich von vornherein mit 5% Karlsbader Salz versetzt wissen, da dieses den Umschlag der Blutfarbe in Braun, d. h. die Bildung von saurem Hämatin verhindere. Bei einem Falle von Säurevergiftung oder Laugenvergiftung wäre dieses Verfahren natürlich zu verbieten. Wie weit die von Marpmann empfohlene Methode der Härtung in Fluornatrium-Formaldehyd und nachherige Einlegung in eine Mischung aus Chlormagnesium, Fluornatrium und Glycerin empfehlenswert ist, ist mir unbekannt. Bei sehr grossen Objekten würde sie den Vorzug haben, ohne Alkohol auszukommen und also relativ billig zu sein. De Rechter in Brüssel endlich empfiehlt, die ganze Leiche in einem fest verschlossenen Raume den Dämpfen von 1 Liter Formaldehydum solutum auszusetzen und dadurch wenigstens äusserlich in toto zu konservieren.

Für die Vorbereitung zu mikroskopischer Untersuchung von Dauerpräparaten giebt es zahlreiche Vorschriften. K. Tellyesniczky⁵⁾ hat sich damit beschäftigt, die wichtigsten derselben einer vergleichenden Prüfung zu unterziehen. Er fand unter den bisher bekannten Härtungsflüssigkeiten als die brauchbarste die Verbindung von Osmiumsäure bezw. von Kalium bichromicum mit Essigsäure. Die von ihm erfundene Flüssigkeit besteht aus 3 Teilen Kalium bichromicum und 5 ccm Acidum aceticum auf 100 Teile Wasser. Falls während der Obduktion sofort mikroskopische Präparate gemacht werden sollen, so empfiehlt es sich, die Schnitte mittels des Gefriermikrotoms⁶⁾ zu schneiden. Falls etwas mehr Zeit ist, so kann man die zu schneidenden Stückchen mit Vorteil in 3,6%igem Formaldehyd (hergestellt durch zehnfaches Verdünnen des officinellen Formaldehydum solutum mittels 0,8%iger Kochsalzlösung) eine halbe bis ganze Stunde vorhärten. Welche groben Fehler gemacht werden würden, wenn man aus ungeeignet gehärteten Objekten gerichtlich-medizinische Folgerungen ziehen wollte, haben Kreyssig⁷⁾ und St. Trzebinski⁸⁾ zur Genüge dargethan.

II. Allgemeines über Veränderungen, welche auch bei Leichen nicht an Gift gestorbener Personen vorkommen können.

Es giebt viele Vergiftungen, welche keine spezifischen pathologischen Veränderungen hervorbringen. Der Gerichtsarzt braucht sich daher gar nicht zu scheuen, in vielen Fällen offen auszusprechen, dass er aus der Sektion keinen Anhalt für eine Vergiftung entnehmen kann, selbst wenn der Richter bereits überzeugendes Beweismaterial dafür beigebracht hat. Der Arzt kann dann höchstens aussagen, die Sektion

¹⁾ B. kl. W. 1896, Nr. 35, p. 775; Virch. Arch. Bd. 147, p. 389. Betreffs der Einzelheiten und betreffs einiger anderer hierher gehöriger Autoren sei auf Virch. Jbt. 1896, Bd. 1, p. 6—8 verwiesen. — G. Puppe, Vj. ger. Med. [3. F.] Bd. 17, 1899, p. 263.

²⁾ Zieglers Beiträge Bd. 21, 1896, p. 172; Compt. rend. de la soc. de biol. T. 3, 1896, Nr. 20, p. 580.

³⁾ Path. Cbl. Bd. 7, 1896, Nr. 4, p. 134.

⁴⁾ B. kl. W. 1900, Nr. 41, p. 907.

⁵⁾ Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 52, 1898, p. 202.

⁶⁾ Vergl. auch Ldg. Pick; Deutsche Medizinalztg. 1898, Nr. 77, p. 771.

⁷⁾ Virch. Arch. Bd. 102, 1885.

⁸⁾ Ibid. Bd. 107, 1887, p. 1.

habe nichts ergeben, was der Annahme einer Vergiftung direkt widerspräche. In manchen Fällen würde die Sektion allenfalls einen Anhalt geliefert haben, falls sie sofort nach dem Tode vorgenommen worden wäre; aber nach mehreren Tagen sind feinere Veränderungen entweder ganz rückgängig geworden (z. B. Methämoglobinbildung) oder von den inzwischen eingetretenen sogen. „normalen“ Leichenveränderungen verwischt worden. Bei mageren Personen und kalter Jahreszeit treten sie nur langsam ein. Blausäure und Kohlenoxyd sollen nach Malvoz das Eintreten derselben unter Umständen verzögern, Arsenik aber nicht. Von diesen normalen, d. h. auch ohne vorherige Vergiftung möglichen Leichenveränderungen muss man Kenntnis haben, um sie nicht etwa für Zeichen einer Vergiftung anzusprechen. Ich betone im voraus, dass ich das Blut dabei zunächst unberücksichtigt lasse, da es im nächsten Kapitel für sich besprochen werden soll.

1. **Totenflecke und Leichenstarre.** Das Blut senkt sich nach dem Aufhören der Herzthätigkeit nach dem Gesetze der Schwere in den Gefäßen in die bei der zufälligen Lage der Leiche untersten Teile der Hautbedeckung und färbt diese Teile livid. Bei beginnender Fäulnis diffundiert das bis dahin nur innerhalb der Gefäße gewesene Blut der Flecke in die Umgebung der Gefäße. Falls die Haut an einigen Stellen der Totenflecke zufällig (z. B. durch Schleifen der ausgekleideten Leiche) ihres Epithels beraubt ist, dunstet von diesen nach der Imbibition mit Blut reichlich Wasser ab und dabei geht der im blutimbibierten Hautgewebe enthaltene Blutfarbstoff in Methämoglobin über und färbt sich braun. Wir kommen auf die Gifte, welche abnorme Farbe des Blutes in den Totenflecken bedingen, auf S. 95 und später zu reden. — Die Leichenstarre ist ein noch sichereres Zeichen des Todes als die Totenflecke; sie tritt meist erst ein, wenn schon Totenflecke da sind. Man pflegt anzugeben, dass die Starre meist zwischen der 8. und der 20. Stunde eintritt und 1–6 Tage dauert. Kälte verlängert ihre Dauer beträchtlich. Sie ist bei Kindern stets schwach entwickelt und fehlt bei unreifen Früchten oft ganz. Auch bei Leichen vom Blitz erschlagener Personen und bei manchen gehetzten Tieren soll sie fehlen, während sie z. B. bei Strychninleichen sehr rasch eintritt, sehr stark ausgeprägt ist und sehr lange anhält. Sie beginnt normalerweise am Nacken und Unterkiefer, geht auf die Muskeln des Gesichtes, Halses, der Brust und der oberen Extremitäten über und befällt zuletzt die unteren. Die früher verbreitete Anschauung, dass die Totenstarre ein Akt der Fäulnis sei, ist nicht richtig, denn man kann auch am lebenden Tier sowohl durch Abklemmung der Bauchorta (Stensonscher Versuch) als durch Einspritzen von Koffeindoppelsalzen, salzsaurem Chinin, schwefelsaurem Cinchonin, Chloroform, Antipyrin, monobromessigsäurem Natrium etc. ins Blut Starre einzelner Muskelgruppen hervorrufen. Die Totenstarre ist eine fermentative Starre, steht jedoch unter einem gewissen Einflusse des Centralnervensystems, denn ein Muskel, dessen Nerv durchschnitten ist, erstarrt langsamer als ein normaler¹⁾. Hermann sieht die Totenstarre als eine ihrer Art nach mit der gewöhnlichen Muskelkontraktion identische, nur viel langsamer verlaufende letzte Zusammenziehung an. Wie bei jeder Muskelzusammenziehung wird auch bei der Starre Wärme gebildet. Auch die Lösung der Totenstarre ist kein Fäulnisprozess im gewöhnlichen Sinne, sondern eine Enzymwirkung. Während der Starre ändert sich die Reaktion des Muskels (siehe unten), während gleichzeitig ein oder zwei Eiweißstoffe die der Fibringerinnung analoge Myosingerinnung erfahren.

2. **Bakterien der Organe.** Schon bei Lebzeiten können in gewissen Organen bei scheinbar gesunden Menschen und Tieren Mikroben vorkommen (Nencki und Giacosa 1879, Zweifel 1882, R. Wurtz 1892); in Leichenorganen sind stets solche vorhanden. Die Leichenfäulnis beginnt zunächst im Darm, alsdann nach

¹⁾ v. Eiselsberg, Pflügers Arch. Bd. 24, 1881, p. 229. — v. Gendre, ibid. Bd. 35, 1885, p. 45. — Aust, ibid. Bd. 39, 1886, p. 241. — Bierfreund, ibid. Bd. 43, 1888, p. 195.

Malvoz¹⁾ im Respirationstractus, sowie endlich auch von der Haut aus. Als Organismen derselben bezeichnet dieser Autor Proteus- und Koliarten. Strassmann und Strecker haben als sogen. normale Leichenbakterien einen *Bacillus albus cadaveris* und *Bacillus citreus cadaveris* erklärt. Fr. Kuhn²⁾ fand unter K. B. Lehmann in faulenden Fleischgemischen nur *Proteus vulgaris* und *Proteus Zenkeri*. In der Leiche breiten sich nach Kuhn vom Darm aus zunächst *Bacillus aërogenes lactis* und *Bacillus coli commune* in den Organen aus, werden aber später von *Proteus* verdrängt. In einem Gemische von Zucker und Eiweiss verbraucht *Proteus vulgaris* zunächst allen Zucker und bildet daraus Säure. Ist deren Menge nicht zu gering, so stirbt der Pilz darin ab. Für die Reaktion der Organe sind diese Verhältnisse von Wichtigkeit.

3. **Reaktion der Organe.** Wie die Organe der Leichen auf Lackmus reagieren sollen, davon pflegt der junge Mediziner meist nichts zu wissen, obwohl dies von erheblicher Wichtigkeit ist. Nach Nencki und Marie Ekunina³⁾ verlieren Leber, Muskeln und Lunge kurz nach dem Tode die dem ganzen lebenden Körper (mit Ausnahme des Magens und Dickdarms) zukommende alkalische Reaktion und reagieren eine Zeit lang deutlich sauer; ja es kann unter Umständen fast der ganze Körper der Leiche sauer reagieren, ohne dass auch nur eine Spur von Säure vor dem Tode gereicht worden wäre. Man darf also durch saure Reaktion der Organe sich nicht verleiten lassen, eine Säurevergiftung anzunehmen. Ich komme im speziellen Teile bei den Säurevergiftungen auf diesen Punkt zurück. Dass diese normale Ansäuerung der Leichenorgane nicht lediglich von den Leichenbakterien bedingt wird, ist sicher. Die Muskeln enthalten nämlich nach F. Röhm⁴⁾ schon im frischen Zustande eine Substanz, welche auf Kurkumapapier sauer (auf Lackmus aber amphoter) reagiert. Bei der Totenstarre nimmt die saure Reaktion zu, auch falls Bakterien ausgeschlossen werden. Neben der bakteriellen Säurebildung aus Glykogen und Zucker geht also eine enzymatische nebenher. Die gebildeten Säuren sind hauptsächlich Milchsäure und Buttersäure⁵⁾. Joh. Petruschky⁶⁾ fand auf Milchserum als säurebildend z. B. Typhusbazillen, Emmerichs *Bacillus*, Tetrageus, den Friedländer'schen *Pneumoniobacillus*, den *Bacillus crassus sputigenus* und andere. Auf das Stadium der sauren Fäulnis, die man wohl richtiger als saure Gärung bezeichnet, folgt ein zweites, das der ammoniakalischen Fäulnis, welches mit Gestank verbunden ist, den man in Eiweisslösungen durch die beiden genannten Proteusarten auch in Reinkulturen erzeugen kann. Der Gestank beruht zum grossen Teile auf Schwefelammonium. Nebenbei entstehen Amine und kohlen-saures Ammoniak, und zwar letzteres relativ rasch aus Harnstoff und relativ langsam aus Eiweiss-substanzen.

4. **Bildung von Leichengiften.** Ehe der Stickstoff der komplizierten Eiweiss-substanzen und einiger anderer organischer Stickstoffverbindungen des Menschen- und Tierkörpers bis zu Harnstoff zerfällt, durchläuft er, wenn nicht in allen, so doch in sehr vielen Leichen eine Reihe von Stadien, welche früher ganz unbekannt waren, durch L. Brieger und andere Forscher jetzt jedoch chemisch genau verfolgt worden sind. Diese Zwischenprodukte, welche zum Teil Alkaloidcharakter und giftige Eigenschaften haben und daher für die gerichtliche Chemie von allergrösster Bedeutung sind, nennen wir Leichengifte, Leichenalkaloide, Fäulnisbasen, Ptomatine oder Ptomaine. Wir werden auf dieselben in einem besonderen Abschnitt im speziellen Teile dieses Buches einzugehen Veranlassung haben. Hier sei nur im voraus bemerkt, dass sie in vielen Fällen zu der irrtümlichen Annahme einer Alkaloidvergiftung (durch Delphinin, Coniin etc.) geführt haben. Später schwinden die Leichenalkaloide wieder, und wir finden die Hauptmenge des Stickstoffs der Organe in Form von Leucin und Tyrosin vor. Diese beiden Amidosäuren bilden charakteristische Krystalle, welche man fast auf jedem Schnitt aus den Organen fauler Leichen nachweisen kann. In Fig. 16 sind beide

¹⁾ Ann. d'hyg. 1899, Nr. 4. Vergl. auch Sergi Trombetta, Bakt. Cbl. Bd. 10, 1891, p. 664 und E. Klein, *ibid.* Bd. 25, 1899, p. 278 u. 737.

²⁾ Arch. f. Hyg. Bd. 13, 1891, p. 40.

³⁾ Journ. f. prakt. Chem. Bd. 21, 1880, p. 478.

⁴⁾ Pflügers Arch. Bd. 50, 1891, p. 84 und Bd. 55, 1894, p. 589.

⁵⁾ Ueber Bildung von Buttersäure in der Leber siehe Präbram, Wiener Akad. Sitz.-Ber. Bd. 78, 1878, II. Abt., Okt.

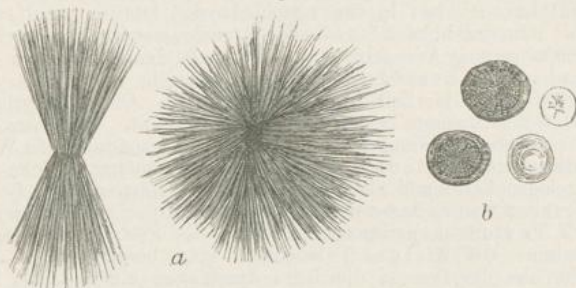
⁶⁾ Chem. Cbl. 1890, Bd. 1, p. 433.

dargestellt. Ueber das Vorkommen des Tyrosins bei der Phosphorvergiftung wird im speziellen Teile die Rede sein. Giftwirkungen besitzt weder das Leucin noch das Tyrosin.

5. **Umwandlung des Schwefels.** Während der Stickstoff der Leiche langsam bis zu Ammoniak zerfällt, geht der Schwefel der Eiweissstoffe in flüchtige Schwefelverbindungen über, d. h. namentlich in Schwefelwasserstoff und Schwefelammonium. Bei intensiver Fäulnis unter Luftabschluss kann auch der Schwefel der Sulfate zu Schwefelwasserstoff reduziert werden. Unter der Einwirkung dieses Gases werden die eisenhaltigen Zersetzungsprodukte des Blutes schwarzgrün gefärbt, während auf normales Blut Schwefelammonium bekanntlich nur reduzierende Wirkung ausübt (Bildung von sauerstoffreichem Hämoglobin). Da die Schwefelwasserstoffbildung bei normalen Leichen im Abdomen anfängt, so färben sich die Bauchorgane und Bauchdecken zuerst grünlich; bestand dagegen in vita z. B. ein Pyopneumothorax, so fängt die Grünfärbung am Thorax an.

6. **Faktoren, welche den Eintritt der Leichenzerersetzung gewöhnlich modifizieren.** Bei abgekehrten Individuen und bei Greisen treten alle Zersetzungserscheinungen langsamer auf als bei vollsaftigen, fetten, an akuten Krankheiten oder an Wassersucht gestorbenen Personen. Trockene bewegte Luft wirkt hindernd, feuchte unbewegte Luft begünstigend auf die Fäulnis. Dass Wärme sie begünstigt, ist selbstverständlich. Dass einzelne Gifte auf die Fäulnis von Einfluss sein können, wurde schon oben bemerkt. Falls die Leiche begraben wird, so kommt es auf die Art der Bekleidung, die Natur des Sarges, die Tiefe des

Fig. 16.



Krystalle von Tyrosin in Nadeln (a) und von Leucin in Kugeln (b) nach F. Voit.

Grabes etc. an, wie schnell die chemische Umwandlung weiterschreitet. Feste Wollbekleidung, wie z. B. der volle Anzug eines Soldaten mit Mantel, verzögert die Zersetzung; denselben Einfluss haben hermetisch schliessende Särge, namentlich metallene. Der Einfluss des Erdbodens auf die Zersetzung der Leiche kann ein verschiedenartiger sein. Mit Fr. Goppelsroeder¹⁾ unterscheiden wir dabei zwei Arten der Zersetzung, nämlich die — stinkende — Fäulnis und die — nicht stinkende — Verwesung. Verwesung tritt nach ihm da ein, wo der Boden reichliche Mengen von sich stets erneuerndem Sauerstoff enthält, so dass die Zersetzung eine oxydative ist und zur Bildung von Wasser, Kohlensäure, Nitraten, Sulfaten und Phosphaten führt. Dies ist nur in trockenem, luftdurchlässigem Boden, namentlich in sogen. Geröllboden, möglich. In zweiter Linie kommt auch Sandboden in Betracht. Nach Pettenkofer enthält trockener Boden im Durchschnitt ein Drittel seines Volumens an Luft. Diese Bodenluft ist, wie die atmosphärische, in steter Bewegung. Die Fäulnis erfordert nach Goppelsroeder die Anwesenheit von viel Feuchtigkeit, bedarf des Sauerstoffs der Luft aber nicht, da die hier in Betracht kommenden Mikroorganismen anaërob sind. Die dabei gebildeten Produkte sind nach unserem Autor Stickstoff, Ammoniak, viele Kohlenwasserstoffe, Kohlensäure, Schwefelwasserstoff, Trimethylamin, Taurylsäure, Damalursäure, Buttersäure, Propionsäure, Baldriansäure. Bettet man eine Leiche in Lehm- oder Thonboden, der bekanntlich völlig undurchlässig ist, so geht überhaupt keine rechte Umwandlung

¹⁾ Ueber Feuerbestattung. Mülhausen 1890, p. 10.

mit ihr vor, da weder Wasser noch Luft zutreten kann. Als der belgische Chemiker Louis Creteur im März und April 1871 auf Befehl der Regierung die Massengräber bei Sedan zum Zweck einer nachträglichen Desinfektion öffnete, fand er die Leichen der Gefallenen bald in Kalk-, bald in Kies-, bald in Geröll-, Sand-, Schiefer-, Mergel- und Lehmboden. Bei den in Geröllboden liegenden Leichen war die Verwesung schon weit fortgeschritten, während bei Lehmboden die Leichen stets noch auffallend konserviert, ja oft die Gesichtszüge noch kenntlich waren.

7. Adipocirebildung. Bei Leichen, welche in ununterbrochen nassem Boden oder durch Gewichte beschwert am Boden stehender oder fließender Gewässer liegen, kommt Umwandlung in eine merkwürdige Substanz vor, welche man Adipocire oder Leichenwachs nennt, dessen Entstehung physiologisch-chemisch sehr interessant ist. Die ersten Nachrichten über dieses Leichenprodukt gab 1661 Boyle; genauere verdanken wir Fourcroy und Thouret, welche dasselbe 1786 beim Umgraben eines Kirchhofs in Paris an sehr vielen Leichen der „Gemeingräber“ wahrzunehmen Gelegenheit hatten. Bei der Eröffnung eines solchen, seit 15 Jahren gefüllten und verschlossen gehaltenen Gemeingrabes fand man die Särge in ihrer Form und Festigkeit erhalten; auf dem Bodenbrette jedes Sarges lag eine weissgraue, abgeplattete, die Knochen einhüllende Masse, welche wie weisser Käse aussah und sich fettig anfühlte und daher von adeps (Fett) und cera (Wachs) den Namen Adipocire erhielt. Von Häuten, Muskeln, Sehnen, Gefässen und Nerven war meist keine Spur mehr übrig. Das Lumen der Bauchhöhle fehlte vollkommen. Magen, Darmkanal, Blase, Leber, Milz, Nieren, ja selbst die schwer faulende Gebärmutter waren oft spurlos in den formlosen Leichenwachsklumpen übergegangen. Auch das Gehirn war in toto umgewandelt. Solche Leichenwachsbildung hat man, seit sie einmal bekannt ist, in den verschiedensten Ländern und zwar meist in Lehmboden bei dauernd hohem Stande des Grundwassers wahrnehmen können, ja es ist vorgekommen, dass Adipocire statt Spermacet den Apothekern zum Ankauf angeboten wurde. Nach Ernst Ludwig¹⁾ wird dasselbe in Schlesien als schweiss-treibendes Mittel seit alter Zeit innerlich benutzt(!). Ob es in grösseren Dosen irgend welche Giftwirkungen besitzt, ist nicht bekannt. Besonders schnell geht der Prozess der Adipocirebildung bei Leichen, welche ganz im tiefen Wasser liegen, vor sich. So beschrieb Ermann²⁾ die Leiche eines Bauern, welche fast 2 Jahre in der Elbe gelegen hatte und dabei überall an der Körperoberfläche in Leichenwachs übergegangen war, so dass von einem starken Adipocirepanzer geredet werden konnte. Nach Taylors Experimenten beginnt die Fettwachsbildung frühestens nach 2 Monaten. Ed. Zillner³⁾ beschrieb eine besonders gut konservierte Adipocireleiche aus der Donau, die beim Anschlagen einen hellen Klang giebt. Die genauere Untersuchung Zillners hat über die Fettwachsbildung folgendes ergeben: Während des Liegens der Leiche im Wasser resp. im feuchten Boden findet nicht etwa eine Fettbildung aus Eiweiss, sondern nur eine Zersetzung von Neutralfett und ein Fetttransport in Organe, welche von vornherein vielleicht ganz fettfrei waren, statt. Dieser Fetttransport ist auch ohne Adipocirebildung häufig. Bei der Fettzersetzung wird das Neutralfett zunächst ranzig, d. h. unter Wasseraufnahme in Glycerin und Fettsäuren gespalten. Von den freigewordenen Säuren (Stearinsäure, Palmitinsäure und Oelsäure) geht die Oelsäure, welche bekanntlich eine ungesättigte Säure ist, unter Sauerstoffaufnahme in gesättigte Verbindungen über. So kommt es, dass in altem Leichenwachs die Oelsäure ganz fehlen kann. Nach anderen Autoren, wie Lehmann, Kratter, Slavik, kann auch aus dem Eiweiss der Organe noch weiteres Fett werden, welches in gleicher Weise umgewandelt wird⁴⁾. Die gebildeten Fettsäuren gehen bei dauernder Berührung mit kalkhaltigem und magnesiahaltigem Wasser in Kalk- und Magnesiaseifen über, zum Teil bleiben sie frei und bilden schöne Krystalle. Auch der Blutfarbstoff geht allmählich in krystallinische Zeretzungsprodukte über. Es giebt Autoren, welche die Adipocirebildung von spezifischen Bakterien abhängig sein lassen; jedoch ist ein schlagender Beweis dafür

¹⁾ Realencyklopädie d. Pharm. Bd. 1, 1886, p. 134.

²⁾ Vj. ger. M. Bd. 40, 1884, p. 29.

³⁾ Studien über Verwesungsvorgänge (mit Abbildungen). Vj. ger. M. (N. F.) Bd. 42, 1885, p. 1.

⁴⁾ K. B. Lehmann, Sitz.-Ber. d. Würzburger physik.-med. Ges. vom 17. Dez. 1887. — Kratter, Eulenburgs Realenc., Ergänz.-Bd. 1891—92. — Slavik, W. m. W. 1901, Nr. 38, p. 1782.

bis jetzt noch nicht beigebracht worden. Ob irgend welche Gifte auf die Adipocirebildung Einfluss haben, ist unbekannt. Dieselbe geht sowohl bei Menschen- als bei Tierleichen vor sich. Nach Zillner bestehen die unbedingt nötigen Vorbedingungen der Adipocirebildung in ausgiebiger Durchfeuchtung und Geschütztsein vor Schmarotzern, wie Larven und Nematoden. Bei der Bildung nimmt der genannte Autor folgende zeitlich getrennten 5 Stadien an: I. Wanderung der wässerigen Körperbestandteile, Blutimbibition und Transsudation; 1.—4. Woche. II. Hinfälligkeit der Oberhautgebilde, dann auch des Coriums und infolge dessen Ausblutung; 1.—2. Monat. III. Zerfall der Muskel- und Drüsenparenchyme und der organischen Knochengrundsubstanz; mechanische Entfernung der Zerfallsprodukte; 3.—12. Monat. IV. Wanderung der Neutralfette; 4.—6. Monat. V. Zersetzung der Neutralfette, mechanische Entfernung der flüssigen Zerfallsprodukte, d. h. der Oelsäure und des Glycerins; Krystallisation der freien Fettsäuren, zum Teil auch Verseifung derselben; Umwandlung des Blutfarbstoffes in krystallinische Pigmente; 4.—12. Monat. — Künstliche Bildung von Leichenwachs ist z. B. Lehmann und C. Stubenrath gelungen. Gewisse Bakterien wirkten dabei mit.

Im Anschluss an die Adipocirebildung in der Leiche sei kurz ein chemisch damit verwandter Prozess am Lebenden, die sogen. Fettgewebsnekrose, besprochen, welche im Anschluss an Pankreaserkrankungen vorkommt und insofern toxikologisches Interesse hat, als sie bei chronischem Alkoholismus nicht selten ist. Die mikroskopische Untersuchung ergibt wie beim Leichenwachs sehr feine Nadeln von Fettsäuren und fettsaurem Kalk. Man nimmt an, dass das ins Fettgewebe ausgetretene Steapsin des Pankreas die Zerlegung der Glyceride der Fettsäuren bewirkt. Eine Aufzählung von mehr als 100 Fällen lieferte A. Gessner¹⁾. Betreffs experimenteller Erzeugung dieses Zustandes sei auf A. Katz und F. Winkler²⁾ verwiesen. Unter den Symptomen verdient Ileus Erwähnung.

8. Mit der Fettwachsbildung darf eine andere eigentümliche Umwandlung nicht verwechselt werden, die sogen. **Mumifikation** der Leichen, obwohl Uebergänge zwischen beiden vorhanden sind. Man versteht darunter im Sinne der gerichtlichen Medizin nicht etwa die Einbalsamierung, sondern die ohne menschliche Absicht und ohne besondere konservierende Behandlung eintretende vollständige Austrocknung von Leichen, wobei dieselben ihre Form unverändert behalten, während die Farbe ins Rostbraune übergeht. Die Haut eines solchen Körpers ist trocken, pergamentartig, straff am Knochen anliegend; der Geruch ist käseartig; die inneren Organe sind in schwarzbraune Klumpen umgewandelt. Betreffs mikroskopischer und chemischer Analysen sei auf Toussaint³⁾ verwiesen. Dass die Körper der in der Wüste gestorbenen oder in trockenen heißen Grabgewölben (Aegypten, Süditalien) beigesetzten Menschen mumifizieren, ist nicht wunderbar; auffällig jedoch ist es, dass derselbe Prozess auch in unseren Klimaten, z. B. bei in Bleikellern oder Bleisärgen Begrabenen, bei denen sicher keine Vergiftung vorlag, vorgekommen ist und noch vorkommt. Auch in Grabgewölben aus Kalkstein kommt nicht nur in heißen trockenen Ländern, sondern auch in Nordeuropa Mumifikation vor. So hat z. B. die Kirche zu Luggenhusen in Estland aus Kalkstein gebaute Grabkapellen, in welchen seit mehreren hundert Jahren die Leichen beigesetzt werden. Bei einer im Jahre 1897 von J. Jung vorgenommenen Inspektion dieser Leichen fanden sich zwar einige der Särge auseinandergefallen, aber „die dabei herausgefallenen Leichen, welche ausgestreckt am Boden lagen, waren so gut erhalten, dass man sie sehr gut noch hätte erkennen können, wenn sie einem von früher her bekannt gewesen wären. Die Weichteile waren alle ausgetrocknet und fühlten sich wie hartes trockenes Leder an. In einem unversehrten Sarge ruhte eine Frau mit weissem schmalen Gesichte in einer weissen Haube, deren Züge so deutlich waren, als wäre sie erst vor kurzem eingeschlummert.“ Auch die in der Nikolaikirche zu Reval begrabenen Leichen sollen in ähnlicher Weise sich erhalten und mumifizieren. Leichen, welche zum Zweck der Konservierung nach der Wickersheimerschen Methode mit sehr bedeutenden Mengen arsenikhaltiger Salzgemische ausgespritzt werden, halten sich nicht selten sehr lange recht gut. Daraus darf aber nicht ohne weiteres geschlossen werden, dass dies bei Leichen von Arsenikvergifteten ebenfalls der

¹⁾ D. Z. f. Chir. Bd. 54, 1899, p. 65.

²⁾ Arch. d. Verdauungskrrkh. Bd. 4, 1900, Heft 3.

³⁾ Die Mumifikation der Leichen. Berlin 1857. Ferner in Vj. ger. M. (N. F.) Bd. 11, 1857, p. 203.

Fall ist. Zaaijer¹⁾ in Leyden hat nämlich unter Zustimmung von E. R. v. Hofmann²⁾ nachgewiesen, dass die Fäulnis der an Arsenikvergiftung Gestorbenen im Grabe im allgemeinen ebenso verläuft wie bei anderen Leichen. Wenn er jedoch sich zu der Ansicht bekennt, dass die Mumifikation eher verhindert als begünstigt werde, so kann ich ihm darin ebensowenig beistimmen als Liman³⁾ dies gethan hat. Das Unwirksambleiben des Arsens in den Leichen Vergifteter erklärt sich erstens aus der doch meist relativ geringen Menge, zweitens aus der Umwandlung in unlösliche Verbindungen. Wir werden über diesen zweiten Punkt im speziellen Teile dieses Buches noch zu reden haben.

III. Allgemeines über Blut.

Genauer als die gerichtliche Medizin es nötig hat, muss die Toxikologie die Veränderungen des Blutes nach dem Tode resp. nach der Entnahme aus dem Körper und die durch Gifte bedingten Abänderungen dieses Verhaltens studieren. Vergl. auch das S. 59—63 bereits Gesagte.

1. **Blutgerinnung.** Das Blut der meisten Leichen, gleichgültig ob eine Vergiftung stattgefunden hat oder nicht, ist teilweise geronnen, und der nicht geronnene Teil gerinnt, wenn man ihn der Leiche entnimmt und an der Luft offen stehen lässt. Abweichungen von dieser Regel sind aber nicht selten, indem manchmal das Blut abnorm grosse und feste Gerinnsel zeigt, manchmal aber auch umgekehrt die Gerinnungsfähigkeit des Blutes selbst an der Luft herabgesetzt ist, auch ohne dass eine Vergiftung stattgefunden hat. Die Farbe der Fibringerinnsel ist, falls der Tod langsam eingetreten ist, in den grossen Gefässen und im Herzen nicht schwarzrot, sondern glasischweiss (Speckhautgerinnsel).

Ueber die Entstehung des Fibrins ist in den letzten 12 Jahren heftig gestritten worden, indem namentlich Wooldridge⁴⁾ sowie Kossels Schüler Leon Lilienfeld⁵⁾ die bis dahin gültigen Lehren von Alex. Schmidt⁶⁾ und seinen Schülern⁷⁾ angriff und zum Teil widerlegte. Wir können hier nur folgende

¹⁾ De Zoestand der lijken na arsenicum-vergiftiging. Amsterdam 1885. Ferner in Vj. ger. M. (N. F.) Bd. 44, 1885, p. 249.

²⁾ W. m. W. 1886, Nr. 10—12.

³⁾ Verhdl. der 59. Vers. d. Naturf. u. Aerzte zu Berlin, Sektion f. ger. Med.

⁴⁾ L. C. Wooldridge, Arch. f. An. u. Phys. Jg. 1883, p. 389; Transact. of the path. soc. Vol. 39, 1889, p. 421; Die Gerinnung des Blutes. Leipzig 1891 (nach W.s Tode hrsg. von v. Frey). — Vergl. auch Schm. Jb. Bd. 238, 1893, p. 193.

⁵⁾ Z. phys. Chem. Bd. 18, 1893, p. 473 und Bd. 20, 1894, p. 89. Vergl. auch Pekelharing, Inn. Cbl. 1893, p. 461. — R. Griessbach, Pflügers Arch. Bd. 40, 1891, p. 473 und Med. Cbl. 1892, p. 497. — A. Fick, Pflügers Arch. Bd. 45, 1889, p. 293. — Bonnet, Ueber das Fibrinferment. Würzburg 1889. — A. Kossel, B. kl. W. 1893, Nr. 21. — M. Arthus, Arch. de phys. [5] 8, 1896, p. 47.

⁶⁾ Alex. Schmidt, Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen in den eiweissartigen tierischen Flüssigkeiten. Dorpat 1876. — Derselbe, Zur Blutlehre. Leipzig 1892. — Derselbe, Weitere Beiträge zur Blutlehre (nach Sch.s Tode hrsg. von Dehio). Wiesbaden 1895.

⁷⁾ W. Demme, Ueber einen neuen eiweissliefernden Bestandteil des Protoplasma. Diss. Dorpat, 1890. — A. Knüpffer, Ueber den unlöslichen Grundstoff der Lymphdrüsen- und Leberzellen. Diss. Dorpat, 1891. — E. v. Rennenkampff, Ueber die infolge intravasculärer Injektion von Cytoglobin eintretenden Blutveränderungen. Diss. Dorpat, 1891. — P. Kollmann, Ueber den Ursprung der faserstoffgebenden Substanzen des Blutes. Diss. Dorpat, 1891. — Sigm. Kröger, Ein Beitrag zur Physiol. des Blutes. Diss. Dorpat, 1892. — Hugo Berg, Ueber

die Toxikologie angehende Thatsachen notieren. Auf die Gerinnung auch des normalen lebenden Blutes ist die Adhäsion von grösstem Einfluss. Vermehrung derselben begünstigt die Gerinnung und lässt sie selbst im lebenden Körper zu stande kommen; Verminderung oder Aufhebung derselben lässt das Blut, wie G. Freund¹⁾ fand, auch extra corpus ungeronnen bleiben. Die Gerinnung wird ferner gehindert durch Blutegelferment, Pepton, Albumosen, Histon, oxalsaure Salze, citronensaure Salze²⁾ und durch Fluornatrium. Die letztgenannten drei Substanzen wirken durch Beschlagnahme der Kalksalze, welche unter normalen Verhältnissen die Fibringerinnung mit einleiten und in das Fibringerinnsel übergehen. Bei Hämophilie, bei Ersticken und bei an Cyankalium Gestorbenen kann die Fibringerinnung schwach entwickelt sein. Die Fibringerinnung wird begünstigt durch Kalksalze, Leukonuklein, Nukleinsäure, durch vermehrten Zerfall weisser und roter Blutkörperchen sowie durch Säuren und saure Salze, endlich indirekt auch durch Abrin und Ricin. Wie weit bei allen diesen Prozessen das Thrombin, d. h. das von Alex. Schmidt aufgestellte und auch z. B. von G. Corin³⁾ angenommene Fibrinferment überhaupt notwendig ist, ist nach einigen Autoren unentschieden.

Auf das Stadium der Gerinnung des Leichenblutes folgt ein weiteres, in welchem nach Ed. Falk⁴⁾ das Fibrin durch Fäulnis in ein lösliches Globulin verwandelt wird.

2. Blutverteilung. Bekanntlich findet man bei der Sektion in den Arterien nur äusserst wenig Blut, woher die Alten glaubten, die Arterien seien mit Luft (Pneuma) gefüllt. Nach Falk ist diese postmortale Leere die Folge agonaler oder postmortaler sich dem gewöhnlichen Gefässstonus hinzugesellender Erregungen des vasomotorischen Nervenapparates, bei welchen wohl Sauerstoffmangel die Hauptrolle spielt. Je leerer nach dem Tode die Arterien werden, desto mehr füllen sich die Venen, namentlich die der abhängigen Körperteile. Die Ansammlung des Blutes in letzteren nennt man Hypostasen, d. h. Blutsenkungen. Solche Senkungen kommen natürlich sowohl in der Haut als in den inneren Organen in den abhängigen Venen vor. Die äusseren Hypostasen, d. h. die Blutsenkungen in den Hautvenen, nennen wir, wie schon S. 87 besprochen wurde, Totenflecke. Das in ihnen enthaltene Blut ist fast sauerstofffrei und daher tief dunkelblau. Es enthält natürlich zunächst noch intakte Blutkörperchen, d. h. Phlebin. Ueber abnormes Verhalten der Totenflecke wird unten bei Besprechung der äusseren Besichtigung noch geredet werden. Ekchymosen, d. h. Blutaustritte aus den Gefässen kommen bei Krankheiten und bei Vergiftungen (namentlich bei solchen durch Phosphor) sowohl in inneren als äusseren Organen schon bei Lebzeiten zu stande. Blutimbibitionen, d. h. Austritte des Blutes aus den Gefässen, nach dem Tode bedeuten Fäulnis. Solche Austritte kommen zunächst in den Leichenflecken und in den Darmwandungen durch Diffusion

das Verhalten der weissen Blutkörperchen bei der Gerinnung. Diss. Dorpat, 1893. — R. v. Wistinghausen, Ueber einige die Faserstoffgerinnung befördernde Substanzen. Diss. Dorpat, 1894. — 13 ältere Dissertationen der Dorpater Schule über die Blutgerinnung siehe bei G. Bunge, Lehrb. d. phys. u. path. Chem. vierte Aufl. (Leipzig 1898), p. 223. — Fr. Krüger, St. Petersburg. med. W. 1893, Nr. 39.

¹⁾ Wiener med. Jb. 1889, p. 359.

²⁾ Ed. v. Vietinghoff-Scheel, Arch. int. de Pharm. Bd. 8, 1901, p. 225 und Bd. 10, 1902, Sep.-Abd.

³⁾ Vj. ger. M. (S. F.) Bd. 5, 1893, p. 234; internat. klin. Rundschau 1895, Nr. 48.

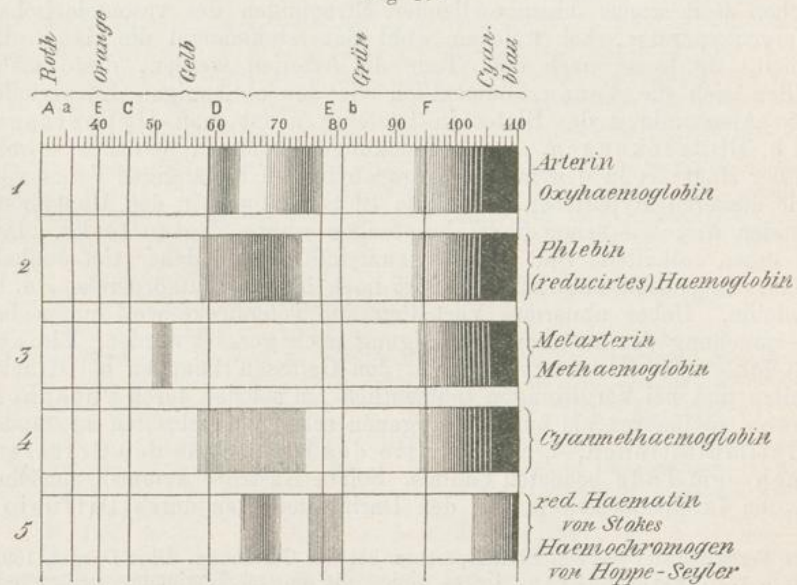
⁴⁾ Ibid. (2. F.) Bd. 52, 1890, p. 215.

zu stande und haben zur Voraussetzung eine kadaveröse Hämolyse, d. h. eine Auflösung der roten Blutkörperchen durch Fäulnis.

3. Umwandlungs- und Zersetzungsprodukte des Blutfarbstoffes kommen bei Vergiftungen sowohl intra vitam als post mortem vor und bedürfen, besonders da bei den meisten Lesern dieses Buches physiologisch-chemische Kenntnisse kaum vorausgesetzt werden dürfen, einer Besprechung. Betreffs der sehr zahlreichen Litteratur dieses Abschnittes sei für alle nachstehenden Stoffe auch auf H. U. Kobert¹⁾ verwiesen.

a) Nach Hoppe-Seylers Nomenklatur, die aber keinen Anklang gefunden hat, bestehen die intakten roten Blutkörperchen, wenn sie ganz sauerstofffrei sind, aus **Phlebin**, wenn sie aber mit Sauerstoff gesättigt sind, aus **Arterin**. Bei der kadaverösen Hämolyse sowie intra vitam unter der Einwirkung hämolytischer Gifte, wie z. B. des Arsenwasserstoffs, der Saponinsubstanzen, der gallensauren Salze etc., endlich auch bei der Obduktion unter Einwirkung von Wasser, namentlich von destilliertem, zerfällt das Phlebin in **Hämoglobin (Hb)** und Stroma und das Arterin in **Oxyhämoglobin (O₂Hb)** und Stroma. Da in klinischen und toxikologischen Büchern oft der Kürze halber Hb und O₂Hb zusammengenommen als Hämoglobin bezeichnet werden, so thut man gut, da, wo man nur das wirkliche Hb meint, es als reduziertes Hämoglobin zu bezeichnen. Welche Gründe dafür beigebracht werden können, die Nomenklatur von Hoppe-Seyler für nicht ganz unberechtigt anzusehen, möge bei H. U. Kobert eingesehen werden. Spektroskopisch verhält sich Arterin wie O₂Hb und Phlebin wie Hb. Vergl. Fig. 17, 1 u. 2 und Fig. 34, 1 u. 3. Bei

Fig. 17.

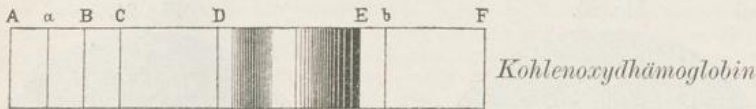


reichlichem Zusatz von dest. Wasser oder hämolytischen Giften geht Phlebin sehr leicht in Hämoglobin und Arterin in Oxyhämoglobin über; bei Zusatz von nur sehr wenig Wasser scheinen Arterin und Phlebin sich unter Umständen ohne Zersetzung zu lösen. Von Giften verbinden sich Kohlenoxyd und Blausäure mit dem Blut-

¹⁾ Das Wirbeltierblut in mikrokristallographischer Hinsicht. Mit 26 Abb. Stuttgart 1901.

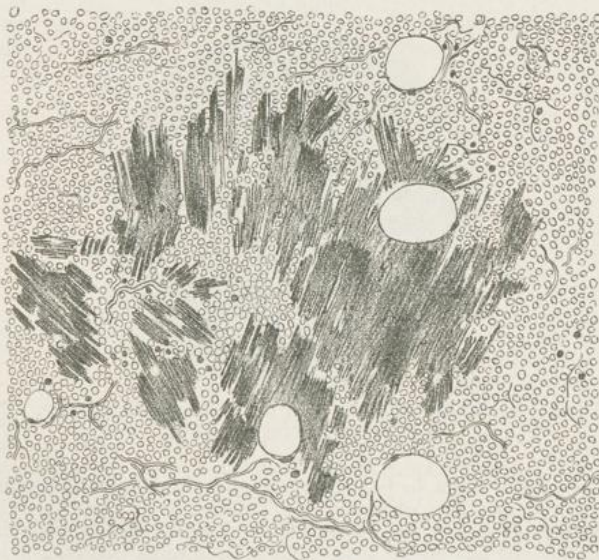
farbstoff zu mit eigenartigen Spektren versehenen Verbindungen. Die Verbindung der Blausäure und des Cyangases mit Phlebin bezw. Hämoglobin hiess früher **Cyanmethämoglobin** (Fig. 17, 4); jetzt nennt man sie **Cyanhämoglobin**. Sie wird weiter unten beim Methämoglobin nochmals besprochen werden. Die Verbindung des Kohlenoxydes mit Phlebin bezw. Hämoglobin, deren Spektrum bei gleicher Konzentration in Fig. 18 dargestellt ist, heisst **Kohlenoxydhämoglobin**. Auch über

Fig. 18.



diese Substanz wird im speziellen Teile noch geredet werden. Zusatz von reduzierenden Mitteln, z. B. von Schwefelammon, wandelt Arterin bezw. Oxyhämoglobin in Phlebin bezw. Hämoglobin um. Die Umwandlung von Cyanhämoglobin durch Reduktionsmittel in Hämoglobin erfolgt bei Anwesenheit überschüssiger Blausäure nur sehr langsam und schwer und die von Kohlenoxydhämoglobin gar nicht. Beim Einlegen von Organstückchen in Alkohol zum Zweck der Härtung bleiben normale Blutkörperchen ganz frischer Leichen unverändert. Falls aber bereits Fäulnis eingetreten ist, oder falls hämolytische Gifte auf die Blutkörperchen eingewirkt haben, schiessen im Alkohol krystallartige Gebilde an, die theils als Arterinkrystalle, theils Oxyhämoglobinkrystalle, theils auch als **Parhämoglobinkrystalle**, theils endlich als Pseudomorphosen bezeichnet worden sind. Die Kenntnis dieser Gebilde ist für den Toxikologen unbedingt nötig, denn er begegnet denselben in Schnitten z. B. in der Niere und in der Leber sehr häufig. Fig. 19, welche von Thoma

Fig. 19.



Menschliches Parhämoglobin aus einem retroperitonealen von der Nebenniere ausgehenden Blutergusse. Schwache Vergrößerung.

entlehnt ist, zeigt solche aus einem retroperitonealen Blutergusse aus der wohl nicht ganz frischen Leiche eines nicht an Gift gestorbenen Menschen und Fig. 20—22 solche aus Organen einer mit Canadin vergifteten, aber ganz frisch seziierten

Katze. Will man die Bildung solcher Krystalle vermeiden, so muss man die aus dem Organ herausgeschnittenen Stückchen, ohne dass sie mit Wasser in Berührung gekommen sind, für einige Stunden in 3—4%ige Formalinkochsalzlösung¹⁾ und erst dann in Alkohol einlegen. Das Blut des Hundes neigt ganz besonders zur Krystallbildung, gleichgültig wodurch die Auflösung der Blutkörperchen erfolgt sein mag. Dass die Krystallformen des Hämoglobins bezw. Oxyhämoglobins beim Hamster, Meerschweinchen, Eichhörnchen eigenartige sind, sei hier nur kurz erwähnt. Falls

Fig. 20.



Schnitt durch die Leber einer mit Canadin vergifteten Katze, halbschematisch. In dem Gefässe Parhämoglobin.

Fig. 21.



Schnitt durch die Niere einer mit Canadin vergifteten Katze, halbschematisch. In den Gefässen Parhämoglobin.

Fig. 22.



Ein mit Alkohol gehärteter Blutropfen derselben Canadinkatze. Bündel von Parhämoglobinkrystallen.

beim Menschen intra vitam in beliebigen Organen Blutungen stattgefunden haben und der Mensch weiter lebt, können sich allmählich zwar auch Krystalle an diesen Stellen entwickeln (Fig. 23), aber diese bestehen weder aus Hämoglobin noch Parhämoglobin, sondern aus einem tiefgehenden eisenfreien Spaltungsprodukte, dem sogen. Hämatoidin, welches unten noch besprochen werden wird. Anschliessend wirklicher Krystalle aus Arterin, Hämoglobin oder Parhämoglobin intra vitam kommt beim Menschen nicht vor. Falls wir

¹⁾ Man verdünnt das käufliche Formaldehydum solutum auf das Zehnfache seines Volumens mittels 1,0—0,8%iger Kochsalzlösung.

solche in mikroskopischen Präparaten finden, sind sie stets als Artefakte anzusprechen; sie würden bei Formalinhärtung nicht entstanden sein.

b) Unter **Methämoglobin** (MetHb) verstehen wir eine feste Verbindung von Hb und O₂ genau in dem Verhältnis wie im O₂Hb, nur mit dem Unterschiede, dass die Bindung des O₂ im O₂Hb eine so lockere ist, dass die lebenden Gewebe dieselbe zu zersetzen vermögen, während im MetHb die Bindung so fest ist, dass der Organismus dieselbe nicht ohne weiteres zu zerlegen vermag. Infolgedessen stirbt ein Mensch bei ausgedehnter MetHb-Bildung an Erstickung. Genau genommen giebt es zwei Modifikationen des MetHb. Die unter der Einwirkung der Wasserverdunstung und Eintrocknung in jedem Blutfleck zu stande kommende sowie die im Organismus unter Einwirkung von Säuren, von chloresurem Kalium, von Kairin, von Pyrogallol, von Lorchelgift und vielen anderen Giften vor sich gehende Bildung liefert saures MetHb, welches auch neutrales MetHb oder MetHb schlechthin genannt wird. Es hat eine sepiabraune Farbe und das in Fig. 17, 3 dargestellte Spektrum. Es kann sich sowohl in intakten roten Blutkörperchen wie ausserhalb derselben, d. h. nach eingetretener Hämolyse, bilden. Die andere Modifikation heisst alkalisches MetHb, sieht nicht sepia Braun, sondern schön rot aus und besitzt auch nicht den für das saure MetHb so sehr charakteristischen Absorptionsstreifen im Rot, sondern das in Fig. 34, 4 dargestellte Spektrum (siehe S. 105). Auch toxikologisch haben die beiden Modifikationen ganz verschiedene Bedeutung, da der Organismus das alkalische MetHb beim Durchgang durch die Leber ohne Schwierigkeit zu Hb reduziert und somit für den Respirationakt wieder gebrauchsfähig macht. Unser therapeutisches Bestreben muss daher dahin gerichtet sein, das gewöhnliche, d. h. das saure MetHb in alkalisches umzuwandeln. Irgend welche Giftwirkungen hat weder die Einspritzung von alkalischem noch auch die von saurem MetHb. Bei Einwirkung methämoglobinbildender Gifte aufs Blut im Organismus von Hunden tritt nach A. D. Dennig¹⁾ der Tod ein, sobald 66% des vorhandenen Blutfarbstoffes in MetHb umgewandelt worden sind. Eine weitere Umwandlung einiger der übrigen 34% kann dann allenfalls bei Ueberschuss von Gift gleich nach dem Tode noch eintreten. Beim Kaninchen und bei Pflanzenfressern überhaupt kommt Bildung von saurem MetHb *intra vitam* wohl kaum je zu stande. Der Mensch verhält sich in dieser Beziehung wie der Hund. Hier, wo wir von der Sektion reden, ist wichtig zu erwähnen, dass in der Leiche eines an Methämoglobinbildung gestorbenen Menschen die Gesamtmenge des MetHb wieder verschwinden kann, falls die Leiche nicht sehr bald nach dem Tode zur Obduktion gelangt. Die beiden diese Umwandlung bedingenden Faktoren sind erstens reduzierende Bakterien, welche nach Verbrauch des zunächst noch im Blute vorhandenen OH²⁾ den festgebundenen Sauerstoff des MetHb zu lockern und an sich zu reissen im stande sind, und zweitens die S. 88 erwähnten alkalischen Fäulnisprodukte, welche Uebergang in alkalisches MetHb herbeiführen und dadurch die Sauerstoffabspaltung erleichtern. Aus dem negativen Ausfall der Obduktion ist man daher nicht berechtigt den Schluss zu ziehen, dass auch *intra vitam* kein MetHb vorhanden gewesen sei. In scheinbarem Gegensatz zu der Thatsache, dass Bakterien MetHb in Hb verwandeln können, steht die von M. J. F. Lipowsky³⁾ gefundene, dass durch Reinkulturen gewisser anderer Bakterien O₂Hb in MetHb umgewandelt werden kann. Im ersten Falle handelt es sich eben um reduzierende, im zweiten Falle um oxydierende und um säurebildende Mikroben. Als Gifte, welche ohne alkalisch zu reagieren die braune Farbe des sauren MetHb ins Rote verändern, wenigstens falls man sie im Reagenzglas mit 1%iger MetHb-Lösung mischt, nenne ich⁴⁾ Blausäure und ihre Salze, Wasserstoffsperoxyd, Rhodansalze, Nitrite, Schwefelwasserstoff und Schwefelalkalien. Die unter Einwirkung der Blausäure entstehende Substanz wurde von mir ursprüng-

¹⁾ D. Arch. kl. Med. Bd. 65, 1900, p. 524.

²⁾ E. Harnack, Ueber den O₂-Gehalt des Leichenblutes. Klin. Jahrbuch, Jahrg. 1900, Sep.-Abdr.

³⁾ Arch. d. sc. biol. d. St. Pet. Bd. 3, 1894, p. 1.

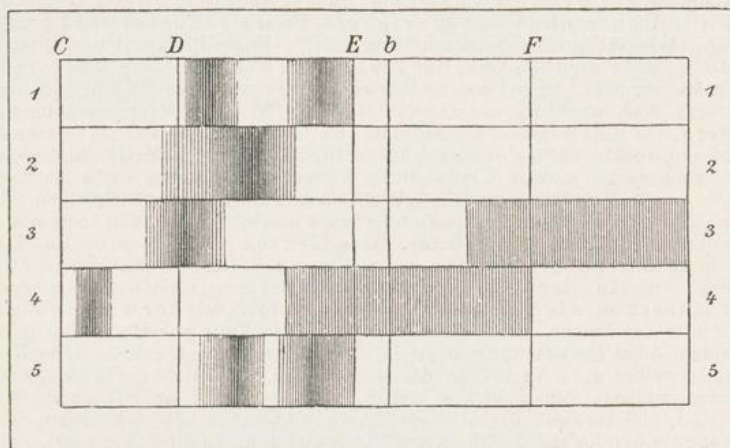
⁴⁾ R. Kobert, Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. Mit einer Tafel in Farbendruck. Stuttgart 1891. — Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Methämoglobine. Sep.-Abdr. aus Pflügers Arch. Bd. 82, Bonn 1900. Ebenda siehe auch Angaben über die Absorptionsspektren des Blutfarbstoffes und seiner Derivate im Ultraviolett.

Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl.

lich Cyanmethämoglobin genannt, ist jedoch, wie später nachgewiesen wurde¹⁾, Cyanhämoglobin. Auch das sogen. Photomethämoglobin²⁾ hat sich als Cyanhämoglobin erwiesen. — Als **Kathämoglobin** bezeichnet Klavere³⁾ ein bei Einwirkung von Kalilauge auf Blutfarbstoff in der Wärme entstehendes Umwandlungsprodukt. Dass dasselbe bei Vergiftungen vorkommt, ist nicht erwiesen.

c) Von erheblicher Bedeutung für die gerichtliche Medizin, aber von viel geringerer für die Toxikologie ist das **Hämatin** (Ht). Es entsteht durch Eiweissabspaltung aus Arterin, Phlebin, O₂Hb, Hb und MetHb und ist daher schwefelfrei, aber wesentlich reicher an Eisen als die genannten Substanzen. Nach Arnold⁴⁾ soll man ein neutrales, ein alkalisches und ein saures Ht unterscheiden. Das neutrale sei von roter Farbe und färbe sich nur während des Erhitzens seiner Lösungen vorübergehend braun; die beiden anderen sind immer braun gefärbt. Das spektroskopische Verhalten des sauren und des alkalischen Ht zeigt Fig. 23, 3 und 4. Zur besseren Orientierung sind die Spektren des O₂Hb, des Hb und des COHb in Fig. 23, 1, 2 und 5 beigefügt. Es empfiehlt sich auch das auf S. 94 Fig. 17, 3 abgebildete Spektrum des sauren MetHb zu vergleichen, da saures MetHb und saures Ht beide einen charakteristischen Absorptionsstreifen im Rot haben und deshalb früher oft verwechselt worden sind. Ein eigenartiges Spektrum

Fig. 23.



Spektren des O₂Hb (1), Hb (2), alkal. Ht (3), sauren Ht (4) und des COHb (5) nach Bernstein.

hat auch das **Cyanhämatin**, nämlich ein einstreifiges im Grün, welches mit dem des Cyanhämoglobins grosse Aehnlichkeit hat. Auch in der Farbe ist das Cyanhämatin selbst bei stark alkalischer Reaktion dem Cyanhämoglobin ähnlich und ist daher irrthümlich von einigen für identisch mit jenem gehalten worden. Das Spektrum des sogenannten neutralen Ht ist wie das des O₂Hb und des COHb zweistreifig, aber noch mehr gegen das violette Ende des Spektrums hin verschoben, als dies beim COHb der Fall ist, so dass das zweite Band die b-Linie nicht nur erreicht, sondern sogar etwas überragt. — Hämatin bildet sich alltäglich in unserem Organismus beim Essen von Fleisch, von Leber und anderen

¹⁾ Haldane, Journal of Physiol. vol. 25, 1900, p. 230. — R. v. Zeynek, Z. physiol. Chem. Bd. 33, 1901, p. 426.

²⁾ Joh. Bock, Ueber eine durch das Licht hervorgerufene Veränderung des (durch Ferridecyanalkalium erzeugten) MetHb. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 6, 1895, p. 299. — E. Ziemke und Franz Müller, Arch. Anat. u. Phys. 1901, p. 177.

³⁾ Z. physiol. Chem. Bd. 33, 1901, p. 293 (neutrales Ht existiert nicht).

⁴⁾ Med. Centralbl. 1899, p. 833; Z. physiol. Chem. Bd. 29, 1900, p. 78 und Bd. 33, p. 293. Mit Abbildung des Spektrums des sogen. neutralen Hämamins.

bluthaltigen Organen, und zwar namentlich unter Einwirkung der Pepsinsalzsäure des Magens. Ganz dieselbe Umwandlung erleidet unser eigenes Blut, falls wir bei Nasen- oder Lungenblutung es verschlucken, oder falls es sich bei *Ulcus ventriculi* bezw. bei Anätzung der Magenwandungen durch ein Gift direkt in den Magen ergießt. Sollte bei reichlichem Erguss ein Teil desselben der Umwandlung im Magen in saures Ht entgangen sein, so wird dieser im Dünndarm unter Einwirkung des Trypsins und des alkalischen Darmsaftes in alkalisches Ht umgewandelt. Bei reichlicher Hämatinbildung erscheint stets ein Teil des gebildeten Produktes im Kot. Dies gilt auch für blutsaugende Insekten. Ausserhalb des Darmkanals findet sich im normalen Organismus Ht gar nicht oder nur in Spuren, reichlicher dagegen bei blutzeretzenden Krankheiten in denjenigen Organen, wo die Auflösung und Umwandlung der kranken roten Blutkörperchen vor sich geht. Diese Umwandlung geht nämlich zum Teil bis zur Abspaltung des eisenhaltigen Komplexes; dabei kann die Stufe des Ht durchlaufen werden. Den blutzeretzenden Krankheiten reihen sich viele Blutgifte an, da sie ganz dieselben Zerfallsprodukte des Blutfarbstoffes hervorrufen können. Beim Trinken von starken Säuren, Laugen und ätzenden Salzen kommt es in den Blutgefässen, namentlich der Magenwandung, zur Gerinnung und zu Hämatinbildung. In solchen Fällen kann auch im Harn neben MetHb etwas Ht ausgeschieden werden. Extra corpus kommt Bildung von Ht 1. beim ordentlichen Kochen und Braten von Fleisch, 2. beim Vermischen von Blut und bluthaltigen Flüssigkeiten mit Aetzmitteln, 3. beim Eintrocknen von Blutflecken, 4. beim Aufheben anatomischer Präparate in Alkohol, Formalin, Müllerscher Lösung oder anderen Konservierungsmitteln zu stande. In Blutflecken aus normalem Blute findet sich nach A. d. Klein¹⁾ zunächst O₂Hb, dann MetHb und zuletzt Ht; die Dauer des MetHb Stadiums der Flecke kann aber bis 10 Jahre betragen. Auch Blut, welches CO, CNH oder andere Blutgifte enthält, liefert Flecken, welche schliesslich nur Ht enthalten. Da das Ht aller Wirbeltiere sowie einiger Wirbellosen, soweit unsere jetzigen Kenntnisse reichen, identisch ist, kann man aus dem Ht eines Blutfleckes keinen Schluss auf die Abstammung des Blutes machen. Ueber die Extraktionsmethoden eingetrockneter Blutflecke sei auf H. U. Kobert²⁾ verwiesen. Von pharmakologischen Agenzien können drei Gruppen mit Ht sich extra corpus bei gewissen Behandlungsmethoden chemisch verbinden, nämlich die Chloride, die Bromide und die Jodide. Diese Verbindungen sind nicht einfache Salze, sondern Ester; sie führen allem Herkommen gemäss den von Teichmann gegebenen Namen **Hämine**. Man muss also ein Jodwasserstoffhämmin, ein Bromwasserstoffhämmin und ein Chlorwasserstoffhämmin unterscheiden, die nach fünf verschiedenen Methoden³⁾, nämlich nach Teichmann, nach Cloëtta, nach Strzyżowski, nach Wachholz und nach Nencki in krystallinischer Form zu gewinnen sind. Für den gerichtlich-chemischen Blutnachweis hat namentlich die Teichmannsche und Nenckische Methode Bedeutung. Ich muss mich hier damit begnügen, einige Abbildungen solcher Häminkrystalle wiederzugeben. Fig. 24 bis 26 sind unvollkommene Krystalle, deren Wiedergabe mir besonders wichtig scheint, da vollkommene Krystalle leicht zu erkennen sind, solche unvollkommenen aber von Gerichtsärzten wohl gelegentlich verkannt sein mögen. Die hier wiedergegebenen sind aus hämoglobinhaltigem Blut eines wirbellosen Tieres, nämlich aus dem der Schnecke *Planorbis*, dargestellt. Die von Professor Thoma stammenden Zeichnungen zeigen sehr schön den Unterschied in der Intensität der Färbung bei den drei Halogenen. Die mit Hilfe eines Jodwasserstoffsalzes dargestellten sind stets die dunkelsten und daher deutlichsten; sie sind geradezu schwarz, während die bromwasserstoffhaltigen rotbraun und die chlorwasserstoffhaltigen hellbraun erscheinen. Da alle drei Arten optisch doppelbrechend sind, so erscheinen sie je nach der Lagerung teils heller, teils dunkler; dies kommt namentlich bei den chlorwasserstoffhaltigen in so auffallender Weise zum Ausdruck, dass man im ersten Augenblick glaubt, zwei verschiedene Sorten

¹⁾ Studien über den gerichtlich-chemischen Nachweis von Blut. Dissert. Dorpat 1889.

²⁾ Das Wirbeltierblut (Stuttgart 1901) p. 45. Aufzählung von zehn Methoden nebst Litteratur.

³⁾ Siehe ausführliche Angaben über diese Methoden bei H. U. Kobert l. c. p. 46—70.

vor sich zu haben. Die gewöhnliche, d. h. die Teichmannsche Methode, diese Sorte darzustellen, besteht im Erhitzen des mit einer Spur Kochsalz und einigen Tropfen Eisessig versetzten Blutrestes auf dem Objektträger bis zur Blasenbildung. Fig. 27 zeigt die nach dieser Methode gewonnenen Krystalle aus Menschenblut, nur ist nicht Chlornatrium, sondern Bromnatrium dem Blutpulver zugesetzt worden. Beim Photographieren liefert der rötliche Farbenton dieser Krystalle ein ganz schwarzes und daher sehr deutliches Bild, als ob es sich um Jod-

Fig. 24.



Chlorwasserstoffhämoglobin nach Teichmann, unvollkommene Krystalle.

Fig. 25.



Bromwasserstoffhämoglobin nach Teichmann, unvollkommene Krystalle.

Fig. 26.



Jodwasserstoffhämoglobin nach Teichmann, unvollkommene Krystalle.

wasserstoffhämoglobin handelte. Man sieht rechts grössere Krystallaggregate und links Einzelkrystalle. Beide Formen muss der Praktiker kennen. Bei der Methode von Cloëtta¹⁾ wird die schwefelsaure alkoholische Lösung des Hämatins in der Hitze mit alkoholischer Salzsäure versetzt. Nach dem Abkühlen findet man am Boden Krystalle, von denen uns Fig. 28 ein Bild giebt. Ihrer Zusammensetzung nach sind sie Chlorwasserstoffhämoglobin. Bei der Methode von Nencki²⁾ wird der

¹⁾ Arch. exp. Path. Bd. 36, 1895, p. 349.

²⁾ Z. physiol. Chem. Bd. 30, 1900, p. 415.

zu untersuchende Fleck oder Blutrest mit Aceton und einigen Tropfen verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbade erwärmt; dann wird filtriert und verdunstet. Die sich dabei ergebenden sehr charakteristischen Krystalle zeigen Fig. 29 und 30. Sie

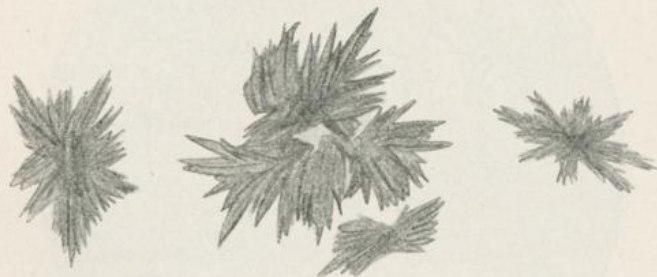
Fig. 27.



Teichmann'sche Krystalle aus eingetrocknetem Menschenblut, direkt photographiert.

bestehen ebenfalls aus Chlorwasserstoffhämin. — Von Giften, welche die Darstellung von Häminkrystallen aus dem Leichenblut nach jeder der drei angeführten Methoden verhindern können, nenne ich z. B. freies Jod. Kürzlich hat L. Lewin¹⁾

Fig. 28.

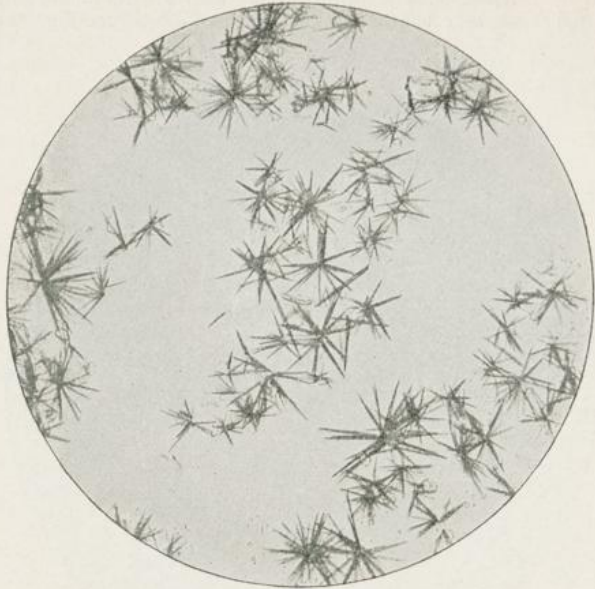


Cloëtta'sche Krystalle aus Rinderblut, dargestellt von H. U. Kobert.

gefunden, dass Phenylhydrazin sich unter Umständen mit Blutfarbstoff zu einer grünen Substanz verbindet. Ob dadurch die Bildung von Häminkrystallen beeinflusst wird, ist mir nicht bekannt. — Bekanntlich wirkt Blut auf mit Terpentinöl gemischte Guajaktinktur bläuend. Man nennt diese Reaktion die Schönbein-

¹⁾ Chem. Cbl. 1901, Bd. 2, p. 1231.

Fig. 29.



Nenckische Krystalle aus Meerschweinchenblut, dargestellt von H. U. Kobert.

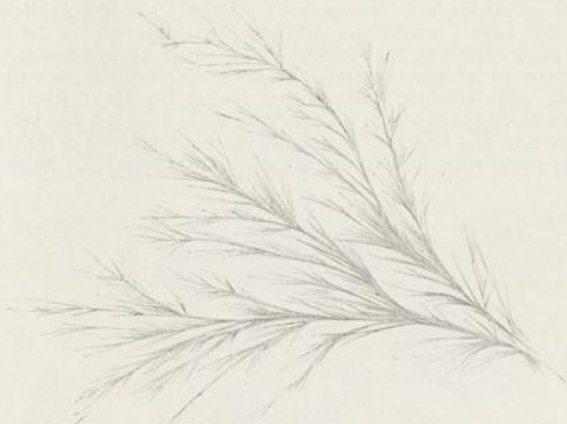
Fig. 30.



Nenckische Krystalle aus Kalbsblut, dargestellt von H. U. Kobert.

van-Deensche Probe. Nach E. Schaer¹⁾ gelingt sie am schönsten, wenn man statt der Tinktur eine 0,5—1,0%ige Lösung von Guajakonsäure in Chloroform verwendet. Falls es sich um einen alten Blutfleck handelt, ist derselbe vorher in konzentrierter wässriger Chloralhydratlösung zu lösen. Diese Probe gilt nicht nur für O₂Hb, Hb und MetHb, sondern auch noch für Ht, aber nicht mehr für das unten folgende Hämatoporphyrin. Sie ist für Blut nicht unbedingt beweisend, da z. B. auch von Eiter, Malzauszug etc. etc. dieselbe Bläuung hervorgerufen wird.

Fig. 31.



Pferdehämochromogenkrystalle, dargestellt von H. U. Kobert.

d) Das **Hämochromogen** (Hchg) ist ein Reduktionsprodukt des hydratisierten Hämatins und wurde daher von Stokes reduziertes Hämatin genannt. Es enthält das Eisen als Ferroverbindung, während im Hämatin eine Ferriverbindung

Fig. 32.



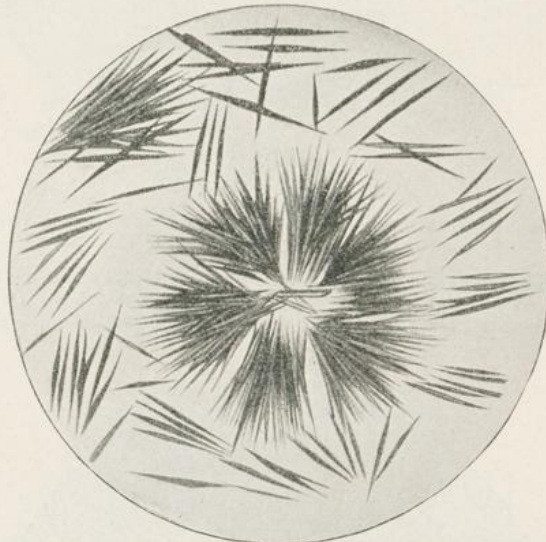
Hamsterhämochromogenkrystalle, dargestellt von H. U. Kobert.

enthalten ist. Es lässt sich aus Hb und aus MetHb durch Erhitzen mit Natronlauge abspalten. Dies geschieht z. B. bei der Hellerschen Probe auf Blut im Harn. Aus Hämatin (Blutflecken) zieht man es z. B. mittels Cyankalium aus und

¹⁾ Arch. d. Pharmazie Bd. 238, p. 42 u. 301 und Bd. 239, p. 610. Vergl. auch K. Brandenburg, M. m. W. 1900, p. 183 und E. Siefert, Vj. gerichtl. M. [3. F.] Bd. 16, 1898, p. 1.

reduziert die filtrierte Lösung mittels Schwefelammonium. Das Hchg hat eine schöne rote Farbe und ein zweistufiges Absorptionsspektrum (Fig. 17, 5 und Fig. 34, 4), welches dem des neutralen Ht ähnlich, aber etwas mehr nach dem violetten Ende hin gelegen ist. An der Luft gehen Farbe und Spektrum des Hchg rasch verloren; mit Oel überschichtet, halten sich Lösungen dagegen jahrelang. Eine chemisch noch unerklärte Methode, Hchg, und zwar sogar in Krystallen, aus frischem Blut zu erzeugen, stammt von Z. Donogány¹⁾ und ist von H. U. Kobert²⁾ nachgeprüft worden. Man vermischt einen Tropfen des Blutes (defibriniert oder undefibriniert) mit einem Tropfen Pyridin, bedeckt sofort mit einem Deckglas und umrandet mit einem den Luftzutritt sicher abschliessenden Lacke. Nach einiger Zeit treten prachtvolle rubinrote Krystalle auf, welche kurz und sternförmig, aber auch sehr lang und büschel- oder palmenförmig gestaltet sein können. Fig. 31—32 giebt davon eine Vorstellung. Letztere ist direkt nach einem Präparate photographiert. Im Organismus kann Hchg im Darmkanal unter Einwirkung der reduzierenden Bakterien aus Ht sich bilden. Von Giften verbindet sich nur das CO mit Hchg; die Verbindung heisst **Kohlenoxydhämochromogen**³⁾; praktische Bedeutung hat dieselbe aber nicht. Nach Ldg. Levy⁴⁾

Fig. 33.



Krystalle von salzsaurem Hämatoporphyrin.

ist der Farbstoff der Muskeln Hchg, während Mac Munn denselben für eine eigenartige Substanz hält und als Myohämatin bezeichnet.

e) Als **Hämatoporphyrin** (Htp) wird ein eisenfreies weinrot oder rotbraun gefärbtes Spaltungsprodukt des Blutfarbstoffes bezeichnet, welches spurweise im normalen⁵⁾ Harn vorkommt, nach Darm- und Magenblutungen⁶⁾ oder reich-

¹⁾ Zur Lehre der Hb- und Hchg-Krystalle. Budapest 1893. Sep.-Abdr. aus Mathem. u. Naturw. Berichte aus Ungarn Bd. 11 (mit farbiger Tafel). Vergl. Virch. Arch. Bd. 148, 1896, p. 234.

²⁾ In der oben S. 97 citierten Schrift p. 74—82 mit 6 zum Hchg gehörigen Abb. Schwefelammonzusatz beschleunigt. Vergl. v. Zeynek, Z. phys. Ch. Bd. 30.

³⁾ Vergl. H. Bertin-Sans und J. Moitessier, Compt. rend. T. 116, 1893, p. 591.

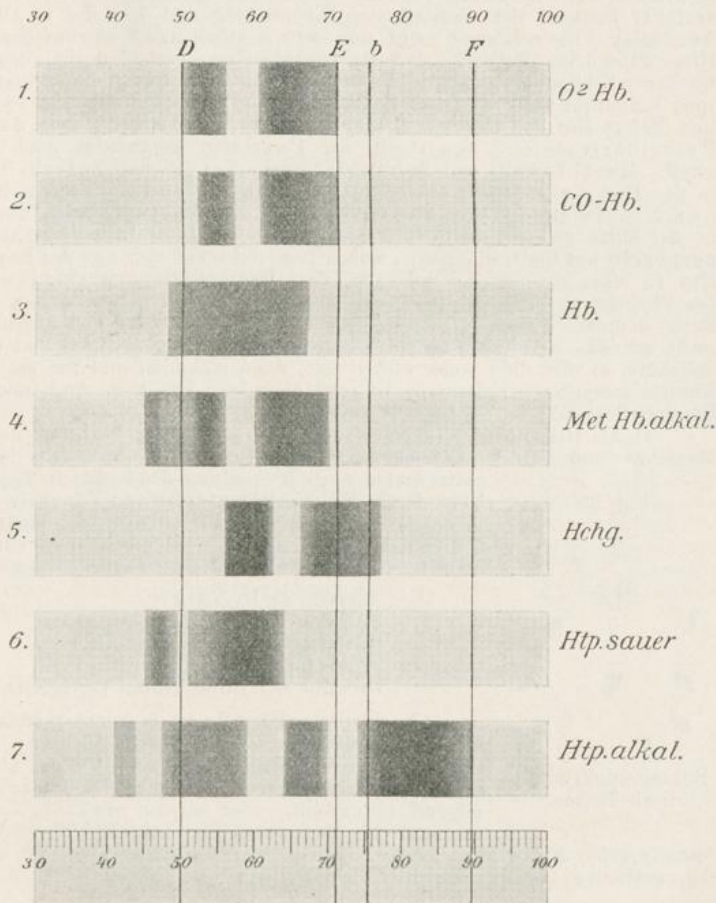
⁴⁾ Z. physiol. Chem. Bd. 13, 1889, p. 309.

⁵⁾ A. Garrod z. B. konnte es im Harn von zwanzig gesunden Menschen nachweisen. Journ. of Physiol. 17, 1895, Nr. 5.

⁶⁾ J. Calvert, W. m. Presse 1901, p. 706.

lichem Blutgenuss etwas vermehrt ist und nach längerer Darreichung von Trional und Sulfonal¹⁾ nach Hammarsten (1891) sich darin sogar so reichlich finden kann, dass die Farbe des Harns rotweinfarbig wird. Von anderen Vergiftungen soll namentlich die chronische Bleivergiftung²⁾ und Morphinvergiftung³⁾ zu Hämatorporphyrinurie führen können, von Krankheiten z. B. die inveterierte Syphilis. Nencki und Frau Sieber⁴⁾, welche die wichtigste Arbeit über das

Fig. 34.
Blut-Spectra.



Hämatorporphyrin geliefert haben, haben gezeigt, dass man es aus dem Harn z. B. mit Amylalkohol ausschütteln, in ein salzsaures Salz umwandeln und als solches

¹⁾ E. Schäffer, Ther. Mh. 1893, p. 57. — O. Neubauer, Arch. exp. P. Bd. 43, 1900, p. 456. — R. Kobert, Korresp.-Bl. d. Mecklenb. Aerztevereins 1899 Nr. 204. — Maly Jbt. Jg. 1891, p. 423 u. 1893, p. 590—594. — Cbl. inn. Med. 1892, p. 266.

²⁾ Nakari, D. Arch. kl. Med. Bd. 58, 1897.

³⁾ M. Stokvis, Maly Jbt. Jg. 1889, p. 462.

⁴⁾ Arch. exp. P. Bd. 24, 1888, p. 430.

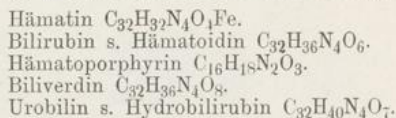
zur Krystallisation bringen kann. Fig. 33 zeigt diese Krystalle. Unser Stoff lässt sich aber nicht nur krystallographisch, sondern auch spektroskopisch nachweisen. Unsere Fig. 34, welche von Kratter¹⁾ entlehnt ist, zeigt, dass das Htp in saurer Lösung zwei, in alkalischer aber vier Absorptionsstreifen hat. Zum Vergleich sind die früher besprochenen Stoffe nochmals beigefügt. Zum Nachweis von Blut kann nach Kratter und Ipsen das Htp mit Vorteil benutzt werden, indem man den betreffenden Fleck in konzentrierter Schwefelsäure löst. Dabei entsteht unter Austritt des Eisens aus dem Ht das saure Htp, welches, mit Alkohol verdünnt, sich direkt vor das Spektroskop bringen lässt. Nur wo zu viel färbender Schmutz beigemischt ist, versetzt man nach E. Ziemke²⁾ die Lösung stark mit Wasser, neutralisiert mit Ammoniak, wobei der Schmutz in Lösung bleibt, das Htp aber ausfällt, trocknet den gewaschenen Niederschlag und löst ihn in alkoholischem Ammoniak. Diese Lösung zeigt nun sehr deutlich das Spektrum des alkalischen Htp. Eine dritte Methode, das Htp nachzuweisen, besteht darin, dass seine bei trockener Erhitzung entstehenden Dämpfe einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan karminrot färben. Diese Reaktion ist die zum Nachweis von Pyrrol übliche und liefert also den theoretisch sehr interessanten Nachweis, dass das Htp ein Pyrrolderivat ist. Nun steckt der Pyrrolkern bekanntlich auch im Chlorophyll. Marchlewski und Schunk³⁾, sowie Nencki und Zaleski⁴⁾ haben nun in der That das bisher fehlende Zwischenglied zwischen Blattgrün und Blutfarbstoff gefunden, nämlich das **Mesoporphyrin**, welches gerade in der Mitte zwischen dem Hämatoporphyrin aus Blutfarbstoff und dem **Phylloporphyrin** aus Blattgrün steht. Von Giften verbindet sich nur das Brom mit dem Htp zu einer eigenartigen Substanz, dem **Bromphylloporphyrin**, welches auch aus Phylloporphyrin gewonnen werden kann und von diesem seinen Namen hat. Es ist namentlich von Arnold⁵⁾ sowie von Marchlewski und Schunk⁶⁾ untersucht worden. Setzt man zu einer sauren Lösung von Htp Brom und dann starke Salzsäure, so wird die Lösung erst violett, dann stahlblau und hat ein verändertes Absorptionsspektrum, denn es ist jetzt eben kein Htp mehr vorhanden, sondern Bromphylloporphyrin. Giftige Wirkungen besitzt das Htp nicht.

f) Als **Bilirubin** bezeichnet man den rotbraunen Farbstoff der Galle des Menschen und der fleischfressenden Tiere. Er ist identisch mit dem in Blutextravasaten nach Abspaltung des Eisens in Krystallen auftretenden (s. Fig. 35) **Hämatoidin** von Virchow⁷⁾ und steht in naher Beziehung zum **Biliverdin** und **Hydrobilirubin** s. **Urobilin** sowie zum Htp einerseits und zum Hämatin andererseits, wie die chemischen Formeln zeigen.

Fig. 35.



Hämatoidinkrystalle nach Thoma.



Nach diesen Formeln ist es leicht verständlich, dass alle blutzersetzenden Gifte eine Vermehrung dieser Substanzen bedingen können. Warum aber das eine Mal Htp und das andere Mal Bilirubin entsteht, ist noch nicht genügend festgestellt. Hier sei nur erwähnt, dass das Bilirubin durch Oxydation in Biliverdin übergeht, welches intensiv grüne Farbe hat. In der Galle pflanzenfressender Tiere ist dieses reichlich enthalten; in den sogen. Kalomelstühlen der Kinder findet es sich nach

¹⁾ Vj. gerichtl. M. [3. F.] Bd. 4, 1892, Sep.-Abdr. Vergl. Ipsen, *ibid.* Bd. 20, 1900, p. 1.

²⁾ *Ibid.* Bd. 22, 1901, p. 231.

³⁾ Liebigs Annalen Bd. 278, 1893, p. 96; Bd. 290, 1896, p. 306; Journ. f. prakt. Chem. Bd. 62, 1900, p. 247.

⁴⁾ Chem. Ber. Bd. 33, 1900, p. 997; Z. physiol. Chem. Bd. 30, 1900, p. 428.

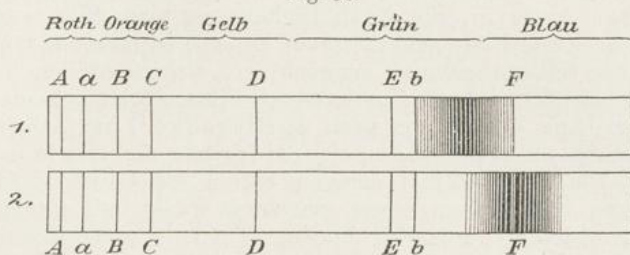
⁵⁾ Med. Cbl. 1899, p. 465.

⁶⁾ Journ. f. prakt. Chem. Bd. 62, 1900, p. 261.

⁷⁾ Virch. Arch. Bd. 1, 1847, p. 379 u. 407. — Ch. Robin, *Compt. rend. T.* 41, 1855, p. 506. — Jaffé, *Virch. Arch.* Bd. 23, 1862, p. 192. — Salkowski, *Hoppe-Seylers Unters. Hft.* 3, 1868, p. 436. — W. Küster, *Chem. Ber.* 35, 1902, p. 1268.

Hoppe-Seyler. Ohne Einnehmen von Kalomel geht das Bilirubin der Menschen-galle im Darmkanal unter reduzierender Einwirkung der anaeroben Darmbakterien in Urobilin über. Dieser namentlich von M. Jaffé¹⁾ untersuchte Stoff findet sich neben anderen Farbstoffen im Menschenharn. Fieber, innere Blutungen, Blutgifte, blutzeretzende Krankheiten, Leberkrankheiten und gewisse Formen von Diabetes lassen seine Menge im Harn wesentlich ansteigen. Als obere Grenze der normalen Menge für 24 Stunden wird von Cavazza²⁾ 0,123 g angegeben. Uebrigens ist es im frischen Harn meist nicht fertig vorhanden, sondern als Urobilinogen. Zusatz von Chlorzink und Ammoniak zum Harn führt das Urobilinogen sofort in Urobilin über und veranlasst schöne grüne Fluorescenz. Ausser an dieser erkennt man den Stoff auch an seinem Absorptionsspektrum, welches für alkalische und saure Lösung verschieden ist. Vergl. Fig. 36. Ob man einen Urobilinkterus bei Blutgiften von dem gewöhnlichen Bilirubinkterus unterscheiden kann und muss, scheint mir noch nicht entschieden zu sein. Dass in Ascitesflüssigkeit Urobilin vorkommen kann, steht dagegen fest³⁾.

Fig. 36.



Spektrum des Urobilins, 1 in saurer, 2 in alkalischer Lösung.

g) Als **Hämosiderin** bezeichnet man nach Neumann⁴⁾ das beim Zerfall des Blutfarbstoffes bis zu Bilirubin, Urobilin oder Hämatoporphyrin abgespaltene Eisen. Es wird, falls es sich um zerfallende Blutextravasate handelt, rasch von Leukocyten aufgenommen. Es kann stets mittels Schwefelammon geschwärzt und mittels der Turnbullreaktion⁵⁾ intensiv blau gefärbt werden, während die am meisten benutzte Nachweismethode mittels Ferrocyankalium und verd. Salzsäure für oxydulisches Eisen überhaupt nicht anwendbar ist und bei oxydischem manchmal nicht Blaufärbung, sondern nur schwache Grünfärbung ergibt.

IV. Aeussere Besichtigung.

Der allgemeine Ernährungszustand wird von akut tödenden Giften meist nicht beeinflusst, wohl aber sehr oft von chronisch verlaufenden Intoxikationen. Nicht selten kommt dabei jene hochgradige Abmagerung zu stande, welche wir z. B. an den Leichen Schwind-

¹⁾ Med. Cbl. 1868, p. 241; 1869, p. 177; 1871, p. 465; Virch. Arch. Bd. 47, 1869, p. 405. — R. Maly, Med. Cbl. 1871, Nr. 54; Liebigs Annalen Bd. 163, 1872, p. 77 (künstliche Darstellung aus Bilirubin). — F. Hoppe-Seyler, Chem. Ber. Jg. 7, 1874, p. 1065 (künstliche Darstellung aus Hämatin). — G. Hoppe-Seyler, Virch. Arch. Bd. 124, 1891, p. 30 und Bd. 128, 1892, p. 43. — Siehe auch Malys Jbt. Bd. 24, 1894, p. 289–295.

²⁾ Policlinico 1901, Oct.

³⁾ Crd. Stich, M. m. W. 1901, Nr. 44, p. 1751.

⁴⁾ Virch. Arch. Bd. 111, 1888, p. 25.

⁵⁾ Joh. Tirmann, Görbersdorfer Veröffentlichungen, hrsgbn. von R. Kobert, Bd. 2, 1898, p. 103.

süchtiger zu sehen gewohnt sind, und die als das Zeichen einer Inanition aufgefasst werden muss.

Normale Leichen erkalten in 8—17 Stunden. Bei Vergiftungen pflegt die Temperatur schon *intra vitam* zu sinken, so dass *post mortem* sehr bald Abkühlung auf die Temperatur der Umgebung erfolgt. Nur in seltenen Fällen erfolgt durch Gifte noch nach dem Tode eine Steigerung der Körpertemperatur.

Die Hautfarbe, über die schon S. 50 gesprochen wurde, und die bei normalen Leichen im Gesicht blass sein soll, kann bei Vergiftungen cyanotisch (Anilin, Nitrobenzol) und ikterisch (Phosphor, Toluylendiamin), pseudoikterisch (Kali chloricum), ja grünlich (Schwefelwasserstoff) und schwärzlich (Arsenmelanose, Morbus Addisonii, Bronzediabetes, Argyrie) sein. Mit der eigentlichen oder echten Argyrie, die durch Einlagerung einer Silberverbindung von innen her (vom Blute aus) zu stande kommt, ist nicht die Gewerbeargyrie der Silberarbeiter zu verwechseln, welche freilich meist nur die Hände betrifft und durch Hantieren mit Silberstaub zu stande kommt. Ganz in analoger Weise kann nach A. Blaschko¹⁾ bei Arbeitern, die mit Stahlstaub zu thun haben, eine Siderosis der Hände zu stande kommen. Die Eisenteilchen dringen bis in die Cutis, werden hier oxydiert und bilden dann einen schwarzen Punkt mit braunem Hof. Auch Schwefeleisen kann sich bilden. Toxikologisches Interesse hat ein derartiger Zustand meist nicht; nur die Siderosis des Bulbus oculi pflegt nach Leber²⁾ zu schwereren Störungen zu führen. Auch Einlagerung anderer Metallverbindungen, wie Gold und Kupfer, kommt vor.

Mit der Hautfarbe sind nicht zu verwechseln die Totenflecke und die Blutaustritte. Die schon S. 87 und 93 erwähnten Totenflecke, d. h. die äusseren Hypostasen oder Senkungen des Blutes in den Gefässen der Haut der abhängigen Teile, haben bei normalen Leichen eine cyanotische Farbe, bei Vergiftungen mit Kohlenoxyd, Blausäure, Cyankalium und Petrolbenzin³⁾ aber unter Umständen eine hochrote. Die Totenflecke bilden sich zwischen der 3.—10. Stunde aus und zwar um so früher, je flüssiger das Blut infolge der Vergiftung bleibt. Solange die Totenflecke frisch sind, lassen sie sich mit dem Messerrücken wegdrücken; je stärker jedoch das Gift die Blutkörperchen aufgelöst hat, desto schneller gehen die Hypostasen der Haut in Blutaustritte oder genauer in Imbibition der Umgebung der Gefässe mit gelöstem Blutfarbstoff über und sind dann den intravital erfolgten Ekchymosen und Sugillationen sehr ähnlich, nur ausgedehnter. Multiple Ekchymosen sind besonders bei Phosphorvergiftung die Regel.

Von grösster Wichtigkeit ist es, bei der äusseren Besichtigung darauf zu achten, ob irgendwo unter die Haut Subkutaninjektionen gemacht worden sind. Bei aufmerksamer Absuchung der Haut wird man solche, wenn sie überhaupt vorhanden sind, auch finden. Man schneide dann an diesen Stellen die Haut ein und prüfe, ob von der

¹⁾ B. kl. W. 1891, Nr. 14, p. 353.

²⁾ Eug. v. Hippel, Ueber Siderosis bulbi und die Beziehungen zwischen siderotischer und hämatogener Pigmentierung. Habilitationsschrift. Leipzig 1894. — Derselbe, Graefes Arch. Bd. 42, 1896, p. 151 (mit Abb.).

³⁾ Racine, Ztschr. f. Med.-Beamte 1901, Abdr.

eingespritzten Substanz noch etwas unresorbiert zurückgeblieben ist (z. B. graues Oel). Man schneide oder sauge diesen Rest sorgfältig aus und lasse ihn chemisch untersuchen. Oft genug wird man freilich nur die bei der Behandlung angewandten Antidote und Analeptica (Kampferöl, Strychnin, Atropin) finden. Auch ob in der Umgebung der Einspritzung Schwellung, Oedem oder Eiterung eingetreten ist, und ob die regionären Lymphdrüsen geschwollen oder gar vereitert sind, muss festgestellt werden.

Aetzungen und Verschorfungen sind bei Leichen von Personen, welche Aetzgifte (Schwefelsäure, Oxalsäure, Lauge, Sublimat etc.) getrunken haben, an den Lippen und deren Umgebung etwas Gewöhnliches. Spuren von Blut können ausser am Munde auch am Orificium urethrae und am Anus wahrnehmbar sein.

Die Pupillen sind bei Leichen normalerweise weit, können bei Vergiftungen (mit Belladonna, Bilsenkraut, Stechapfel) aber abnorm stark erweitert sein. Abnorme Enge der Pupillen kommt in einzelnen Fällen, aber keineswegs regelmässig, an Leichen von mit Morphinum oder Opium vergifteten Personen vor. Bei innerlicher Darreichung der beim Einträufeln Myose verursachenden Gifte (Muskarin, Pilokarpin, Physostigmin, Arekolin, Nikotin) ist bisher noch niemals ausgesprochene Myose der Leiche beobachtet worden.

Die Haltung der Leiche kann, falls der Tod an tetanuserregenden Giften (Strychnin etc.) erfolgte, noch nach mehreren Tagen eine deutlich opisthotonische sein, indem im Momente des Todes während eines Opisthotonusanfalles sofort Leichenstarre eintritt, während diese sonst erst 8—20 Stunden nach dem Tode auftritt. Sehr schwach kommt diese Starre zur Entwicklung, falls der Tod an Narcoticis oder Phosphor erfolgt ist. Anasarca, Hydrops und Ascites sind bei chronischen Vergiftungen häufig. Schwund einzelner Muskelgruppen, z. B. bei chronischer Bleivergiftung, ist oft schon von aussen an der Leiche wahrnehmbar. Der an manchen Leichen schon äusserlich wahrgenommene Geruch nach dem Gift (Phosphor, Ammoniak, Essig) wird bei der inneren Besichtigung besprochen werden.

V. Innere Besichtigung.

1. Zum besseren Verständnis der Veränderungen der einzelnen Organe scheint es mir notwendig, im voraus diejenigen **Veränderungen** aufzuzählen und kurz zu erörtern, **welche an kein bestimmtes Organ gebunden zu sein brauchen.**

Hierher gehört vor allem die **toxische Inanition**¹⁾. Dieselbe kommt nicht nur nach Verätzung der ersten Wege und dadurch unmöglich gemachter genügen-

¹⁾ Betreffs der sogen. reinen Inanition siehe P. Statkewitsch, Arch. exp. P. Bd. 33, 1894, p. 415. Dort auch Litteratur und Abb. — G. Kulisch, Die Veränderungen der Gewebe durch Inanition. Diss. Halle 1891. — Fr. Tauszk, W. kl. Rundschau 1896, Nr. 18, p. 306. — H. Dünschmann, Vj. gerichtl. Med. [3. F.] Bd. 19, 1900, p. 203. Mit. Lit.

der Nahrungszufuhr, sondern auch nach Giften vor, welche wie Quecksilber, Blei, Arsenik den Magendarmkanal relativ intakt lassen können, aber entfernte Organe schwer schädigen und dadurch indirekt die Aufnahme oder Ausnutzung der Nahrung behindern. Jede Form der Inanition verläuft aber pathologisch-anatomisch betrachtet unter dem Bilde einer Vergiftung. Das vergiftende Agens ist dabei sogar ein mehrfaches. Erstens nämlich bilden sich aus dem zerfallenden Körpereiwess und den Nukleinsubstanzen Schwefelsäure und Phosphorsäure und wirken wie eine chronische Säurevergiftung. Zweitens entstehen in den Zellen sehr vieler Organe bei ungenügender Ernährung der Zellen sogen. autolytische Enzyme, welche das Organ durch eine Art Selbstverdauung zum Schwund bringen. Man thut gut, das pathologisch-anatomische Bild dieser Veränderungen als autolytische Degeneration zu bezeichnen.

Einige weitere **Entartungsformen der Gewebe** können sowohl durch Krankheiten als durch Gifte bedingt sein. Hierher gehört vor allem die sogen. fettige Degeneration, wie wir sie in Leber, Niere und Herzmuskel z. B. bei der Vergiftung durch Phosphor und durch *Amanita phalloides* auftreten sehen. Früher fasste man sie in der Weise auf, dass man das unter dem Mikroskop sichtbare Fett in der betreffenden Zellgruppe durch Eiweisszerfall autochthon entstanden dachte. Jetzt wissen wir, dass entweder das gesamte Fett, welches wir sehen, oder doch wenigstens die Hauptmenge desselben aus den normalen Fettdépôts des Organismus stammt und nur in die betreffenden sonst vielleicht fettfreien Organzellen eingelagert worden ist. Diese Verfettung steht also ganz auf gleicher Stufe mit der Verkalkung, z. B. der durch Sublimatvergiftung schwer geschädigten Nierenepithelien. Dort wird in die in ihrer Vitalität geschwächten Zellen Fett, hier Kalk eingeschwemmt. Ob das die fettige Degeneration Bedingende eine Krankheit oder eine Vergiftung ist, lässt sich aus dem mikroskopischen Bilde der verfetteten Zellen nicht erkennen. Unsere Fig. 37 zeigt kleine Hirngefäße mit fettig degenerierten Stellen, wie wir sie in ganz gleicher Weise bei Krankheiten wie bei Alkoholismus finden. Die Anfänge der Fettdegeneration bestehen in Einlagerung äusserst feiner staubartiger Körnchen, welche die Pathologie früher als albuminöse Trübung bezeichnete (Fig. 38 A). Erst bei etwas grösseren Körnchen redete man von fettiger Degeneration (Fig. 38 B). Füllte das Fett als grosse homogene Kugel die Zelle fast ganz aus, so redete man nicht mehr von Fett-

Fig. 37.



Kleine Hirnarterie und Kapillaren mit fettig degenerierten Stellen.

Fig. 38.



Quergestreifte Muskelfasern; A sogen. albuminöse Trübung, B fettige Degeneration im engeren Sinne.

degeneration, sondern von Fettinfiltration, namentlich bei der Leber (Fig. 39 A). Jetzt wissen wir, dass alle drei Stadien zusammengehören können und z. B. bei Phosphorvergiftung nebeneinander vorkommen. Man muss sich aber merken, dass eine fettig infiltrierte Leberzelle auch bei völliger Gesundheit vorkommen kann. Zum Nachweis des Fetts in fettig degenerierten Zellen dient entweder Osmiumsäure oder die Gruppe der schon S. 58 erwähnten Fettfarbstoffe. — Von anderen

Entartungsformen können die hyaline, die fibrinoide¹⁾, die wachsartige, die glykogene und die amyloide Degeneration bei Vergiftungen vereinzelt vorkommen. Die amyloide kann z. B. durch wiederholte Einspritzung von Terpentinsöl²⁾ erzeugt werden. Betreffs des Nachweises derselben siehe S. 58. Nach Browicz³⁾ ist die amyloide Degeneration gerade wie die fettige genau genommen eine Infiltration, d. h. die amyloide Substanz entsteht nicht in den Zellen, wo wir sie finden, sondern wird nur in diesen abgelagert. Browicz sieht das Hyalin als Vorstufe des Amyloid an und lässt das Hyalin aus roten Blutkörperchen sich bilden. Letztere Angabe stimmt jedoch nicht zu den Untersuchungen von N. P. Krawkow⁴⁾, wonach das tierische und menschliche Amyloid als esterartige Verbindung von Eiweiss mit Chondroitinschwefelsäure aufzufassen ist und in kleinen Mengen auch im normalen Organismus, z. B. in der Aortenwand, vorkommt. Das chemisch reine Amyloid giebt die amyloide Jodreaktion, von der die Substanz ihren Namen erhalten hat, nicht mehr, wohl aber giebt es die Methylviolettreaktion, die übrigens auch der freien Chondroitinschwefelsäure und deren Salzen zukommt. Das Amyloid der Botaniker⁵⁾ hat mit dem animalischen nichts zu thun; es ist ein Kohlehydrat, welches mit Jod sich wie Amylum bläut.

Weiter muss hier erwähnt werden, dass in den verschiedensten Organen durch Gifte sogen. **Entzündung** hervorgerufen werden kann. Es scheint mir jedoch richtiger, die Einzelheiten über das Wesen des Entzündungsvorganges im speziellen Teile dieses Buches bei Besprechung derjenigen Stoffe, welche in besonders hohem Grade entzündungserregend wirken, zu besprechen.

Erst nach diesen Vorbemerkungen können wir zur Besprechung der inneren Besichtigung der einzelnen Körperhöhlen übergehen.

Bei Verdacht einer Vergiftung beginnt man dem preussischen Reglement gemäss die Sektion mit der

2. Bauchhöhle, da in dieser, und zwar im Magendarmkanal, erfahrungsgemäss die Hauptveränderungen angetroffen werden. Nach Eröffnung der Bauchdecken nimmt man oft schon sofort den charakteristischen Geruch des Giftes, sowie hochgradige Gefässinjektion, Rötung, Schwellung und Ekchymosierung des peritonealen Ueberzugs der Bauchorgane, namentlich des Magens, sowie auffallende Ver-

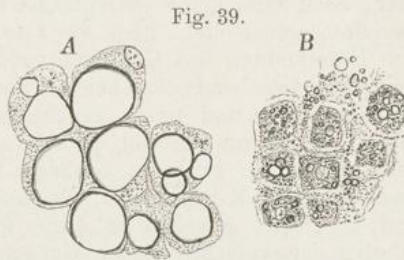


Fig. 39. Leberzellen; A sogen. fettige Infiltration, B fettige Degeneration im engeren Sinne.

¹⁾ Neumann, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 18, 1880; Virch. Arch. Bd. 144, 1896 und Bd. 146, 1896. — G. Rieker, Virch. Arch. Bd. 163, 1900, p. 44.

²⁾ A. Czerny, Arch. exp. P. Bd. 31, 1893, p. 190.

³⁾ Klin. therap. W. 1901, Nr. 46—47.

⁴⁾ Med. Cbl. Jg. 30, 1892, p. 145; Ztschr. f. Nahr. u. Hyg. Bd. 9, 1895, p. 70; Arch. de méd. exp. et d'anat. path. 1896, Nr. 2; Virch. Arch. Bd. 152, 1898, p. 379; Arch. exp. P. Bd. 40, 1898, p. 47. — C. Davidsohn, Virch. Arch. Bd. 150, 1897, p. 16 (künstliche Erzeugung durch Kulturen von Staphylokokken). — Babes, W. kl. Rundschau 1898, Nr. 37, p. 591 (Beziehungen zum Kolloid). — Alex. Maximoff, Russ. Arch. f. Path. Jg. 1896 und Virch. Arch. Bd. 153, 1898, p. 353 (Experimentelles Leberamyloid). — G. A. Petrone, Arch. de méd. exp. 1898, sept. (Exp. Erzeugung durch Staphylokokkentoxin). — Lubarsch, Virch. Arch. Bd. 150, 1897, p. 471 (Entstehung bei Hund und Kaninchen aus Hyalin; Anämie wirkt begünstigend). — J. Nowak, ibid. Bd. 152, 1898, p. 162 (Exp. Erzeugung durch Eiterung). — Kettner, Arch. exp. P. Bd. 47, 1902, p. 178 (Chondroitinschwefelsäureverg.).

⁵⁾ E. Winterstein, Chem. Ber. Jg. 25, 1892, p. 1237.

änderung der Blutfarbe in den Gefässen wahr. Gelegentlich findet man auch einen reichlichen peritonitischen Erguss seröser, eitriger, ja blutiger Art; oder es finden sich selbst Magenkontenta, welche aus dem perforierten Magen ausgetreten sind, in der Bauchhöhle vor. Oder der Magen ist zwar perforiert, aber die Perforationsstelle an der Leber oder dem Darm adhärent. In allen Fällen unterbindet man, auch falls keine gerichtliche Sektion vorliegt, den untersten Teil der Speiseröhre dicht über der Cardia, sowie das Duodenum unterhalb der Einmündung des Gallengangs doppelt und schneidet zwischen den beiden oberen und den beiden unteren Ligaturen durch und nimmt nun den oben und unten geschlossenen Magen vorsichtig heraus und öffnet das Organ an der grossen Krümmung unter Entleerung seines Inhaltes in ein sauberes Gefäss. Den Inhalt untersucht man sofort nach Menge, Konsistenz, Farbe, Zusammensetzung, Reaktion und Geruch, soweit dies ohne grossen Zeitverlust bei der Sektion möglich ist, verschliesst das Gefäss fest und untersucht nun die Wandungen, indem man sie dabei mit physiol. Kochsalzlösung sauber abspritzt. Das auf diese Weise erhaltene Spülwasser hebt man ebenfalls zum Zweck chemischer Untersuchung noch auf, da es bei Vergiftung mit den Stoffen, welche durch die Magenwandungen ausgeschieden werden, wie Morphin, wenigstens Spuren zu enthalten pflegt, selbst wenn die Vergiftung subkutan erfolgt war. Die auf solche Weise gereinigte Schleimhaut wird nun auf Rötung, Schwellung, Hämorrhagien, Verfettung, Anätzung, Perforation, Einkeilung verdächtiger corpusculärer Elemente (siehe unten) etc. untersucht und zwar erst im auffallenden und dann im durchfallenden Sonnenlicht. Den Magen inkl. Duodenum in dasselbe Gefäss zu thun, welches den Mageninhalt enthält, wird zwar in Preussen vom Gesetz vorgeschrieben, ist aber nicht rätlich, da die Zersetzung des Inhaltes dadurch sehr begünstigt wird. Wohl aber kann man später die Speiseröhre mit dem Magen vereinigen. Mit dem Darm verfährt man in ähnlicher Weise wie mit dem Magen. Dasselbe gilt von der Harnblase und ihrem Inhalt.

Die Untersuchung von Giftresten und verdächtigen Contentis, sowie die des Magendarmkanals, wird nach den Regeln der chemischen Analyse von der Hand eines Pharmazeuten oder Chemikers ausgeführt. Der Richter kann jedoch anordnen, dass die Untersuchung unter Mitwirkung oder Leitung eines Arztes stattzufinden habe. Meist geschieht dies jedoch nicht. Nichtsdestoweniger kann der Arzt schon bei der Sektion, selbst beim Fehlen anatomischer Veränderungen, ohne die geringsten chemischen Hilfsmittel oft doch wichtige Schlüsse auf die Natur des Giftes thun. Er achte zu diesem Behufe sorgfältig sowohl bei der Untersuchung des Erbrochenen und der Ueberreste der vergifteten Nahrung als namentlich auch bei der Untersuchung des Inhaltes des Magens und Darms auf folgendes:

a) Verdächtige ungelöste Partikelchen. Diese können bestehen aus Arsenik, Kalomel, metallischem Arsen, Antimon, Schwefelantimon, Schwefelarsen, arsenhaltigen Farben, Jodquecksilber, Quecksilberoxyd, Chromsalzen, Oxalatkristallen, grünen Flitterchen von den Flügeldecken der Kanthariden, Haaren oder Fragmenten der Krähenaugen, Stückchen von Streichhölzern, Blättern des Sadebaums, Samen von Bilsenkraut, von Stechapfel, von Ricinus, Beeren der Tollkirsche, Goldregenblüten oder -Samen, Fliegenpilzstückchen etc. Man begnügt sich meist

nicht mit der einfachen Okularinspektion dieser Partikelchen, sondern nimmt die Lupe oder schwache Mikroskopvergrößerungen zu Hilfe. Findet man dabei gar nichts, so gelingt es bisweilen noch bei stärkerer Vergrößerung eine Darmmykose als Ursache der dann nur scheinbaren Vergiftung zu konstatieren.

b) Verdächtige Gerüche können die Anwesenheit von Phosphor, Blausäure, Alkohol, Aether, Chloroform, Paraldehyd, Amylen, Amylenhydrat, ätherischen Oelen, Kampfer, Anilin, Nitrobenzol, Karbolsäure, Nikotin, Jod, Brom, Chlor, Ammoniak, Salzsäure, Essigsäure, Schwefelwasserstoff, Opium etc. verraten. Starker Acetongeruch kann auch ohne Eingeben eines Giftes durch Bildung acetonähnlicher Substanzen im Körper entstanden sein.

c) Abnorme Acidität oder Alkaleszenz lässt an die Vergiftung mit Säuren, Laugen, Cyankalium, sauren Salzen etc. denken.

d) Leuchten der Massen im Dunkeln, namentlich bei schwachem Erwärmen, erinnert an Phosphor.

Abgesehen vom Magendarmkanal sind für die chemische und mikroskopische Untersuchung die wichtigsten Organe die Leber und die Niere. Bei Vergiftung durch Phosphor, Antimon, Arsen, Giftpilze ist die Untersuchung der Leber von grösster Wichtigkeit. Die Diagnose auf Vergiftung durch methämoglobinbildende und hämolytische Gifte, durch Oxalsäure, Oxamid, Merkurialien, Kantharidenpräparate, Silberpräparate etc. lässt sich aus der mikroskopischen und mikrochemischen Untersuchung der Niere oft mit Sicherheit stellen. Es ist daher unbedingtes Erfordernis, dass der moderne Gerichtsarzt ein kleines Stückchen Niere und Leber sofort nach beendigter Sektion frisch und später andere Stückchen beider Nieren im gut gehärteten Zustand untersucht. Der Rest der Organe ist vom Chemiker zu untersuchen.

Die Leber ist ein bei vielen Vergiftungen schon makroskopisch verändertes Organ. Besonders auffallend ist ihre Volumveränderung (erst Schwellung, dann cirrhotische Schrumpfung) bei Vergiftung mit Alkohol, Phosphor, Amanita phalloides und mit gewissen ätherischen Oelen. Gleichzeitig pflegt sie Konsistenz und Farbe zu ändern. Bei Phosphorvergiftung ist sie oft stark ikterisch, enorm fetthaltig und mit multiplen Blutaustritten übersät und durchsetzt. Nach der landläufigen Ansicht folgt auf das Stadium der Leberzellenverfettung ein Stadium des Leberzellenschwundes und Hand in Hand damit eine Wucherung des Leberbindegewebes. Siegenbeck van Heukelom hat dagegen diese Veränderungen der Leber mit Erkrankungen der Magenschleimhaut in ätiologischen Zusammenhang zu bringen gesucht. Jores¹⁾ stimmt ihm bis zum gewissen Grade bei. Bei der Schrumpfung kommt es nicht selten zu ausserordentlicher Härte. Bei Schwund der Parenchymzellen im Centrum des Acinus und vikarierender Erweiterung der Kapillaren kommt es zu atrophischer Muskatnussleber. Auch Verkalkung der Leber kann vorkommen. Bei Intoxikation mit Blutgiften ist ikterische Verfärbung des Organs und Ueberfüllung mit Galle häufig. An der ikterischen Verfärbung können die beliebigsten anderen Organe teilnehmen. Die Galle kann Blut und kann Gift enthalten.

Die Nieren sind bei akuten Vergiftungen meist geschwellt, während sie bei chronischen (Phosphor, Blei, Alkohol) cirrhotisch verkleinert sein können. Auch Verfettung, Embolisierung und multiple Blutaustritte

¹⁾ D. m. W. 1901, Nr. 45, p. 781.
Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl.

sind nichts Seltenes. Auch das Nierenbecken kann geschwellt, gerötet und ulceriert sein. Betreffs der im Harn auftretenden Elemente verweise ich auf S. 58. Acute Steinbildung an der Spitze der Papille und im Nierenbecken kommt bei der Oxamidvergiftung vor. Durch die Verlegung des Ureters kann es sogar zu Hydronephrose kommen. Knirschen der Niere beim Durchschneiden mit dem Messer ist bei Vergiftung durch Oxalsäure (Bildung von Calciumoxalat), von Oxamid (Unlöslichwerden dieser Substanz), Sublimat (Kalkeinlagerung in die Harnkanäle) und bei chronischer Bleivergiftung (Bildung von Gichtknoten im Nierengewebe) beobachtet worden. Von Verfärbungen der Niere kommt, abgesehen von der durch Gallenfarbstoff, Methämoglobin und Blut, namentlich die argyrotische in Betracht. Dabei werden zunächst die Knäuel der Glomeruli durch Silbereinlagerung geschwärzt. Bei vielen, die Niere reizenden Giften kann es zu Nierenblutung und sich daran anschliessender Gerinnselbildung in den Harnwegen kommen. Mehr oder weniger vollständige Verlegung der Harnkanälchen mit folgender Oligurie und Anurie kommt bei Vergiftung mit Oxalsäure und deren Derivaten sowie bei allen Giften vor, welche zur massenhaften Entstehung von Harnzylindern Anlass geben, also z. B. bei Methämoglobinbildnern, bei Kantharidin, Aristolochin etc.

Entzündungen des serösen Ueberzugs der Leber und Milz (Perihepatitis und Perisplenitis) kommen auch ohne Entzündung des peritonealen Ueberzugs des Darmtractus bei chronischen Vergiftungen vor.

Die Milz lässt namentlich beträchtliche Volumschwankungen bei Vergiftungen wahrnehmen: bei Blutgiften ist sie meist vergrößert. Multiple Hämorrhagien, Verfettung, Embolisierung kommen in der Milz wie in der Leber vor.

Die Lymphdrüsen der Bauchhöhle können vergrößert, ja entzündet sein. Bei Vergiftungen mit metallischen Stoffen, die nicht binnen wenigen Stunden tödlich verlaufen sind, lohnt auch die chemische Untersuchung der Lymphdrüsen.

Hinsichtlich des Blutes macht das preussische Gesetz die Angabe, dass es nur in dem Falle, wo von einer spektralanalytischen Untersuchung desselben ein besonderer Aufschluss erwartet werden kann, der Leiche zu entnehmen ist. Ich empfehle, gestützt auf meine Erfahrungen bei gerichtlichen Sektionen, umgekehrt, unbedingt alles Blut, dessen man habhaft werden kann, zu sammeln, und werde weiter unten angeben, wie dasselbe für den biologischen und den chemischen Nachweis des Giftes recht gut mit zu verwerten ist. Bei eiweissartigen Giften ist die Untersuchung desselben unentbehrlich. Aber auch wo es sich nicht darum handelt, die Gifte selbst im Blut nachzuweisen, sondern nur festzustellen, ob unter Einwirkung des Giftes eines der S. 59 und 94—106 besprochenen Zersetzungs- und Umwandlungsprodukte des Blutfarbstoffes entstanden ist, ist eine chemische Untersuchung neben der vom Gesetz allein vorgesehenen spektroskopischen durchaus von Nutzen. Bei dem Verschluss von Blut in Glasgefässen zum Zweck des Spektroskopierens beachte man, dass einige Blutveränderungen, wie die schon an ihrer Sepiafarbe kenntliche Methämoglobinbildung schnell zurückgehen. Sie wird auch durch Alkoholzusatz sofort unkenntlich. Man spektroskopiere daher sofort, wenn man überhaupt einen Schluss auf Methämoglobinbildung thun will, und setze zunächst nichts und,

falls Verdünnung nötig ist, nur möglichst wenig destilliertes Wasser zu. Andere spektroskopisch wahrnehmbare Veränderungen des Blutes, wie Kohlenoxydhämoglobin, lassen sich konservieren, wenn man die Blutprobe mit möglichst wenig Luft hermetisch verschliesst. Man erreicht dies am besten durch Einschmelzen in Glasröhren. Ueber bei Anilinvergiftung im Blute auftretende Farbstoffe soll im speziellen Teile geredet werden.

Erbrochenes, Kot und Harn lassen sich, wenn auch nicht bei allen Sektionen Vergifteter, so doch nicht selten gewinnen und verdienen, ehe man diese Massen fortwirft oder an den Chemiker abgibt, stets erst eine sofortige Untersuchung durch den Arzt.

Das Erbrochene findet man teils neben der Leiche, teils in deren Munde, teils sogar in den Luftwegen, wohin es durch Aspiration gelangt sein kann. Es enthält naturgemäss oft die Hauptmenge des Giftes und muss gerade so genau wie der Mageninhalt mikroskopisch und chemisch untersucht werden.

Kot findet man nicht selten auf der Unterlage oder im Hemde der Leiche oder aussen am Anus. Eine sofortige Untersuchung desselben mittels des Mikroskopes sichert oft die Diagnose einer heftigen desquamativen Darmentzündung, so z. B. bei Vergiftung mit Ipecacuanha, Colchicum, Arsenik, Antimon, Quecksilber.

Die ärztliche Untersuchung des Harns der Leiche ergänzt die der Nieren aufs beste und ergibt oft genug die Anwesenheit von Blutkörperchen, Eiter, Hb, MetHb, Ht, Cylinder der verschiedensten Art, Krystalle, Gallenfarbstoffe, Eiweiss, Zucker, Glukuronsäure etc. etc. Ich verweise auf das S. 64—65 bereits Besprochene.

3. **Brusthöhle.** Auch hier können dieselben charakteristischen Gerüche auftreten wie in der Bauchhöhle. Auch die Verfärbung des Blutes der uneröffneten Gefässe ins Braune, Hellrote, Violette etc. ist oft schon auf den ersten Blick wahrnehmbar. Ebendies gilt von Ekchymosen des Perikards und der Pleura. Ergüsse in den Pleural-sack und in den Herzbeutel sind bei Intoxikationen ungemein häufig.

Das linke Herz wird bei übermässig grossen Dosen von Giften der Digitalingruppe, einschliesslich des Veratrins und der Barytsalze manchmal stark kontrahiert gefunden; viel häufiger jedoch ist auffallende Schlaffheit beider Herzhälften. Ausgedehnte Speckhautgerinnsel in den Vorhöfen deuten auf allmähliches Absterben des Herzens hin. Das Endokard beider Herzhälften kann zahlreiche Blutaustritte aufweisen. Der Klappenapparat kann genau in derselben Weise wie bei akuter Endokarditis verändert sein. Das Herzfleisch ist häufig stellenweis verfettet, degeneriert, bräunlich verfärbt, erweicht, fragmentiert. Unsere Fig. 40 zeigt die braune Atrophie des Herzmuskels; obwohl das Bild nicht von einer Vergiftung stammt, so entspricht es doch dem Befunde bei einer solchen durchaus, namentlich falls sie subakut oder chronisch verlief und mit Inanition verbunden war. Fig. 41 zeigt die bei Vergiftungen wie bei Krankheiten gleich häufige Querserklüftung oder Fragmentation der Herzmuskelfasern¹⁾, welche gleichzeitig albuminös getrübt sind. Gerade so aussehend habe ich sie z. B.

¹⁾ Karcher, D. Arch. kl. M. Bd. 62, 1898, Heft 1.

bei Jodoform- und Chloroformvergiftung gefunden. Bei langdauernder funktioneller Insuffizienz der Muskulatur des Herzens durch Krankheiten oder Gifte kann es zu sogen. Myofibrosis cordis von Dehio¹⁾ kommen, die mit der schwierigen Myocarditis nicht identisch ist. Von Giften kommen namentlich solche in Betracht, welche die Zirkulation langdauernd beeinträchtigen.

Die Lunge zeigt ungemein häufig Hyperämie, partielles oder allgemeines Oedem, pneumonische Herde, Infarkte, Blutaustritte, akutes Emphysem. Katarrh der Luftwege bis zur stärksten Schwellung und diphtheritischen Veränderung derselben kann vorkommen. Perforation der Speiseröhre in die Luftwege infolge von Intoxikation durch Aetzgifte, sowie Eindringen von Aetzgiften in den Kehlkopf und in die

Fig. 41.

Fragmentation des Herzmuskels
nach Thoma.

Fig. 40.

Braune Atrophie des Herzmuskels
nach Thoma.

tiefen Luftwege ist auch beobachtet worden. Ausscheidung flüchtiger Gifte durch die Lunge ist häufig und bedingt auffällig starken Geruch der von der Schnittfläche der Lunge abtropfenden Flüssigkeit. Oedema glottidis ist bei Aetzgiften nicht selten. Subpleurale und subepikardiale Blutaustritte nennt die gerichtliche Medizin „Tardieu'sche Flecke“ und sah sie früher als beweisend für Erstickung an. Strassmann widerlegte diese Ansicht. Nach Eberson²⁾ entwickeln sie sich am leichtesten an den am tiefsten liegenden Körperstellen.

¹⁾ Inn. Cbl. 1895, Beilage zu Nr. 21, p. 38; D. Arch. kl. M. Bd. 62, 1898 (mit Photogramm); Sitz.-Ber. der Dorpater Nat.-Forsch.-Ges. Bd. 12, 1899, p. 300; D. m. W. 1900, Nr. 47, p. 750. — Siehe jedoch auch Hochhaus & Reinecke, D. m. W. 1899, Nr. 46.

²⁾ W. m. Presse 1901, Nr. 23.

Hier ist nur zu merken, dass sie bei Vergiftungen unzweifelhaft häufig vorkommen.

4. **Schädelhöhle und Wirbelkanal.** Gleich im Moment der Eröffnung der Schädelhöhle empfiehlt es sich, das abgenommene Schädeldach und das freigelegte Gehirn anzuriechen, da Stoffe wie Chloroform, Aether, Schwefelkohlenstoff, Paraldehyd etc. sich gerade hier nicht selten durch den Geruch wahrnehmen lassen. Riecht das Gehirn nach Aceton, so ist an Tod im diabetischen Koma zu denken. — Abweichungen vom normalen Blutgehalt nach beiden Seiten hin sind, was Meningen und Gehirn- und Rückenmarksubstanz anlangt, bei Vergiftungen häufig beobachtet. Blutaustritte sind z. B. bei Phosphorvergiftung meist vorhanden. Manchmal ist die Substanz des Gehirns abnorm feucht, ja ödematös, manchmal auffallend trocken. Letzteres ist namentlich bei Giften, welche zu zahlreichen wässerigen Stühlen Veranlassung gegeben haben, die Regel. Ergüsse in die Hirnhöhlen können sich zu Oedem hinzugesellen. Erweichungsherde sind z. B. im Anschluss an Kohlenoxydvergiftung beobachtet. Verkalkungen und Verfettungen der Gefässe kommen z. B. bei chronischem Alkoholismus vor.

Von früher ungeahnter Bedeutung für die Toxikologie ist seit einem Jahrzehnt das Studium der mikroskopischen Veränderungen des Centralnervensystems durch Gifte geworden. Namentlich über das Verhalten der Ganglienzellen zu Giften wussten wir früher fast nichts. Nach Nissl teilen wir die Ganglienzellen auch in toxikologischer Beziehung in zwei grosse Hauptgruppen, in somatochrome und karyochrome Zellen. Bei ersteren ist auch der Zelleib, bei letzteren nur der Kern gut färbbar. In den somatochromen Ganglienzellen hat Nissl¹⁾ durch eigenartige Tinktionsmethoden unregelmässig gestaltete Schollen, Spindeln, Fäden und zackige Gebilde nachgewiesen, die bei Giftwirkung ihr Aussehen ändern. Man nennt dieselben gelegentlich Nisslsche Körperchen oder Nisslsche Granula; Lenhossek hat, da sie dem Zelleib bei geeigneter Färbung ein getigertes Aussehen verleihen, die in diesen Körperchen enthaltene Substanz als Tigroid bezeichnet. Sie färben sich z. B. mit Fuchsin, Magenta, Methylenblau, Neutralrot, Muskarin (nicht mit dem Alkaloid gleichen Namens zu verwechseln!) etc. Zellen mit sehr dicht aneinander gelagerten Körperchen nennt Nissl pyknomorphe, solche mit weiter voneinander abliegenden Körperchen apyknomorphe Zellen. Die Veränderungen, welche sich unter der Einwirkung von Giften an den Ganglienzellen nachweisen lassen, beziehen sich teils auf Aenderung der Verteilung, teils auf Abnahme des Tigroids. Die Aenderung der Verteilung kann z. B. darin bestehen, dass das Tigroid nicht mehr in Schollen, sondern in äusserst feine Körnchen angeordnet ist. Vergrösserung und Schwellung der Nisslschen Körperchen kommt nur selten vor. Die Verminderung des Tigroids kann bis zu einem völligen Schwunde desselben gehen; dies nennt man Tigrolyse. Manchmal betreffen die toxischen Veränderungen nicht nur das Tigroid, sondern die ganze Ganglienzelle. So versteht man unter Pyknose einen Zustand von Verdichtung der gesamten Zellsubstanz, welcher sich in Verkleinerung und Schrumpfung des Zellkörpers und abnorm starker und gleichmässiger Färbbarkeit des Zellkörpers und Zellkernes äussert. Weiter kann es umgekehrt zu homogener Schwellung der Zellen kommen. Auch Bildung von wirklichen und von scheinbaren Vakuolen in der Zellsubstanz, körniger Zerfall, fettige Degeneration²⁾, Pigmentatrophie, variköse Atrophie, axonale Degeneration, endlich auch Verkalkung kann vorkommen. Schöne farbige Abbildungen

¹⁾ Allgem. Ztschr. f. Psychiatr. Bd. 48, 1892, p. 657; Bd. 53, 1897, p. 834; Bd. 54, 1897, p. 1. Path. Cbl. Bd. 8, 1897, p. 164.

²⁾ Man hüte sich beim Nachweis von Fett vor Verwechslung mit dem bei Erwachsenen stets vorhandenen Lipochrom. Siehe darüber Rosin und Fengvessy, Virch. Arch. Bd. 162, 1901, und Rothmann, D. m. W. 1901, Nr. 11.

dieser Veränderungen finden sich z. B. bei H. Schmaus¹⁾. Von mineralischen Giften, welche auffallende Störungen der genannten Art in den Ganglienzellen des Nervensystems hervorrufen, nenne ich Phosphor, Arsenik, Antimon, Blei, weiter auch chloresaures Kalium und Salzsäure. Der Phosphor macht nicht nur Tigrolyse, sondern auch Nekrose und fettige Degeneration der Ganglienzellen. Sehr schwer sind auch die bei chronischem Alkoholismus und langer Chloroformnarkose auftretenden Störungen. Von Alkaloiden sind als tigrolytisch wirkend z. B. Morphin, Strychnin und Kokain zu nennen. Zu Zeiten, wo ein Gift bereits hochgradige Tigrolyse bewirkt hat, kann das vergiftete Individuum noch einen scheinbar normalen Eindruck machen. Tigrolytische Zellen können also offenbar noch funktionieren. Wir müssen annehmen, dass die Tigrolyse zunächst nur der Ausdruck einer nutritiven Störung ist und bei nicht zu langer Dauer rückgängig werden kann.

Abgesehen von den Veränderungen der Ganglienzellen spielen im Rückenmarke die sogen. Intoxikationssklerosen der Hinterstränge²⁾ eine sehr wichtige Rolle. Solche sind namentlich bei Ergotismus, Maidismus, Lathyrismus und bei Intoxikationen durch Phosphor und Bothriocephalusgift beobachtet worden. Sie können der durch Tabes dorsalis hervorgerufenen Strangsklerose sehr ähnlich sein.

Veränderungen auch der peripheren motorischen Nerven und zwar in Form von Faserdegeneration sind namentlich für Blei und Arsenik typisch. Dass z. B. bei chronischem Alkoholismus gelegentlich auch periphere Neuritis beobachtet wird, soll damit nicht etwa in Abrede gestellt werden.

5. Andere Organe. Das subkutane Gewebe muss, wie schon S. 108 bemerkt wurde, unbedingt mit untersucht werden, falls subkutane Einspritzung des Giftes stattgefunden hat. Dasselbe gilt von den subkutanen Lymphdrüsen. Die mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen dagegen verdienen bei innerlich eingeleiteten unorganischen und vielleicht auch organischen Giften Beachtung. Die Muskeln der Extremitäten verdienen, falls Krampfgifte oder Metalle die Vergiftung bedingt hatten, eingehende mikroskopische Untersuchung. Bei Arsenik und Blei können einzelne Muskelgruppen hochgradig degeneriert gefunden werden. Vergl. das S. 51 über Entartungsreaktion Gesagte. Das Knochenmark und die Blutkörperchen verdienen eingehende mikroskopische und bei Metallgiften auch chemische Untersuchung. Ersteres wird häufig im Zustande der Hyperämie, ja der Hyperplasie, letztere im Zustande der „hämoglobinämischen Degeneration“³⁾ gefunden. Wie hochgradig die Knochenmarkszellen von einzelnen Blutgiften mit alteriert werden, hat kürzlich R. Heinz⁴⁾ eingehend untersucht. Knochenveränderungen sind klassisch bei der sogen. Phosphornekrose der Kiefer, bei der Vergiftung der Perlmutter-

¹⁾ Vorlesungen über die pathologische Anatomie des Rückenmarkes. Wiesbaden 1901.

²⁾ Vergl. W. Minnich, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 22, 1893, p. 60.

³⁾ So nennt P. Ehrlich den durch sehr viele Blutkörperchengifte hervorgerufenen Entartungszustand, in welchem sich in den roten Blutscheiben rundliche Herde ausbilden, welche sich durch gewisse Anilinfarben intensiv färben lassen. Verhdl. des XI. Kongr. f. innere Med. (Wiesbaden 1892) p. 8 des Sep.-Abdr. Heinz hatte damals diese Veränderung irrig als nur bei Phenylhydrazinvergiftung auftretend beschrieben. Siehe auch A. Keil, Arch. internat. Pharmacod. 10, 1902, p. 121.

⁴⁾ Zieglers Beiträge Bd. 29, 1901, p. 299 (mit 3 Tafeln).

schleifer; nach Obermayer¹⁾ können solche auch bei chronischem Ikterus vorkommen. Die Gelenke sollen z. B. durch Colchicum entzündlich verändert werden; doch bedarf diese Frage dringend eines neuen Studiums. — Hodenatrophie soll einer alten Angabe von Larrey zufolge, der sich auch Pelikan seiner Zeit angeschlossen hat, durch Capsicum und Solanum pseudocapsicum hervorgerufen werden, wenn diese Gifte in Form von Schnaps längere Zeit genossen werden. Nach Marcellus Empiricus verstanden es die Alten, durch den auf das Skrotum geträufelten konzentrierten Saft von Conium maculatum Hodenatrophie herbeizuführen.

VI. Die gerichtsarztlichen Fragen.

An jeden Fall von Vergiftung, welchen wir ärztlich zu behandeln oder zu scieren haben, knüpfen sich eine Reihe von Fragen, welche uns entweder der Richter vorlegt, oder die wir uns selbst zu beantworten suchen müssen, um über den Fall völlig klar zu werden. Man thut namentlich als Anfänger gut, auch wenn man nie Gerichtsarzt war, denselben nicht auszuweichen.

1. Ist die Krankheit oder der Tod des X. X. dadurch bedingt worden, dass eine giftige Substanz gegeben resp. von ihm selbst genommen wurde? Der Arzt soll sich bei Beantwortung dieser Frage an medizinische Argumente (vergl. S. 45—65) halten und nicht etwa daran, dass der Richter bereits ein verdächtiges Fläschchen entdeckt, oder daran, dass ein Hausgenosse etwas Belastendes ausgesagt hat. Wir haben unsere Aussage lediglich zu stützen 1. auf die Krankheitserscheinungen, welche wir selbst mit angesehen oder durch Erkundigung festgestellt haben; 2. auf den pathologisch-anatomischen Befund; 3. auf die von uns beim Richter zu beantragende chemische Untersuchung der Contenta des Magendarmkanals, der Unterleibsorgane, des Erbrochenen, des Urines, des Restes der verdächtigen Speisen und Getränke etc. Wir dürfen deren Ergebnis abwarten, ehe wir unser endgültiges Gutachten abzugeben brauchen.

2. Welches Gift hat die Krankheit oder den Tod verursacht? Der Laie wünscht, dass dem Gerichtshof das Corpus delicti vorgelegt wird. Bei Phosphor, Arsen, Antimon, Quecksilber ist es bisweilen möglich, die eingegebene Giftsubstanz in solcher Menge wiederzugewinnen, dass sie direkt — in ein Gläschen eingeschmolzen — vorgelegt werden kann. Bei den meisten organischen Giften, die überhaupt nur in minimaler Menge dem Vergifteten gegeben zu sein brauchen, ist eine Vorlegung der Giftsubstanz in reiner Form ausgeschlossen, jedoch kann z. B. bei Alkaloiden die äusserst voluminöse Phosphorwolfram- oder Quecksilberjodidjodkalium-Verbindung vorgelegt werden. Wollte man wirklich die Gesamtmenge des aus der Leiche isolierbaren Giftes vorlegen, so müsste man die ganze Leiche analysieren lassen, was enorm kostspielig und zeitraubend wäre. Man begnügt sich daher heutzutage meist mit der Abscheidung eben hinreichender Mengen zur Anstellung der wichtigsten chemischen und physiologischen Versuche. Uebrigens ist dies alles Sache des Chemikers und nicht des Arztes. Der Arzt hat sich bei der Beantwortung obiger Frage entweder dahin auszusprechen, dass er auch ohne zu wissen, was der Chemiker gefunden hat, dieses oder jenes bestimmte Gift als Todesursache angeben muss; oder er erklärt, dass er durchaus erst mit dem vom Chemiker dargestellten Gifte Tierversuche machen müsse, um sich über die Art des Giftes aussprechen zu können. Endlich kann es auch vorkommen, dass er selbst nach Anstellung von Tierversuchen sich nicht über das Gift klar werden kann; er hat dann einfach zu erklären, dass er sich zwar für eine Vergiftung, aber für kein bestimmtes Gift aussprechen könne. Ein verständiger Arzt wird übrigens die Tierversuche immer lieber mit dem nächsten Pharmakologen anstellen,

¹⁾ Wiener klin. Rundschau 1897, Nr. 38—39.

als sie allein zu machen, da ihm naturgemäss die Ausführung und Beurteilung derselben die grössten Schwierigkeiten machen muss.

3. Ist die vom Chemiker gefundene Substanz wirklich das Gift? Diese Frage scheint müssig, ist es aber keineswegs; denn es ist nicht selten vorgekommen, dass statt des Giftes bei der Analyse 1. ein Antidot, 2. eine Arzneisubstanz, welche vorher zufällig gegeben war, 3. ein Ptomain gefunden wurde. Ja selbst 4. Bestandteile von Nahrungsmitteln (z. B. Oxalsäure), 5. Substanzen, welche zur Konservierung der Leiche angewandt oder 6. durch giftigen Leichenschmuck (künstliche Blumen) oder 7. giftige Kirchhoferde in die Leiche gelangt waren (Arsenik), sind gelegentlich bei der chemischen Analyse gefunden und für das die Vergiftung bedingende Gift angesprochen worden. Man lasse sich also, falls man ärztlich keinen Anhalt für eine Vergiftung hat, dadurch, dass vom Chemiker ein bestimmtes Gift gefunden worden ist, nicht irre machen und erkläre einfach, dass man ärztlicherseits entweder auf gar kein Gift oder auf ein ganz anderes Verdacht haben müsse, als an das der Richter denkt.

4. Kann die unzweifelhaft beigebrachte Substanz, deren Identität feststeht, als Arznei gegeben worden sein? Leider müssen wir Aerzte eingestehen, dass in früheren Zeiten durch unrichtig dosierte oder unpassende Arzneien manchmal Menschen schwer geschädigt und teilweise wohl sogar ums Leben gebracht worden sind. Man konnte damals als Gerichtsarzt in die peinliche Lage kommen, einen Kollegen eines Mordes angeschuldigt zu sehen, weil nach einer von ihm im guten Glauben gereichten Arznei der Exitus letalis erfolgt und dadurch der Verdacht eines Kunstfehlers entstanden war. Man konnte ihn aber meist damit verteidigen, dass das fragliche Mittel in der That in noch viel grösseren Dosen in der Litteratur zu Heilzwecken empfohlen war. So war der Phosphor in Preussen früher in einer sicher tödlichen Dose recht üblich und in Russland durfte man noch im Jahre 1891 vom Akonitin eine mehr als tödliche Dose ungestraft verschreiben. Ein Gift, welches man nicht auch gelegentlich als Arznei versuchsweise verschreiben könnte, kenne ich, seit man selbst Flusssäure, Nitroglycerin, Hydroxylamin etc. therapeutisch zu verwenden angefangen hat, überhaupt nicht. Auch das Kohlenoxyd kann ich nicht für ein absolutes Gift erklären. Ich würde daher ohne Kenntnis der näheren Umstände die obige Frage meistens mit Ja beantworten, möchte aber andererseits diese Gelegenheit nicht vorübergehen lassen, um bis zur Einrichtung eines staatlichen Arzneimitteluntersuchungsamtes grösste Vorsicht in der Dosierung namentlich neuer und ungenügend erforschter Mittel dringend allen Kollegen anzuraten.

5. Ist das Gift in solcher Menge beigebracht worden, dass es unbedingt töten musste? Zur Beantwortung dieser Frage möchte der Arzt gern eine Tabelle der minimalsten tödlichen Dosen der Gifte einsehen; eine solche giebt es aber natürlich nicht, da fast in allen publizierten Fällen von Menschenvergiftung, wo überhaupt die einverleibte Menge genau festgestellt werden konnte, viel grössere Dosen zur Verwendung kamen, als zur Tötung nötig gewesen wären. Weiter wurde in den meisten Fällen eine unberechenbare Menge des Giftes durch Erbrechen wieder entleert, so dass eine quantitative Abschätzung des Zurückgebliebenen ganz unmöglich ist. Zur Ergänzung des an Menschen Festgestellten dienen daher notwendigerweise Tierversuche; aber der Schluss vom Tier auf den Menschen ist cum grano salis zu machen, wenn er nicht ganz falsch werden soll. — Die vom Chemiker aus den Intestinis abgeschiedene Giftmenge ist natürlich unter allen Umständen viel kleiner als die wirklich gegebene; aber um wie viel sie kleiner ist, ist gänzlich unberechenbar.

6. Wann und wie ist das Gift beigebracht worden? Dem Richter liegt natürlich zum Zweck der Ueberführung des Mörders daran, genau Tag und Stunde zu wissen, wann das Gift gereicht wurde. Der Arzt bedenke bei Beantwortung dieser Frage, dass nicht alle Gifte sofort alarmierende Symptome machen, sondern z. B. Phosphor und Amanita phalloides manchmal erst nach 10—48 Stunden, Mutterkorn manchmal erst nach noch längerer Zeit, Blei und Arsen bisweilen erst nach Wochen. — Die Frage nach dem „Wie?“ will wissen, ob das Gift als Speise, als Trank, als Klysm, als Suppositorium, als Subkutaneinspritzung beigebracht oder wohl gar äusserlich als Einreibung oder Pflaster appliziert worden ist. Die Frage ist unter Berücksichtigung der Nebenumstände meist beantwortbar. Vergiftungen durch Einträufeln ins Ohr kommen in praxi nie vor. Durch Einatmung zu stande gekommene Vergiftungen sind bei Arsenwasserstoff, Schwefelwasserstoff, Kohlenoxyd, Blausäure, Schwefelkohlenstoff nichts Seltenes, kommen aber zu Mordzwecken fast nie und zu Selbstmordzwecken nur äusserst selten in Betracht.

Morphium
Belladonna
Kokain

erfolgt, das Gift aber an sich unnachweis-
geworden sein? Es giebt eine ganze Anzahl
atomisch nicht nachweisbar sind, weil sie keine
hervorrufen (z. B. Morphium); andere Gifte sind
weisbar, weil sie entweder kein charakteristisches
l die Symptomatologie des betreffenden Giftes
rt ist; endlich giebt es Gifte, welche auf chemi-
nachweisbar, d. h. von gewissen ungiftigen Sub-
Abrin, Ricin, Spinnengift, Schlangengift), oder
1 Menschen resp. nach dem Tode in Substanzen
ise in Leichen vorkommen können (z. B. Phosphor
e). In allen diesen Fällen versagt eine der drei
drei Methoden, d. h. die chemische, pathologische
ne, gleichzeitig versagt hätten, ist bis jetzt bei
gen kaum je vorgekommen, namentlich da der
ndet als nötig ist. Selbst ein Alkaloid, wie das
Milligramm den Menschen höchst wahrscheinlich
setzt, konnte bis jetzt fast in allen einschlägigen
n anderen Alkaloiden ist z. B. das Kokain leicht
er Leiche nur kurze Zeit halten. Kürzlich hat
angestellt, wie lange sich einzelne Gifte in
unte Digitalin noch nach 169 Tagen, Pikrotoxin
och nach 258 Tagen, Brucin noch nach 250 Tagen,
trychnin noch nach 250 Tagen, Kodein noch nach
h 260 Tagen nachweisen. Kokain dagegen konnte
werden, später aber nicht mehr. Während ich
uf Alkaloide beziehen, gelten lassen will, möchte
(Digitalin) darauf hinweisen, dass sie durch sehr
zerlegt werden und daher in Leichen vermuten
dürften. So fand K. Pruriewitsch²⁾, dass
von ihnen produziert Enzym Glykoside zerlegen.
Kosten des in den Glykosiden steckenden Zuckers.

rd, um Selbstmord oder um Autintoxikation?
ischen Mord oder Selbstmord kann der Arzt nur
Geruch und die Farbe der nachweislich gegebenen
iderlich ist, dass sie sich zu Mordzwecken nicht
eben in vita behandelt hat, so kann er daraus,
Vergiftungserscheinungen da waren, diese absicht-
ene beseitigte), ebenfalls für die Entscheidung
utzen ziehen. Fälle von Autintoxikation kommen
medizin glaubte. Sie können einer Vergiftung so
gerichtliche Untersuchung eingeleitet wird, wer-
sektion (Nephritis uraemica), teils bei der chemi-
(Coma diabeticum) erkannt. Wir kommen am
ntoxikationen zu sprechen.

simuliert sein? Nicht selten wird von Geistes-
sie in einer Anstalt interniert worden sind, vor-
es wird von ihnen eine ganze Reihe der oben-
beigebracht. Weiter kann irgend eine zufällige
ls Folge einer z. B. im Beruf eines Arbeiters zu
den gewerbsmässigen Vergiftung angesprochen
identrente zu erlangen. In solchen Fällen kann
em Krankenhause entscheiden. Weiter kann es
That durch einen Mörder vergiftet worden ist,
Verdacht von sich abzulenken, den Schein eines
riges Erhängen, zu erwecken sucht. Umgekehrt
durch Erwürgen getötet worden ist, noch nach
Selbstmordes zu erregen, Gift eingeflösst worden
) liessen sich von 2,0 g Strychninnitrat, welche

. 492.
p. 702.
al 1889, Dec., p. 357.

Phototyp
blanc
No 2412

Fruchtvoll und reich

1000

7. Kann eine Vergiftung erfolgt, das Gift aber an sich unnachweisbar sein oder unnachweisbar geworden sein? Es giebt eine ganze Anzahl von Giften, welche pathologisch-anatomisch nicht nachweisbar sind, weil sie keine charakteristischen Veränderungen hervorrufen (z. B. Morphium); andere Gifte sind durch den Tierversuch nicht nachweisbar, weil sie entweder kein charakteristisches Vergiftungsbild liefern, oder weil die Symptomatologie des betreffenden Giftes noch nicht genügend genau studiert ist; endlich giebt es Gifte, welche auf chemischem Wege bis jetzt noch nicht nachweisbar, d. h. von gewissen ungiftigen Substanzen unterscheidbar sind (z. B. Abrin, Ricin, Spinnengift, Schlangengift), oder sich im Organismus des lebenden Menschen resp. nach dem Tode in Substanzen umwandeln, die schon normalerweise in Leichen vorkommen können (z. B. Phosphor in Phosphate, Chlorate in Chloride). In allen diesen Fällen versagt eine der drei Nachweismethoden; dass aber alle drei Methoden, d. h. die chemische, pathologisch-anatomische und die physiologische, gleichzeitig versagt hätten, ist bis jetzt bei gerichtlich verhandelten Vergiftungen kaum je vorgekommen, namentlich da der Mörder meist viel mehr Gift anwendet als nötig ist. Selbst ein Alkaloid, wie das Akonitin, von welchem schon ein Milligramm den Menschen höchst wahrscheinlich tötet, und das sich sehr leicht zersetzt, konnte bis jetzt fast in allen einschlägigen Fällen nachgewiesen werden. Von anderen Alkaloiden ist z. B. das Kokain leicht zersetzlich und dürfte sich in der Leiche nur kurze Zeit halten. Kürzlich hat H. Proelss¹⁾ Versuche darüber angestellt, wie lange sich einzelne Gifte in Leichen nachgewiesen lassen. Er konnte Digitalin noch nach 169 Tagen, Pikrotoxin noch nach 161 Tagen, Colchicin noch nach 258 Tagen, Brucin noch nach 250 Tagen, Veratrin noch nach 260 Tagen, Strychnin noch nach 250 Tagen, Kodein noch nach 254 Tagen und Morphin noch nach 260 Tagen nachweisen. Kokain dagegen konnte nur nach 14 Tagen nachgewiesen werden, später aber nicht mehr. Während ich diese Angaben, so weit sie sich auf Alkaloide beziehen, gelten lassen will, möchte ich hinsichtlich der Glykoside (Digitalin) darauf hinweisen, dass sie durch sehr verschiedene Arten von Mikroben zerlegt werden und daher in Leichen vermutlich meist rasch verschwinden dürften. So fand K. Pruriewitsch²⁾, dass z. B. die Schimmelpilze durch ein von ihnen produziertes Enzym Glykoside zerlegen. Viele Spaltpilze leben direkt auf Kosten des in den Glykosiden steckenden Zuckers.

8. Handelt es sich um Mord, um Selbstmord oder um Autintoxikation? Hinsichtlich der Entscheidung zwischen Mord oder Selbstmord kann der Arzt nur aussagen, ob der Geschmack, der Geruch und die Farbe der nachweislich gegebenen Substanz so auffallend und so widerlich ist, dass sie sich zu Mordzwecken nicht eignet. Falls der Arzt den Verstorbenen in vita behandelt hat, so kann er daraus, dass Patient, als schon deutliche Vergiftungserscheinungen da waren, diese absichtlich verbarg (z. B. das Erbrochene beseitigte), ebenfalls für die Entscheidung zwischen Mord oder Selbstmord Nutzen ziehen. Fälle von Autintoxikation kommen häufiger vor, als die frühere Medizin glaubte. Sie können einer Vergiftung so täuschend ähnlich sein, dass eine gerichtliche Untersuchung eingeleitet wird, werden aber vom Arzt teils bei der Sektion (Nephritis uraemica), teils bei der chemischen Untersuchung des Harnes (Coma diabeticum) erkannt. Wir kommen am Schlusse des Buches auf die Autintoxikationen zu sprechen.

9. Kann die Vergiftung simuliert sein? Nicht selten wird von Geisteskranken, und zwar schon bevor sie in einer Anstalt interniert worden sind, vorgegeben, sie seien vergiftet, und es wird von ihnen eine ganze Reihe der abenteuerlichsten Begründungen dafür beigebracht. Weiter kann irgend eine zufällige oder eine simulierte Krankheit als Folge einer z. B. im Beruf eines Arbeiters zu stande gekommenen unbedeutenden gewerbsmässigen Vergiftung angesprochen werden, um dadurch eine Invalidenrente zu erlangen. In solchen Fällen kann nur genaue Beobachtung in einem Krankenhause entscheiden. Weiter kann es vorkommen, dass jemand in der That durch einen Mörder vergiftet worden ist, dass aber der Mörder, um den Verdacht von sich abzulenken, den Schein eines Selbstmordes, z. B. durch nachheriges Erhängen, zu erwecken sucht. Umgekehrt kann einem Menschen, der z. B. durch Erwürgen getötet worden ist, noch nach dem Tode, um den Schein eines Selbstmordes zu erregen, Gift eingefösst worden sein. Nach George B. Miller³⁾ liessen sich von 2,0 g Strychninnitrat, welche

¹⁾ Ap.-Ztg. 1901, Nr. 56, p. 492.

²⁾ Chem. Cbl. 1899, Bd. I, p. 702.

³⁾ The medico-legal Journal 1889, Dec., p. 357.

18 Stunden nach dem Tode mit 100 ccm Wasser in den Magen eines Kaninchens eingeführt worden waren, nach 12tägigem Begrabensein Spuren im Rückenmark und recht viel in der Leber nachweisen; ja selbst der Harn war strychninhaltig. Professor Mott¹⁾ fügt dieser Mitteilung hinzu, dass selbst im Gehirn Gifte angetroffen worden sind, welche post mortem in den Magen eingeführt worden waren. Besonders falls künstliche Atmung vorgenommen wird, ist die Verbreitung von post mortem eingeführten Giften eine beträchtliche. Frank S. Sutton²⁾ konnte dabei in der That Uebergang von post mortem eingeführtem Arsenik ins Gehirn nachweisen. Strassmann und Kirstein³⁾ dagegen vermochten die in den Magen von Leichen eingeführten Gifte niemals im Gehirn nachzuweisen. Abgesehen vom Freibleiben dieses Organs sind zur Unterscheidung der Diffusion post mortem von der Resorption in vita noch die Lungen und die Nieren von Wichtigkeit. Bei Diffusion post mortem nach Einführung von arsenigsäurem Kalium fanden die letztgenannten Autoren bei Rückenlage der Leiche das Gift stets nur in der linken Lunge und in der linken Niere, aber nicht in der rechten Lunge und Niere, während bei Resorption intra vitam natürlich die linken und rechten Organe das Gift gleichmässig enthalten müssen. Haberda und Wachholz⁴⁾ bestätigten diese Angaben wenigstens für die erste Zeit nach dem Tode.

Endlich giebt es Krankheiten, welche, ganz abgesehen von Antintoxikationen, rasch töten und Vergiftung vortäuschen können, wie z. B. Cholera, Gastroenteritis, Intestinalhämorrhagien, Ileus, Brucheingklemmung, Peritonitis, geplatzte Aneurysmen, Apoplexie, Tubarschwangerschaft, Fettherz, Aorteninsuffizienz, Mitralstenose, Herzruptur, Embolie der Pulmonalarterie⁵⁾. Die ersten zwei können selbst bei der Sektion noch die grössten differenziell-diagnostischen Schwierigkeiten machen. Ich kenne einen Fall, wo ein Mensch zur Zeit einer Choleraepidemie mittels Brechweinstein umgebracht wurde, da der Mörder gehofft hatte, man werde auch diese Erkrankung für einen Cholerafall halten.

10. Welche medizinischen Vorschläge empfehlen sich in Bezug auf Leichenschau und Kremation, um Verbrechen möglichst vorzubeugen? Wo Aerzte genug vorhanden sind, soll die Leichenschau von solchen vorgenommen werden. Wo es an Aerzten fehlt, ist eine doppelte Leichenschau durch eingetübte Laien auszuführen. Bei der ersten unmittelbar nach dem Tode stattfindenden ist nach der Art der Krankheit und den letzten Symptomen zu fragen; es ist ferner zu achten auf Fehlen des Pulses, der Herztöne, der Atmung (Spiegelversuch, Siegelackversuch, Flamme vor dem Naseneingang, Unbeweglichbleiben eines auf die Brust gestellten Gefässes mit Wasser), auf Erkalten des Körpers, Mattheit der Augen, Reaktionslosigkeit der Pupillen. Bei der zweiten Leichenschau, 48 Stunden post mortem, ist zu fahnden auf Zeichen eingetretener Fäulnis, Vorhandensein normal gefärbter Totenflecke, Leichenstarre, beginnende Fäulnis. In allen von dem typischen Bilde abweichenden Fällen hat der Leichenbeschauer die Beerdigung so lange zu verweigern, bis der Behörde Anzeige gemacht worden ist und diese den Fall untersucht hat.

Hinsichtlich der Leichenverbrennung hat die Medizinalpolizei darauf zu dringen, dass sie nur nach sorgfältiger Sektion, nach eventueller Entnahme von Mageninhalt etc. und erst am dritten Tage verstattet wird.

B. Chemischer Nachweis von Giften.

I. Allgemeines über die gerichtlich-chemische Untersuchung.

Der chemische Nachweis eines Giftes ist natürlich von ausserordentlicher Beweiskraft, denn die Auffindung desselben bezeugt eben

¹⁾ Ibid. p. 360.

²⁾ Maly Jbt. Jg. 15, p. 121.

³⁾ Virch. Arch. Bd. 136, 1894, p. 127.

⁴⁾ Ztschr. f. Med.-Beamte 1893, p. 393.

⁵⁾ Fr. Ewens, The most frequent causes of sudden death. Lancet 1890, 2, Nr. 13.

mehr als alles andere seine Einführung in den Körper. Aber damit allein ist noch lange nicht bewiesen, dass im speziellen Falle der Tod wirklich durch das aufgefundene Gift verursacht wurde, denn die meisten Gifte dienen auch als Arzneimittel; ferner ist der schon erwähnte Fall möglich, dass das Gift, um den Verdacht einer Vergiftung zu erregen, erst nach dem Tode in den Körper gebracht wurde; in diesem Falle werden die dem betreffenden Gift zukommenden anatomischen Veränderungen fehlen, aber das Gift kann sich nach physikalischen Gesetzen vom Magen aus weithin verbreitet haben (vergl. S. 122). Deshalb ist im allgemeinen der Nachweis eines Giftes nur beweisend, wenn Krankheitserscheinungen und Sektionsbefund zu diesem Gifte passen. Auf der anderen Seite aber ist dieser Nachweis auch nicht absolut nötig, d. h. eine Vergiftung darf deshalb noch lange nicht als nicht geschehen betrachtet werden, weil es dem Experten nicht gelang, Gift aufzufinden, denn dieses kann, wie wir gesehen haben, 1. ein überhaupt bis jetzt nicht nachweisbares Gift sein; 2. kann es durch Erbrechen wieder entleert, 3. durch die Ausscheidungsorgane auch ohne Erbrechen aus dem Körper entfernt sein; 4. kann es sich zersetzt haben, es kann reduziert oder oxydiert worden sein; in diesem Falle wird man also nichts oder nur Umwandlungsprodukte finden, die wenig Beweiskraft haben können. Zudem sind diese Untersuchungen besonders auf manche in sehr geringer Menge gebrauchte organische Gifte sehr diffiziler Natur und erfordern äusserste Sorgfalt und Geschick des Experten, damit es ihm gelinge, sie aus der grossen Menge organischen Materials, worin er sie oft zu suchen hat, im reinen, beweiskräftigen Zustande zu gewinnen.

Eine erst seit kurzem aufgetauchte Schwierigkeit für den Nachweis eines der wichtigsten und häufigsten Gifte, nämlich des Arsens, besteht darin, dass der berühmte französische Chemiker A. Gautier¹⁾ und einige seiner Landsleute im normalen menschlichen und tierischen Organismus regelmässig Arsen in messbaren Mengen nachweisen zu können behaupten. Deutsche Nachuntersucher wie Hödlmoser²⁾, K. Cerny³⁾ und E. Ziemke⁴⁾ stimmen diesen Angaben jedoch nicht bei. Die nächste Zeit dürfte über diese wichtige Frage noch zahlreiche Arbeiten bringen. — Eine weitere Schwierigkeit erwächst daraus, dass, wie wir S. 88 besprachen, in den Leichen auch von nicht vergifteten Menschen Substanzen entstehen können, welche chemisch unseren giftigsten Alkaloiden sich so ähnlich verhalten, namentlich was die allgemeinen Gruppenreagentien anlangt, dass Verwechslungen derselben mit wirklichen Alkaloiden nicht nur früher vorgekommen sind, sondern auch noch jetzt sich manchmal kaum vermeiden lassen. Die Schwierigkeit wird dadurch noch grösser, dass diese Ptomatine oder richtiger Ptomatine nicht nur chemisch, sondern auch pharmakologisch zu Irrtümern Anlass geben können, indem einzelne derselben ungemein giftig sind und in ihrer Wirkung sehr an Pflanzengifte erinnern. Ja, eins derselben, das Leichenmuskarin, ist mit dem Fliegenpilzmuskarin der Wirkung und Zusammensetzung nach, wie es scheint, sogar identisch.

Unter solchen Umständen scheint es unbedingt nötig, bei jeder zweifelhaften Vergiftung mit Pflanzengiften das Gift nicht nur chemisch, sondern auch durch den pharmakologischen Versuch nachzuweisen.

¹⁾ Compt. rend. T. 129, 1899, p. 929; T. 130, p. 284; T. 131, p. 361. — Schlagdenhauffen und Pagel, Intern. Pharmazeut. Kongress Paris 1900.

²⁾ Z. physiol. Ch. Bd. 33, 1901, p. 329.

³⁾ Z. physiol. Ch. Bd. 34, 1902, p. 408.

⁴⁾ Vj. ger. M. [3. F.] Bd. 23, 1902, p. 51.

Hier tritt der vom Gesetz vorgesehene Fall ein, dass die chemische Untersuchung von einem Chemiker unter Zuziehung eines Mediziners zum Zwecke des physiologischen Nachweises gemacht werden soll. Nur wo der Chemiker und der Pharmakolog zu derselben Diagnose kommen, und wo diese auch mit den in vita beobachteten Symptomen übereinstimmt, da ist die Sicherheit vorhanden, dass der Verstorbene wirklich durch dieses Gift ums Leben gekommen ist. Die rein chemische Untersuchung kann und soll der Arzt nicht machen. Er soll aber vom Gang der Analyse und von den wichtigsten Reaktionen so viel wissen, dass er das Gutachten des Chemikers zu verstehen und einigermaßen zu beurteilen im stande ist. Er soll dabei niemals vergessen, dass auch einige im normalen Menschenkörper vorkommende Substanzen, welche man für gewöhnlich nicht zu den Giften rechnet, und die daher auch der Chemiker nicht ohne weiteres berücksichtigt, wie z. B. Kochsalz, in grossen Mengen giftig wirken können. Er wird bei derartigen Substanzen sowie bei solchen, welche in kleinen Dosen als Arznei gebraucht sein könnten, auf eine quantitative Bestimmung dringen müssen.

Die Gefässe, in welchen dem Chemiker die zu untersuchenden Substanzen übergeben werden, müssen noch bei der Uebergabe an diesen gut verschlossen und versiegelt sein. Die Untersuchung muss in einem nur von dem Chemiker und nur zu dieser Analyse zu benutzenden Zimmer vorgenommen werden. Mit anderen Giftdanalysen darf er sich gleichzeitig nicht befassen. Seine Kleider müssen giftfrei sein. Alle nötigen Apparate, Utensilien und Reagentien müssen absolut rein sein. Es ist früher vorgekommen, dass durch die Reagentien erst Gift, namentlich Arsen, und durch die Gefässe Blei in die Analyse eingeschleppt wurde; jedes Reagens¹⁾ und Gefäss muss daher auf seine Reinheit besonders geprüft werden. Die Versicherung, dass es als „chemisch rein“ gekauft wurde, genügt nicht. Selbst das Filtrierpapier bedarf einer solchen Voruntersuchung (auf Blei, Kupfer, Eisen etc.). Die gegen ein solches Einschleppen von Gift während der Untersuchung angewandten Vorsichtsmassregeln müssen in dem offiziellen Berichte des Chemikers speziell namhaft gemacht werden. Diesem Bericht, der niemals die Worte enthalten darf, dass kein Gift vorhanden, sondern nur, dass kein Gift nachweisbar ist, müssen, wenn irgend möglich, *Corpora delicti* in Gestalt aufhebbarer Verbindungen des Giftes beigefügt werden (z. B. Blausäure als Cyansilber, Ammoniak als Ammoniumplatinchlorid).

Es ist ein sehr glücklicher Umstand, dass bei einer gerichtlich-chemischen Untersuchung Wege eingeschlagen werden können, welche zur Entdeckung fast aller nur denkbaren Gifte führen. Es ist, um auf diese alle untersuchen zu können, wünschenswert, die gifthaltigen Massen in 4—6 Portionen zu teilen. Portion I dient zur Untersuchung auf flüchtige Gifte, und kann dann als Portion III weiter benutzt werden. Portion II dient zur Untersuchung auf Alkaloide, Glykoside und einige diesen Substanzen ähnliche Stoffe, und kann dann als Portion IV weiter benutzt werden. Portion III dient zur Untersuchung auf schwere und leichte Metalle, Portion IV zur Untersuchung auf ätzende oder sonst giftig wirkende Säuren. In einigen Staaten schreibt das Gesetz eine Superrevision des vom Chemiker erstatteten Gutachtens vor; in anderen Staaten ist eine

¹⁾ Es giebt besondere Schriften, an der Hand deren die Reagentien geprüft werden können. Ich nenne z. B. C. Krauch, Die Prüfung der Reagentien auf Reinheit, dritte Aufl. Berlin 1896. — Böckmann, Untersuchungsmethoden; Abt.: Prüfung der Reagentien. Berlin, dritte Aufl.

solche zwar nicht vorgeschrieben, kann aber doch, falls die Untersuchung des Chemikers angefochten wird, für diesen und für den Richter sehr erwünscht sein. Für solche Fälle hebe man eine Portion V als Reserveportion auf. Endlich ist es für den Chemiker manchmal wünschenswert, zum Zweck der Anstellung sogenannter Vorproben eine Portion VI zur Verfügung zu haben. — Es versteht sich von selbst, dass, wenn mehrere Objekte, wie z. B. Harn und Mageninhalt, zu untersuchen sind, diese nicht untereinander gemischt werden dürfen. Es empfiehlt sich dann, erst das eine Objekt fertig zu untersuchen, ehe man sich an das andere, in nur geringer Menge vorhandene, heranwagt.

Vor der Teilung des ersten Objectes in Portionen hat der Chemiker zunächst das Gesamtgewicht der zu untersuchenden Massen zu bestimmen und im Protokoll zu vermerken. Die Teilung geschieht, nachdem in dem Objecte möglichst gleichmässige Mischung herbeigeführt worden ist, was freilich meist sehr schwierig ist.

II. Ueber die sogenannten Vorproben.

Hierher gehört zunächst das, was ich bereits S. 112 angeführt habe, und was nicht erst der Chemiker, sondern schon der Mediziner bei der Sektion feststellen kann, ja soll, nämlich

1. Die Prüfung auf **Farbe, Geruch, Reaktion**, unter Umständen auch auf **Geschmack**.

2. Der Nachweis **morphotischer verdächtiger Elemente**, wie Blatt- oder Samenstückchen einer Giftpflanze, Flügeldeckenfragmente der spanischen Fliege, Streichholzstückchen, Krystalle von oxalsaurem Kalk etc.

3. Die **Blausäurevorprobe**, welche der Arzt ohne Mühe bei der Sektion anstellen kann, besteht darin, dass man bei Zimmerwärme in geschlossener Flasche die Dämpfe der Magenecontenta auf ein mit frisch bereiteter Guajak tinktur und Kupfersulfat angefeuchtetes Reagenzpapier einwirken lässt. Wird dieses nicht gebläut, so ist der Verdacht auf Blausäure unberechtigt. Alsdann klemmt man in demselben Gefäss zwischen Hals und Stöpsel einen Streifen Bleiacetatpapier und einen Streifen Silbernitratpapier und erwärmt durch Eintauchen in warmes Wasser das Gefäss etwas. Werden beide Streifen geschwärzt, so ist Schwefelwasserstoff oder Schwefelammon vorhanden, die natürlich durch Leichenfäulnis entstanden sein können. Schwärzt sich nur das Silberpapier, so ist Phosphor vorhanden.

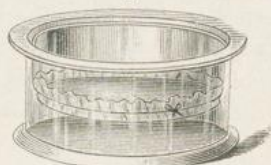
4. Bei der **Metallplattenprobe** giesst man den fein in Wasser verteilten, schwach angesäuerten Brei der Magendarmcontenta oder der zerriebenen Organe in vier Gefässe und senkt in das erste eine blanke Zinkplatte, in das zweite eine blanke Eisenplatte, in das dritte eine blanke Kupferplatte, in das vierte eine Doppelplatte aus Zink und Platin. Wird das Zink im ersten Gefäss schwarz, so ist eine gewisse Wahrscheinlichkeit vorhanden, dass ein Metall anwesend ist. Wird das Eisen rot, so ist Kupfer vorhanden. Wird das Kupfer silberweiss, so ist Quecksilber vorhanden. Wird das Platin schwarz, so ist Antimon vorhanden. Wird das unverändert gebliebene Kupfer, falls es in der mit Salzsäure angesäuerten Flüssigkeit erhitzt wird, grau, so ist Arsen vorhanden. Die graue Schicht löst sich beim Erwärmen mit NH_3 , und in der Lösung lässt sich jetzt Arsenkupfer nachweisen.

5. Die von Graham¹⁾ erfundene **Dialyse** beruht auf der Thatsache, dass alle wasserlöslichen krystalloiden Körper durch tierische Blase bezw.

¹⁾ Philosoph. Transact. 1850, p. 1 und 805; Philos. Magaz. [3] Bd. 37, p. 181, 254 und 341; Annalen der Chemie Bd. 57, p. 56 und 129; ibid. Bd. 80, p. 197; London Royal Soc. Proceed. T. 7, p. 83; Philos. Transact. 1854, p. 177.

durch Pergamentpapier in destilliertes Wasser übergehen und auf diese Weise von Eiweiss, Mucin, Blutfarbstoff, Leim etc. befreit werden können. Da nun die meisten Gifte krystalloider Natur sind, so passt dieses Verfahren meist. Zur Anstellung des Versuches wird eine Portion z. B. des Mageninhaltes oder des Erbrochenen mit Toluolwasser zum dünnen Brei angerührt, falls alkalisch, schwach angesäuert und einige Zeit bei Körpertemperatur digeriert. Dann wird koliert und die erhaltene Flüssigkeit in einem gläsernen Dialysator von der in Fig. 42 dargestellten Form 1—2 cm hoch aufgeschichtet und gegen je das vierfache Volumen destillierten Wassers 2mal je 12 Stunden lang dialysiert. Beim zweiten Male wird die Masse mit mehr Säure, und zwar jetzt am besten mit Salpetersäure, angesäuert und von neuem digeriert und mit dem noch vorhandenen Reste wieder dialysiert. Die Alkaloide und Glykoside sowie die löslichen Säuren befinden sich im ersten Dialysat, die schwer aus ihren Albuminatverbindungen abtrennbaren Metallsalze (des Silbers, Quecksilbers etc.) im zweiten.

Fig. 42.



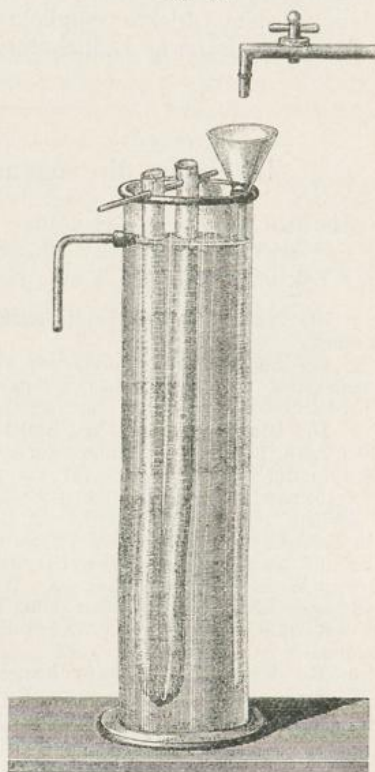
Dialysator von der ursprünglichen Graham'schen Form mit planer Dialysierfläche.

Fig. 43.



Proskauer'scher Beuteldialysator, welcher steriles Arbeiten ermöglicht und daher bei der Drogenanalyse, in der Bakteriologie und Serumforschung bevorzugt wird.

Fig. 44.



Kühn'scher Papierschlauchdialysator.

Neuerdings verwendet man statt des ursprünglichen Dialysators von Graham meist modernere Formen, welche eine gekrümmte dialysierende Oberfläche bieten und gleichzeitig einen langsamen, aber stetigen Wechsel der äusseren Flüssigkeit ermöglichen. Fig. 43 und 44 zeigen solche. Als dialysierende Membran dient dabei meist nicht mehr tierische Blase, sondern Pergamentpapier in Sackform, Hülseform, Schlauchform. Man lässt tropfenweis destilliertes Wasser zufließen und Dialysat abfließen. In Fig. 43 bedeutet P den Pergamentbeutel, B die von a kommende bis unten reichende Zufuhrsöhre und b die Abflusssöhre. Mit diesen Apparaten bekommt man zwar grosse Volumina der Dialysate, aber darin auch reichliche Mengen der dialysablen Gifte. Die Fäulnis wird durch Toluol retardiert.

6. Falls bei der Sektion Blut aus dem Herzen und den grossen Gefässen gesammelt worden ist (gleichgültig, ob dasselbe dabei mit Wasser vermischt worden ist oder nicht), so empfiehlt es sich, die Gesamtmenge oder einen Teil desselben der **Zinkfällung** nach Kobert¹⁾ zum Zweck der Prüfung auf Toxalbumine und andere Gifte zu unterwerfen. Zu diesem Behufe schüttelt man das mindestens dreifach mit destilliertem Wasser verdünnte an sich neutrale oder neutralisierte Blut energisch mit einem Viertel seines Gewichtes Zinkstaub, bis der Blutfarbstoff sich mit Zink verbunden hat, und filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit destilliertem Wasser gewaschen. Das von Blutfarbstoff freie Filtrat enthält Toxalbumine, Alkaloide, Glykoside etc. und kann sofort oder nach Abscheidung des gelösten, an Menge stets unbedeutenden Zinks probeweise einem Tiere ins Blut gespritzt werden. Treten dabei schwere Vergiftungserscheinungen auf, so fällt man aus einer weiteren Probe die vorhandenen Eiweissstoffe mittels eben hinreichender Mengen von Ferrocyankalium und Essigsäure aus, filtriert wieder und spritzt vom neutralisierten Filtrat einem zweiten Versuchstiere ein. Bleibt dies gesund, so ist der Verdacht begründet, dass das erste Tier durch ein im Blut vorhandenes Toxalbumin erkrankt ist. Erkrankt das zweite Tier in gleicher Weise wie das erste, so liegt kein Toxalbumin vor, und man kann das enteweisste Filtrat nach den unten gegebenen Regeln ausschütteln und weiter behandeln. — Die Methode der Zinkfällung ist unanwendbar, wenn im Blute Methämoglobin vorhanden ist, da dies von Zink nicht gefällt wird. Es wird jedoch wohl gefällt beim energischen Schütteln der Flüssigkeit mit etwas Chloroform. — Aus dem Filtrat, welches nach der einen oder der anderen Methode von Blutfarbstoff befreit ist, lassen sich die etwa vorhandenen Toxine (der Diphtherie, des Tetanus etc.) durch Chlorzink²⁾ quantitativ ausfällen. Etwa vorhandene Antitoxine werden mitgefällt.

III. Ueber die durch Destillation nachweisbaren Stoffe.

Die hier folgenden Angaben sollen wenigstens eine ungefähre Uebersicht und Gruppierung der in Betracht kommenden Stoffe ermöglichen. Für diejenigen Mediziner, welche nie eine solche Destillation gesehen haben, füge ich statt aller Beschreibung in Fig. 45 die Abbildung eines solchen Apparates bei. A ist der Kolben, in welchem erhitzt wird; B ist der Liebig'sche Kühler, der von a aus gespeist wird; e ist der Abfluss, C die Vorlage, in die das Destillat durch d eintropft.

1. Sind die zu untersuchenden Massen **von vornherein stark alkalisch**, so destilliert man dieselben direkt, wobei Ammoniak, die Amine (z. B. Methylamin, Aethylamin, Trimethylamin), Diamine etc. übergehen. Auf Nikotin und Konin, die dabei ebenfalls bei höheren Hitzegraden übergehen können, untersucht man meist erst bei der Untersuchung auf Alkaloide überhaupt. Auch das Anilin, welches hier gefunden werden könnte, wird später nochmals erwähnt. Chloralhydrat geht, falls die alkalische Reaktion durch starke Basen bedingt war, ins Destillat als Chloroform über. War die alkalische Reaktion von Cyankalium bedingt, so bekommt man etwas Blausäure in das Destillat; die Hauptmenge dieser Säure geht jedoch erst bei saurer Destillation über.

2. Hat man die alkalische Destillation beendet oder war die Masse von vornherein nicht alkalisch, so destilliert man **nach schwachem Ansäuern** mit Schwefelsäure. Das dabei übergehende Destillat kann neutral oder sauer sein.

a) Falls es **neutral und leicht flüchtig** (d. h. rasch übergehend) ist, kann es Schwefelwasserstoff, Schwefelkohlenstoff, Benzol und seine Homo-

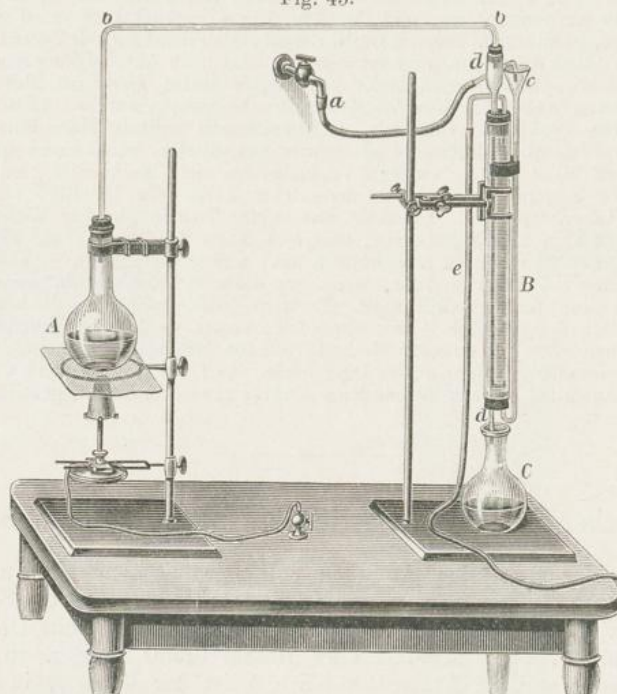
¹⁾ Sitzungsber. d. Dorpater Naturforscherges. Jg. 1891, p. 446; Chem.-Ztg. 1891, Nr. 77, p. 1375; Tageblatt der Halleschen Naturforscher-Versammlung 1891, erste Sitzung der pharmazeutischen Sektion.

²⁾ Brieger und Boer, D. m. W. 1896, Nr. 49.

loge, Alkohole, Aether, Ester, Aldehyde und Ketone der aliphatischen Reihe und Chloroform enthalten.

b) Falls es **neutral und schwer flüchtig** ist, d. h. erst bei starkem Erhitzen übergeht, kann es Jodoform, Chloralhydrat, Benzaldehyd, Nitrobenzol, Senföl, Phenole, Kampfer und ätherische Oele enthalten.

Fig. 45.



Apparat zur Abscheidung von Phosphor und Blausäure durch Destillation.

c) Falls es **sauer** ist, ist an Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Blausäure, Ameisensäure und deren Homologe, an Benzoesäure, Salicylsäure und endlich auch an Phosphor zu denken. Die Dämpfe des letzteren leuchten im Dunkeln, falls nicht gewisse, später zu besprechende Stoffe es hindern. Zum Ansäuern wird, wo Phosphor zu vermuten ist, Weinsäure genommen. Das Leuchten tritt in dem mit *b b* bezeichneten Rohre (Fig. 45) auf.

IV. Ueber den analytischen Gang beim Nachweis von Alkaloiden, Glykosiden, Bitterstoffen etc.

Es giebt dazu eine Reihe von Methoden, welche der Arzt kennen muss, wenn er von dem Nachweis der hierher gehörigen Stoffe sich auch nur ein annäherndes Verständnis schaffen will. Es sei gleich im voraus für alle diese Methoden bemerkt, dass ausser den hauptsächlich hier in Betracht kommenden Alkaloiden und Glykosiden auch einige nicht streng hierher gehörige Stoffe wie Cantharidin, Pikrotoxin dabei

mit gefunden werden, was sehr erwünscht ist. Unangenehm dagegen ist, dass auch Ptomatine dabei oft mit gefunden werden, und dass dadurch die Aufsuchung des eigentlichen Giftes erschwert wird.

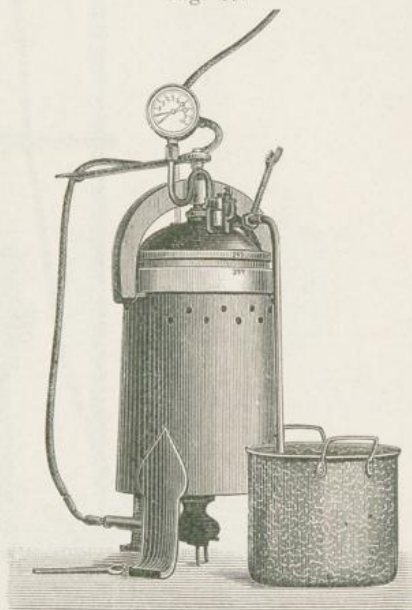
1. Extraktionsmethoden.

Ehe ein eigentlicher Nachweis eines Giftes durch Spezialreaktionen möglich ist, muss dasselbe selbstverständlich erst aus festen Massen oder breiförmigen Gemischen extrahiert und gereinigt werden. Solche Extraktionen kommen in Betracht bei der Untersuchung von Blättern, Rinden, Wurzeln, Kräutern, Früchten, Samen¹⁾, von giftigem Brot, giftigem Fleisch, Organen oder Darminhalt Vergifteter.

1. **Auskochen mit Wasser** ist natürlich die einfachste Extraktionsmethode, aber auch die unvollkommenste, weil viele Substanzen in Wasser unlöslich sind, weil viele andere durch das Kochen zersetzt werden, und weil menschliche oder tierische Organe dabei zu einem Brei werden würden. Immerhin aber bildet wenigstens beim Untersuchen von Pflanzenteilen das Auskochen die erste Manipulation, welche probeweise versucht werden muss. Hat man ausgekocht, so empfiehlt es sich, kochend heiss zu kolieren und zu filtrieren, da viele Substanzen beim Abkühlen wieder ausfallen. Umgekehrt giebt es aber auch einige Substanzen, welche im kalten Wasser gut löslich, in heissem aber unlöslich sind (Condurangin, Vincetoxin). Das Auskochen muss, falls es überhaupt eine wirksame Substanz löst, mit immer neuen Wassermengen fortgesetzt werden, bis nichts von der Substanz mehr in Lösung geht. Um dies wesentlich abzukürzen bezw. überhaupt erst möglich zu machen, muss man bei schwer löslichen Substanzen oder bei einer Droge mit sehr festem Gefüge der Zellen das Auskochen unter erhöhtem Druck in der sogen. Autoklave, früher als Papinscher Topf bezeichnet, vornehmen (Fig. 46). Der massiv gearbeitete Kessel hat einen mittels Bleidichtung hermetisch schliessenden Deckel. Ueber diesen wird ein schmiedeeiserner Bügel gesetzt und dieser mittels Schraube angezogen. Ein Manometer gestattet abzulesen, wieviel Atmosphären Druck vorhanden ist. Beim Oeffnen des noch heissen Kessels lässt man den abströmenden Dampf, der sonst das ganze Zimmer füllen würde, in einen Topf mit kaltem Wasser ausströmen. Diese Methode des Auskochens bei erhöhtem Druck hat, wo es sich um faulende Massen handelt, gleichzeitig noch den grossen Vorteil, diese zu sterilisieren.

Ausziehen mit angesäuertem Wasser, kalt oder warm, kommt in Betracht, wo man ein alkaloidisches Gift vermutet, da freie Alkaloide in Wasser

Fig. 46.



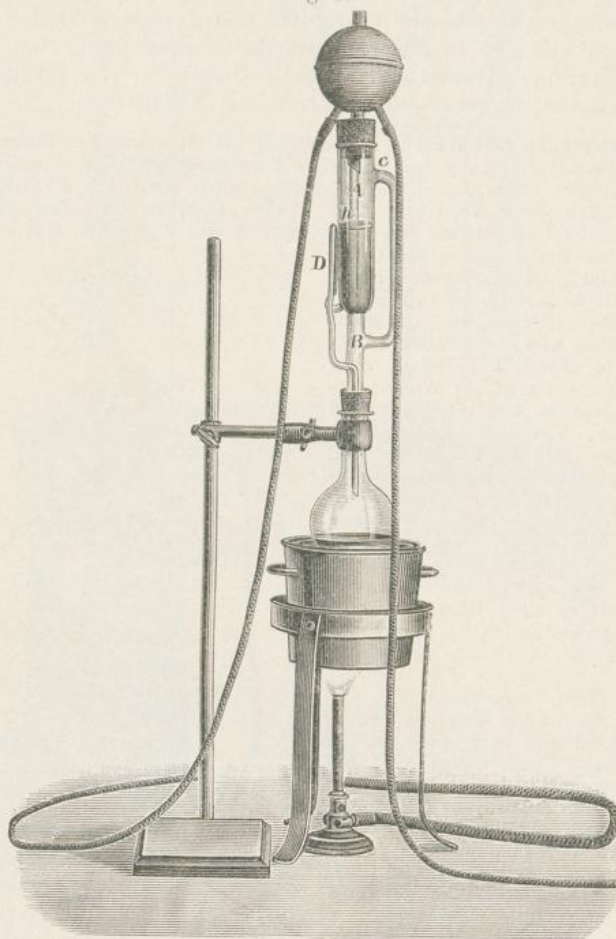
Autoklave zum Auskochen bei Ueberdruck.

¹⁾ Zusammenstellung sämtlicher Methoden zur Drogenextraktion und nachfolgenden Alkaloidbestimmung siehe bei O. Linde, Apothekerzeitung 1901, Nr. 6—9 (mit Litteratur). Siehe ferner N. Edm. Springer, Der Alkaloidnachweis, Breslau 1902 (mit zahlreichen wichtigen Tabellen).

häufig unlöslich, ihre Verbindungen mit Säuren aber löslich sind. Die am häufigsten verwandten Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure und Weinsäure. Natürlich gehen sehr viele fremde Stoffe mit in Lösung.

Ausziehen mit alkalischem Wasser kommt in Betracht, wo man eine giftige organische Säure extrahieren will, denn die Alkaliverbindungen vieler Säuren sind löslicher als die Säuren selbst. Als Alkali verwendet man meist Ammoniak. Nur wo mit dem Auszug sofort ein orientierender Tierversuch gemacht werden soll, muss statt Ammoniak Natrium carbonicum verwendet werden.

Fig. 47.

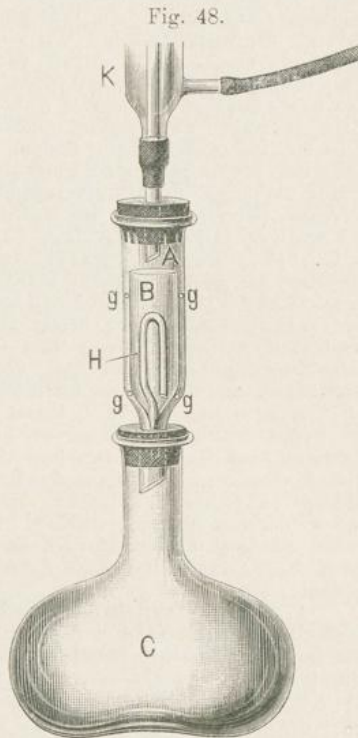


Soxhletscher Heberextraktionsapparat mit aufgesetztem Rückflusskühler.

2. **Ausziehen mit Alkohol**, warm oder kalt, ist namentlich bei Erbrochenem, Darminhalt und tierischen Organen angenehm, weil Schleimarten, Leim, Eiweiss, manche Farbstoffe und viele unorganische Salze in Alkohol um so unlöslicher sind, je konzentrierter er ist. Als Schattenseite dieser Methode muss aber angeführt werden, dass sie sehr kostspielig ist und reichliche Mengen von Gerbstoffen und Fetten mit in Lösung gehen lässt, während dies bei Wasser nicht der Fall ist. Es empfiehlt sich bei fettigen Massen daher, erst mit Wasser zu extrahieren und das eingedampfte Extrakt mit Alkohol auszuziehen. Die Alkaloide sind in Alkohol

meist gut löslich. Ein wichtiger Vorzug der Alkoholextraktion besteht darin, dass etwa vorhandene Fäulnis- und Gärungsvorgänge dadurch sistiert werden, sowie dass der Auszug durch Destillation leicht alkoholfrei zu bekommen ist.

3. **Extraktion mit Aether, Chloroform oder Gemischen beider** bei alkalischer Reaktion ist für Alkaloide, die in freiem Zustande meist leicht in Aether löslich sind, eine ungemein beliebte Abscheidungsmethode. Man bedient sich dabei des Soxhlet'schen Heberextraktionsapparates und zwar entweder in seiner ursprünglichen Form (Fig. 47) oder in einer der vielen modifizierten Formen von Flückiger, Knöfler, Szombathy (Fig. 48) etc. Alle Formen enthalten ein dünnes Heberrohr (D in Fig. 47, H in Fig. 48). Bis zur oberen Umbiegung desselben wird der Extraktionsraum (R in Fig. 47, B in Fig. 48), welcher mit der zerkleinerten Droge oder Masse angefüllt ist, durch die aus dem Kühler tropfende Extraktionsflüssigkeit allmählich angefüllt, worauf die Saugwirkung des Hebers beginnt und mit einem Male die Flüssigkeit in den unteren Kolben (C in Fig. 48) entleert, von wo sie von neuem verdampft und durch das Rohr Bc in Fig. 47 bezw. durch den engen Raum gg in Fig. 48 nach A und von da in den Kühler gelangt, um von neuem auf die Substanz zu tropfen. Beide Apparate verstatten eine vollkommene Erschöpfung einer möglichst wasserfreien, grobkörnigen Substanz bei Siedetemperatur des Extraktionsmittels mit ausserordentlich geringen Mengen des Mittels. Die kleinen Glasansätze bei gg verhindern nur das feste Anliegen des mit dem zu extrahierenden groben Pulver beschickten unten geschlossenen Gefässes B an dem unten verengten Cylinder A. Ist die zu untersuchende Substanz an sich breiförmig, so wird sie vorher mit gebranntem Gips verrührt bis zur Erstarrung der ganzen Masse, die nun zerkleinert, im Trockenschrank völlig getrocknet und dann erst in den Extraktionsapparat eingefüllt wird. Bei Fig. 47 wird die Masse in eine sogen. Extraktionshülse aus Pergamentpapier eingefüllt und diese dann in den Apparat eingesteckt. Betreffs der dem Aether anhaftenden Mängel wird bei den Ausschüttelungsmethoden gesprochen werden. Betreffs des Chloroforms darf nicht unverschwiegen bleiben, dass es in der Hitze auf einzelne empfindliche Substanzen zersetzend einwirken kann (E. Schmidt). Neuerdings wird statt des gewöhnlichen Extraktionsapparates oft auch der sogen. Perforator¹⁾ benutzt, welcher ebenfalls eine quantitative Ausbeute liefert.



Knöflerscher Extraktionsapparat mit aufgesetztem Liebig'schem Rückflusskühler.

2. Ausschüttelungsmethoden.

Sie kommen in Betracht, wo man das Gift nicht aus festen Massen, sondern aus Flüssigkeiten abtrennen will. Der Vorteil dieser Methoden besteht darin, dass man die Stoffe sehr rein gewinnt.

¹⁾ J. Gadamer, Arch. der Pharmazie Bd. 237, 1899, p. 68. — N. Edm. Springer, l. c. p. 109.

1. **Methode von Stas**¹⁾. Dieselbe bezieht sich auf die meisten damals bekannten Alkaloide, sowie auf einige Glykoside und indifferente Stoffe. Sie wurde von Stas bei Gelegenheit des berühmten Prozesses Bocarmé zum erstenmal angewandt, und es gelang damit, Nikotin in Organen und im Erdboden nachzuweisen. Sie wurde von Julius Otto und Robert Otto²⁾ vervollkommenet und heisst seitdem **Methode Stas-Otto**. Nach ihr wird das Untersuchungsmaterial mit Weinsäure angesäuert, mit dem gleichen Volumen Alkohol einige Zeit digeriert, filtriert, der Rückstand mit warmem sauren Alkohol gewaschen und das Filtrat zum Sirup eingedampft. Dieser wird mit starkem Alkohol innig gemischt, das klare Filtrat eingedunstet, mit Wasser aufgenommen, wenn nötig nochmals filtriert und nun schwach sauer mit Aether ausgeschüttelt, wobei Kolchicin, Pikrotoxin, Digitalin, Kantharidin, Acetamid, Antipyrin, Koffein, Pikrinsäure, Salicylsäure etc. in Lösung gehen. Sodann wird mit Natronlauge alkalisch gemacht und sofort von neuem mit Aether geschüttelt, wobei Aconitin, Atropin, Brucin, Kodein, Koniin, Delphinin, Emetin, Hyoscyamin, Narkotin, Nikotin, Papaverin, Physostigmin, Strychnin, Veratrin, Reste von Koffein und von Antipyrin gewonnen werden. Endlich wird das Alkali abgestumpft, nach Zusatz von Ammoniak nochmals mit Aether ausgeschüttelt, wobei das Apomorphin (mangelhaft) übergeht. Das Morphin geht überhaupt nicht in den Aether über, sondern muss aus angewärmter alkalischer Lösung mittels Chloroform (mit 10% Alkohol), Amylalkohol oder noch besser mittels Isobutylalkohol (Nagelvoort) ausgeschüttelt werden. Narcein und Cytisin verhalten sich analog dem Morphin. Falls Ptomaine anwesend sind, gehen diese ebenfalls mit über. Kurarin und Muskarin lassen sich überhaupt nicht ausschütteln.

Hilger und Küster³⁾ haben vorgeschlagen, die zu untersuchenden Massen mit weinsäurehaltigem Wasser bei 50–60° C. zu extrahieren, das Filtrat zu konzentrieren, mit Gips zu versetzen und einzutrocknen. Das saure Gipspulver wird, wie ich oben besprochen habe, im Perforator oder Extraktionsapparate mit Aether extrahiert, getrocknet, mit Soda alkalisch gemacht, nochmals getrocknet und wieder mit Aether extrahiert. Dabei soll selbst Morphin zunächst in Lösung gehen, aber sich nach einiger Zeit krystallinisch an den Wandungen des Apparates absetzen. Jansen⁴⁾ empfiehlt daher auch in diesem Falle für das Morphin Amylalkohol.

2. **Methode von Dragendorff**⁵⁾ bezieht sich auf alle nur denkbaren ausschüttelbaren Substanzen und beruht auf der Mitarbeit sehr zahlreicher Dorpater Schüler. Bei derselben extrahiert man die zu untersuchenden Massen mit sehr verdünnter Schwefelsäure bei 50° C., konzentriert zum Sirup, versetzt mit viel Alkohol und filtriert nach 24 Stunden. Jetzt hat man alle fraglichen organischen Substanzen in der Lösung, aus der man den Alkohol abdestilliert. Die klare, eventuell nochmals filtrierte saure Lösung wird erst mit Petroleumäther, dann zweimal mit Benzol und dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Alsdann wird nach Entfernung des Chloroforms mit Ammoniak alkalisch gemacht und wiederum mit Petroleumäther, Benzol und Chloroform der Reihe nach ausgeschüttelt, sowie endlich auch noch mit Amylalkohol in der Wärme.

3. **Methode von Kippenberger**⁶⁾. Man erwärmt die 1% freie Schwefelsäure enthaltende, möglichst salzarme wässrige Flüssigkeit auf 30° und schüttelt nach dem Erkalten zweimal mit Petroläther aus. Er entzieht Fett, Spuren von Veratroidin und Jervin, sowie Xanthinbasen in geringer Menge. Nachdem

¹⁾ Journ. de chimie méd. [3] T. 7, 1851, p. 458; Bulet. de l'Acad. de Méd. de la Belgique T. 9, 1851, p. 304. Interessante Einzelheiten über das kummervolle Leben dieses verdienstvollen Forschers siehe in W. Spring, Sur la vie et les travaux de Jean-Servais Stas. Bruxelles 1892.

²⁾ Liebigs Annalen Bd. 100, 1856, p. 44. Ferner das schon S. 11 citierte Werk.

³⁾ Mitteilungen aus dem pharmac. Inst. zu Erlangen Bd. 2, 1889, p. 291.

⁴⁾ R. Jansen, Beitrag zum gerichtlich-chemischen Nachweis der Alkaloide mit spez. Berücksichtigung von Strychnin, Brucin, Apomorphin, Veratrin, Kolchicin, Digitalin und Morphin unter Anwendung des Gipsverfahrens. Diss. Erlangen 1893.

⁵⁾ Siehe das S. 12 citierte Werk.

⁶⁾ C. Kippenberger, Grundlagen für den Nachweis von Giftstoffen bei gerichtlich-chemischen Untersuchungen. Berlin 1897. Ztschr. analyt. Chem. Bd. 34, 1895, p. 294 und Bd. 39, 1900, p. 290.

auf dem Wasserbade der Petroläther beseitigt ist, wird die noch saure Flüssigkeit mit Chloroform ausgeschüttelt. Es werden erhalten: Kolchicin, Digitalin, Pikrotoxin, Kantharidin, Papaverin, Aconitin, Narkotin, Jervin, Geissospermin, Koffein, Sulfonal, geringe Mengen Delphinin, Brucin, Emetin und Thebain, sowie Spuren von Narcein, Strychnin, Veratrin und Kokain. Nummehr wird schwach alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Es resultieren: Spartein, Koniin, Nikotin, Atropin, Kodein, Pelletierin s. Punicin, Emetin, Brucin, Strychnin, Veratrin, Delphinin, Pilokarpin, Apomorphin, Hyoscyamin, Daturin, Skopolamin, Reste von Narkotin, Papaverin, Aconitin und Koffein. Chloroform, welches 10% Alkohol enthält, entzieht nach Sättigen mit Kochsalz und Vermischen mit konzentriertem Natriumkarbonat das Morphin, Narcein und Strophanthin. Um Alkaloide aus verwesenden Kadavern zu gewinnen, schlägt Kippenberger vor, zur Beseitigung von Pepton, Albumosen und Eiweissen bei 30–40° reichlich Gerbsäure in die weinsaure Flüssigkeit einzutragen. Dabei fallen mit den genannten Stoffen auch die Alkaloide als Tannate nieder, lassen sich jedoch durch Glycerin wieder in Lösung bringen, während jene anderen Stoffe ungelöst bleiben sollen. Auf die zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide gemachten Vorschläge unseres Autors gehe ich hier nicht ein. — Die Kippenbergersche Methode hat Einwände erfahren, so von M. v. Senkowski¹⁾, Beckurts²⁾, H. Proelss³⁾, J. Weiss⁴⁾, während H. Thoms⁵⁾ sie bei vergleichenden Versuchen recht brauchbar fand.

3. Fällungsmethoden.

Bei den Fällungsmethoden kommt es zum Teil darauf an, aus einem bunten Gemisch von organischen und unorganischen Substanzen die Hauptmenge der uns hier nicht interessierenden, die chemischen Isolations- und Reinigungsversuche störenden fremden Bestandteile wie Farbstoffe, Gerbstoffe, Eiweisse, Schleimstoffe etc. durch Fällung zu beseitigen; teils kommt es darauf an, gerade umgekehrt die zu suchenden Substanzen in den Niederschlag zu bekommen. Gelingt es bei einem bunten Gemisch von Substanzen nicht, durch Kolieren und Filtrieren eine klare Flüssigkeit zu bekommen (z. B. wegen Anwesenheit von fein verteiltem Fett oder von Fäulnisbakterien), so haben die Fällungsmethoden der nicht aktiven Stoffe gleichzeitig noch eine grosse Bedeutung als Klärungsmethoden, denn die Niederschläge reissen von den suspendierten Partikelchen stets reichliche Mengen mechanisch mit nieder.

1. **Fällung mit Alkohol**, eventuell unter anhaltendem Kochen, ist eine der gewöhnlichsten Prozeduren bei der Analyse von Giften und daher auch schon oben mehrfach erwähnt. In angesäuerten Alkohol gehen fast alle Alkaloide und Glykoside, sowie die meisten uns hier interessierenden organischen Säuren und Bitterstoffe dabei über, während Eiweiss, Schleim, unorganische Salze und viele Farbstoffe darin wenig löslich oder unlöslich sind.

2. **Fällung der wässrigen Auszüge durch Eiweisskoagulation in der Hitze** geht bei fast allen Auszügen aus pflanzlichen und aus tierischen Teilen vor sich, namentlich falls die Reaktion nur eben spurweise sauer ist. In der Technik setzt man häufig Flüssigkeiten absichtlich Eiweisslösungen zu, damit diese bei der Koagulation klärend wirken sollen. Man kann die klärende Wirkung dadurch noch erhöhen, dass man vor dem Erhitzen auch noch mit Wasser geschütteltes und dadurch in feinste Fasern aufgelöstes Filtrirpapier zusetzt, welches bei der Koagulation mit niedergehissen wird. Von Alkaloiden wird kein einziges durch

¹⁾ Ztschr. analyt. Chem. Bd. 37, 1898, p. 359.

²⁾ Analytische Chemie (Stuttgart 1896) p. 422; Chem. Cbl. 1897, Bd. 1, p. 205; Ztschr. analyt. Chem. Bd. 40, 1901, p. 746.

³⁾ Apotheker-Ztg. 1901, Nr. 37, p. 325.

⁴⁾ M. m. W. 1902, p. 367.

⁵⁾ Ber. d. pharmac. Ges. Jg. 6, 1896, p. 276.

Kochen unlöslich und von Glykosiden nur das unter dem Namen Condurangin bekannte Glykosidgemisch aus Cortex Condurango. Geschädigt wird durch energisches Kochen von Alkaloiden namentlich das Kokain.

3. **Fällung mittels Tannin**, welches in Form einer konzentrierten wässrigen Lösung unter beständigem Umrühren dem eiweisshaltigen Gemisch (ohne zu erhitzen) tropfenweise zugesetzt wird, solange jeder Tropfen noch einen neuen intensiven Niederschlag hervorruft. Dabei ist zu bedenken, dass dieses Reagens auch viele Alkaloide und Glykoside fällt (vergl. S. 137), und es muss daher nach der Filtration Filtrat und Niederschlag berücksichtigt werden.

4. **Fällung durch Schütteln mit Kohle oder Kieselgur**. Frisch geblühte Tierkohle, Blutkohle oder sogen. Pflanzenblutkohle liefert, trüben Flüssigkeiten zugesetzt, in vielen Fällen nach kurzem Digerieren ein fast wasserklares Filtrat, indem die Farbstoffe von der Kohle zurückgehalten werden. Man vergesse aber nie, dass auch Gifte von ihr mit niedergerissen werden (Strychnin, Bitterstoffe); es empfiehlt sich daher, die Kohle nach dem Filtrieren zu trocknen und mit heissem Alkohol zu extrahieren. Gereinigter Kieselgur (Terra silicea) wirkt ähnlich wie Kohle entfärbend, aber nicht niederreisend.

5. **Fällung mit Bleiacetat**. Das neutrale Bleiacetat (Bleizucker) ruft in tierischen und pflanzlichen Auszügen stets voluminöse Fällung von Bleiphosphat, -karbonat, -tannat etc. hervor und klärt dieselben sehr wesentlich. Von giftigen Substanzen werden allerhöchstens Säuren und saure Glykoside mitgefällt. Wo es sich nur um die Verarbeitung pflanzlicher Teile handelt, da empfiehlt es sich, häufig die sauren spirituösen Auszüge mit Kalkbrei, Magnesium- oder Baryumhydroxyd statt mit Blei zu fällen. Namentlich Chlorophyll fällt mit Baryt quantitativ.

6. **Fällung nach Sonnenschein¹⁾ und Palm**. Man zieht die zu untersuchenden Substanzen mit salzsäurehaltigem Wasser aus, verdampft den Auszug bei 30° C. zur Sirupkonsistenz, verdünnt mit Wasser, filtriert wieder und fällt das Filtrat mit Phosphormolybdänsäure. Dieser Niederschlag schliesst alle Alkaloide ein, aber nicht alle Glykoside und auch nicht das Pikrotoxin und Digitalin. Man wäscht ihn mit Wasser aus, welches etwas vom Reagens enthält, und spült ihn in einen Kolben. Dann setzt man im Ueberschuss Barythydrat zu und destilliert bei Kochhitze. Die übergehenden Dämpfe werden in salzsaurem Wasser aufgefangen und enthalten Ammoniak und alle flüchtigen Basen. Man unterbricht die Destillation, wenn nur noch Wasser übergeht, fällt nach dem Abkühlen den Baryt durch CO₂, verdampft ohne filtriert zu haben zur Trockne und zieht mit starkem Alkohol sämtliche durch den Baryt aus der Phosphormolybdänverbindung frei gemachten fixen Alkaloide (und Ptomatine) aus. Palm modifizierte diese Methode dahin, dass man die Extraktion der Organe resp. des Speisebreis mit schwach schwefelsaurem Wasser vornimmt und die filtrierten Auszüge mit Bleizuckerlösung fällt. Vergl. darüber oben. Jetzt wird filtriert und mit ammoniakalischem Bleiessig gefällt, wobei fast alle Glykoside, also z. B. Sapo- toxin, Digitalin, Digitalein, Konvallamarin, Helleborein, Adonidin etc., sowie auch das Pikrotoxin fallen. Dieser Niederschlag wird nach der Zersetzung mit Schwefelwasserstoff für sich untersucht. Das Filtrat desselben, welches ziemlich klar ist und weder Zucker noch Leim noch Farbstoffe enthält, wird mit verdünnter Schwefelsäure im Ueberschuss zersetzt, wobei alles Blei als Sulfat ausfällt. Das Filtrat wird jetzt mit Phosphormolybdänsäure gefällt und, wie vorhin angegeben, weiter behandelt.

7. **Fällung nach Brieger²⁾**, besonders geeignet zum Aufsuchen von Ptomatinen in Leichenteilen. Die zerhackten Teile werden mit salzsaurem Wasser ausgezogen und für einige Minuten auch ausgekocht. Dann wird filtriert und das Filtrat zum Sirup eingedunstet und mit 96%igem Alkohol im Ueberschuss versetzt, wobei vieles unlöslich wird (Eiweiss, Leim etc.). Die alkoholische Lösung wird filtriert und noch warm mit alkoholischer Bleizuckerlösung versetzt und vom Bleiniederschlag, der keine Basen enthält, abfiltriert. Das Filtrat wird mittels Schwefelwasserstoff entbleit und die dabei resultierende klare Lösung mit alkoholischer Sublimatlösung gefällt. Dieser Niederschlag enthält einen Teil Ptomatine und Alkaloide und das Filtrat den Rest derselben, der nach Beseiti-

¹⁾ Liebigs Ann. Bd. 104, 1857, p. 45. Ferner verweise ich auf das S. 11 bereits genannte Werk Sonnenscheins (p. 312).

²⁾ L. Brieger, Untersuchungen über Ptomaine; dritter Teil. Berlin 1886.

gung von Quecksilber und Alkohol mit Phosphormolybdänsäure gefällt wird. Wie dann die Ptomatine weiter isoliert werden, muss im Originale nachgesehen werden.

V. Ueber die gewöhnlichen Nachweismittel namentlich für Alkaloide und Glykoside.

Die im Nachstehenden zu besprechenden Reagentien sind in der chemischen Toxikologie ganz unentbehrlich. Ihre Handhabung ist eine so einfache, dass auch der Mediziner sich wohl derselben bedienen kann; er bedenke nur, dass dieselben erst bei rein dargestellten ausgeschüttelten Stoffen sichere Ergebnisse liefern, nicht aber bei schmierigen Extrakten. Der Art nach kann man diese Reagentien in zwei Gruppen teilen, von denen die erste sich zu den soeben beschriebenen Fällungsmethoden eng anschliesst, ja z. T. damit identisch ist. Soweit diese Reagentien für sehr viele Alkaloide oder Glykoside passend sind, werden sie auch als Gruppenreagentien bezeichnet; soweit sie nur für einen einzigen Stoff Geltung haben, heissen sie Spezialreagentien. Es ist selbstverständlich, dass die letzteren mehr in den speziellen Teil des Buches gehören als hierher. Weiter kann man unsere Reagentien in qualitative und quantitative einteilen. Ich werde über die quantitative Bestimmung nach den Fällungsreagentien sprechen.

1. Fällungsreagentien.

Ich muss mich aus Raummangel auf folgende zwei Tabellen (S. 136 bis 137) beschränken. Die erste enthält diejenigen Fällungsreagentien, welche gewöhnlich nach Autoren²⁾ benannt werden, in alphabetischer Reihenfolge. Freilich könnten einzelne Reagentien unter noch mehr Autoren, als ich genannt habe, aufgeführt werden. Die zweite Tabelle enthält diejenigen Reagentien, welche nicht nach Autoren genannt werden. Für alle diese Reagentien ist wässrige Lösung selbstverständlich.

2. Quantitative Bestimmung.

Wie für alle chemischen Substanzen, so kommt auch für Gifte zum Zweck der quantitativen Bestimmung in erster Linie die Wägung der rein dargestellten Substanzen in Betracht. Indessen ist diese Form der Bestimmung der ausserordentlich kleinen Mengen wegen, welche der Chemiker zu bestimmen hat, bei Alkaloiden und andern stark wirkenden Stoffen meist ausgeschlossen. Ein zweiter Weg der Bestimmung der Alkaloide ist der, eine das Gewicht des Giftes bedeutend vermehrende Verbindung herzustellen und diese zu wägen. In dieser Beziehung haben namentlich die Platin-

¹⁾ Eine ausführliche Tabelle der nach Autoren benannten Reagentien lieferten Ferd. Jean und G. Mercier, Reagentien für spez. chem. u. pharm. Zwecke, übersetzt von P. Duden. Weimar 1897. Siehe auch bei N. E. Springer l. c. p. 1—49.

Tabelle I.

Nr.	Autor	Zusammensetzung	Gefällte Substanzen	Art des Niederschlages
1	Boedecker	Ferrocyankalium + Essigsäure	Eiweisse, Alkaloide	weiss, bei Alkaloiden manchmal krystallinisch.
2	Bouchardat, Wagner, Fresenius	10 g Jod + 20 g KJ in 500 ccm H ₂ O	Alkaloide	rotbraun.
3	Dittmar	Chlorjod + ClH	Alkaloide, besonders solche mit Pyridinkern	gelb.
4	Dragendorff, Frohn, Mangini	Kalium-Wismutjodid	Alkaloide und Eiweiss	rotgelb.
5	Godeffroy	Antimonchlorid	einige Alkaloide	weiss oder gelb.
6	Godeffroy, Laubheimer, Bertrand	Kieselwolframsäure	Alkaloide	weiss.
7	Hager, Esbach	Pikrinsäure + Salpeter- oder Citronensäure	Alkaloide und Eiweiss	gelb.
8	Kippenberger (vergl. Nr. 2)	1,27 g J + 6 g KJ in 100 ccm H ₂ O	Alkaloide	rotbraun.
9	Marmé	Kalium-Kadmiumjodid	Alkaloide	weiss bis gelblich.
10	Ferd. Mayer (1863), Planta (1846), Tanret (1893)	Kalium-Quecksilberjodid + verd. H ₂ SO ₄	Alkaloide, Eiweisse, Albumosen, Leichenbasen	weiss.
11	Scheibler	Phosphorwolframsäure + verd. Mineralsäure	Alkaloide, Glykoside	weisslich.
12	Schultze	Phosphorantimonsäure + verd. Mineralsäure	Alkaloide	weiss.
13	Sonnenschein, de Vrij	Phosphor-Molybdänsäure + verd. Mineralsäure	Alkaloide, Glykoside	weisslich.
14	Thresh (vergl. Nr. 4)	Kalium-Wismutjodid + Citronensäure	Alkaloide	rotbraun.
15	Udransky und Baumann	Benzoylchlorid + NaOH	Diamine u. mehrwertige Alkohole	weiss.

Tabelle II.

Nr.	Zusammensetzung	Gefällte Substanz	Bedingungen	Art des Niederschlags
1	Kaliumpermanganat	Alkaloide	verdünnt wässrig	teils krystallin., teils amorphe Niederschläge, teils Färbungen.
2	Kaliumbichromat	Alkaloide	gesättigt wässrig	gelb, zum Teil krystallinisch.
3	Platinchlorid	Alkaloide u. Leichenbasen	gesättigt wässrig, ohne Säureüberschuss	grau bis gelb, meist krystallin.
4	Goldchlorid	Alkaloide u. Leichenbasen	wässrig, neutral	gelbweiss, häufig sich bald zersetzend u. dunkel verfärbend.
5	Quecksilberchlorid	Alkaloide und speziell Ptomaine	wässrig, neutral	weiss, meist krystallin. werdend.
6	Gerbsäure	Alkaloide und Glykoside	frisch bereitet, gesättigt wässrig	weisslichgelb.
7	Bromwasser	Alkaloide	gesättigt wässrig	bräunlichgelb.
8	Bromkalium	Alkaloide	konz. wässrig	gelbliche Niederschläge.
9	Ferro-	Alkaloide	konz. wässrig	weisslich, teils amorph, teils krystallin.
10	Ferrid-			
11	Bleiacetat	saure Saponin-substanzen	konz. wässrig, neutral	weiss bis gelblich.
12	Bleiessig	neutrale Saponin-substanzen	konz. wässrig, alkalisch	weiss bis gelblich.
13	Bleiessig + Ammoniak	viele Glykoside und Zuckerarten	konz. wässrig	rein weiss.

chlorid-Doppelsalze der Alkaloide für den Chemiker grosse Bedeutung erlangt. Ein dritter Weg der Bestimmung der Alkaloide ist der, eins der vorhin besprochenen Fällungsmittel so lange zur Lösung des Giftes zuzusetzen als noch eine sichtbare Fällung eintritt. Diese Methode der sogen. Titration der Alkaloide setzt natürlich voraus, dass genau bekannt ist, wie viel vom Gift durch 1 ccm Reagens gefällt wird. Diese Bestimmung ist namentlich für das Ferd. Mayersche Reagens¹⁾ schon so oft unter allen möglichen Bedingungen ausprobiert

¹⁾ Assay of Alkaloids, pure and in preparations. Americ. Journ. of Pharm. Vol. 35, 1863, p. 289.

worden, dass man damit jetzt recht gute, quantitative Bestimmungen ausführen kann. Es empfiehlt sich die nach der vorigen Methode erhaltenen Ergebnisse nach dieser zu kontrollieren. Eine vierte Methode der Alkaloidbestimmung nach vorausgehender Ausschüttelung und Wägung geht davon aus, dass jedes Alkaloid im freien Zustand basische Eigenschaften hat, und dass man die Intensität der Alkaleszenz bei Anwesenheit eines Indikators durch Zusatz titrierter sehr verdünnter Säure bequem und sehr genau, direkt oder indirekt, messen kann. O. Linde¹⁾, der sich gerade mit dieser Frage eingehend beschäftigt hat, kam dabei zu folgenden Ergebnissen: 1. Die zu titrierende reine Substanz ist in möglichst wenig Flüssigkeit zu lösen; 2. die Titration ist bei gewöhnlicher Temperatur vorzunehmen; 3. als Indikator, der durch seinen Farbumschlag den Endpunkt der Titration anzeigt, eignet sich am besten ätherische Jodeosinlösung, mit welcher überschichtet wird; 4. vom Indikator ist so wenig als möglich zu verwenden. Nach Kippenberger²⁾ sind für verschiedene Alkaloide verschiedene Indikatoren zu verwenden.

3. Färbungen erzeugende Reagentien.

Viele der oben genannten Reagentien können auch gleichzeitig noch zu Farbenreaktionen verwandt werden, welche nicht lange vorhalten, aber recht charakteristisch sind. Wer sich über das Zustandekommen von Farbenreaktionen organischer Körper überhaupt näher orientieren will, den verweise ich auf die übersichtliche und mit Citaten versehene Schrift von Emil Nickel³⁾. Die toxikologisch wichtigen sind auch bei Dragendorff⁴⁾ ausführlich abgehandelt. Ich muss mich mit einigen Andeutungen begnügen. Von besonderem Interesse sind die Farbenreaktionen für die Erkennung einzelner, in ihren sonstigen Eigenschaften sich nur wenig unterscheidender Alkaloide. Freilich darf nicht verschwiegen werden, dass auch einzelne Ptomatine Farbenreaktionen geben, welche denen der echten Pflanzenalkaloide sehr ähnlich sind. Schwerwiegende Irrtümer sind dadurch schon zu stande gekommen. Man kann die Farbenreaktionen in zwei Klassen teilen. Die eine Klasse wird von mehreren oder sogar von vielen Alkaloiden gegeben und hat daher nur die Bedeutung von Gruppenreagentien. Die andere Klasse umfasst diejenigen Farbenreagentien, welche nur für eine einzige oder höchstens noch für einige ihr chemisch verwandte Substanzen Ausschlag geben. Diese haben eine besonders hohe Bedeutung, da durch sie ja das Gift ohne weiteres identifiziert werden kann. Man nennt sie Spezialreagentien. Naturgemäß gehören diese in den speziellen Teil dieses Buches, während ich hier einige Vertreter der ersten Klasse ein für allemal abhandeln will.

Zum Verständnis der nachstehenden Tabelle sei bemerkt, dass wie bei den Fällungsreagentien so auch bei den Färbungsreagentien einige nach Autoren benannt zu werden pflegen. Ich erkläre zunächst

¹⁾ Arch. d. Pharmacie Bd. 238, 1900, p. 134.

²⁾ Ztschr. analyt. Ch. Bd. 39, 1900, p. 201.

³⁾ Die Farbenreaktionen der Kohlenstoffverbindungen. Zweite Aufl. Berlin 1890.

⁴⁾ Siehe in dem S. 12 citierten Werke p. 159—161.

Laufende Nr.	V e r h a l t e n z u					
	Name der Substanz	Konz. Schwefelsäure	Erdmannschem Reagens	Fröhdeschem Reagens	Mandelschem Reagens	Marquisschem Reagens
1	Berberin	olivgrün, dann gelb	olivgrün, dann braun	braungrün, dann violett	grün, dann blau	0
2	Brucin	blassrosa	orangerot	rot, dann gelb	rot, orangegelb	0
3	Cephaelin	gelblich	gelblich	blau, dann tiefgrün	gelblich	gelb
4	Codein	farblos, erwärmt aber violettblau	gelbbraun, dann schmutzig grün	schmutzig grün, dann königsblau	grün, dann blau	violett, dann blauviolett
5	Colchicin	intensiv gelb	gelb	gelb, gelbgrün	blaugrün, grün, braun	0
6	Colocynthin	gelb, dann hochrot	?	kirschrot	blutrot, dann blauviolett	?
7	Curarin	schön rot	violett	violett	violett	rot
8	Delphinin	hellbraun	bräunlich	rotbraun	rotbraun bis braun	0
9	Emetin	0	0	grüngelb, grün, hellblau	gelblich	0
10	Morphin	bläulichrot beim Erwärmen	gelb, braunrot, dann braun	erst violett, dann grün, blaugrün und gelb	rotviolett, dann blauviolett	purpurrot, violett, bläulich, grünlichblau, braun
11	Narcein	braun, nach 24 Stunden blutrot	rot, beim Erwärmen Rande her violett	braunrot	violett, dann orange	gelb, dann orangerot
12	Narkotin	gelb, dann himbeerfarbig	rot, beim Erwärmen kirschrot	grün, dann braungrün, gelb, endlich rot	zinnoberrot, dann karminrot	violett, dann gelbgrün
13	Papaverin	violettblau	violett, dann blaugrün	blauviolett, kirschrot	blaugrün, dann blau	violett, dann bordeaux
14	Sabadillin	kirschrot	?	rotviolett	0	braun, dann braunviolett
15	Solanin	rotgelb	rotgelb, schmutzig rot	gelbrot, rotbraun, gelb	orange, rot, violett	orange, am Rande rosa
16	Strychnin	0	0	0	zinnoberrot	0
17	Thebain	blutrot, dann gelbrot	blutrot, später gelbrot	erst rot, dann orange	rot bis orange	gelb, braun, blutrot
18	Veratrin	orange, dann blutrot	orange, allmählich blutrot	guttig gelb, dann kirschrot	gelb, orange, blutrot, endlich carmoisin	goldgelb bis orange, dann dunkelbraun

diese Namen. Als Erdmanns Reagens bezeichnet man ein Gemisch von 10 Tropfen sehr verdünnter Salpetersäure mit 20 g reiner konz. Schwefelsäure. Fröhdes Reagens ist konz. Schwefelsäure, welche pro Kubikcentimeter 10 mg molybdänsaures Natrium oder Ammonium enthält und stets unter gelindem Erwärmen frisch zu bereiten ist. Mandelins Reagens enthält auf 20 g Schwefelsäure (vom Gewicht 1,84) 0,1 g vanadinsaures Ammon. Auch dieses Reagens hält sich nicht lange wirksam. Mandelin war Assistent des pharmazeutischen Institutes zu Dorpat. Das aus meinem Institute in Dorpat stammende Reagens von Marquis enthält pro Kubikcentimeter konz. Schwefelsäure je einen Tropfen 36%iges Formaldehyd. Es ist ebenfalls am besten stets frisch herzustellen. Von den Alkaloiden, welche mit keinem Reagens unserer Tabelle eine Farbenreaktion geben, nenne ich Akonitin, Atropin, Chinin, Cinchonin, Kokain, Koffein, Koniin, Nikotin und Theobromin. Das in der Tabelle nicht erwähnte, aber neuerdings viel genannte Carosche Reagens ist eine Lösung von Persulfaten in konz. Schwefelsäure und wirkt im wesentlichen wie ein Gemisch von H_2SO_4 mit H_2O_2 und bringt durch Oxydation Färbungen hervor; so färbt es z. B. Brucin orangerot und Thebain blutrot. Zum Schluss sei auch noch die Reaktion von Vitali¹⁾ erwähnt, welche gleichzeitig eine Farben- und Geruchsreaktion ist. Sie besteht darin, dass man das betreffende Alkaloid mit rauchender Salpetersäure eindampft und den Rückstand mit alkoholischer Kalilauge aufnimmt. Atropin wird dabei blauviolett und riecht nach Karbylamin. Derselbe Geruch tritt auch bei Morphin, Kodein, Dionin, Heroin, Peronin, Thebain, Narcein und Narkotin auf, während die Färbung dabei braun wird. Bei Kokain tritt ein Doppelgeruch nach Karbylamin und nach Benzoesäure auf, während die Farbe gleichzeitig grün werden soll. Ich komme auf die Geruchsreaktionen unten (S. 144) nochmals zu sprechen.

Ein als Gruppenreagens ebenfalls brauchbares recht bequemes Mittel ist wässriges sehr verdünntes Eisenchlorid in möglichst neutraler Lösung:

Färbungen mit wässrigem Eisenchlorid.

rot	rotbraun	violett	blau	grün
Cytisin	Antipyrin	Salicylate	Morphin	Thallin
Hypoquebrachin	Tolpyrin	Kairin	Phenol (blauviolett)	Laudanin
Pyrogallol	Mekonsäure	Apomorphin	Pyramidon (blauviolett)	Colchicin
Acetessigsäure	Rhodanide	Phloridzin	Guajakol (blaugrün)	Brenzkatechin
Acetessigester (etwas bräunlich)	Neutrale Acetate	Resorcin		Hydrochinon

¹⁾ Kunz-Krause, Verhdl. d. Vers. Deutscher Nat.-Forsch. 1898, Bd. 2, p. 111. — J. Kondakow, Pharm. Centr. Halle 1898; p. 846. — N. Edm. Springer, Der Alkaloidnachweis (Breslau 1902) p. 46, Tabelle 3.

Konz. Schwefelsäure, welche eine Spur Eisenchlorid enthält, wird als Lafons oder Kellers Reagens bezeichnet. Es färbt Morphin, Kodein, Dionin, Heroin tiefblau; Apomorphin und Kornutin werden davon violett; Thebain, Narcein und Laudanin werden rot.

Im Anschluss an die Farbenreaktionen sei noch der **Fluoreszenzreaktionen** Erwähnung gethan. Von Stoffen, deren Lösungen an sich, also ohne besondere Manipulationen fluoreszieren (meist blau) und sich dadurch kenntlich machen, nenne ich das schwefelsaure, essigsäure und weinsaure Chinin, sowie die Salze des Hydrastinins und die der Mutterkornalkaloide (in alkoholischer Lösung), endlich auch das chrysatropasäure Ammonium. Die Chrysatropasäure findet sich in *Atropa Belladonna* sowie in *Scopolia japonica* und *atropoides*. Sie kann bei Vergiftungen durch diese Pflanzen für die Identifizierung der in der Leiche gefundenen Pflanzenreste sehr wohl mit verwendet werden. Sie hiess früher Schillersubstanz der *Belladonna*. Sie ist der Methyläther des Aesculetins. Das Aesculetin (Dioxyumarol) ist die Schillersubstanz der Rosskastanienrinde und der Gelsemiumrinde. Eine weitere Schillersubstanz ist in den Harzen vieler Umbelliferen teils spurweise präformiert, teils bildet sie sich reichlich bei trockener Erhitzung. Man nennt sie Umbelliferon; ihrer Struktur nach ist sie Oxyumarin. Das Harz von *Daphne Mezereum* liefert das dem Aesculetin isomere Daphnetin. Ueber die fluorophore Gruppe sei auf Kunz-Krause¹⁾ verwiesen. Dunstet man Salze des Physostigmins unter Ammoniakzusatz zur Trockne ein und löst den Rückstand in angesäuertem Alkohol, so bekommt man intensive, prachtvoll rote Fluoreszenz. Schmilzt man Santonin mit Cyankalium und löst die Schmelze in Kalilauge, so bekommt man schön grüne Fluoreszenz.

4. Spektroskopische Nachweismethode.

Für die mit den Grundlagen dieser Methode nicht vertrauten Leser sei auf ein orientierendes Werk von G. und K. Krüss²⁾ verwiesen. Zum Giftnachweis kommen sowohl die Emissionsspektren als die Absorptionsspektren in Betracht. Erstere haben für die unorganischen Stoffe (Thallium, Baryum, Cäsium), letztere für einige Gruppen der organischen Bedeutung. Die Absorptionsbänder liegen teils im sichtbaren, teils im für unser Auge unsichtbaren Teile des Spektrums. Beide Gruppen der Bänder können durch die Photographie objektiv wiedergegeben werden. Die im sichtbaren Teile liegenden kann man auch graphisch in Schemata einzeichnen. So entstanden die in Fig. 49 und 50 wiedergegebenen schematischen Darstellungen der Absorptionsspektren der wichtigsten Farbenreaktionen³⁾. Ueber die Absorptionsbänder des Blutfarbstoffes und seiner Derivate im sichtbaren Teile des Spektrums sei auf Fig. 17, 18, 23, 34 und 36 verwiesen; über die im unsichtbaren Teile habe ich anderweitig⁴⁾ Mitteilung gemacht. Nach W. N. Hartley⁵⁾ hat der ultraviolette Teil auch für den Alkaloidnachweis Bedeutung.

¹⁾ Arch. der Pharmacie Bd. 236, 1898, p. 542; Chem. Ber. Bd. 31, p. 1189.

²⁾ Kolorimetrie und quantitative Spektralanalyse. Hamburg 1891. Mit 6 Tafeln u. 34 Figuren. Siehe ferner Ber. d. pharm. Ges. 1900, Nr. 7, p. 234; Chem. Cbl. 1901, Bd. 2, p. 557; Ztschr. analyt. Chem. Bd. 39, 1900, p. 409 u. 473.

³⁾ Osk. Brasche, Ueber Verwendung der Spektroskopie zur Unterscheidung der Farbenreaktionen der Gifte im Interesse der forensischen Chemie. Dissert. Dorpat 1891.

⁴⁾ Pflügers Arch. Bd. 82, 1900, p. 626.

⁵⁾ Philosoph. Transact. vol. 176, 1885, part 2, p. 471, mit 4 Tafeln.

Fig. 49.

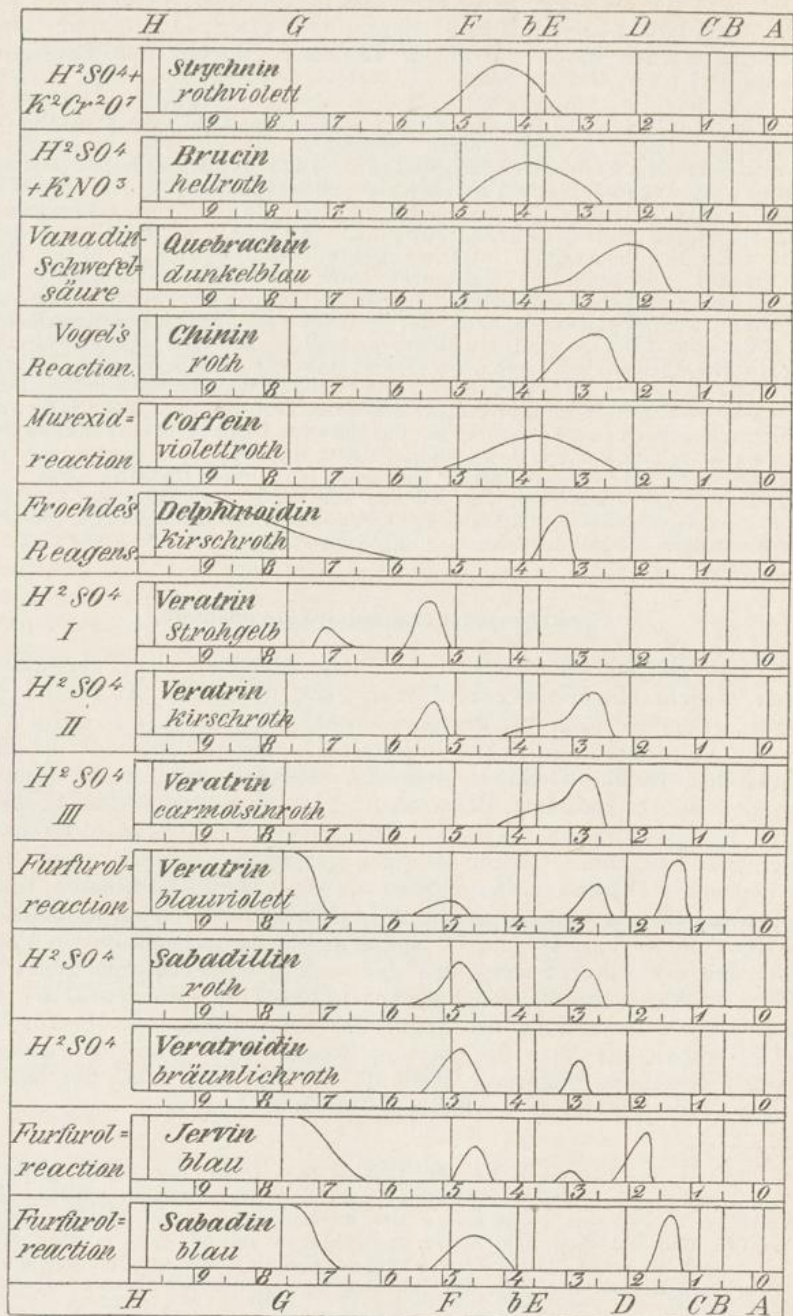
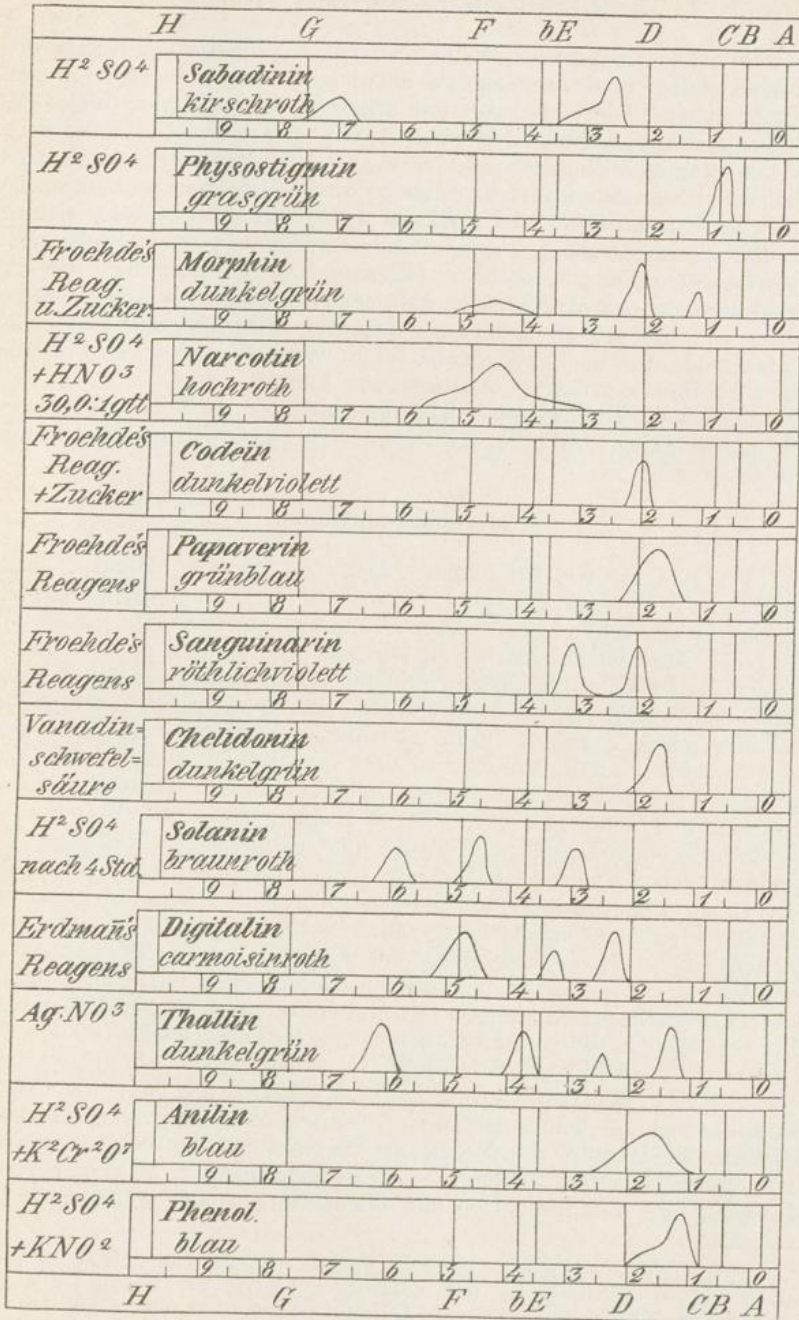


Fig. 50.



5. Mikroskopische Nachweismethode.

In früher ungeahnter Weise hat sich diese Seite des Nachweises in den letzten zwei Jahrzehnten entwickelt. Sie teilt sich in zwei Untergruppen. Die erste, von mir schon S. 63 erwähnte, bildet die Prüfung morphotischer Bestandteile giftiger Pflanzen, d. h. die toxikologische Pharmakognosie. Sie ist jetzt bereits im stande viele Pflanzen selbst aus pulverfeinen Resten zu identifizieren und weist eine stattliche Litteratur mit vielen Abbildungen auf. Sie bemüht sich in den Pflanzenresten durch Farbenreaktionen die wirksamen Stoffe noch besonders kenntlich zu machen. Oft sind freilich schon die Strukturverhältnisse so charakteristisch, dass schon dadurch die Diagnose gesichert ist. Es ist zu bedauern, dass im medizinischen Unterricht Deutschlands dies Fach noch ganz fehlt, während es bei den Pharmazeuten zu immer grösserer Anerkennung kommt.

Die zweite Untergruppe bildet die sogen. reine Mikrochemie, welche namentlich durch H. Behrens¹⁾ in vorzüglichster Weise ausgebildet worden ist.

6. Geruchsreaktionen.

Einige Gifte wie Blausäure, Aldehyde, Alkohole, Nikotin, ätherische Oele, Ammoniak, Phosphor, Schwefelwasserstoff, Methylmercaptan, Aceton riechen schon ohne Zuthun so charakteristisch, dass wir sie mit Hilfe der Nase leicht nachweisen können. Bei einigen anderen lassen sich wenigstens charakteristisch riechende Verbindungen herstellen. Von Alkaloiden, welche an sich nicht riechen, aber Geruchsreaktionen geben, sind eine ganze Anzahl, welche gleichzeitig Färbungen geben, schon oben (S. 140) genannt worden, so dass ich sie hier nicht wieder aufzuzählen brauche; ich bemerke nur noch, dass der Geruch, welchen Kokain und seine Salze, mit 1—2 Tropfen Salpetersäure auf dem Wasserbade eingedampft und dann mit alkoholischer Kalilauge befeuchtet, geben, von de Silva als pfefferminzartig, von Campbell Stark als zitronellartig bezeichnet worden ist. Physostigmin in gleicher Weise behandelt, fängt auch nach Carbylamin (Isonitril) zu riechen an. — Beim Erwärmen mit alkoholischer Kalilösung gehen Gemische aus Chloroform und primären Aminbasen in Carbylamine über. Diese äusserst charakteristische Umwandlung, welche zur Erkennung aller primären Aminbasen dient, nennt man Hofmann'sche Isonitrilreaktion. — Mit konz. Schwefelsäure erhitzt und mit doppelchromsaurem Kali in Substanz versetzt, giebt das Atropin einen spiräartigen Blumengeruch. — Giebt man zu einer kleinen Menge Sparteinsulfat ungefähr ein Drittel des Gewichtes Chromsäure und erhitzt nun in einer Porzellanschale gelinde, so färbt sich nach S. Marque²⁾ die Masse infolge von Reduktion der Chromsäure sofort grün, zugleich

¹⁾ Anleitung zur mikrochemischen Analyse. Zweite Aufl. Hamburg 1900, mit 92 Fig. — Anleitung zur mikrochemischen Analyse der wichtigsten organ. Verbindungen. Erster Teil 1895 mit 49 Fig.; zweiter 1896 mit 18 Fig.; dritter 1896 mit 77 Fig.; vierter 1897 mit 94 Fig. — Mikrochem. Technik. Hamburg 1900.

²⁾ Répert. Pharmac. 51, 1895, p. 217.

macht sich ein prägnanter Geruch nach Cicuta bemerkbar. Veratrin entwickelt nach Kondakow bei der Vitalischen Probe einen deutlichen Geruch nach Conium. — Essigsäure Salze führt man zum Zweck des Nachweises gern in den sehr charakteristisch riechenden Essigäther über. — Von Metalloidsubstanzen besitzen die als Kakodyle bezeichneten Arsenverbindungen einen so intensiven Geruch, dass sie von κακός (schlecht) und ὀζειν (riechen) den Namen Kakodyle bekommen haben. Der Pilz *Penicillium brevicaulis* bildet schon aus den geringsten Spuren von Arsenik einen intensiven Geruch. — Aus Tellursalzen entstehen im Organismus stinkende organische Metallverbindungen, so dass der Mensch wie Knoblauch zu riechen anfängt. — Einen ähnlichen Geruch bekommt die Exhalationsluft des Menschen auch nach Inhalation oder Einnehmen von Aether bromatus und vielen anderen Bromverbindungen.

VI. Einiges über die Auffindung metallischer Gifte.

In organischen Gemischen, wie Blut, Speisebrei, Leberauszug etc. lassen sich selbst diejenigen Metalle, welche sonst durch charakteristische Reaktionen noch in grösster Verdünnung leicht zu erkennen sind, oft nicht nachweisen. Man könnte nun in Versuchung kommen, das Organ resp. die flüssigen Massen stets einzutrocknen, zu veraschen und die Asche zu untersuchen. Dies wäre jedoch in vielen Fällen ein grober Kunstfehler, da einige der fraglichen Metalle wie Quecksilber und Arsen sich dabei verflüchtigen könnten. Man muss vielmehr Verfahren anwenden, bei denen auf nassem Wege zerstört wird. Solcher giebt es mehrere. Ich nenne nur die folgenden:

1. **Methode von Fresenius und Babo**¹⁾, in Anlehnung an ein 1838 von Duflos und von Millon aufgestelltes Prinzip ausgearbeitet. Diese weitaus üblichste Methode benutzt freies Chlor im status nascendi zur Zerstörung der organischen Substanzen, wobei dieses energisch wirkende Agens drei Wirkungen entfaltet: es oxydiert, spaltet und chloriert. Auf die oxydierende Wirkung kommt es vor allem an. Das Verfahren im Detail ist folgendes:

Man bringt die zu untersuchenden, sehr gut zerschnittenen und zerriebenen Substanzen nach Entfernung etwa vorhandenen Alkohols in einen geräumigen, höchstens halb zu füllenden Kolben, am besten von der in Fig. 51 dargestellten Form. b ist ein langes Kondensationsrohr für die sich entwickelnden, durch einen Abzug zu entfernenden Dämpfe. Durch die andere Oeffnung führt ein mit Hahn versehener Trichter. Der zu zerstörende Brei wird, mit einem Gemisch aus je 2 g chlorsaurem Kali auf 100 g konz. arsenfreier Salzsäure gut angerührt, auf dem Wasserbade erwärmt, wobei er sich dunkel färbt. Da die Temperatur des Wasserbades zur Zerstörung oft nicht hinreicht, so empfiehlt es sich nach einiger Zeit, den Kolben auf einem Gasofen vorsichtig weiter zu erhitzen, indem man aus dem Trichter tropfenweis, aber kontinuierlich eine kalt gesättigte Kaliumchloratlösung in die schäumenden Massen tropfen lässt, bis der Inhalt nach dem Verschwinden der Chlornebel hellgelb ist und so bleibt. Jetzt wird noch einmal eine etwas grössere Menge der Lösung desselben Salzes zugefügt und so lange erhitzt, bis der Geruch nach Chlor verschwunden ist; eventuell treibt man schliesslich die letzten Chlormengen durch einen CO₂-Strom aus. Bisweilen ist es nötig, während der Zerstörung neue Salzsäure zuzusetzen, besonders wenn der Kolbeninhalt zu dick geworden ist. Beim Zusammentreffen von chlorsaurem Kali mit viel Salz-

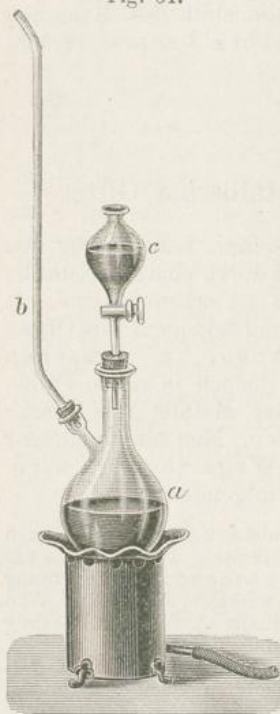
¹⁾ Ann. d. Chem. Bd. 49, 1844, p. 308.

Robert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl.

säure in der Hitze soll folgende Umsetzung vor sich gehen: $6\text{ClH} + \text{KClO}_3 = 3\text{H}_2\text{O} + 6\text{Cl} + \text{KCl}$. Das gebildete Chlorkalium wirkt natürlich bei der Zerstörung nicht mit, sondern stört im Gegenteil höchstens durch seine Anwesenheit. Ludwig und Zillner¹⁾ wenden daher zunächst kochende Salzsäure an und KClO_3 später und nur in sehr kleinen Mengen. Vergl. jedoch die folgende Modifikation.

2. **Modifikation von Sonnenschein und Jeserich**²⁾. Diese Autoren haben vorgeschlagen, statt des chlorsauren Kalis freie Chlorsäure anzuwenden, wobei die Umsetzung nach folgender Formel erfolgt: $5\text{ClH} + \text{HClO}_3 = 3\text{H}_2\text{O} + 6\text{Cl}$. Dieses Verfahren ist entschieden sehr rationell und überall anwendbar, wo man reine, d. h. arsenfreie Chlorsäure zur Verfügung hat; nur Sorge man dafür, dass die Chlorsäure stets im Ueberschuss vorhanden ist, da das Arsen sonst als Chlorarsen sich teilweise verflüchtigen kann. Man führt die Zerstörung bei

Fig. 51.



Kolben zur Zerstörung organischer Massen.

dieser Modifikation am besten so aus, dass man den Brei erst nur mit Chlorsäure portionsweise unter vorsichtigem Erwärmen versetzt und erst, wenn er schwammig wird, die Salzsäure durch den Trichter zufließen lässt und nun stärker erhitzt. Ist bei einem der beiden Verfahren Antimon oder Zinn in den Massen zu vermuten, so muss man das Ableitungsrohr in eine gekühlte Vorlage einleiten, um etwaige Spuren von entweichendem Antimonchlorid oder Zinnchlorid aufzufangen.

3. **Methode von Villiers**³⁾. Man übergießt die zu zerstörenden Substanzen im obigen Apparate, an dessen Boden einige Stücke Retortenkohle liegen, mit der dreifachen Menge reiner Salzsäure, setzt einige Tropfen einer Manganlösung und kleine Mengen konz. Salpetersäure (durch den Trichter) zu. Es beginnt sofort eine lebhaft Gasentwicklung (CO_2 und N). In dem Masse, wie die Salpetersäure verbraucht wird, ersetzt man sie. Zuletzt erst erhitzt man. J. Schindelmayer⁴⁾ hat die Methode nachgeprüft, empfiehlt sie und verteidigt sie gegen die Angriffe von Kippenberger⁵⁾, der den Manganzusatz zu den ersten beiden Methoden empfiehlt.

Bei allen drei Methoden macht die Zerstörung von Fett und von Cellulose grosse Schwierigkeit. Sobald bei Methode 1 und 2 alles Organische nach Möglichkeit zerstört und das freie Chlor ausgetrieben ist, filtriert man noch heiss das gelbliche Gemisch. Auf dem Filter bleiben Chlorblei (z. T.), schwefelsaures Blei, Chlorthallium, Chlorsilber, Schwefelquecksilber, schwefelsaurer Baryt, Wolframsäure, Kieselsäure, Thonerde (spurensweise) zurück. Ist der Niederschlag noch mit organischen Stoffen verunreinigt, so kann man ihn nochmals zerstören. Ist er nur sehr fetthaltig, so zieht man ihn mit Aether aus, nachdem er mit heissem Wasser gehörig gewaschen ist. Bei diesem Waschen geht noch ein Teil des Chlorbleis in Lösung. Der nicht

lösliche Teil des Rückstandes wird später nach den gewöhnlichen Regeln der unorganischen Chemie weiter untersucht. Das vom unlöslichen Niederschlage getrennte, noch heisse Filtrat lässt beim Abkühlen manchmal einen Niederschlag ausfallen. Dieser kann aus weiteren Mengen von Chlorblei, Chlorsilber, Chlorthallium sowie aus Verbindungen des Antimons und Wismuts bestehen. Er wird abfiltriert und mit dem auf dem Filter gebliebenen Rückstand zusammen weiter untersucht, indem man zunächst das Chlorsilber durch Ammoniak,

¹⁾ E. Ludwig, Med. Chemie, zweite Aufl., p. 218.

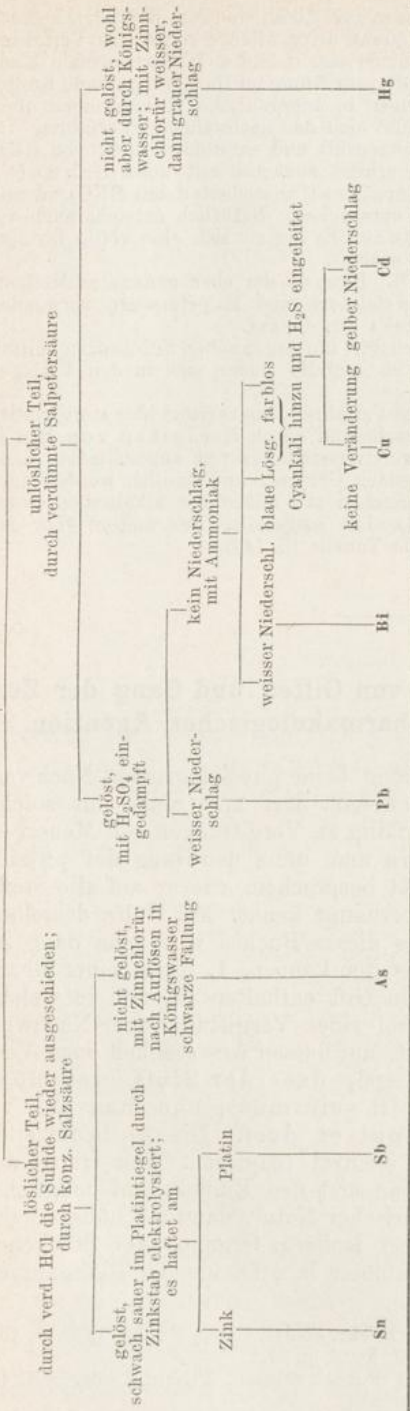
²⁾ Repert. d. analyt. Chem. Bd. 2, 1882, p. 379.

³⁾ Compt. rend. T. 124, 1897, p. 1457; Chem. Cbl. 1897, Bd. 2, p. 397.

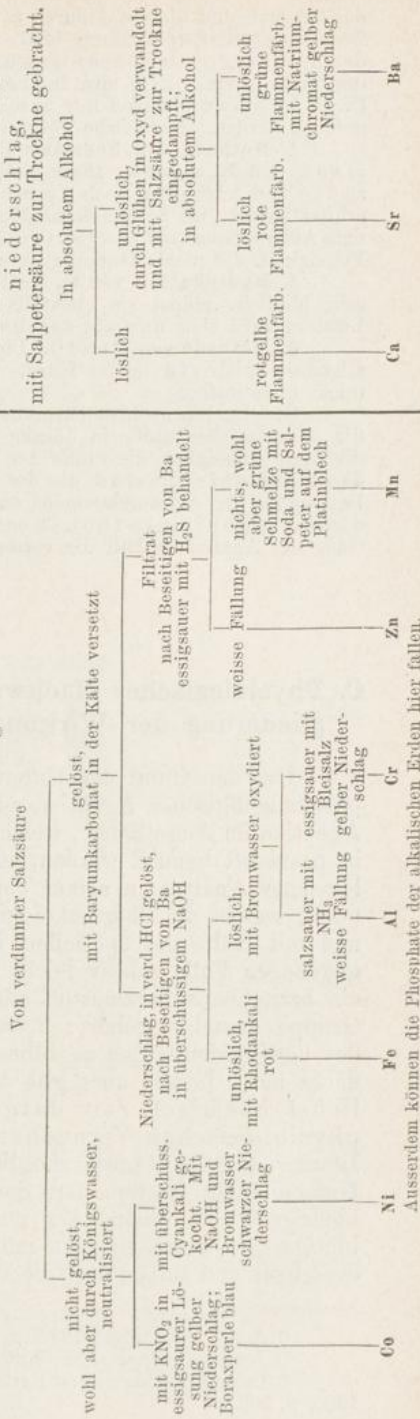
⁴⁾ Sitzungsber. d. Naturforscherges. zu Dorpat Bd. 12, 1900, p. 401.

⁵⁾ Ztschr. f. Unters. d. Nahr. u. Genussm. 1898, p. 683.

I. Schwefelwasserstoffniederschlag.



II. Schwefelammoniumfällung.



das Baryum- und Bleisulfat durch Schmelzen mit Alkali und das Bleichlorid durch Behandeln mit Salpetersäure löst. Für quantitative Zwecke reicht das Verfahren der Zerstörung mittels Chlor manchmal nicht aus, indem z. B. das normale Eisen des Harns (Damaskin) und das bei Kupfervergiftung im Harn auftretende Kupfer (K. B. Lehmann) davon nur unvollkommen in unorganische Verbindungen übergeführt werden. Für solche Fälle empfiehlt sich das nachstehende Verfahren.

4. **Methode von Neumann**¹⁾, nachgeprüft und empfohlen auch von Röhm und Steinitz. Diese Methode erhitzt zunächst mit konz. Schwefelsäure und setzt dann noch Ammoniumnitrat abwechselnd mit HNO_3 zu und erhitzt weiter, bis Schwefelsäuredämpfe entweichen. Natürlich entsteht auch aus dem Ammoniumnitrat freie Salpetersäure. Es ergibt sich eine völlig farblose Flüssigkeit, die nichts Organisches mehr enthält.

5. **Modifikation von G. Meillère**²⁾. Diese ist der eben genannten Methode sehr ähnlich, indem sie ebenfalls Schwefelsäure und Salpetersäure verwendet. Letztere wird aber nur als solche direkt zugesetzt.

6. **Methode von Pagel**³⁾. Diese zerstört die organischen Substanzen mittels Chromylchlorid in der Hitze. As, Sb und Hg finden sich in den Vorlagen (nicht quantitativ).

Gleichgültig nach welchem der sechs Verfahren man zerstört hat; stets werden die unorganischen Stoffe in Lösung gebracht und durch Einleiten von H_2S in die saure Flüssigkeit die Stoffe der Schwefelwasserstoffgruppe abgeschieden, dann durch Schwefelammon die der folgenden Gruppe, und endlich werden nach Beseitigung des Schwefelammons durch Kochen mit Säure die alkalischen Erden durch Ammoniumkarbonat oder -oxalat ausgefällt. Das weitere über den Gang der Analyse enthält die vorstehende Tabelle (S. 147).

C. Physiologischer Nachweis von Giften und Gang der Zergliederung der Wirkung pharmakologischer Agentien.

Um den Gang der Untersuchung beim physiologischen Nachweis pharmakologischer Agentien zu verstehen, darf man nicht nur solche Agentien im Auge haben, welche zufällig zu Vergiftungen von Menschen in praxi oft benutzt werden, sondern man muss den Gang der physiologischen Analyse in seiner Totalität besprechen, wie er auf alle Stoffe passt, welche die Pharmakologie überhaupt kennt. Mit Hilfe desselben und mit Hilfe des speziellen Teiles dieses Buches wird man dann im gegebenen Falle relativ leicht feststellen können, 1. ob in einer Droge ein brauchbarer Arzneistoff oder ein Gift enthalten ist, und in welche Gruppe dasselbe gehört; 2. wie bei einer Vergiftung der Nachweis des bestimmten Giftes zu führen ist, auf dessen Anwesenheit man Verdacht hat. Immer aber gilt die Regel, dass der Stoff erst möglichst chemisch rein dargestellt sein muss, ehe man ihn zu physiologischen Versuchen benutzen darf. Die zu benutzende Lösung desselben muss möglichst neutral reagieren. Der Gang der Untersuchung ist nun der, dass man erst den Einfluss auf möglichst niedrige Wesen pflanzlicher und tierischer Natur, dann auf höhere kaltblütige und deren einzelne möglichst isolierte Organe oder Stückchen derselben und zuletzt auf die Warmblüter in aufsteigender Reihe unter-

¹⁾ Arch. An. u. Phys. 1897, p. 552; Ztschr. analyt. Chem. Bd. 38, 1899, p. 433.

²⁾ Journ. de Pharm. et Chim. 1902, Nr. 3, p. 67.

³⁾ Internat. Kongress zu Paris 1900, Pharm. Sektion. Pharm. Centr.-Halle 41, 1900, p. 502.

sucht, so dass von Säugern erst Pflanzenfresser, dann Fleischfresser, dann Omnivoren, dann körner- und fleischfressende Vögel und erst dann Menschen als Reagens benutzt werden und zwar zuerst der Experimentator, dann andere gesunde Menschen, dann Patienten. Das Leitmotiv für alle Versuche und namentlich für die Reihenfolge derselben soll das Mitgefühl für die armen gequälten Geschöpfe sein. Man stelle daher Punkte, welche an niederen Wesen untersucht werden können, nicht ohne Not an höheren fest. Das am wenigsten gequälte Wesen soll natürlich der kranke Mitmensch sein. Es muss daher als ein Akt der Barbarei und mangelhafter pharmakologischer Erziehung gebrandmarkt werden, dass sich noch immer Aerzte finden lassen, welche Mittel von schwankender oder unbekannter Zusammensetzung und Wirkung sofort an den Patienten ihrer Praxis aufs Geratewohl hin zu prüfen sich bereit finden lassen.

Es ist unmöglich, im nachstehenden sämtliche Einzelheiten der Experimentalphysiologie zu berühren; es wird vielmehr vorausgesetzt, dass jeder mit der Physiologie vertraut ist, welcher pharmakologische Versuche unternimmt. Hier soll nur kurz erwähnt werden, welche Versuche zu machen sind und in welcher Reihenfolge.

AA. Versuche an Enzymen.

Zur Orientierung über Enzyme sei auf C. Oppenheimer¹⁾, Effront-Bücheler²⁾ und G. Bredig³⁾ verwiesen. Letzterer weist darauf hin, dass Lösungen kolloidaler Metalle manche Ähnlichkeit mit ungeformten Fermenten haben, so dass man geradezu von anorganischen Fermenten reden kann. Die uns hier angehenden Versuche haben sich nach zwei Richtungen zu erstrecken.

Erstens ist festzustellen, ob die normale Thätigkeit der Enzyme durch das zu untersuchende Mittel verlangsamt, zeitweise aufgehoben oder gar für immer vernichtet wird. Solche Versuche sind mit allen Gruppen von Enzymen anzustellen, also mit saccharifizierenden, mit invertierenden, mit glykosidspaltenden, mit fettspaltenden, mit peptonisierenden etc. Auch die Buchnersche Zymase ist in den Kreis der Versuche mit einzureihen. Hebt die Substanz alle diese Wirkungen schon bei gehöriger Verdünnung auf, so ist zu vermuten, dass sie ein starkes Antisepticum oder ein Protoplasmagift ist; auf jeden Fall aber kann sie als spezifisches Enzymgift bezeichnet werden. Versuche in dieser Richtung liegen z. B. von E. Schaer⁴⁾ mit Blausäure und von J. P. Morat⁵⁾ mit Nikotin vor.

Zweitens ist festzustellen, ob umgekehrt die zu untersuchende Substanz durch einzelne Enzyme ihrer Giftigkeit für höhere Tiere beraubt, ob sie oxydiert oder gar tiefgreifend verändert, d. h. unter Hydratisierung gespalten wird. Falls die Substanz ein Alkaloid

¹⁾ Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig 1900. Mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

²⁾ Die Diastasen und ihre Rolle in der Praxis von J. Effront, verdeutsch von M. Bücheler. Zwei Bände. Leipzig u. Wien 1900—1902.

³⁾ Anorganische Fermente. Leipzig 1901.

⁴⁾ Ueber Einwirkungen des Cyanwasserstoffes, des Chloralhydrates und des Chloralcyhydrins auf Enzyme. Zürich 1893.

⁵⁾ Compt. rend. soc. biolog. 45, 1893, p. 116.

ist, ist dies unwahrscheinlich, falls sie aber ein Toxalbumin, ein Ferment, ein Ester oder ein Glykosid ist, ist dies sehr wohl möglich. Die bekanntesten Beispiele solcher Glykosidspaltungen sind die des Mandelnitrilglykosids¹⁾, Amygdalins, Arbutins, Coniferins, Daphnins und Aesculins durch Emulsin, die des Sinigrins s. myronsauren Kaliums und des Sinalbins durch Myrosin, die des Gaultherins²⁾ durch Gaultherase und die des Helicins durch Ptyalin. Ein Beispiel für Esterspaltung ist die des Salols durch das Steapsin des Pankreas. Die Spaltung von Säureamiden studierte M. Gonnermann³⁾.

BB. Versuche an möglichst einfachen niederen Organismen und an als lebendes Protoplasma abtrennbaren Teilen höherer Organismen.

Gleich das Gebiet der in dies Kapitel gehörigen Versuche ist ein so grosses, dass es nur meine Aufgabe sein kann, auf die verschiedenen Gesichtspunkte hinzuweisen, welche hier in Frage kommen. Auch auf die Technik selbst nur der bakteriologischen Versuche einzugehen, muss ich mir versagen.

I. Versuche an Spaltpilzen.

Durch die moderne Bakteriologie sind wir in den Stand versetzt, jederzeit lebende Bakterien sehr verschiedener Art reingezüchtet zu bekommen, wobei allerdings nicht ausser acht zu lassen ist, dass sehr viele Arten derselben bei monatelanger Weiterzüchtung von Reinkultur zu Reinkultur ihre physiologischen Eigenschaften verlieren. Die uns hier interessierenden Versuche haben ganz analog dem im vorigen Kapitel Gesagten zu entscheiden, wie wirkt unser Mittel auf die Bakterien? und wie wirken die Bakterien auf unser Mittel?

Die erste Frage anlangend, ist an möglichst verschiedenartigen malignen, nicht malignen, aeroben, anaeroben, säureerzeugenden, kohlenäureerzeugenden⁴⁾, farbstoffbildenden, enzymbildenden⁵⁾, schwefelabspaltenden und toxinerzeugenden Spaltpilzen zu operieren. Die Bakterien sind dabei auf den verschiedensten festen und flüssigen Nährböden, die mit dem Mittel imprägniert resp. bestreut sind, zu züchten. Dabei soll sich ergeben:

- a) welche Gruppen von Bakterien von dem Mittel überhaupt in ihrer Vitalität geschädigt und in ihren physiologischen Eigenschaften modifiziert werden;
- b) in welcher Konzentration das Mittel die Vermehrung derselben hemmt, d. h. antigenetisch wirkt;
- c) in welcher Konzentration es die funktionelle Thätigkeit der als geformte Fermente wirkenden Bakterien hemmt, d. h. antibiotisch wirkt;
- d) in welcher Konzentration und Zeit es die Bakterien abtötet;
- e) in welcher Konzentration, Zeit und Form es auch die Sporen vernichtet;
- f) in welcher Konzentration und Form das Mittel eventuell an lebenden, mit der betreffenden Bakterienart imprägnierten Tieren und Menschen als keimtötendes Mittel versucht werden könnte.

Betreffs der zu obigen Versuchen notwendigen Kenntnis der Biologie und

¹⁾ E. Fischer, Chem. Ber. Jg. 28, 1895, p. 1508.

²⁾ Schneegans u. Gerock, Arch. d. Pharmazie Bd. 232, 1894, p. 437.

³⁾ Pflügers Arch. Bd. 89, 1902, p. 493.

⁴⁾ Th. W. Engelmann, Ueber Bacterium photometricum. Pflügers Arch. Bd. 30, 1883, p. 95. Vergl. auch Bd. 32, p. 80.

⁵⁾ Bac. pyocyaneus z. B. erzeugt sechs verschiedene Enzyme. Bakt. Cbl. 31, 1902, Nr. 1—2.

Systematik der Mikroorganismen verweise ich auf die orientierenden Werke von K. B. Lehmann und R. O. Neumann¹⁾ sowie von C. Flügge²⁾. Die zu allen diesen Versuchen notwendige Technik findet man beschrieben bei Hueppe³⁾, auf den ich hiermit verweisen haben möchte. Betreffs der eventuell möglichen Fehler möchte ich zunächst auf einen sehr groben, aber schon von zahlreichen Experimentatoren begangenen chemischen hinweisen, nämlich den, dass man die Sporen, welche man aus dem Gift herausnimmt und auf ihre Keimfähigkeit untersuchen will, nicht genügend erst von allem noch etwa anhaftenden Gift befreit, was doch durchaus nötig ist, wenn man nicht Trugschlüsse bekommen will. Infolge Nichtbeachtung dieser Regel sind die meisten Versuche, welche z. B. mit an Seidenfäden eingetrockneten Milzbrandsporen über die desinfizierende Wirkung sehr verdünnter Sublimatlösungen gemacht worden sind, unrichtig. Ein zweiter Fehler, der mehr physikalischer Natur ist, besteht darin, dass man oft nicht genug Sorge trägt, dass die an einem Objekt haftenden Sporen und Pilze, welche oft einen Wachs- oder Fettmantel um sich haben, wirklich von der zu untersuchenden Giftsubstanz berührt, d. h. benetzt werden. Der erstgenannte Fehler wird uns dazu führen, die desinfizierende Kraft einer Substanz zu überschätzen; der zweite Fehler wird uns veranlassen, sie zu unterschätzen. Ich verweise betreffs dieser Punkte auf eine keineswegs veraltete lehrreiche Auseinandersetzung zwischen J. Geppert⁴⁾ und Behring⁵⁾.

Was die zweite Versuchsreihe anlangt, so ist festzustellen, in welcher Weise unser Gift durch die verschiedensten Bakterien chemisch umgewandelt wird. Diese Frage wurde von den Fachbakteriologen früher zu stiefmütterlich behandelt. Einzelne Stoffe werden nämlich durch die Mikroorganismen oxydiert, andere reduziert (bei Luftabschluss), andere hydratisiert, noch andere zerlegt (z. B. die Glykoside) in teils giftige, teils ungiftige Spaltungsprodukte, noch andere in uns noch unverständlicher Weise umgewandelt. Nachdem diese Veränderungen qualitativ nachgewiesen sind, ist weiter zu erforschen, wie vollständig diese Umwandlung ist, und in welcher Nährlösung dieselbe am schnellsten vor sich geht. Dass die Versuche bei verschiedenen Temperaturen, bei verschiedener Belichtung und teils bei Sauerstoffzutritt, teils bei Abschluss desselben anzustellen sind, ist selbstverständlich.

II. Versuche an Schimmelpilzen.

1. Man züchtet die gewöhnlichen Spezies von *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* etc. und sucht dieselben Fragen zu beantworten, welche eben für die Spaltpilze besprochen worden sind.

2. Nach Prürjewitsch⁶⁾ sondern *Aspergillus niger*, *Aspergillus glaucus* und *Penicillium glaucum* Emulsin ab. Es lassen sich also an Kulturen dieser Pilze alle Versuche wiederholen, welche oben (S. 150) für Emulsin besprochen worden sind. Von Glykosiden, welche durch diese Schimmelpilze mittels abgesonderter Emulsins nach A. Brunstein⁷⁾ gespalten werden, nenne ich Helicin, Salicin, Arbutin, Amygdalin. Bei Saponinsubstanzen, welche kein riechendes Spaltungsprodukt liefern, würde darauf zu achten sein, ob ein in Wasser unlöslicher Spaltungskörper (Sapogenin) entsteht.

3. Nach C. Wehmer⁸⁾ produzieren *Citromyces Pfefferianus* und

¹⁾ Atlas u. Grundriss der Bakteriologie u. Lehrbuch der spez. bakt. Diagnostik. 2 Teile. Zweite Aufl. München 1899. Der Atlas ist farbig und sehr instruktiv.

²⁾ Die Mikroorganismen. Dritte völlig umgearbeitete Auflage mit Abb. Leipzig 1896.

³⁾ Die Methoden der Bakterienforschung. Vierte vollständig umgearbeitete und wesentlich verbesserte Auflage. Wiesbaden 1889.

⁴⁾ B. kl. W. 1889 Nr. 36; 1890 Nr. 11—13; D. m. W. 1891 Nr. 25—27.

⁵⁾ D. m. W. 1891 Nr. 29—30.

⁶⁾ Ber. d. Deutsch. Bot. Ges. 1899.

⁷⁾ Beihefte zum bot. Cbl. Bd. 10, 1901, Heft 1.

⁸⁾ Beiträge zur Kenntnis einheimischer Pilze. Erstes Heft. Mit Abb. Hannover u. Leipzig 1893.

Citromyces glaber in zuckerhaltigen Nährlösungen bis über 10% Citronensäure. Man prüfe, inwieweit das fragliche Gift diesen interessanten Bildungsprozess hemmt.

4. Nach Gosio¹⁾ wandelt *Penicillium brevicaula* nicht riechende Arsenverbindungen, welche seinem Nährboden zugesetzt werden, in intensiv knoblauchartig riechende um. Man kann daher schon bei ausserordentlich kleinen Mengen von Arsen diesen Geruch entwickeln und benutzt daher Reinkulturen unseres Pilzes auf Brot oder Kartoffeln zum Nachweis von Arsen. Diese biologische Arsennachweismethode hat sich bereits sehr eingebürgert. Der riechende Stoff lässt sich als *corpus delicti* aufbewahren, da er nach Riginelli²⁾ in eine Quecksilberchloridlösung geleitet Krystalle von Quecksilberchlorid-Diäthylarsin $\text{AsH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 + 2\text{HgCl}_2$ bildet.

Ausser *Penicillium brevicaula* können auch *Penicillium glaucum* (Morpurgo und Brunner) sowie noch andere Spezies von *Penicillium*, Arten von *Aspergillus* und von *Mucor* (Marpmann) in gleicher Weise zum Arsennachweis benutzt werden. Natürlich kann man diese zum biologischen Arsennachweis dienenden Pilze auch benutzen, um zu studieren, inwieweit diese ihre Fähigkeit durch ein beliebiges zu prüfendes Gift geschädigt wird.

5. Eine Reihe von Schimmelpilzen wie *Mucor racemosus*, *Mucor circinelloides*, *Mucor spinosus*, *Aspergillus Oryzae* (japanische Hefe), *Amylomyces Rouxii* (chinesische Hefe), *Eurotiosis Gayoni* (Duclauxsche Hefe) besitzen die Fähigkeit Alkohol zu bilden, und können daher in analoger Weise wie die gleich zu besprechenden echten Hefen zur Prüfung von pharmakologischen Agentien benutzt werden.

III. Versuche an Hefearten.

Wir kennen jetzt eine grosse Anzahl echter Hefearten, welche keineswegs in ihren Wirkungen mit der Bier- und Weinhefe übereinstimmen, sondern zum Teil auf andere Zuckerarten einwirken und zum Teil ganz andere Produkte (Farbstoffe, Oxalsäure, Bitterstoffe etc.) bilden. Gute Orientierung darüber findet man bei E. P. Meinecke³⁾. Ueber die lediglich zur Gewinnung alkoholischer Getränke benutzten Reinhefen sei auf L. Grünhut⁴⁾ und Delbrück⁵⁾ verwiesen. Die Versuche an den Hefen zerfallen in folgende Gruppen:

1. Man prüft den Einfluss des fraglichen Mittels auf das Wachstum, die Vermehrung und die Glykogenbildung der in Nährlösung suspendierten Hefezellen. Betreffs des Glykogens hat man die Angaben von M. Cremer⁶⁾ zu Grunde zu legen.

2. Man prüft den Einfluss des Mittels auf die von energisch gärender Hefe gebildete Wärme. Alsdann wiederholt man diese Versuche an „fiebernder Hefe“, wo man die von Max Herz⁷⁾ darüber gemachten Versuche zu Grunde legt.

¹⁾ Rivista d'igiene e san. pubbl. 1892; Archives ital. de Biol. 1892, vol. 18, p. 253; Sul riconoscimento dell' arsenico per mezzo di alcune muffe. Roma 1892; Chem. Ber. Jg. 1897, p. 1024. — Abel u. Buttenberg, Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 32, p. 449. — Galli-Valerio u. Cas. Strzyżowski, Pharm. Post 1900 Nr. 45–46. — Marpmann, Pharm. Centralhalle Jg. 41, 1900, p. 666; Chem. Cbl. 1900, Bd. 2, p. 1187. — G. Morpurgo u. A. Brunner, Giorn. di Farm. di Trieste 1898, 3, p. 194.

²⁾ Chem. Cbl. 1900 Bd. 2, p. 1067.

³⁾ Die Hefe, Morphologie und Physiologie, praktische Bedeutung und Hefe-reinzucht. München und Leipzig 1898. Mit Abb. und Litt.

⁴⁾ Die Einführung der Reinhefe in die Gärungsgewerbe. Stuttgart 1896. Die Chemie des Weines. Stuttgart 1897.

⁵⁾ Chemikerztg. 1902, p. 201.

⁶⁾ Ztschr. f. Biologie Bd. 31, 1894; p. 183.

⁷⁾ Untersuchungen über Wärme und Fieber. Wien 1893. Mit Abb.

3. Man prüft den Einfluss auf die Intensität der Bildung von Alkohol und Kohlensäure. Alsdann wiederholt man diese Versuche unter Ausschluss der Hefezellen an Buchnerscher Zymase, die zu jedem Versuche frisch darzustellen ist. Von bisher gemachten hierher gehörigen Versuchen scheinen mir folgende bemerkenswert. Nach H. Schulz¹⁾ sollen diejenigen Stoffe, welche in grossen Dosen die Hefegärung schädigen, sie in kleinen Dosen begünstigen. Ganz besonders gilt dieser Satz für die meisten Antiseptica. So wirkt nach Effront²⁾ chronische Fluorammoniumvergiftung bei mässigen Dosen (100—200 mg pro Liter) auffallend stark anregend auf die alkoholbildende Kraft, während etwas grössere Dosen die Lebensthätigkeit der Hefen aufheben. Schweflige Säure wirkt schon bei 50 mg pro Liter langsam abtötend; freies Jod, Chlor und Kaliumpermanganat töten nach Th. Bokorny³⁾ schon bei sehr geringer Menge. Borsäure ist bei 0,2% noch ohne Wirkung und wirkt selbst bei 1% nur hemmend, nicht abtötend. Von Salzen, welche die Gärung günstig beeinflussen, nennt Dumas Kaliumphosphat, Kaliumsulfat, Kaliumchlorid, Ammoniumphosphat, Calciumphosphat; von Salzen, welche sie verlangsamten, nennt derselbe Autor Kaliumnitrat, Kaliumarsenit, Kaliumjodid, Natriumborat. 1%ige Lösungen freier organischer Säuren begünstigen die Alkoholbildung, nur Oxalsäure vermindert sie. Blausäure schläfert in kleinen Dosen die Hefe ein und tötet sie in grossen Dosen ab. Chloroform und Chloralhydrat wirken ähnlich. Das Gleiche gilt von Chininsalzen, während Nikotin- und Strychninsalze in kleinen Dosen nach Dumas anregend wirken. Bokorny allerdings fand bei diesen beiden Alkaloiden nur schädigende Wirkungen.

4. Man prüft den Einfluss auf die invertierende Kraft der Hefen bei Zusatz abgemessener Mengen von Rohrzucker (d. h. auf Sukrase), von Malzucker (d. h. auf Maltase oder Glukase), von Milchzucker (d. h. auf Laktase). Von Substanzen, welche die Sukraseabscheidung der Hefe begünstigen, nennt Dumas Kaliumnitrit, Kaliumchromat und Salmiak. Die Alkoholbildung wird durch diese Salze keineswegs begünstigt.

5. Man prüft nach Zusatz von fein verteiltem Schwefel zu Hefebrei die Schwefelwasserstoff bildende Kraft der Hefe und nach Zusatz von fein verteiltem weissen Phosphor die Phosphorwasserstoff bildende Kraft derselben. Man hält sich dabei an die Versuche von J. de Rey-Pailhade⁴⁾ über das sogen. Philothion der Hefe.

6. Man prüft nach Zusatz von unpeptonisiertem Eiweiss die peptonisierende Kraft, d. h. die Peptasemenge der durch Erwärmen gesprengten oder durch Zerreiben vernichteten Hefezellen.

7. Man prüft an Hefearten, welche Farbstoffe, Bitterstoffe, Säuren bilden, den Einfluss des Mittels auf diese Bildungen.

IV. Versuche an anderen niederen Pflanzen und an abgetrennten Teilen höherer.

1. Von niederen Pflanzen kommen hier namentlich die Algen (z. B. Oscillaria, Spirulina, Nostoc, Zygnema und Spirogyra) und die Farne in Betracht. Man beobachtet bei denselben unter dem Einflusse des Giftes und ohne Gift:

a) die Protoplasmabewegungen in den Zellen (z. B. von Characeen), die Bewegungen der Samenfäden der Farne⁵⁾ und die der Schwärmsporen vieler Kryptogamen;

b) die Zellteilung und Sporenbildung;

c) die Sauerstoffabscheidung der Algen am Licht;

¹⁾ Pflügers Arch. Bd. 42, 1888, p. 517.

²⁾ Compt. rend. T. 117, 1894, p. 559.

³⁾ Allgem. Brauer- u. Hopfenztg. Jg. 36, 1896, p. 1573.

⁴⁾ Compt. rend. T. 107, 1890, p. 43, T. 108, 1890, p. 356, T. 118, 1894, p. 201.

⁵⁾ Vergl. C. Voegler, Bot. Ztg. 1891, Nr. 39—43, p. 642 (Reizbewegungen durch äpfelsaure Salze). Siehe auch oben S. 27.

d) bei Spirogyra die Abscheidung von schwarzem Silber aus ammoniakalischen Lösungen von Höllenstein. Man verfähre dabei nach den Angaben von O. Loew und Th. Bokorny¹⁾.

Manche Stoffe sind für Algen viel giftiger als für Pilze. Dies konnte Bokorny²⁾ z. B. für Pikrinsäure und deren Salze nachweisen.

2. Von Teilen höherer Pflanzen eignen sich die Zellen der Blätter der Drosera und die Staubfadenhaare der Tradescantia wegen ihrer Protoplasma-bewegungen zur mikroskopischen Beobachtung unter der Einwirkung von Giften. Betreffs vieler Einzelheiten verweise ich auf die Zusammenstellung der Litteratur über die Einwirkung von Giften auf Pflanzenprotoplasma bei Pfeffer³⁾, sowie auf Marcacci⁴⁾. Interessante Angaben über die durch Gifte hervorgerufene Störung der Bewegung der Blätter insektenfressender Pflanzen stammen von Darwin⁵⁾. Ohne Frage handelt es sich auch hier um Protoplasma-bewegungen.

3. Von chemischen Vorgängen, welche sich sowohl an niederen als besonders gut an abgeschnittenen Teilen höherer Pflanzen unter der Einwirkung von Agentien studieren lassen, nenne ich die Stärkebildung in gewöhnlichen Blättern und die Chlorophyllbildung in etiolierten Blättern. Man lässt dieselben auf 10%iger Zuckerlösung schwimmen. Derartige Versuche an etiolierten Blättern von Vicia Taba machte N. Markowine⁶⁾ unter Zusatz von Alkaloidsalzen. Am giftigsten erwies sich Chinin, dann folgen Cinchonin, Koffein, Morphin, Kokain, Strychnin, Atropin, Brucin, Pilocarpin. Die Atmungsintensität wurde von allen gesteigert.

4. Sowohl an niederen Pflanzen als an einzelnen Zellen und Zellenkomplexen höherer lassen sich physikalisch-chemische Versuche über Isotonie und Plasmolyse verschieden konzentrierter Lösungen der zu untersuchenden Substanz machen. Die für solche Versuche notwendigen physikalisch-chemischen Angaben, welche hier viel zu weit führen würden, finden sich in vorzüglicher Weise zusammengestellt bei H. J. Hamburger⁷⁾, ein Buch, auf welches ich noch mehrmals zu verweisen haben werde und welches auch die gesamte uns angehende physikalisch-chemische Litteratur aufzählt.

Ueber Versuche an ganzen höheren Pflanzen wird S. 164 gesprochen werden.

V. Versuche an wirbellosen Tieren unter dem Mikroskop.

Wir werden S. 166 Versuche an grösseren Avertebraten besprechen; hier interessieren uns zunächst solche Versuche, welche bei Lupen- oder Mikroskopvergrößerung an ganzen an sich sehr kleinen Tieren mit charakteristischen Bewegungserscheinungen und an abgetrennten weiter lebenden Stückchen höherer Avertebraten gemacht werden können.

1. Versuche an ganzen, aber sehr kleinen Avertebraten.

a) Ueberall wird man sich leicht **Amöben** und **Infusorien** verschaffen können. Bei ersteren beachtet man die Bewegung der Pseudopodien, bei letzteren das Spiel der Cilien. Bei beiden existieren ferner im Protoplasma contractile

¹⁾ Pflügers Arch. Bd. 34, 1884, p. 596 u. 601; Bd. 64, 1896, p. 262 (sehr viele Substanzen); Bot. Cbl. Bd. 21, 1885, p. 386; Sitz.-Ber. d. Münchener chem. Ges. vom 5. Juli 1889; Chemiker-Ztg. 1894, p. 1739 (Versuche mit Cer, Tellur, Wolfram).

²⁾ Chemiker-Ztg. 1896, p. 963.

³⁾ W. Pfeffer, Pflanzenphysiologie, zweite Aufl., Bd. 2.

⁴⁾ A. Marcacci, Annali di Chim. e di Farm. vol. 5, 1887, p. 3.

⁵⁾ Ch. Darwin, Insektenfressende Pflanzen. Deutsche Ausgabe (Leipzig 1876), p. 179.

⁶⁾ Revue gén. de Bot. 1901, livr. 3—6; Bot. Ztg. 1901, p. 246.

⁷⁾ Osmotischer Druck und Ionenlehre in den med. Wissenschaften. Zugleich Lehrbuch physikalisch-chemischer Methoden. 2 Bände. Erster Band (Wiesbaden 1902) p. 1.

Vakuolen, deren Zusammenziehungen etwa in der Frequenz von Respirationen auftreten und irgend welche Stoffwechselprodukte nach aussen schaffen. Von Infusorien nenne ich *Paramecium Bursaria* und *P. caudatum* sowie *Opalina*, welche im Froschdarm häufig sind, sowie das im Menschenkot bisweilen sich findende *Balantidium coli*. Von Autoren, welche an Paramäcien gearbeitet haben, nenne ich ausser C. Binz namentlich H. v. Tappeiner¹⁾ sowie seine Schüler Grethe²⁾ und Raab³⁾.

b) Von den **Turbellarien** kommen namentlich die rhabdocölen hier in Betracht. Ich nenne *Mesostoma*, *Vortex* und *Mikrostoma*.

c) Bei den **Rotatorien** lässt sich das Spiel der Cilienkränze sehr gut beobachten.

d) Von den **Anneliden** lassen sich namentlich die limicolen Oligochäten wie *Nais* und *Chaetogaster* verwenden. Man beobachtet bei ihnen Muskel- und Darmbewegung.

e) Von den **Crustaceen** kommen die Daphniden, Cyclopiden und Cypriden in Betracht. Bei den Daphniden lässt sich ausser der lebhaften Körperbewegung auch noch Pulsation des Herzens beobachten.

f) Von den **Insekten** eignen sich die Ephemeridenlarven, sowie die *Corethra plumicornis* ausgezeichnet zu mikroskopischer Beobachtung.

g) Von den **Nematoden** kommen nur die freilebenden in Betracht. Ich nenne namentlich *Rhabditis*.

Alle diese Tiere beobachtet man zuerst in etwas Brunnenwasser und setzt, nachdem man das normale Verhalten genügend studiert hat, einen Tropfen der Giftlösung zu. Falls man im Uhrglas oder im ausgehöhlten Objektträger mit abgemessenen Wassermengen arbeitet, kann der Versuch sehr gut quantitativ gemacht werden.

h) Anhangsweise seien noch die Eier und Spermatozoen der verschiedensten Avertebraten genannt, z. B. Spermatozoen von Muscheln und Schnecken und Eier von Wasserschnecken (*Limnaeus*), Anneliden, Spulwürmern. Man kann bei den Eiern zwar keine eigentliche Bewegung beobachten, wohl aber Teilungsvorgänge. Bei den Spulwurmeiern ist zu bemerken, dass sie eine fast ganz undurchdringliche dicke Schale haben, so dass die von *Ascaris lumbricoides* nach guten Beobachtern selbst in Alkohol, Chromsäure und in Kanadabalsam noch Teilungsvorgänge zeigen, ehe sie absterben. Sehr interessante Versuche über die Entwicklung der Eier von *Arbacia* und *Chaetopterus* unter Einfluss einzelner Agentien stammen von J. Loeb⁴⁾. Versuche an den Eiern von *Bombyx Mori* machte E. Perroncito.

2. Versuche an Bruchstücken von eventuell grösseren Avertebraten.

Diese Versuche ergänzen die der vorbergehenden Gruppe aufs beste. Bei *Spongilla* kann man durch Zerdrücken einen Zerfall in sehr viele Stückchen herbeiführen, von denen auch das kleinste, nur aus einer Zelle bestehende, sich weiter bewegt. Auch Teile der *Hydra* leben weiter. Bei den Wasserschnecken kann man an abgeschnittenen Tentakeln und Fussstücken das Spiel der Flimmern stundenlang beobachten. Das klassische Objekt zur Beobachtung von Gifteinwirkung auf Flimmern liefern uns die Muscheln (*Anodonta* und *Unio*), bei denen Stücke des Kiemensaums und Mantels ein ganz ausgezeichnetes Flimmerspiel tagelang in Flusswasser zeigen.

Gifte, welche bei allen bis jetzt (S. 149—155) genannten Versuchsarten rasch abtötend wirken, pflegen wir als Protoplasmagifte anzusprechen. Repräsentanten dieser Klasse sind das Quecksilbersublimat, das Jodecyan, das Hydroxylamin, das Hydrazin und das Formalin. (Vergl. oben S. 32.)

¹⁾ M. m. W. 1900, Nr. 1; Sitz.-Ber. d. Ges. f. Morph. u. Phys. in München, 1901, Heft 1.

²⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 56, 1895 (Versuche mit Chininderivaten).

³⁾ Ztschr. f. Biologie Bd. 39 [N. F. Bd. 21], p. 524 (Versuche mit fluoreszierenden Stoffen).

⁴⁾ Americ. Journ. of Physiol. Vol. 3, 1900, Nr. 9 und Vol. 4, 1901, Nr. 9.

VI. Versuche an Eiern, Spermatozoen und Flimmerzellen von Wirbeltieren.

Dieselben Versuche, welche eben an Eiern und Spermatozoen von Wirbellosen besprochen wurden, lassen sich natürlich auch an solchen von Wirbeltieren wiederholen.

1. Von Eiern kommen namentlich die der Amphibien und Fische in Betracht, die man in giftigem Wasser hält und auf ihre Weiterentwicklung hin alle 2—3 Tage prüft. So stellte z. B. J. Loeb¹⁾ an denen des Knochenfisches *Fundulus* Versuche über die Einwirkung der ein- und zweiwertigen Kationen an.

2. Von Spermatozoen kann man solche aller Wirbeltierklassen benutzen. Es kommt bei diesen darauf an, festzustellen, wie lange sie ihre Eigenbewegung behalten. Falls man solche vom Frosch benutzt, thut man gut, zum Vergleich auch

3. Stückchen der mit Flimmern besetzten Rachenschleimhaut und der sogen. Flimmerkörperchen des Oesophagus²⁾ mit zu verwenden. Versuche an diesen Gebilden unter Einwirkung von Giften machten z. B. Engelmann sowie Rich. Jacobson³⁾.

VII. Beobachtungen an isolierten Leukocyten.

Zur Gewinnung grösserer Mengen lebender, nicht verunreinigter Leukocyten stehen uns drei Wege offen: 1. aus defibriniertem Pferdeblut, dessen Leukocyten sich viel langsamer senken als die roten Blutkörperchen; 2. aus durch Injektion von Aleuronataufschwemmung⁴⁾ in eine Körperhöhle von Versuchstieren erzeugtem zellenreichem künstlichem Exsudat; 3. aus krankhaftem Exsudat z. B. einer menschlichen Pleuritis. Dass es mehrere Sorten von weissen Blutkörperchen giebt, habe ich schon S. 61 aufgezählt. Nach Fr. Hesse⁵⁾ können diese ineinander übergehen.

1. Versuche, in welcher Konzentration die zu prüfende Substanz isotonisch, hyperisotonisch und hypisotonisch wirkt. Man hält sich dabei an die Angaben von Hamburger (vergl. S. 154). Im allgemeinen gelten dabei für rote und für weisse Blutkörperchen dieselben Gesetze.

2. Beobachtung der amöboiden Bewegungen, welche seit Wharton Jones (1846) bekannt sind.

Zu diesen Versuchen können die weissen Blutkörperchen der verschiedensten Tiere benutzt werden. Man thut gut, sowohl solche von Wirbellosen (Insekten⁶⁾, Daphniden, Krebsen⁷⁾, von Fröschen und von Warmblütern (Hunden, Kaninchen, Pferden) zu verwenden. Ueber die bizarren Formen, welche sie bei der Bewegung annehmen, siehe Fig. 11 auf S. 62. Man beobachtet dieselben auf dem geheizten

¹⁾ Pflügers Arch. Bd. 88, 1902, p. 68. Vergl. Schm. Jb. Bd. 208, p. 305.

²⁾ Curt Schmidt, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 20.

³⁾ Ztschr. f. Biologie Bd. 41 [N. F. Bd. 23], p. 444 (fluoreszierende Stoffe).

⁴⁾ Vergl. H. Buchner, Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. B. kl. W. 1890, Nr. 47.

⁵⁾ Virch. Arch. Bd. 167, 1902, p. 231 (unter Arnold).

⁶⁾ Landois, Beobachtungen über das Blut der Insekten. Ztschr. f. wissenschaftl. Zoologie Bd. 14, 1864, p. 68. — Graber, Ueber die Blutkörperchen der Insekten. Wiener Sitz.-Ber. Bd. 64, 1871, erste Abt., p. 9.

⁷⁾ W. B. Hardy, Journ. of Physiol. vol. 13, 1892, p. 165 (es giebt 3 Arten von Blutkörperchen bei den Krebsen).

Objektisch¹⁾, im Serum oder Kochsalzlösung suspendiert, und überzeugt sich, ob die Giftsubstanz ihre Spontanbewegungen schon bei starker Verdünnung aufhebt. Solche Versuche stellten z. B. J. Massart und Ch. Bordet²⁾ mit Chloroform an.

3. Beobachtung der phagocytären Einwirkung auf Mikroben und unbelebte Körnchen (Zinnober, Tusche, Indigo). Auch diese Untersuchung kann nur auf dem geheizten Objektisch gemacht werden, erfordert aber Zeit und Geschick.

4. Beobachtung der Form, des Aussehens und des Zerfalles der durch das Gift unbeweglich gewordenen Leukocyten. Auch in dieser Beziehung wirken die Gifte sehr verschieden, wie namentlich Dogiel dargethan hat.

5. Beobachtung des Reduktionsvermögens für Methylenblau. Dieser Farbstoff wird von in Aleuronatexsudat suspendierten, von der Luft abgeschlossenen Leukocyten, so lange sie lebenskräftig sind, rasch entfärbt, von z. B. mit Chinin vergifteten aber nicht in gleicher Weise. Ich verweise auf die Angaben von M. Neisser und Fr. Wachsberg³⁾. Diese Autoren nennen diese Untersuchungsmethode Bioskopie. Analoge Versuche sind auch an reduzierenden Bakterien möglich. Ausführliche Litteraturangaben darüber siehe bei Klett⁴⁾.

VIII. Versuche an roten Blutkörperchen und an ganzem Blute.

Um Irrtümern vorzubeugen, sei gleich im voraus bemerkt, dass diese Versuche die weiter unten folgenden Untersuchungen des Blutes vergifteter Tiere nicht etwa ganz ersetzen können; sie sind jedoch bei vielen Blutgiften im stande, das Ergebnis jener vorauszusagen und die Zahl der zu vergiftenden Tiere auf ein Minimum herabzudrücken. Soweit diese Versuche sich nur auf rote Blutkörperchen oder Serum beziehen, stellt man sie an defibriniertem Blute von Mensch, Rind, Schaf, Ziege, Schwein, Pferd, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte, Hund, Katze etc. an, sofern solches zu haben ist. Da das Blut des Pferdes, der Katze und des Kaninchens beim Stehen recht rasch die Hälfte seines Volumens an Plasma resp. Serum absetzt, so kann man die am ganzen defibrinierten Blute gewonnenen Resultate leicht nachprüfen am Serum resp. an dem von der Hauptmenge seines Serums befreiten und dafür mit 0,75—0,90 % Kochsalzlösung versetzten Blutkörperchen. Wo eine Zentrifuge zur Verfügung steht, wird man natürlich diese zur Serumgewinnung verwenden. Sobald das vorrätige Blut beim Schütteln mit Luft nur schwer arteriell wird und zu riechen anfängt, kann man sicher sein, dass seine Blutkörperchen in Zersetzung begriffen sind; man wirft es dann am besten weg. Die Versuche an undefibriniertem Blute, zu denen man auch Aderlassblut gesunder Menschen verwenden kann, müssen natürlich entweder gleich in den ersten Minuten nach dem Ausströmen aus dem Gefässsystem oder in durch Eis gekühlten Gefässen oder endlich nach Zusatz von gerinnungswidrigen Stoffen, wie Natrium citricum, Natrium oxalicum oder Fluornatrium, angestellt werden. Im ganzen haben wir das Blut, wie aus

¹⁾ Eine Zusammenstellung, Beschreibung und Abbildung der üblichsten älteren Arten von heizbaren Objektischen findet sich bei R. Gscheidlen, physiologische Methodik (Braunschweig 1876), p. 249. Eine neue Art hat Pfeffer in der Zeitschr. f. wiss. Mikrosk. u. mikr. Technik Bd. 7, 1891, Heft 4 beschrieben und abgebildet.

²⁾ Journ. de Bruxelles 90, mars 1890, Nr. 20.

³⁾ M. m. W. 1900, Nr. 37.

⁴⁾ Ztschr. f. Hyg. Bd. 33, 1900, p. 137.

dem nachfolgenden ersichtlich sein wird, in sechserlei Form zu untersuchen.

1. Bei **undefibriniertem Blute** ohne Zusatz der beiden eben erwähnten Salze ist festzustellen, ob das Mittel die Fibringerinnung¹⁾ der Art oder Zeit nach beeinflusst. Man muss dabei die Konzentration recht verschiedenartig wählen, da es Mittel giebt, welche bei kleinen Dosen die Gerinnung beschleunigen, bei grossen aber aufheben. Stets muss in einem Kontrollglase das Lösungsmittel der Substanz (am besten physiologische Kochsalzlösung) ohne das Gift dem Blute zugesetzt werden und in einem zweiten Kontrollglase das Blut allein ohne Zusatz beobachtet werden. Man notiert den Zeitpunkt der beginnenden und den der vollendeten Erstarrung. 24 Stunden nach der Erstarrung vergleicht man die Form des gebildeten Blutkuchens und die Menge des ausgepressten Serums. Es giebt Gifte, welche die Fähigkeit des Blutkuchens, Serum auszupressen, aufheben. Hierher gehört z. B. das Spinnengift. — Endlich sind alle hier folgenden Versuche an defibriniertem Blute später auch an undefibriniertem, aber gerinnungsunfähig gemachtem zu wiederholen. Dies wird erreicht durch Zusatz von Salzen der Oxalsäure, Citronensäure, Fluorwasserstoffsäure sowie durch Zusatz von Blutegelextrakt und Ixodesextrakt. Handelspepton wirkt nur bei Einspritzung ins Blut gerinnungswidrig.

2. Versuche an **defibriniertem Blute**. Diese erfordern zu ihrem Verständnis und zu ihrer richtigen Wertschätzung einige Vorbemerkungen.

Kurze Zeit, nachdem Hugo de Vries (1882) an isolierten Pflanzenzellen, welche er in verschiedenen konzentrierte Lösungen der verschiedensten Salze gebracht und dann Eintreten oder Nichteintreten von Plasmolyse untersucht hatte, den Begriff der Isotonie und der isotonischen Koeffizienten geschaffen hatte, wies H. J. Hamburger nach, dass das Gesetz der isotonischen Koeffizienten auch für rote Blutkörperchen gilt, und begründete damit (1883) die Aera der medizinisch-physikalisch-chemischen Forschung. In glücklichster Weise wurde diese Forschung durch Hineinziehen der Theorien von van't Hoff und Arrhenius (1892) auf eine breite Basis gestellt, und es wurden ihr die verschiedensten Gebiete erschlossen. Ich verweise betreffs dieser Theorien auf Hamburgers schon S. 154 erwähntes Werk, dessen erster Band sich speziell mit der physikalischen Chemie des Blutes beschäftigt. Für die Toxikologie wurden die Untersuchungen an roten Blutkörperchen²⁾ speziell nach der Seite der Hämolyse und der Agglutination hin durch mich und meine Schüler als eindeutiger humaner Ersatz vieldeutiger tierquälerischer Versuche in den achtziger Jahren in das rechte Licht gerückt. Endlich haben die Bakteriologen und Serumforscher den Versuchen über Agglutination und Hämolyse an Blut auch auf ihrem Forschungsgebiete eine ungeahnte Bedeutung verschafft. — Die Hülle der roten Blutkörperchen ist für Wasser, Harnstoff und für hämolytisch wirkende Gifte permeabel, nicht jedoch für die meisten Krystalloide. — Von den Blutkörperchen der üblichen Säugetierblutarten gegenüber isotonischen Salzlösungen ist zum praktischen Gebrauche bei den nachstehenden Versuchen 0,9%ige Chlor-natriumlösung die brauchbarste, während für Froschblut schon eine 0,6%ige genügt. Der Begriff der sogen. physiologischen Kochsalzlösung ist also in dem Sinne früherer Autoren, welche darunter stets eine 0,6%ige verstanden, nicht mehr haltbar; vielmehr erfordert genau genommen jede Blutart ihre besondere Konzentration, für die meisten Säugetierblutarten liegt diese Konzentration

¹⁾ E. Schwalbe, Untersuch. zur Blutgerinnung. Braunschweig 1900. Ferner M. m. W. 1901, Nr. 10 (Einfluss von Salzlösungen auf die Morphologie der Gerinnung).

²⁾ Siehe Arbeiten des pharmakol. Instituts zu Dorpat, hsgbn. von R. Kobert, Bändchen 1—14. Stuttgart 1887—1896.

weit über 0,6% und zwar teils dicht über, teils dicht unter 0,9%. Auch zwischen defibriniertem und nicht defibriniertem Blute, sowie zwischen arteriellem und venösem besteht ein kleiner Unterschied. Die isotonischen Konzentrationen verschiedener Salze verhalten sich zu einander wie die Molekulargewichte, falls die verglichenen Salze gleich viel Alkaliatome im Molekül haben. Da das Molekulargewicht von $\text{ClNa} = 58,5$, das von $\text{JNa} = 150$ und das von $\text{KNO}_3 = 101$ ist, würde also bei Froschblutversuchen statt 0,58%iger Kochsalzlösung auch eine 1,5%ige Jodnatriumlösung und eine 1,01%ige Salpeterlösung genommen werden können. Für Salze mit 2 und mit 3 Alkaliatomen, für Salze der alkalischen Erden und für organische Stoffe lässt sich die Konzentration der damit isotonischen Lösungen berechnen, wenn man die Molekulargewichte noch mit einem von de Vries festgestellten Faktor multipliziert. Da dieser Faktor stets ein Bruch ist, der sich durch Multiplikation mit 3 in eine ganze Zahl umwandeln lässt, so hat de Vries der Bequemlichkeit wegen diese ganzen Zahlen als isotonische Koeffizienten bezeichnet. Sie sind

für neutrale Alkalisalze einer einbasischen Säure	=	3
" " " " zwei-	"	4
" " " " drei-	"	5
" " Erdalkali " zwei-	"	2
" " " " ein-	"	4
" organische Verbindungen	=	2

Merkwürdig ist, dass lebende rote Blutkörperchen sich gegenüber Pankreas-saft nach Max Matthes¹⁾ in ihrer Form und Zusammensetzung unverändert erhalten, während abgestorbene sich darin auflösen und verdaut werden. Mit Hilfe dieses Mittels soll man bei Vergiftungsversuchen feststellen können, ob die Blutkörperchen abgestorben sind oder nicht. Nach Matthes enthält auch das eigene Serum jeder Blutart ein die eigenen Blutkörperchen, falls sie abgestorben sind, auflösendes Gift. Ich selbst habe die Thatsache dieser Auflösung sehr viele Male wahrgenommen, aber stets mir dadurch zu erklären versucht, dass ich die Bildung eines Autolysins (vergl. S. 110) in den absterbenden Blutkörperchen annahm. Ich bin sogar umgekehrt der Ansicht, dass das normale Serum jeder Blutart ein Antihämolysin enthält, welches die Wirkung eines zugesetzten Blutkörperchen lösenden Giftes abschwächt. Wir werden daher unten erfahren, dass alle derartigen Blutversuche, falls sie genau ausfallen sollen, an serumfreien Blutkörperchen wiederholt werden müssen. Nach allen diesen Erörterungen kommen wir nun zu den eigentlichen Gruppen von Versuchen.

a) Man stellt fest, ob das Gift in das Blutkörperchen eindringt oder nicht. Die schon oben kurz erwähnte Lehre von der Permeabilität der roten Blutkörperchen für pharmakologische Agentien ist bereits in 27 Schriften abgehandelt worden, welche in dem mehrfach citierten Lehrbuche Hamburgers (Erster Teil, S. 202—261) kritisch besprochen werden. Das wenige, was jetzt bereits feststeht, lässt sich in folgende Sätze zusammenfassen. Die roten Blutkörperchen sind impermeabel für die Kationen Ca^+ , Sr^+ , Ba^+ , Mg^+ , für Rohrzucker, Traubenzucker, Milchsücker, Arabit und Mannit sowie für die Salze der Alkaloide (Lau²⁾). Wenig permeabel sind sie für neutrale Amidosäuren wie Glykokoll und Asparagin; etwas besser dringt Acetamid ein. Als gut eindringend erwiesen sind die Alkohole und zwar in um so höherem Grade, je geringer die Zahl der Hydroxylgruppen im Molekül ist. Mit Ausnahme des Paraldehyds dringen auch die Aldehyde gut ein, ebenso die Ketone, Aether und Ester, das Antipyrin, gewisse Amide, Harnstoff, Urethan und NH_4^+ -Ionen, endlich freie Säuren, freie Alkalien, gallensaure Salze, Saponinsubstanzen, Solanin etc. Wie man sieht, befinden sich unter den in jeder Konzentration eindringenden sowohl starke Gifte wie Solanin, als gänzlich ungiftige Stoffe wie Harnstoff. Der Unterschied liegt jedoch keineswegs immer darin, dass die einen die Blutkörperchen nach dem Eindringen unter starker Volumsvermehrung von innen heraus zum Zerfall bringen, während die anderen das Volumen der Blutkörperchen nicht ändern; vielmehr erklärt sich bei einer ganzen Anzahl die hämolytische Wirkung durch Hydratation und Verflüssigung der (hypothetischen) Zellmembran der Blutkörperchen³⁾.

¹⁾ M. m. W. 1902, 8—10. Vergl. jedoch H. Sachs, *ibid.* 1902, Nr. 5.

²⁾ Carl Lau, Ueber vegetabilische Blutagglutinine. Diss. Rostock 1901.

³⁾ Nolf, *Ann. de l'Inst. Pasteur* 14, Nr. 10.

b) Man stellt fest, ob das Gift hämolytisch wirkt, und bei welcher Verdünnung des Giftes gerade noch alle Blutkörperchen aufgelöst werden. Man macht diese Versuche mit möglichst verschiedenen Blutarten, die man 50—100fach mit 0,9%iger Kochsalzlösung verdünnt und in je 10—12 Reagenzgläser einfüllt. Auch das Gift wird in 0,9%iger Kochsalzlösung gelöst und in dieser Form in steigenden bzw. abnehmenden Mengen dem Reagenzgläserinhalte zugesetzt. Die hämolytischen Gifte zerfallen in zwei Gruppen. Die einen wirken auf die Blutkörperchen fast aller Säugetiere, ja auch auf die der Vögel und Amphibien und zwar auf nahe verwandte Blutarten in annähernd gleicher Konzentration. Hierher gehören Aether, Chloralhydrat, gallensaure Salze, Solanin und die grosse Gruppe der Saponinsubstanzen, von denen einige noch bei hunderttausendfacher Verdünnung die Blutkörperchen auflösen, gleichgültig, von welchem Säugetiere auch das Blut genommen ist. Die andere Gruppe wirkt nur auf gewisse Blutarten stark, auf andere schwächer und auf noch andere gar nicht. So löst nach L. Weingeroff¹⁾ das Pyocyaneus-Hämolysin am leichtesten die roten Blutkörperchen des Hundes, dann die des Pferdes und noch weniger die des Meerschweinchens und des Kaninchens. Das Blutsrum jeder einzelnen Tierart besitzt schon normalerweise für die Blutkörperchen gewisser anderer Tierarten hämolytische Eigenschaften, so z. B. Kaninchenserum für Meerschweinchenblutkörperchen. Durch Einspritzung irgend einer fremden Blutart kann bei jedem Tiere die hämolytische Kraft gerade für die Blutkörperchen dieser Tierart enorm gesteigert werden. Wie man sich diese merkwürdige Thatsache erklären kann, möge bei P. Ehrlich und J. Morgenroth²⁾ nachgelesen werden. Hier sei nur der Satz angeführt, dass nach diesen Autoren „gegen animalische Hämolysine nur solche Blutkörperchen empfindlich sind, welche im stande sind, Hämolysine zu binden.“ Demgemäss ist nach unseren Autoren „die Voraussetzung und die Ursache der Giftwirkung in allen diesen Fällen die Anwesenheit von geeigneten an den Blutscheiben befindlichen Receptoren oder Seitenketten, welche in die haptophoren Gruppen des hämolytisch wirkenden Toxins eingreifen“. Umgekehrt besteht „zwischen der natürlichen Immunität und dem Receptorenmangel der innigste Zusammenhang“. Das Arachnolysin³⁾ des Kreuzspinnengiftes wirkt auf das Blut des Kaninchens, der Ratte, der Maus, des Ochsen noch bei mehr als 200 000facher Verdünnung hämolytisch; ich selbst⁴⁾ fand es ebenfalls bei mehr als 100 000facher Verdünnung z. B. auf Rinderblut noch hämolytisch wirkend. Auf das Blut des Meerschweinchens, Pferdes, Hammels und Hundes ist es dagegen nach Sachs gänzlich wirkungslos. — Sehr bemerkenswert ist, dass einzelne ungiftige Stoffe gegen einzelne stark hämolytisch wirkende Gifte, ja gegen ganze Gruppen derselben einen Schutz zu verleihen vermögen, also antihämolytisch wirken, so nach Pohl⁵⁾ Cholesterin gegen Saponinsubstanzen und saures phosphorsaures Natrium gegen Solanin und Ichthyotoxin. Bakterien, welche Hämolysine produzieren, bilden meist daneben auch ein Antihämolysin. So findet sich nach Ehrlich⁶⁾ in den Kulturen des Tetanusbacillus ein (mit dem Tetanospasmin keineswegs identisches) Tetanolysin, daneben aber auch ein Antilysin. Das Tetanolysin löst noch bei mehr als 150 000facher Verdünnung die Blutkörperchen des Pferde- und Kaninchenblutes; weniger stark wirkt es auf Hammelblut und am wenigsten auf Ziegenblut. Sehr bemerkenswert ist bei diesem Gifte die Abhängigkeit der Wirkung von der Temperatur: bei 37° C. wirkt es nach Th. Madsen⁷⁾ 100mal stärker als bei 0—1° C. Man wird also bei der Prüfung eines unbekanntes Giftes auf seine hämolytische Kraft die Versuche bei verschiedenen Wärmegraden anzustellen haben. Endlich ist für sehr viele hämolytische Gifte zu beachten, dass ihre Wirkung auf die Blutkörperchen nur, falls ein Ueberschuss von Gift vorhanden ist, sofort eintritt, während bei gerade hinreichender Giftmenge eine Inkubationszeit von 10 Minuten bis zu mehreren

¹⁾ Bakt. Cbl. Bd. 29, 1901, Nr. 20. Vergl. auch Bd. 31, 1902, Nr. 1—2.

²⁾ B. kl. W. 1899, Nr. 1 u. 22; 1900, Nr. 21 u. 31; 1901, Nr. 10, 21 u. 22. — Baumgarten, Die Hämolyse. Festschr. f. M. Jaffé. Braunschweig 1901.

³⁾ H. Sachs, Hofmeisters Beiträge Bd. 2, 1902, p. 125.

⁴⁾ R. Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Giftspinnen. Stuttgart 1901.

⁵⁾ Arch. intern. Pharmacod. 7, 1900, p. 1. — Markl, Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 39, 1902, p. 86.

⁶⁾ B. kl. W. 1898, Nr. 12.

⁷⁾ Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Bd. 32, 1899, p. 214.

Stunden erforderlich ist, um die Wirkung zu stande kommen zu lassen. Hat man so wenig Gift zugesetzt, dass es zur Auflösung nicht hinreicht, und trennt nach Verstreichen der Inkubationszeit Körperchen und Zwischenflüssigkeit, so findet man bei vielen unserer Gifte die Zwischenflüssigkeit giffrei, die roten Blutkörperchen aber gifthaltig. Ehrlich drückt dies mit den Worten aus: „Die Blutkörperchen haben das Gift gebunden“; ich drücke mich allgemeiner aus, indem ich sage: „Das Gift vermag in die Blutkörperchen einzudringen.“ — Zum Schluss sei noch bemerkt, dass gegen einige hämolytische Gifte eine Immunisierung möglich ist. Dass hämolytische Gifte die elektrische Leitfähigkeit des Blutes vermehren, hat G. N. Stewart¹⁾ für Saponine nachgewiesen. Zum Schluss sei noch bemerkt, dass man genau genommen die Hämolyse in eine Erythrolyse und Leukolyse zerlegen muss.

c) Man stellt fest, ob das Gift die Resistenz der Blutkörperchen beeinflusst, d. h. ob es die Körperchen den zerstörenden Wirkungen physikalischer Kräfte schwerer oder leichter zugänglich macht. Hierher gehört Zusatz von destilliertem Wasser, Durchleiten starker elektrischer Ströme, Schütteln mit Quecksilber. Durch Zusatz von destilliertem Wasser aus einer engen Bürette zu einem abgemessenen Quantum des mit 3%iger Kochsalzlösung $\alpha\alpha$ verdünnten Blutes will Bunge²⁾ quantitativ die vermehrte oder verminderte Resistenz messen. C. Laker³⁾ fällt das zu untersuchende Blut in Kapillaren von bestimmtem Querschnitt und bestimmter Länge und setzt es dann dem Entladungsstrom einer Leydener Flasche von bestimmter Grösse und Funkenschlagweite aus. Die Anzahl der Entladungen, welche nötig ist, um den gesamten Inhalt der Kapillare lackfarben zu machen, bildet dann das Mass der Resistenz. Weitere Angaben über diese pharmakologisch noch wenig ausgenutzte Blutuntersuchungsmethoden finden sich bei S. J. Meltzer und W. H. Welch⁴⁾ sowie bei J. Bernstein⁵⁾. Durch Substanzen, welche das Protoplasma der roten Blutkörperchen fällen, also z. B. durch gewisse metallische und vegetabilische Adstringentien, sowie durch einzelne Salze, welche wasserentziehend wirken, wird die Resistenzfähigkeit der Blutkörperchen erhöht.

d) Man stellt fest, ob das Gift agglutinierend wirkt. Dass es überhaupt Gifte giebt, welche noch bei sehr starker Verdünnung Blutkörperchen im Reagenzglas unter den Augen des Experimentators durch Verklebung (Agglutination) in eine siegellackartige Masse umwandeln, ist zuerst von mir gefunden und durch meine Schüler H. Stillmark⁶⁾, Hellin⁷⁾, Elfstrand⁸⁾ und C. Lau⁹⁾ weiter untersucht worden. Mit der Bakterienagglutination ist die Hämagglutination durchaus nicht identisch. Dass auch gegen die Hämagglutination wie gegen die Hämolyse eine Immunisierung möglich ist, hat Ehrlich¹⁰⁾ gefunden. Man muss vegetabilische, animalische und unorganische Agglutinine unterscheiden. Bei den vegetabilischen muss man zwei Unterabteilungen unterscheiden, nämlich solche, welche von Mikroben, und solche, welche von höheren Pflanzen erzeugt werden. Von Mikroben, welche ein Hämagglutinin bilden, nenne ich z. B. *Staphylococcus aureus* und *Vibrio Proteus*. Zu den von höheren Pflanzen produzierten Hämagglutininen gehören Ricin, Abrin, Crocin, Robin. Animalische Hämagglutinine kommen im Blute des Menschen und der Säugetiere neben Hämolysinen normalerweise vor; ihre Menge und Wirksamkeit kann durch wiederholte Einspritzung fremdartigen Blutes sehr vermehrt werden (Landois, Bordet, Ehrlich und Morgenroth). Von unorganischen Stoffen wirkt kieselensaures

¹⁾ Journ. of Physiol. 24, 1899, p. 211; 26, 1901, p. 470; Journ. of exp. Med. 6, 1902, p. 257.

²⁾ Eulenburg Realenc. Dritte Aufl. Bd. 3, p. 540.

³⁾ Wiener med. Presse Jg. 31, 1890, Nr. 35.

⁴⁾ Journ. of Physiology vol. 5, 1885, p. 255.

⁵⁾ Tagebl. der Magdeburger Nat.-Forsch.-Vers., physiol. Sektion.

⁶⁾ Arbeiten des pharmakol. Inst. zu Dorpat Bd. 3, 1889, p. 59.

⁷⁾ Der giftige Eiweisskörper Abrin und seine Wirkung auf das Blut. Diss. Dorpat 1891.

⁸⁾ Görbersdorfer Veröffentlichungen, hrsgbn. von R. Kobert, Bd. 1 (Stuttgart 1898) p. 1.

⁹⁾ Ueber vegetabilische Blutagglutinine. Diss. Rostock 1901.

¹⁰⁾ D. m. W. 1891, Nr. 44, p. 1218.

Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl.

Natrium nach Siegfried¹⁾ bei Reagenzglasversuchen scheinbar agglutinierend. Die Agglutination durch vegetabilische und animalische Agglutinine geht auch an hämoglobinfreien roten Blutkörperchen, d. h. an den Stromata noch vor sich. Das dabei gebildete Produkt nannte Landois Stromafibrin; es hat jedoch mit dem echten Fibrin nichts zu thun, sondern ist ein Umwandlungsprodukt der hypothetischen Häutchensubstanz, welche unter Einfluss der agglutinierenden Substanz und vielleicht unter Verbindung mit dieser entsteht. Eine Inkubationszeit ist auch hier wie bei der Hämolyse nötig. Das Serum und namentlich das Plasma einzelner Blutarten enthält reichlich ein Antiagglutin. Nicht alle Agglutinine wirken auf alle Blutarten, sondern von den animalischen künstlich erzeugten die meisten nur auf eine einzige Blutart. Von den vegetabilischen ist besonders das Croton bemerkenswert. Es wirkt auf das Blut von Rind, Schaf, Schwein, Hecht, Frosch agglutinierend; auf das von Hund, Meerschweinchen, Ratte, Huhn, Gans, Taube wirkt es so gut wie nicht, auf das des Kaninchens aber hämolytisch. Daraus ersieht man erstens, dass zwischen Hämolyse und Agglutination eine gewisse Beziehung besteht, die übrigens auch Ehrlich immer betont hat. Man ersieht zweitens daraus, dass man stets mit recht verschiedenen Blutarten Untersuchungen anstellen muss, wenn man über die agglutinierende Wirkung eines Giftes Aussagen machen will. Dass zwischen Hämolyse und Hämagglutination enge Beziehungen bestehen, geht auch daraus hervor, dass in den Kulturen z. B. von *Staphylococcus aureus* sich nach Kraus und Ludwig²⁾ neben einem Hämagglutin auch ein Hämolsin findet. Das Gleiche gilt nach S. Flexner und Hideyo Noguchi³⁾ für das Gift der Schlangen. Ueber die feineren chemischen Vorgänge bei der Agglutination verweise ich auf Elfstrand (l. c.) und E. P. Pick⁴⁾.

e) Eine letzte Gruppe von Giften endlich löst weder die Blutkörperchen noch verklebt sie sie, noch verändert sie dieselben physikalisch, aber sie wandelt das Arterin derselben in Metarterin resp. Methämoglobin um. Das Prototyp dieser Substanzen ist das salzsaure Toluyldiamin. Beim Nitrobenzol tritt die Umwandlung nur im Brüteschrank ein. Die meisten anderen Methämoglobinbildner lösen entweder vorher die Blutkörperchen auf, oder sie wirken überhaupt erst auf den Blutfarbstoff ein, wenn die Blutkörperchen durch andere Einflüsse gelöst und deren Arterin dadurch in Oxyhämoglobin umgewandelt worden ist. Hierher gehört z. B. das Ferricyankalium. Weiteres über diese interessante Frage lese man bei P. Dittrich⁵⁾ nach.

3. An dem vom Serum durch Zentrifugieren oder Absetzen befreiten **Brei von roten Blutkörperchen** kontrolliert man alle sub 2 gewonnenen Ergebnisse. Dieselben müssen bei dieser Versuchsreihe, da der störende Einfluss des Serums entfernt ist, noch schlagender ausfallen. Zum Schluss macht man unter allen Umständen noch eine Versuchsreihe an Amphibien-, Reptilien- und Vogelblutkörperchen, deren Stroma viel resistenter ist, und deren Kerne sich meist nicht mit auflösen.

4. An dem zum Zweck der vorigen Versuche abgehobenen **Serum** stellt man fest, ob das Gift damit Niederschläge bildet. Substanzen, welche dies thun, sind zur Einspritzung in das Gefässsystem ungeeignet.

5. An serumfreier **Blutkörperchenlösung**, die in parallelwandige, gleich grosse, wohl verschliessbare Fläschchen von 5—30 ccm Inhalt luftblasenfrei einzufüllen ist, stellt man im Brüteschranke fest,

a) ob die bei jedem sich selbst überlassenen Blute eintretende Reduktion, die am Dunklerwerden des hellroten Fläschchens und am Schwinden des Oxyhämoglobinspektrums und Auftreten des Hämoglobinspektrums leicht erkannt werden

¹⁾ Arch. intern. de Pharmacod. vol. 9, 1901, p. 225.

²⁾ W. kl. W. 1902, Nr. 5.

³⁾ Journ. of exp. Med. 6, 1902, p. 277.

⁴⁾ Hofmeisters Beiträge Bd. 1, 1902, Heft 7—12.

⁵⁾ Arch. exp. P. Bd. 29, 1892, p. 247; vergl. auch Bd. 26, 1890, p. 39.

kann, bei den Fläschchen mit Giftzusatz ebenso rasch eintritt als bei denen ohne diesen Zusatz. Es giebt nämlich Substanzen, welche die Umwandlung von Oxyhämoglobin in Hämoglobin beschleunigen, und solche, welche sie verlangsamen. Diese sogen. Sauerstoffzehrung im Blute beruht nach Maurice Doyon und Alb. Morel¹⁾ auf einem in den roten Blutkörperchen enthaltenen Enzyme, welches gleichzeitig Lecithine und Fette zersetzt und daher als eine Lipase anzusprechen ist.

b) ob statt Hämoglobin aus dem Oxyhämoglobin Zersetzungs- oder Umwandlungsprodukte wie Methämoglobin, Cyanhämoglobin, Kohlenoxydhämoglobin, Hämatin etc. entstehen. Man erkennt dieselben teils spektroskopisch, teils mit Hilfe chemischer Reaktionen (vergl. S. 97—104).

6. Es ist wünschenswert, die sub 5a und 5b besprochenen Versuche an Lösungen von reinem **krystallisiertem Hämoglobin** zu wiederholen, wo sie in demselben Sinne nur noch schlagender ausfallen müssen. Alsdann wandelt man einen Teil der O₂Hb-Lösung durch eine Spur Ferricyankalium in **Methämoglobin** um und prüft, ob die zu prüfende Substanz etwa auf MetHb in Bezug auf Farbe oder Spektrum verändernd einwirkt, oder ob sie etwa gar eine Fällung des MetHb herbeiführt. Ich verweise betreffs dieser Umwandlungsprodukte auf die S. 97 gemachten Angaben. Als eine das MetHb nicht nur rot färbende, sondern gleichzeitig beim Schütteln fallende Substanz nenne ich z. B. Chloroform.

7. Zum Schluss kann man am Blute von **hämoglobinhaltigen, aber blutkörperchenlosen wirbellosen Tieren** die sub 1—3 besprochenen Versuche wiederholen. Ich werde über solche Tiere unten (S. 166—168) noch reden.

IX. Versuche an isolierten gewaschenen Zellen parenchymatöser Organe.

Al. Schmidt²⁾ hat mit einigen seiner Schüler eine schon längst bekannte Methode weiter ausgearbeitet, mit Hilfe deren man komplizierte Leistungen der Organe in aller Bequemlichkeit im Reagenzglas ohne Tierquälerei soll verfolgen können. Parenchymatöse Organe, wie Leber, Milz und Lymphdrüsen werden zu diesem Behufe geschabt und der dadurch erhaltene Zellenbrei durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung gereinigt. Dass die Zellen dabei alle intakt bleiben, ist nicht nötig; es wirkt vielmehr auch der durch Zerreiben derselben mittels Glaspulver erhaltene Detritus meist ebenfalls noch mit. Schmidt will auf diese Weise z. B. die Bildung von Gallensäuren, von Gallenfarbstoffen etc., sowie die Zerstörung und den Aufbau von Hämoglobin künstlich haben machen können. So oft ich mich auch bemüht habe,

¹⁾ Compt. rend. T. 134, 1902, p. 621.

²⁾ Al. Schmidt, Ein Beitrag zur Physiologie der Leber. *Biolog. Cbl.* Jg. 10, 1890, Nr. 19—20. — A. Schwartz, Ueber die Wechselbeziehung zwischen Hämoglobin und Protoplasma. *Diss.* 1888. — E. Anthen, Ueber die Wirkung der Leberzelle auf das Hämoglobin. *Diss.* 1889. — B. Kallmeyer, Ueber die Entstehung der Gallensäuren und Beteiligung der Leberzellen bei diesem Prozess. *Diss.* 1889. — Nic. Hoffmann, Einige Beobachtungen betreffs der Funktion der Leber- und Milzzellen. *Diss.* 1890. — Nic. Höhle, Ueber die Einwirkung der Milzzellen auf das Hämoglobin. *Diss.* 1891. (Alle in Dorpat.)

diese Versuche nachzumachen, sind sie mir misslungen. Wohl aber sind eine Reihe anderer chemischer Umwandlungen mittels aseptischer frischer Organzellen, welche man in mit Toluol gesättigter 0,8%iger Kochsalzlösung bei 38° durchlüftet, sicherer ausführbar. Diese Versuche empfehle ich mit und ohne Zusatz der zu prüfenden Substanz anzustellen. Dabei ergibt sich erstens, ob diese Substanz etwa selbst durch die Zellen umgewandelt wird. Es ergibt sich dabei zweitens, ob die Substanz die gleich zu nennenden Einwirkungen auf andere chemische Stoffe beeinflusst.

1. Brei von frischen **Nierenzellen** des Hundes ist auf die Bildung von Hippursäure aus benzoesaurem Natrium und Glykokoll zu prüfen.
2. Brei von frischen **Leberzellen** verschiedener Tierklassen ist zu prüfen
 - a) auf Umwandlung von gelöster Stärke in Zucker,
 - b) auf Spaltung von Glykosiden,
 - c) auf Spaltung von Estern (z. B. von Salol),
 - d) auf Bildung gepaarter Schwefelsäuren (z. B. aus Phenolen),
 - e) auf Umwandlung von neutralen Ammonsalzen in Harnstoff,
 - f) auf Bildung von Methyltellurid aus tellursauren Salzen,
 - g) auf Bildung von Rhodannatrium aus Cyannatrium.
3. Brei von frischen **Pankreaszellen** ist zu prüfen auf fermentative Wirkungen auf Eiweisse, Fette und Stärkearten.
4. Brei von Zellen des **Hodens**, der **Prostata** und der **Dickdarmschleimhaut** ist nach Altenburg¹⁾ auf seine jodabspaltende Kraft auf Jodoform zu prüfen.
5. Brei **beliebiger Zellen**, aber ohne Kochsalzlösung und ohne Durchlüftung, ist auf seine reduzierende Kraft mit und ohne Zutritt von Sonnenlicht nach Quincke²⁾ zu prüfen.
6. Brei von **pneumonisch infiltrierter Lunge** wird, falls er ohne Zusatz im Wärmeschrank aufgehoben wird, nach Fr. Müller durch Autolyse allmählich verflüssigt. Es ist zu prüfen, ob diese Verflüssigung durch das Gift behindert wird.
7. Brei von abgeschnittenen **Epithelinseln** der Oberhaut der Säugetiere und des Menschen halten sich nach Wentscher³⁾ sehr lange lebend, ja sie vertragen sogar Abkühlung auf fast Null Grad. Man prüfe, inwieweit das zu untersuchende Mittel die Vitalität dieser Zellenaggregate schädigt.

CC. Versuche an höherstehenden ganzen Pflanzen.

Die physiologisch-chemischen Forschungen der letzten Jahrzehnte haben dargethan, dass nicht nur ganz analoge Enzyme, wie sie bei Menschen und Tieren vorkommen, sich auch in der Pflanzenwelt finden, sondern dass auch die Abbauprodukte der Eiweissstoffe, Kohlehydrate und Fette mit den Aufbau- und Abbauprodukten, welche der Pflanzenorganismus erzeugt, auffallende Analogien bieten. Unter solchen Umständen muss es ein immer grösseres Interesse gewinnen, die Versuche, welche H. R. Göppert⁴⁾ vor mehr als 70 Jahren angefangen hat, mit Hilfe exakter Methoden zu wiederholen und fortzusetzen. Der Gang derselben ist am besten folgender:

¹⁾ Arch. internat. Pharmacod. 8, 1901, p. 125.

²⁾ Pfügers Arch. Bd. 57, 1895, p. 123.

³⁾ Chir. Cbl. 1900, Nr. 1.

⁴⁾ Ueber das Verhalten der Gifte zum Pflanzenorganismus. Habilitationsschrift. Breslau 1827.

1. Man prüft an **keimfähigen Samen** möglichst verschiedener Pflanzenklassen, ob die zu prüfende Substanz die Entwicklung des Keims und der Kotyledonen beeinflusst. Die Applikation geschieht, indem man mit der wässrigen Lösung der Substanz geglähten Sand oder sterile Wundwatte tränkt und die Samen darin einpackt. Zur Kontrolle werden stets einige Samen in nur mit Wasser benetzten Sand oder Wundwatte ganz ebenso eingepackt und bei gleicher Temperatur gehalten. Sehr verdünnte Lösungen z. B. von Blausäure oder von Jodeyan wirken bei derartigen Versuchen begünstigend auf die Keimung, etwas stärkere schläfern das keimende Pflanzenleben für beliebig lange Zeit ein, ohne es jedoch abzutöten; noch grössere wirken abtötend. Sublimat wirkte bei 1%iger Lösung auf Weizenkörner nach Bruttini¹⁾ noch abtötend; fast ebenso giftig war Eisenchlorid; dann folgte Platinchlorid. So gut wie ungiftig erwiesen sich Kobaltchlorid, Rhodankalium, Ferrocyanalkalium, Chlornatrium, Chlorcalcium, Chlorbaryum, Kaliumpermanganat und Kaliumnitrat. Analoge Versuche, welche Ugol. Mosso²⁾ an Samen von *Phaseolus multiflorus* mit organischen Substanzen anstellte, ergaben, dass verdünnte Lösungen einiger Alkaloide die Keimung begünstigen, konzentriertere sie hemmen. Für Atropin und Kokain war 0,01 %, für Strychnin 0,05 %, für Morphin 0,001 %, für Atropin 0,0005 % die die Keimung am meisten begünstigende Konzentration; 1%ige Lösungen wirkten bereits erheblich giftig.

2. An **entwickelten Wasserpflanzen** bzw. an wenn möglich in Wasserkultur gezogenen **entwickelten Landpflanzen** prüft man nach Zusatz des Giftes zum Wasser

a) ob die jungen Pflanzen in normaler Weise weiter wachsen, blühen und fruktifizieren oder gegen Kontrollpflanzen an Grösse, Gewicht und Schönheit des Aussehens zurückbleiben. Kupfersulfat soll z. B. nach K. B. Lehmann³⁾ die Wurzelbildung beeinträchtigen. Nach F. W. Cord⁴⁾ wirkten bei derartigen Versuchen Arsenik, Sublimat und freie Schwefelsäure sehr giftig; Alkohol, Aconitin und Strychnin erwiesen sich in kleinen Dosen als unwirksam. Die Giftwirkung des Arsens ist nach J. Stoklasa⁵⁾ bei Sonnenschein stärker als im Dunkeln. Wenn Knop die Arsensäure wesentlich ungiftiger fand als die arsenige Säure, so dürfte dies wohl daran liegen, dass erstere nur sehr wenig aufgenommen wird. An Getreidepflanzen von 3—4 cm Höhe stellte H. Coupin⁶⁾ fest, dass Calciumkarbonat, -sulfat, -fluorid, Baryumsulfat, -oxalat und -karbonat ihrer geringen Löslichkeit wegen ungiftig sind. Von Calciumsalzen erwies sich das Jodid als sehr giftig, weniger giftig waren das Acetat und das Chlorid und am ungiftigsten das Bromid, Phosphat und Nitrat. Die Strontiumverbindungen verhielten sich analog. Von den Baryumverbindungen waren auch das Nitrat, Acetat und Chlorid erheblich giftig. Ein Ersatz des Calciums im Pflanzenorganismus durch Strontium oder Baryum ist, wie Suzuki⁷⁾ noch durch besondere Versuche dargethan hat, natürlich nicht möglich.

b) Man prüft, ob die Stärke- und Zuckerbildung normal vor sich geht. Bei derartigen Versuchen an *Lemna minor* und an *Elodea canadensis* stellte A. Marcacci⁸⁾ fest, dass Chinin die Umwandlung von Stärke in Zucker selbst im Dunkeln behindert, während Strychnin und Morphin diese hindernde Wirkung nur bei Lichtzutritt entfalten.

c) Man prüft, ob die Chlorophyllbildung irgend wie beeinflusst wird. Besonders das Kupfer hat nach Tschirch⁹⁾ grosse Neigung, mit Chlorophyll eine feste Verbindung einzugehen.

d) Man prüft, ob die Pflanzen nach dem Einern das Gift aufgespeichert enthalten, in welchen Teilen und wie viel. Ich habe schon S. 18 über den zufälligen Uebergang einzelner Elemente in die Pflanzen

1) Staz. sperim. agrar. ital. 27, 1894, p. 30.

2) Arch. ital. de Biologie 21, 1894, p. 231.

3) M. m. W. 1902, Nr. 8. Vergl. dagegen auch A. Tschirch, Schweiz. Wechschr. Chem. Pharm. 33, 1895, p. 113.

4) Americ. Journ. of Pharm. vol. 68, 1896, p. 218.

5) Chem.-Ztg. 1896, Nr. 19.

6) Compt. rend. T. 130, 1900, p. 791.

7) Chem. Cbl. 1900, Bd. 2, p. 126.

8) Nuovo Giornale Botanico Italiano 1895, p. 222.

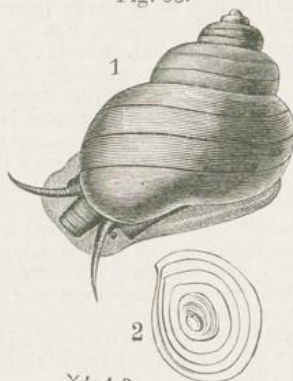
9) Das Kupfer vom Standpunkte der gerichtl. Chemie, Toxikologie u. Hygiene. Stuttgart 1893 (mit erschöpfenden Citaten).

gesprochen. Es giebt aber auch zahlreiche Versuche¹⁾, bei denen absichtlich den Pflanzen fremde Substanzen zugeführt wurden. Ich führe beispielsweise nur Blei und Jod an. Dem, was ich S. 18 über das Giftigwerden des Grases fürs Vieh auf Bleiglanzboden gesagt habe, ist hier nachzutragen, dass Gartenland, welches durch eine benachbarte Bleiweissfabrik mit Blei verunreinigt worden war, wohlgeratene rote Beten, Möhren und Endivien hervorbrachte, welche bei Menschen schwere Bleivergiftung veranlassten. Die von Loos²⁾ angestellte Untersuchung ergab in 272 g Mohrrüben 17 mg Blei, in 650 g roten Rüben 10 mg und in 4 Endivienbüschen sogar 100 mg Blei. Versuche über den Uebergang von Jod aus der Ackererde in die Kulturpflanzen hat P. Bourcet³⁾ angestellt und nachgewiesen, dass, auch wenn der Boden nur 0,8—0,9 mg Jod pro 100 kg Erde enthält, einige Pflanzen wie Spinat, Zwiebeln, Knoblauch und Porree es daraus reichlich aufnehmen und aufspeichern. Umgekehrt hat Gorup-Besanez schon vor 40 Jahren dargethan, dass zahlreiche andere unorganische Stoffe, auch wenn sie reichlich dem Boden zugeführt werden, doch nur spurweise in die meisten Pflanzen übergehen. Für organische Stoffe fehlt es an einschlägigen Versuchen.

DD. Versuche an grösseren wirbellosen ganzen Tieren.

Leider fehlt es gerade auf diesem Gebiete noch sehr an einer Uebersicht des bisher Geleisteten. Es lässt sich mit grösster Wahrscheinlichkeit annehmen, dass jede Klasse dieser Tiere sich gegen einige Gruppen von Giften besonders empfindlich, gegen andere aber und zwar besonders gegen solche, welche auf den Menschen sehr stark

Fig. 53.



1 Die grosse lebendig gebärende Sumpfschnecke, *Paludina vivipara* Lam.;
2 Deckel dazu.

Fig. 52.



Die hämoglobinhaltige grosse Tellerschnecke, *Planorbis corneus* L.

Fig. 54.



Durchsichtige Larve des Taumelkäfers, *Gyrinus natator* Gz.

wirken, als relativ unempfindlich erweisen wird. Leider sind die Versuche des Mannes, welcher auf diesem Gebiete am meisten zu arbeiten versucht hat, C. F. W. Krukenbergs⁴⁾, wegen Mangel an pharmako-

¹⁾ Die ältere Litteratur siehe angeführt in Tschirchs Monographie p. 12.

²⁾ Virchow Jbt. 1876, Bd. I, p. 407.

³⁾ Compt. rend. T. 129, p. 768.

⁴⁾ Vergleichend-physiologische Vorträge (Heidelberg 1882—86), Heft 1—6. — Vergleichend-physiologische Studien, erste und zweite Reihe (Heidelberg 1879—87).

logischer Vorbildung und an Uebersicht nur wenig brauchbar. Ich muss mich daher damit begnügen zu sagen, dass man, wenn irgend möglich, an Vertretern der Coelenteraten, Echinodermen, Würmer, Arthropoden, Cephalopoden, Mollusken und Tunicaten arbeiten soll. Betreffs der Krebse ist zu bemerken, dass man von ihnen so viel Blut gewinnen kann, um die oben (S. 158) besprochenen Versuche über Blutgerinnung unter Einfluss von Giften nachzuprüfen. Derartige Versuche liegen von H. Griesbach¹⁾ vor. Am freigelegten Krebsherzen prüft man die später zu besprechenden Froschherzversuche nach. Das Gleiche gilt vom Schneckenherzen²⁾. Betreffs der zu den Coelenteraten gehörigen Spongien liegen neuere hierher gehörige Versuche von K. v. Lendenfeld³⁾ vor.

Von grösseren Avertebraten, welche im Wasser leben, relativ leicht auch bei uns zu beschaffen und zu Vergiftungsversuchen gut geeignet sind, möchte ich wenigstens einige namhaft machen:

Polypen: Hydra. Man achte auf die auf äussere Reize hin zum Vorschein kommenden Nesselfäden.

Dendrocoele Turbellarien: Dendrocoelum lacteum zeigt auf Reize Schleimabsonderung; schliesslich zerfällt das ganze Tier.

Ektoparasitische Trematoden: Diplozoon paradoxon.

Nematoden: Gordius nimmt keine Nahrung auf und kann deshalb bequem gehalten werden; Mermis.

Schnecken: Planorbis, Limnaeus, Physa, Paludina. Siehe Fig. 52 u. 53.

Muscheln: Unio, Anodonta, Cyclus.

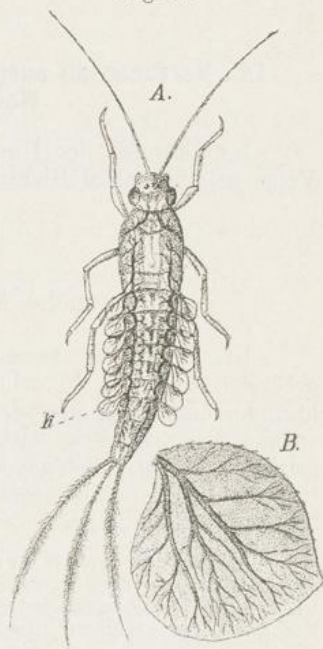
Anneliden: Von Blutegeln Nephelis und von Regenwürmern der ganz im Wasser lebende Lumbriculus.

Insekten: Gyrinus- und Dytiscuslarven sind durchscheinend und gross genug selbst zu Einspritzung eines Tröpfchens Gift. Auch Ephemeriden- und Libellenlarven sind brauchbar. Siehe Fig. 54 u. 55.

Krebse: Branchipus, Flusskrebse. Ersterer ist etwas durchsichtig. Bei beiden spritzt man zwischen die Ringe.

Besonders brauchbar sind 1. solche Tiere, welche teilweise durchsichtig sind, so dass man die Herzschläge sowie zirkulatorische und sonstige Veränderungen im Innern direkt oder mit der Lupe beobachten kann; 2. solche, welche recht lebhaft Bewegungen zeigen, so dass man an ihnen Motilitätsstörungen leicht wahrnehmen kann; 3. solche, welche Hämoglobin enthalten, so dass man die oben gewonnenen Ergebnisse an ihnen nachprüfen kann

Fig. 55.



Ephemeridenlarve bei 3facher Vergrösserung. Die Anhänge zu beiden Seiten des Hinterleibes k sind die Tracheenkiemen. B ist ein solches Tracheenkiemenblättchen, stärker vergrössert, um die Verzweigung der Tracheen zu zeigen.

¹⁾ Pflügers Arch. Bd. 50, 1892, p. 473.

²⁾ W. Straub, Zur Physiologie des Aplysienherzens. Pflügers Arch. Bd. 86, 1901, p. 504. Mit Tafeln und weiterer Litteratur. — W. Biedermann, Ueber das Herz von Helix pomatia. Wiener Sitz.-Ber., Math.-Naturw. Klasse Bd. 89, 1884, Abt. 3.

³⁾ Zeitschr. f. wiss. Zoologie von Kölliker und Ehlers, Bd. 48, 1889, p. 406.

(Planorbis, Hirudo, Lumbricus, Nemertinen); 4. solche, welche besondere Stoffe absondern und deren spezifische Absonderungen durch das Gift qualitativ oder quantitativ geändert werden könnten. Hierher gehören die beiden Muscheln *Dolium galea* und *Natica*, welche freie Schwefelsäure absondern, die Chilognathe *Fontaria gracilis*, welche freie Blausäure absondert, und der sogen. Tintenfisch (*Sepia*), der z. B. bei Muskarinvergiftung Hypersekretion seines Tintenorgans, d. h. von Sepiamelanin, bekommt; 5. solche, welche längere Zeit ohne Sauerstoff leben können, wie die Spulwürmer. Letztere kann man natürlich nicht in kaltem Wasser am Leben erhalten, wohl aber in auf 38° C. erwärmter physiologischer Kochsalzlösung, der man 0,1% Soda zugesetzt hat (Bungesche Lösung). Die physiologische Kochsalzlösung für Selachier und für wirbellose Seetiere¹⁾ ist 3,8%ig.

EE. Versuche an ausgeschnittenen Organen eben getöteter Warm- und Kaltblüter.

Im Interesse der Humanität sind gerade die hierher gehörigen Versuche nach allen Richtungen hin möglichst auszunutzen.

I. Versuche an quergestreiften Muskeln.

Die sorgfältig herauspräparierten Schenkelmuskeln eines eben getöteten kräftigen Frosches halten sich in physiologischer Kochsalzlösung stundenlang lebend. Damit ist die Möglichkeit gegeben, Gifte, welche so stark giftig wirken, dass sie die Konzentration der Kochsalzlösung nicht erheblich ändern, in direkten Kontakt mit Muskeln zu bringen und die dabei eintretenden Aenderungen der Muskelregbarkeit etc. zu studieren.

1. Man prüft, ob der vergiftete Muskel rascher abstirbt als der nicht vergiftete. Man benutzt stets zwei entsprechende Muskeln beider Hinterbeine, die man, um jede Nervenwirkung auszuschalten, in mit curarehaltiger Kochsalzlösung gefüllten Glasschälchen mit Deckeln aufbewahrt. Nachdem festgestellt worden ist, dass beide bei gleich schwachen Induktionsströmen zucken, wird dem einen Schälchen das Gift zugesetzt und alle 5 Minuten die Reaktionsfähigkeit von neuem geprüft. Ist bei mehreren derartigen Versuchen das Ergebnis stets dasselbe, nämlich dass nur der vergiftete Muskel noch bei grosser Verdünnung des Giftes rasch abstirbt, seine Farbe ändert und eine geschrumpfte Form annimmt, wie dies beispielsweise bei vielen Saponinsubstanzen der Fall ist, so kann man sicher sein, ein Muskelgift vor sich zu haben. Ist das Gift ein gasförmiges, so verfährt man nach den in Hermanns Toxikologie S. 14 gegebenen Vorschriften. Sobald man sich überzeugt hat, dass der vergiftete Muskel im Gase oder in der Flüssigkeit wirklich starr ist, durchschneidet man ihn und prüft die Reaktion des Querschnittes mit Azolitmin: Rötung des blauen Papierses ist ein sicheres Zeichen für hochgradige tetanische Kontraktion oder für Starre.

2. Da die Abnahme der Vitalität stets auch mit einer Aenderung der Hubhöhe, der Länge, Elastizität und der Zuckungskurve verbunden ist, so kann man auch von Zeit zu Zeit Kontrollmuskel und Giftmuskel aus dem Gift resp. der physiologischen Kochsalzlösung herausnehmen und mit Hilfe des Myographion von Helmholtz, des von Pflüger, des Federmyographion von

¹⁾ Botazzi, Arch. ital. de Biologie 28, 1897, p. 61. — Léon Frédéricq, Bullet. de l'Acad. roy. de Belgique 1901, Nr. 8, p. 428. — Hamburger, Lehrbuch p. 435 (mit ausführlicher Litt.).

Du Bois-Reymond, des Elektromyographion von Kronecker, des Pendelmyographion von Fick, des Fallmyographion von Jendrassik oder des Kreiselmographion von Rosenthal untersuchen¹⁾. Betreffs der ebenfalls hierher gehörigen Versuche mit dem Kronecker-Tiegelschen Apparate und mit dem Rosenthalschen Froschkarussell verweise ich auf die Angaben von Harnack²⁾ und von Kobert³⁾. Dass man sämtliche gewonnene Ergebnisse später an Muskeln von ganzen vergifteten Fröschen nachprüfen muss, ist selbstverständlich.

3. Nachdem man auf diese Weise sich ein ungefähres Bild der Veränderungen gemacht hat, welche das Gift im Muskel hervorruft, prüft man an der Hand der eingehenden Studie Dresers⁴⁾ nochmals das Verhalten der Muskeln in den verschiedensten Stadien der Vergiftung mit genauer Berechnung der Arbeitsgrösse und der Elastizitätszustände.

4. Man prüft in gleicher Weise wie sub 1—3 auch die Muskeln der Kröte, welche nach J. Schott⁵⁾ sich anders verhalten als die des Frosches, die der Schildkröte, sowie auch die des Flusskrebse, welche sich noch anders verhalten. Auch an den Muskeln von Käfern (*Dytiscus*, *Hydrophilus*, *Lucanus*, *Melolontha*) lassen sich Versuche anstellen⁶⁾.

5. Man prüft an der Hand der Angaben von O. v. Fürth⁷⁾ die Muskelstarre, erregende Einwirkung des Giftes, d. h. die Umwandlung von Myogen und Myosinogen in sogen. Myogenfibrin und Myosinogenfibrin herbeiführende:

a) an Lösungen von aus Warm- und Kaltblütermuskeln rein dargestelltem Myogen;

b) an ausgeschnittenen frischen Muskeln bzw. Muskelstückchen, welche in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert sind, und bei denen das Gift teils der Kochsalzlösung zugesetzt, teils in die Muskelsubstanz eingespritzt wird. Zum Teil berühren sich diese Versuche mit den sub 1 mitgeteilten.

II. Versuche an motorischen Nerven.

Am bequemsten lassen sich die hierher gehörigen Versuche an dem durch Du Bois-Reymond so viel benutzten stromprüfenden Froschschenkel, d. h. an dem mit dem *Gastrocnemius* im Zusammenhange gelassenen, in möglichst grosser Ausdehnung herauspräparierten *Ischiadicus*-nerven vornehmen. Die Präparation siehe bei Hermann (*Toxikologie* S. 16). Natürlich ist ein Kontrollpräparat nötig. Man legt nun zunächst Muskel und Nerv in ein und dieselbe Schale mit Gift-Kochsalzlösung, reizt aber vom Nerven aus. Dabei stellt man fest, ob etwa nur der Nerv unerregbar wird oder auch der Muskel. Bei einem weiteren Versuche legt man Muskel und Nerv in zwei dicht aneinander stossende Schälchen, von denen das für den Nerven bestimmte vergiftete, das für den Muskel bestimmte aber unvergiftete Kochsalzlösung enthält. Wird jetzt der Nerv auch unerregbar, so kann es sich

¹⁾ O. Langendorff, *Physiol. Graphik* (Leipzig 1891), p. 271. Mit Abbild. — W. Biedermann, *Elektrophysiologie* 1895—1897.

²⁾ *Arch. exp. P.* Bd. 9, 1878, p. 169; Bd. 19, 1886, p. 153 (mit Ed. Dietrich). *Ztschr. f. kl. M.* Bd. 8, 1884, Heft 6 (mit H. Hoffmann).

³⁾ *Arch. exp. P.* Bd. 15, 1882, p. 22.

⁴⁾ *Arch. exp. P.* Bd. 27, 1890, p. 50. Vergl. auch *ibid.* Bd. 26, 1890, p. 1 die Angaben von W. Overend betreffs Curare und Veratrin und *ibid.* Bd. 30, 1892, p. 448 die von Santesson betreffs Chinin.

⁵⁾ *Pflügers Arch.* Bd. 48, 1891, p. 354.

⁶⁾ Eulenburg, *Realenc.*, dritte Aufl. Bd. 16, p. 175.

⁷⁾ *Arch. exp. P.* Bd. 37, 1896, p. 389. Vergl. auch Santesson, *ibid.* Bd. 30, 1892, p. 411.

nur um ein selbst Nervenstämme funktionsunfähig machendes Gift handeln. Bleibt dagegen jetzt der Nerv vollständig normal, während beim vorigen Versuche der Muskel normal blieb, der Nerv aber unerregbar wurde, so handelt es sich um ein die Enden des motorischen Nerven lähmendes curareartiges Gift. Man wiederholt natürlich auch diesen Versuch später am ganzen Tier. Glaubt man curareartige Wirkung gefunden zu haben, so prüfe man, ob Physostigminum salicylicum diese Wirkung aufhebt¹⁾. — Alle genannten Versuche sind später am Nerv-Muskel-Präparat z. B. der Landkartenschildkröte (*Emys geographica*) zu wiederholen. Nach J. Elrod hält die Erregbarkeit von Nerven und Muskeln bei dieser Tierart ganz besonders lange an.

III. Versuche an glatter Muskulatur.

Da die verschiedensten Organe glatte, nicht sofort beim Schlachten der Tiere absterbende Muskulatur besitzen, so giebt es natürlich auch sehr verschiedene Arten, diese Muskulatur unter dem Einflusse von Giften zu untersuchen. Mir erscheinen die hier folgenden Methoden besonders bemerkenswert.

1. Die Muskulatur des **Sphinkter iridis** wird in dem von Gruenhagen²⁾ angegebenen und abgebildeten Thermotonometer, welches eine Erwärmung der an einem Hebel befindlichen Iris auf Körpertemperatur gestattet, untersucht. Am brauchbarsten ist die Iris des Rindes, da sie, auf Eis aufbewahrt, ihre Muskel-erregbarkeit 10 Tage lang beibehält. Die zu untersuchende Giftlösung lässt man in erwärmtem Zustande tropfenweise über den Muskel rieseln, wobei sich bei lähmenden Giften rasch ein Erschlaffen und bei reizenden rasch eine Zusammenziehung desselben geltend macht, wobei freilich unentschieden bleibt, ob die Muskelveränderung eine direkte, von der Muskelsubstanz ausgehende, oder eine indirekte, von den intramuskulären motorischen Nervenendigungen abhängige, ist. Gruenhagen fasst sowohl die nach Atropin auftretende Erschlaffung als die nach Physostigmin auftretende Kontraktion als rein nervös auf, während Harnack die Physostigminwirkung mit Unrecht rein muskulär erklären will. Ich verweise betreffs der Einzelheiten der Untersuchung auf Albert Buchholz³⁾ sowie auf Rothberger (siehe oben).

2. Die Muskulatur der **Harnblase** des Frosches kontrahiert sich noch extra corpus im Thermotonometer rhythmisch, wie Gustav Pfalz⁴⁾ zuerst nachgewiesen und abgebildet hat. Man kann die auf diese Weise mit Hilfe des genannten Apparates erzielbaren Kurven durch Gifte in der verschiedensten Weise verändern.

3. Die Muskulatur des **Oesophagus** des Frosches zeigt noch nach der Exstirpation des Organs Bewegungserscheinungen (Goltz'scher Rosenkranzversuch), welche natürlich von Giften geändert werden⁵⁾.

4. Die Muskulatur eines Ringstückes aus dem **Mitteldarm der Schleie** (*Tinca vulgaris* Cuv.) besitzt glatte und quergestreifte Fasern und lässt sich nach

¹⁾ Vergl. J. C. Rothberger, Pflügers Arch. Bd. 87, 1902.

²⁾ Pflügers Arch. Bd. 33, 1884, p. 59 (mit Bild und Kurven); Gruenhagen, Lehrbuch der Physiol. Bd. 2, 1885, p. 119.

³⁾ Das Verhalten des Sphinkter iridis verschiedener Tierarten gegenüber einer Reihe physikalischer und chemischer Einflüsse. Leipziger Inaug.-Diss. Halle 1886, 37 pp. (unter Gruenhagen gearbeitet).

⁴⁾ Ueber das Verhalten glatter Muskeln verschiedener Tiere gegen Temperaturdifferenzen und elektrische Reize. Leipziger Inaug.-Diss. Königsberg 1882, mit 1 Abbild. u. 3 Kurventafeln (unter Gruenhagen gearbeitet).

⁵⁾ Pflügers Arch. Bd. 6, 1872, p. 616.

Langendorff und R. Mahn¹⁾ sehr gut benutzen, um die Eigenart beider Muskelgattungen nebeneinander auch unter der Einwirkung von Giften zu prüfen.

5. Der elastische Apparat der **Arterien** lässt sich nach Untersuchungen von E. Grunmach²⁾ und anderen auf seine Elastizität noch viele Stunden nach dem Tode messen, ohne dass das Absterben wesentliche Fehler bedingt. Man kann daher astfreie Gefässstücke namentlich der Carotis und der Iliaca der beiden Körperhälften auf ihre Elastizität vergleichen, nachdem je eins der beiden paarigen Gefässe eine bestimmte Zeit in physiologischer unvergifteter Kochsalzlösung und das andere in mit Gift versetzter Kochsalzlösung gelegen hat. Man verfährt dabei nach der von R. Thoma³⁾ und seinen Schülern ausgearbeiteten Methode. Natürlich müssen die Ergebnisse später an den Gefässen vergifteter Tiere nachgeprüft werden.

IV. Versuche an durchströmten Organen kalt- und warmblütiger Tiere mit Ausschluss des Herzens.

Seit 1862 E. Bidder⁴⁾ mit seinem Vater, dem bekannten Physiologen Fr. Bidder zuerst versucht hat, mittels Durchströmung ein ausgeschchnittenes Organ eines eben geschlachteten Tieres am Leben zu erhalten, ist diese Methode unablässig verbessert worden. Betreffs der Einzelheiten verweise ich auf die Arbeiten meiner Schüler H. Thomson⁵⁾ und Al. Paldrock⁶⁾. Wohl den vollkommensten derartigen Apparat hat C. Jacobj⁷⁾ konstruiert und unter dem Namen Hämatiator beschrieben. Siehe Beschreibung und Abbildung unten S. 174—175. Mit Hilfe desselben sind die verschiedensten toxikologischen Fragen vermutlich lösbar, von denen ich hier nur die folgenden nennen will.

1. Man untersucht, ob das **Gefässkaliber** des bei gleichmäßigem Drucke durchströmten Organes sich ändert. Diese den Pharmakologen in besonderem Grade interessierende Frage kann übrigens, was Warmblüterorgane anlangt, auch an dem relativ unvollkommenen, in Fig. 56 wiedergegebenen Apparate, welchen ich und Thomson benutzten, gelöst werden. Für Kaltblüterdurchströmungen genügt ein Stativ mit Trichter und Schlauch und eine flache Schale mit Abflussöffnung. Die bei derartigen Versuchen vorkommenden Möglichkeiten sind folgende:

a) Die aus der Vene ausfliessende Blutmenge nimmt bei den verschiedensten Organen unter der Einwirkung des Giftes zu. Dann handelt es sich um eine periphere Gefässlähmung, wie sie z. B. nach grossen Dosen Atropin, Chinin, Amylnitrit und Chloralhydrat eintritt.

b) Die aus der Vene ausfliessende Blutmenge bleibt bei den verschiedensten Organen unbeeinflusst. Dann hat das Mittel auf die peripheren

¹⁾ Pflügers Arch. Bd. **72**, 1898, p. 273; Untersuchungen über das physiol. Verhalten des Schleiendarmes. Bonn 1900 (Rostocker Diss.).

²⁾ Berliner Akad. Sitz.-Ber. 1887, p. 275.

³⁾ R. Thoma u. N. Käfer, Ueber die Elastizität gesunder und kranker Arterien. Virchows Arch. Bd. **116**, 1889, p. 1. — A. Luck, Ueber Elastizitätsverhältnisse gesunder und kranker Arterienwände. Inaug.-Diss. Dorpat 1889. — N. Käfer, Zur Methodik der Elastizitätsmessungen an der Gefässwand. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

⁴⁾ Beiträge zur Lehre von der Funktion der Nieren. Inaug.-Diss. Dorpat 1862, 41 pp. (mit Tafel).

⁵⁾ Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1886, 106 pp., mit vielen Tabellen und einer Tafel.

⁶⁾ Arbeiten des pharm. Inst. zu Dorpat, hsgbn. von R. Kobert, **13**, 1896, p. 1 (mit 9 Abb. und erschöpfender Litt.).

⁷⁾ Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 388. Mit 2 Abbildungen. Ferner *ibid.* Bd. **29**, 1891, p. 25.

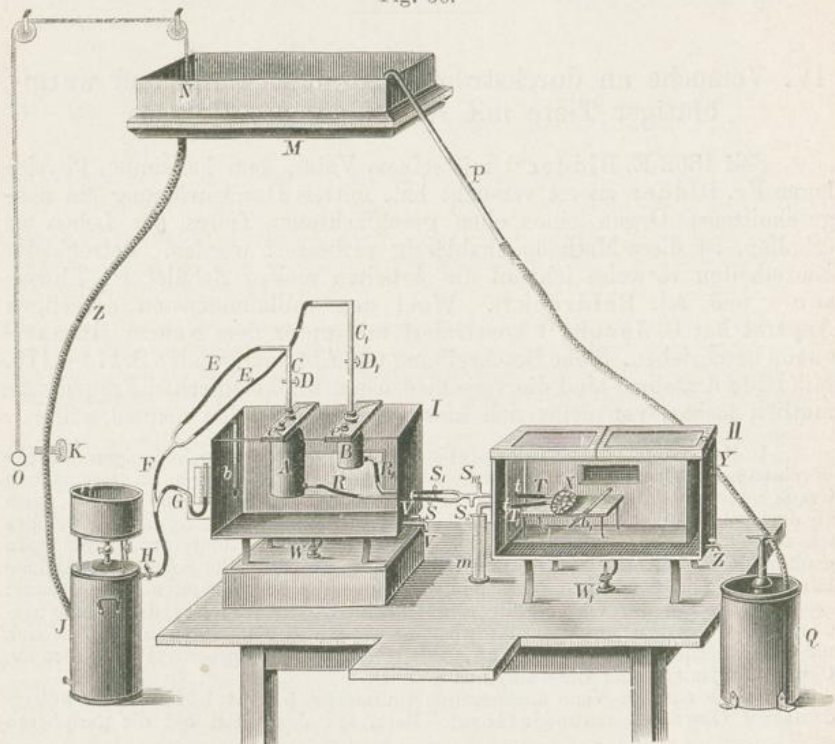
Vasomotoren keinen Einfluss, womit natürlich aber keineswegs gesagt ist, dass es nicht etwa das vasomotorische Hauptzentrum lähmt.

e) Die Ausflussmenge des Blutes nimmt bei Durchströmung der verschiedensten Organe, d. h. der Milz, des Darmes, der Schenkel, konstant ab, aber bei nachheriger Durchströmung mit normalem Blute wieder zu. Dann handelt es sich um ein spezifisches Kontraktionsmittel der peripheren Gefässe. So wirken z. B. Helleborein, Coronillin, Digitalin.

d) Das Mittel wirkt auf die Gefässe verschiedener Organe verschieden.

Erst nachdem ich besprochen habe, was zu beobachten ist, scheint es mir angezeigt, auf die Beschreibung des Apparates selbst einzugehen. Hat man die

Fig. 56.



Einfacher Durchströmungsapparat für überlebende Organe, nach Kobert und Thomson.

Leine, welche links oben in der Figur über eine Rolle gehend sichtbar ist, am zugehörigen Ringe O heruntergezogen und letzteren an einem etwas tiefer befindlichen Haken befestigt, so ergiesst sich das Wasser des an der Zimmerdecke hängenden Reservoirs durch ein am Boden des Reservoirs bei N befindliches Ventil in das Rohr Z und in den leeren Gasometer J, dessen leerer, offener, oberer Teil durch Hähne abgesperrt ist und für die Durchströmungsversuche ganz fehlen könnte. Im Gasometer entsteht durch Luftkompression ein bedeutender Druck, welcher sich nach Oeffnung des Hahnes H auf zwei Gummischläuche F und G fortsetzt. G führt zu einem Hg-Manometer, F teilt sich nochmals in E und E₁ und führt zu zwei verschieden grossen, mit je 3 Tubulis versehenen Glasflaschen A und B, welche durch Brettchen e und e₁ in einem als Wasserbad dienenden Kasten I befestigt sind. Durch rechtzeitiges teilweises oder ganzes Oeffnen oder Schliessen des Hahnes K liess sich der Luftdruck im ganzen System konstant erhalten. Jede

der Flaschen hat am unteren Ende einen Tubulus, der mit je einem Pfropf verschlossen ist, durch welcher letzteren je eine Glasröhre führt. Die an die Glasröhren angebrachten Schläuche R und R₁, welche bei S und S₁ mit Klemmen versehen sind, werden durch ein gläsernes Gabelrohr zu einem vereinigt, welches einen nach oben und einen nach unten führenden Ast S₂ und S₃, hat, die durch aufgesetzte, in der Zeichnung weggelassene, mit Klemmschrauben versehene Gummischläuche für gewöhnlich geschlossen sind. Am Ende des gläsernen Gabelrohres wird die Kanüle der Arterie des zu durchströmenden Organes mittels Gummirohrs befestigt. Beide Flaschen A und B, welche für die Aufnahme von defibriniertem Blute bestimmt sind, befinden sich in einem durch eine untergesetzte Gas- oder Spiritusflamme regulierbaren, 40° C. warmen, in der Figur mit I bezeichneten Wasserbade, welches an der dem Beschauer zugekehrten Seite und an der gegenüberliegenden ein Glasfenster hat und bei b ein Thermometer. Die grössere Blutflasche A fasst 2 Liter und ist für die Aufnahme des unvergifteten Blutes bestimmt, während in die kleine, 200 ccm fassende Flasche B gifthaltiges Blut gegossen wurde. Die beiden, die komprimierte Luft zu den Blutflaschen führenden Gummischläuche E und E₁ führen mittels der zwei Glasröhren C und C₁ durch je einen der beiden oberen Tubuli der Blutflaschen und lassen durch Drehen der Hähne D und D₁ jeden Augenblick die Kommunikation mit dem Druckreservoir, d. h. dem Gasometer, unterbrechen oder wieder herstellen. Die dritte, noch unbesprochene Oeffnung der beiden Blutflaschen bei e und e₁ ist für gewöhnlich durch je einen Kork fest verschlossen, kann zum Zweck des Einfüllens von Blut aber geöffnet werden, nachdem vorher der Hahn bei D resp. bei D₁ geschlossen worden ist. Das Organ X befindet sich in einem Wärmekasten, der mit Wasserdampf gefüllt, in der Figur mit II bezeichnet ist und während der ganzen Dauer des Versuches auf gleicher Temperatur erhalten wird. Der Wärmekasten hat doppelte Wände, deren Zwischenraum mit heissem Wasser gefüllt wird. Die untergesetzte Gasflamme erhält die Temperatur im Wärmekasten auf 38—40° C. In dem durch Filzeinlage gut schliessenden, aus zwei Hälften bestehenden Deckel des Wärmekastens sind zwei Glasscheiben eingekittet, welche das Beobachten des Organes während des Versuches ermöglichen. In der einen Längswand, rechts von X, sieht man ein dunkles Viereck. Es stellt eine Holzeinlage vor, welche herausgenommen werden kann, um in den Kasten hinein zu greifen, ohne den Deckel öffnen zu müssen. Am Schlusse des Versuches wird das im Gasometer J angesammelte Wasser in die in Wahrheit gerade unter dem Reservoir M befindliche, in der Zeichnung der Deutlichkeit wegen ganz rechts gezeichnete Druckpumpe Q gegossen und durch den Schlauch Y wieder in das Reservoir hinaufgepumpt. Bei lange dauernden Versuchen kommt dies auch wohl gelegentlich während des Versuches einmal vor. W und W₁ sind zwei Bunsenbrenner, welche so eingestellt sind, dass die Temperatur der Kästen konstant bleibt. Z ist der Hahn, durch welchen am Ende des Versuches das Wasser aus dem Raume zwischen den Wandungen des Wärmekastens II abfließt. Zum Einfüllen desselben diente ein in der Zeichnung durch den Deckel verdecktes Loch, welches sich links über Y da befindet, wo auf dem Deckel ein kleiner Kreis eingezeichnet ist. Ist der Apparat zur Durchströmung bereit und sind in das Organ eine Arterien- und eine Venenkanüle so eingebunden, dass aus letzterer das Blut in den Cylinder m ausfliessen kann, so wird das Organ in den künstlichen Kreislauf hineingeschaltet und abwechselnd mit normalem und gifthaltigem Blute durchströmt, wobei aus der an m abgelesenen Ausflussmenge des Blutes aus der Vene darauf geschlossen wird, ob das Gift verengend oder erweiternd wirkt, d. h. ob in der Zeiteinheit weniger oder mehr ausfließt als vorher.

2. Man untersucht, ob die **Sekretion** der Niere oder Leber unter dem Einflusse des Giftes, welches allmählich dem Blute zugesetzt wird, sich ändert.

3. Man untersucht, ob die **Resorption**¹⁾ aus überlebenden durchströmten Darmstücken durch das Gift beeinflusst wird.

4. Man untersucht, ob die **Eigenbewegungen** des Magens, Darms, Uterus, der Milz, der Ureteren und der Blase bei Durchströmung mit vergiftetem Blute sich ändern. Falls nur die Milz sich zusammenzieht, so handelt es sich um ein spezifisches Milzmittel (Chinin). Falls der Uterus sich zusammenzieht, und zwar sowohl der geschwängerte als der nicht geschwängerte, empfiehlt es sich, den Versuch an einem ganglienfreien Horn eines Kaninchen- oder Kuhuterus zu wiederholen. Tritt auch dabei wehenartige Kontraktion des Organstückes ein, so handelt

¹⁾ Vergl. O. Cohnheim, Ztschr. f. Biologie Bd. 38, 1899, p. 419.

es sich um ein Gift, welches die glatte Muskulatur direkt reizt. Bleibt dagegen das Horn ohne Bewegung, während der ganze Uterus in Kontraktion geriet, so handelt es sich um ein Gift, welches die (am Collum uteri gelegenen) Uterusganglien in spezifischer Weise reizt. Tritt in beiden Fällen keine Bewegung ein, wohl aber beim ganzen Tier Abort, so handelt es sich um ein Gift, welches das im Lendenteile des Rückenmarkes gelegene Uteruszentrum reizt. Hierher gehört das Mutterkornalkaloid Cornutin.

5. Man untersucht, ob die Eigenschaften der **quergestreiften Muskulatur** bei Durchströmung z. B. eines Hundehinterteiles sich ändern, d. h. ob Zuckungen, Starre, Lähmung, Verminderung der Elastizität und Kontraktilität eintritt etc.

Zu den sub 2—5 besprochenen Versuchen empfiehlt sich der komplizierte Apparat von Jacobj, welcher den oben schon genannten Namen Hämatikator führt, und den wir hier nur kurz besprechen können. Er besteht aus 1. einem künstlichen Herz A, 2. einem Reservoir für Luft und Blut B, 3. einem Sauerstoffgasometer D, 4. einem Kohlensäure-Absorptionsapparat H, 5. einer zur Erwärmung des Blutes dienenden Glasspirale K, 6. einem zur Aufnahme des Organes bestimmten Gefäss O und 7. einem zum Messen des Blutes dienenden Glasscyliner P. Diese Teile sind miteinander durch drei Röhrensysteme verbunden. Im ersten zirkuliert das arterielle Blut, im zweiten das venöse Blut und im dritten Röhrensystem wird durch Luftzirkulation das venöse Blut arterialisiert. Die Herzpumpe besteht aus einem dickwandigen, 10 cm langen und 5 cm dicken Gummiballon A, wie man ihn gelegentlich als Klyso-pompe verwendet, durch den beim Pumpen ein Strom in der Richtung der Pfeile erzeugt wird. Der Gummiballon hat bei a_1 und a_2 Ventile. Die Kompression der Pumpe wird mittels einer federnden Wippe bewirkt, die durch eine von einem Wassermotor in rotierende Bewegung gesetzte excentrische Scheibe in beliebigen Intervallen in gleich lange dauernden Zeiteinheiten niedergedrückt und dazwischen durch eine Feder zurückgeschnellt wird. Durch das Ventil a_1 gelangt das Blut in das bis zur Hälfte gefüllte Reservoir B und wird durch den in demselben befindlichen Druck in die am Boden ausmündende Röhre getrieben. Der Blutstrom teilt sich gleich nach dem Eintritt in die Röhre in zwei Zweige, von denen der eine durch die Leitung S (Nebenschliessung) wieder zum Herzen A zurückgeht, während das Blut im anderen Zweige, in der Spirale K auf Körpertemperatur vorgewärmt, dem Organe zugeführt wird. In dem oberen Ende der Spirale ist ein sogen. Luftfänger angebracht, der alle sich noch in der Spirale ansammelnden und an der oberen Wand derselben hingleitenden Luftbläschen aufnimmt. Unmittelbar vor dem Eintritt des Blutes ins überlebende Organ wird an einem seitlich angebrachten Manometer M sein Druck und am Thermometer N seine Temperatur abgelesen. Das Organ selbst liegt auf einem Gestell in der luftdicht verschliessbaren Schale O, auf deren Boden sich Wasser von beliebiger Temperatur befindet. Das Wasser in der Schale O, wie auch im Vorwärmer L kann durch darunter gestellte Gasflammen auf konstanter Temperatur von 40° C. erhalten werden. Das aus der Vene kommende Blut gelangt zuerst in den Masscyliner P, an dem ein Manometer Q angebracht ist. Aus diesem Masscyliner fliesst das Blut nach Oeffnung des Hahnes q in die Kugel p, welche durch das Rohr R mit dem ersteren in Verbindung steht. Diese letztgenannte Vorrichtung lässt grosse Druckdifferenzen während der Schliessung des Hahnes q vermeiden. Würde die Nebenschliessung S nicht vorhanden sein, so müsste, damit das Herz in der Diastole sich wieder füllen könnte, ohne einen negativen Druck im venösen System zu erzeugen, alles Blut, welches in der Systole ausgeworfen wurde, auch das Organ in dieser Zeit durchströmt haben. Dieses ist aber bei der Grösse des Ballons und der Zahl der Kompressionen, 60—80 in der Minute, nicht möglich. Auch soll es vermieden werden, dass das Blut mit grösserer Gewalt in das Organ gepresst wird, als es im Körper der Fall ist. Oeffnet man deshalb die Nebenschliessung S entsprechend, so wird dem Blut, welches nicht durch das Organ hindurchtreten kann, Gelegenheit geboten, direkt wieder zum Herzen abzufließen. Ist die Verteilung des Blutes auf die beiden Stromgebiete durch die Nebenschliessung richtig reguliert, d. h. ist die durch das Organ getretene Blutmenge plus der durch die Nebenschliessung geflossenen gleich der vom Herzen ausgeworfenen und dementsprechend auch wieder angesaugten, so steht der Manometer auf Null. Jedes Steigen oder Sinken desselben ist ein Zeichen, dass dieses Verhältnis gestört ist und von neuem einer Regulierung durch die Klemme 5 der Nebenschliessung bedarf. Den Umstand, dass der Druck im arteriellen System 120—160 mm Hg, im venösen dagegen nur Null ist, benutzt Jacobj zum Arterialisieren des Blutes. Zu diesem Zwecke führt nämlich ein aus dem obersten Teile des Reservoirs ab-

gehendes Rohr Luft und Blutschaum in den mit Granatkörnern gefüllten Cylinder P (Pyrop). Das Blut sammelt sich in dem Behälter G und gelangt nach Oeffnung des Hahnes 4 wieder ins arterielle System. Die vom Schaum freie Luft tritt durch

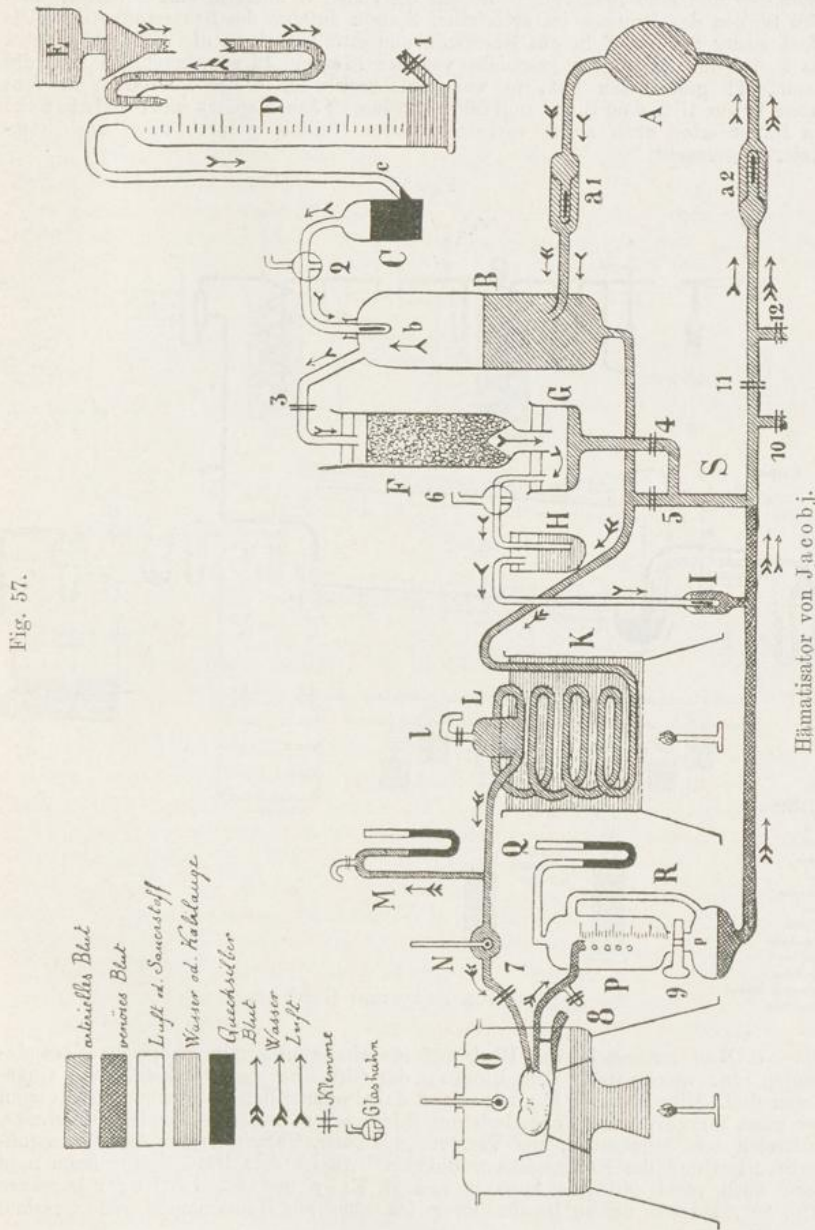


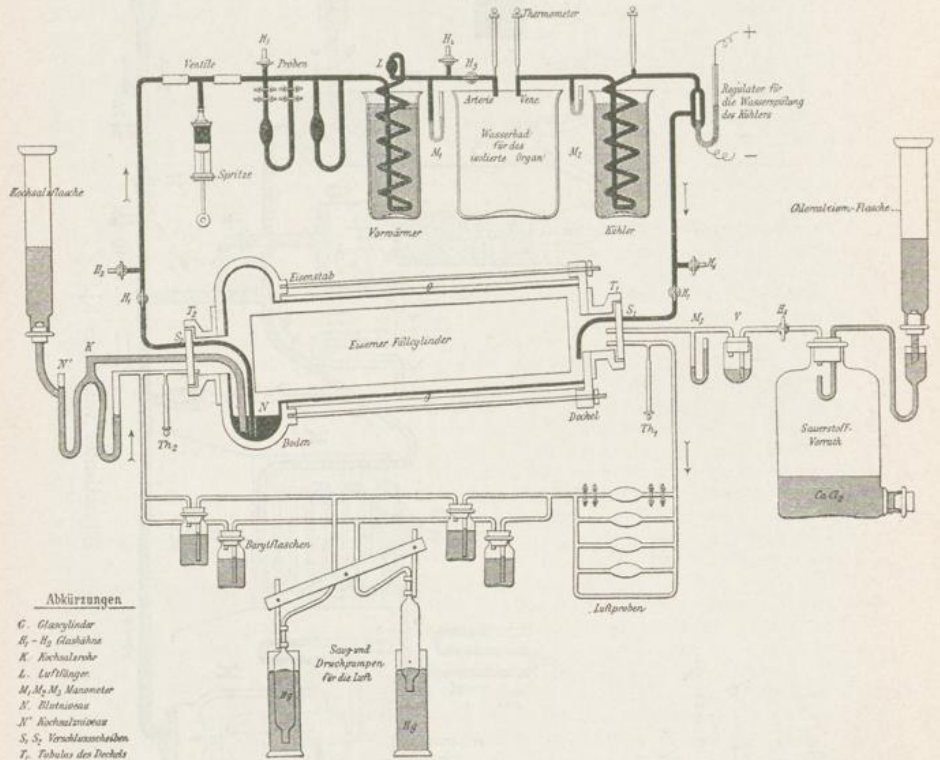
Fig. 57.

Hämatisator von Jacob J.

die im Cylinder H befindliche Kalilauge, welche die ihr beigemengte Kohlensäure zurückbehält, in das venöse System ein. Hier mischt sie sich mit dem aus dem Masseyylinder kommenden Blute und wird mit demselben durch die Herzpumpe

ins Reservoir zurückgeführt. Um den verbrauchten Sauerstoff zu ersetzen, ist mit dem Reservoir ein Sauerstoff enthaltender Gasometer D verbunden, dessen Inhalt unter dem konstanten Druck einer Mariotteschen Flasche steht. Zwischen dem Gasometer und dem Reservoir B ist ein Hg-Ventil C derartig eingeschaltet, dass beim Sinken des Druckes im arteriellen System infolge des Sauerstoffverbrauches sofort neuer Sauerstoff in das Reservoir und damit auch in die Zirkulation tritt. Das Füllen des Apparates geschieht von der Klemme 12 aus, nachdem man die Klemme 11 geschlossen hat, in zweckentsprechender Weise. Auch kann vom Hahne 12 aus Gift dem Blute zugeführt werden. 2 Jahre später hat Sobieranski den Hämatikator noch etwas verbessert, aber freilich dadurch auch noch komplizierter gemacht.

Fig. 58.



- Abkürzungen**
- G. Glaszylinder
 - H₁ - H₂ Glasböden
 - K. Kochsalzleiste
 - L. Luftflögel
 - M₁, M₂, M₃ Manometer
 - N. Nitrosium
 - N' Kochsalznitrosium
 - S, S' Verschlussverbindungen
 - T. Tubulus des Deckels
 - T' Tubulus des Bodens
 - Th, Th₂ Thermometer der Luftwege
 - V. Chloratium-Ventil

Apparat von Frey und Gruber.

6. Man untersucht das **Blut** auf chemische und mikroskopische Veränderungen hin, welche unter dem Einflusse des Giftes bei der Durchströmung eintreten sind. Mikroskopisch handelt es sich dabei namentlich um Formveränderungen der roten Blutkörperchen, chemisch um Bildung von Derivaten des Blutfarbstoffes, Auftreten von Milchsäure, um Vermehrung bezw. Verminderung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureproduktion. Ausser dem Hämatikator kann man dazu auch recht gut den Apparat von M. Frey und M. Gruber¹⁾ benutzen (Fig. 58), betreffs dessen Beschreibung ich aber aus Rummangel aufs Original verweisen muss.

7. Man untersucht das **durchströmte Organ** mikroskopisch auf während

¹⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1885, p. 519 u. 563.

der Durchströmung mit dem Gift eingetretene pathologische Structuränderungen, wie z. B. Einlagerung von Fett, von Amyloid, auf Exsudatbildung, Oedem, Hämorrhagien, Nekrosen etc.

V. Versuche am überlebenden Herzen der Kalt- und Warmblüter.

1. Es ist längst bekannt, dass das **Herz der Kaltblüter** nach der Herausnahme aus dem Körper noch längere Zeit schlägt, falls es vor Eintrocknung geschützt wird. Will man einen solchen wissenschaftlichen Versuch über die Wirkung eines Arzneimittels oder Giftes machen, so muss das Herz in regelmässiger Weise mit einer Nährlösung, der man das Agens zusetzen kann, durchströmt werden.

Als eine solche ist in erster Linie aufs Doppelte bis Dreifache verdünntes Blut (Kaninchen-, Kalbsblut etc.) zu bezeichnen. Als Verdünnungsmittel diente früher meist 0,6%ige Kochsalzlösung. Nach den Arbeiten der Ludwigschen Schule in Leipzig, speziell nach Martius¹⁾ kann man das verdünnte Blut durch serumalbuminhaltige Flüssigkeit ersetzen. Stienon²⁾ und Gaule³⁾ wollten das Blut durch alkalische Kochsalzlösung ersetzen; S. Ringer⁴⁾ setzt noch Kali und Kalk zu (Ringersche Lösung). A. Heffter⁵⁾ hat im Gegensatz zu Martius in 2%iger neutralisierter Gummiarabikumlösung suspendierte rote Blutkörperchen als Nährlösung empfohlen und sah dabei das Herz vorzüglich arbeiten. Mfr. Albanese⁶⁾ setzte die Untersuchungen Heffters fort und zeigte, dass eine das Herz des Frosches zu länger dauernder regelmässiger Arbeit befähigende Nährlösung keine Blutkörperchen zu enthalten braucht, wohl aber Sauerstoff, dass sie ferner isotonisch sein und eine dem Blute entsprechende Viskosität besitzen muss. F. Locke⁷⁾ fand jedoch, dass die Viskosität nicht unbedingt nötig ist, da er mit Ringerscher Lösung, die 0,1% Traubenzucker und etwas Sauerstoff enthielt, das Froschherz 24 Stunden lang schlagend erhalten konnte. Ich komme unten beim Warmblüterherzen auf diese Flüssigkeit zurück.

Die Nährlösung erfordert eine Art Kreislauf, d. h. ein Röhrensystem, an welchem das Herz befestigt ist. Das System kann nun entweder vermittelt einer Aorte und einer Hohlvene mit dem Herzen in Verbindung gebracht werden, so dass also der gesamte Klappenapparat und die Vorhöfe intakt bleiben; oder das System steht durch eine doppelläufige Kanüle (Kroneckers Doppelweg-Perfusions-Kanüle⁸⁾) mit dem Ventrikel direkt in Verbindung. Die erste Versuchsanordnung wurde zuerst von E. Cyon 1866 verwandt. Coats modifizierte 1869 die Präparationsmethode des Herzens zu derartigen Versuchen dahin, dass das Herz am System im Zusammenhange mit seinen Nerven (Vagi) bleibt. Die gesamte Litteratur über die Methodik der Froschherzversuche und die mit Hilfe derselben studierten Gifte findet sich vortrefflich zusammengestellt und besprochen bei O. Röther⁹⁾.

¹⁾ Ebenda Jg. 1882. — v. Ott, ebenda Jg. 1883.

²⁾ Ebenda Jg. 1878.

³⁾ Ebenda Jg. 1878.

⁴⁾ Journal of Physiol. vol. 4, 1878, p. 29 und vol. 19, 1896, p. 344.

⁵⁾ Arch. exp. P. Bd. 29, 1891, p. 41.

⁶⁾ Ebenda Bd. 33, 1893, p. 297.

⁷⁾ Journal of Physiol. vol. 18, 1895, p. 332.

⁸⁾ Arthur White, Ztschr. f. Biol. Bd. 35, 1896, p. 1.

⁹⁾ Uebersichtliche Darstellung der Untersuchungsmethoden und der Gift-Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl.

Betreffs der sehr umfangreichen Litteratur über die wichtige Frage, ob die Herzthätigkeit myogener oder neurogener Natur ist, verweise ich auf die lichtvolle Darstellung Langendorffs¹⁾. Hier sei nur ein für allemal der Satz aufgestellt, dass die Pharmakologie zur Zeit zur Erklärung einzelner Thatsachen der Herzganglientheorie noch nicht ganz entsagen kann. Wir kommen weiter unten auf diesen Punkt zurück (S. 184). Die Einführung der Kanülen in die Aorta und in die Vena cava ist natürlich nur bei grossen Froscharten bequem, wie bei *Rana esculenta* var. *hungarica* und bei *Rana pipiens*, sowie bei Schildkröten; bei gewöhnlichen kleinen Fröschen ist die Einführung der Doppelwegkanüle in die Herzkammer das einfachere, wobei man natürlich auf das Mitarbeiten der Vorhöfe so gut wie ganz verzichtet. Dafür sind aber die Ergebnisse dann auch um so eindeutiger. Falls man die Kanülen in die Aorta und in die Vena cava eingeführt hat, lässt sich recht gut am Herzen die sogen. Gaskellsche Klemmeinrichtung²⁾ anbringen, welche bei stärkerem Anziehen auf die Atrioventrikulargrenze einen Druck ausübt und dadurch die hier vom Vorhof auf den Ventrikel übergehenden Reize „blockiert“. Derartige Versuche kann man durch Verbindung sowohl des Vorhofs als des Ventrikels mit Schreibvorrichtungen graphisch aufzeichnen. Die sogen. Engelmannsche Doppelsuspension ist für derartige Aufzeichnungen ebenfalls recht brauchbar. Der vorhin erwähnte Uebergang der Reizleitung vom Vorhof zum Ventrikel ist nach W. His und Graupner³⁾ auch bei Säugetieren und beim Menschen ein muskulärer: „Es findet sich ein geringfügiges Muskelbündelchen in der Scheidewand, welches den Zusammenhang beider Muskelmassen vermittelt.“ Wird dieses Bündelchen lädiert, so soll atrioventrikuläre Allorhythmie eintreten, d. h. das Schlagtempo bei Vorhof und Ventrikel ein ganz verschiedenes werden.

Von Apparaten, welche eine Durchströmung des Herzens verstaten, benutzen die Physiologen gewöhnlich den von Kronecker, während die Pharmakologen mit Recht den einen vollständigeren Kreislauf verstatenden Apparat von Williams⁴⁾ bevorzugen unter Benutzung der von Maki⁵⁾ und von Perles⁶⁾ angegebenen Verbesserungen (gebogene Kanüle, Glasventile). Siehe Fig. 59 nebst Beschreibung. Zum Verständnis und zur Berechnung der mit diesem Apparat erzielbaren Ergebnisse berücksichtigt man die Angaben von Dreser⁷⁾ und von

wirkungen am Herzmuskel des Kaltblüters. Inaug.-Diss. Strassburg 1891, 76 pp. — Schm. Jb. Bd. 258, p. 181.

¹⁾ Herzmuskel und intrakardiale Innervation. Ergebnisse der Physiologie von Ascher u. Spiro. Erster Jg. 1902, Sep.-Abdr.

²⁾ Vergl. A. R. Cushny, Arch. exp. P. Bd. 31, 1893, p. 442.

³⁾ Wiener med. Blätter 1894, Nr. 44, p. 654.

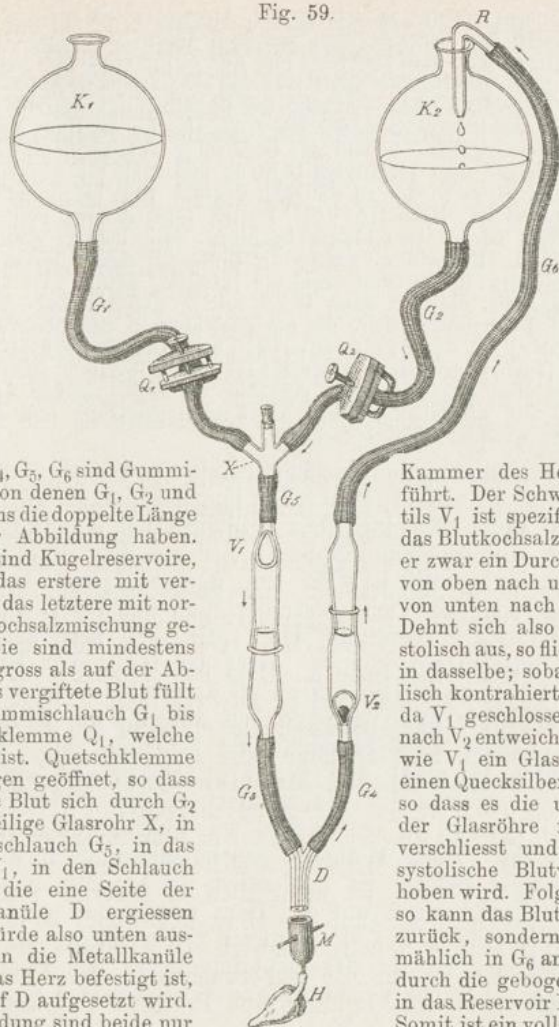
⁴⁾ Fr. Williams, Ueber die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalinvergiftung. Arch. exp. P. Bd. 13, 1881, p. 1. Mit Abbildung des Apparates und der von demselben gelieferten Kurven.

⁵⁾ Rioschiro Maki, Ueber den Einfluss des Kamphers, Koffeins und Alkohols auf das Herz. Inaug.-Diss. Strassburg 1884, p. 4.

⁶⁾ M. Perles, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen des Solanins und Solanidins. Arch. exp. P. Bd. 26, 1889, p. 95. Mit Abbildung der Glasventile. Röhther behauptet irrig, dass diese Glasventile noch nicht erprobt seien.

⁷⁾ H. Dreser, Ueber Herzarbeit und Herzgifte. Arch. exp. P. Bd. 24, 1888, p. 221. Mit Abbildungen. — Frank, Die Dynamik des Herzmuskels. Ztschr. f. Biol. Bd. 32.

Fig. 59.



$G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_6$ sind Gummischläuche, von denen G_1, G_2 und G_6 mindestens die doppelte Länge als auf der Abbildung haben. K_1 und K_2 sind Kugelreservoirs, von denen das erstere mit vergifteter und das letztere mit normaler Blutkochsalzmischung gefüllt ist. Sie sind mindestens doppelt so gross als auf der Abbildung. Das vergiftete Blut füllt auch den Gummischlauch G_1 bis zur Quetschklemme Q_1 , welche geschlossen ist. Quetschklemme Q_2 ist dagegen geöffnet, so dass das normale Blut sich durch G_2 in das vierteilige Glasrohr X , in den Gummischlauch G_5 , in das Glasventil V_1 , in den Schlauch G_3 und in die eine Seite der Doppelwegkanüle D ergiessen kann. Es würde also unten auslaufen, wenn die Metallkanüle M , an der das Herz befestigt ist, nicht fest auf D aufgesetzt wird. In der Abbildung sind beide nur der Deutlichkeit wegen getrennt gezeichnet. M wird durch den Aortenbulbus und durch die Atrioventrikularklappe in die

Williams'scher
Apparat.

so dass jetzt vergiftete Blutflüssigkeit ins Herz kommt. Sobald diese das Herz erreicht hat, steckt man R in K_1 , so dass nun statt des Kreislaufes normaler Nahrungsflüssigkeit ein solcher von vergiftetem Blute besteht. Sollte dabei ein Luftbläschen bei Q_1 sitzen geblieben sein, so gelingt es leicht, dieses durch die vierte Öffnung von X , welche mit einem Stöpsel für gewöhnlich geschlossen ist, zu entfernen. In der Abbildung mussten die Ventile natürlich leer gezeichnet werden, da sonst ihre Konstruktion nicht zu erkennen wäre. Das Stativ, an welchem der ganze Apparat befestigt ist, ist als unwesentlich auf der Zeichnung weggelassen worden. — Durch Heben der Kugelreservoirs K_1 und K_2 , sowie durch Verengung des Schlauches G_6 bis auf einen engen Spalt (mittels einer Klemme) kann man die Arbeit des Herzens leicht steigern. Will man die Maximalleistung des Herzens feststellen, so verbindet man die Röhre R mit einem Quecksilbermanometer und liest die Maximalsteigerung der Druckhöhe desselben ab.

Kammer des Herzens H eingeführt. Der Schwimmer des Ventils V_1 ist spezifisch leichter als das Blutkochsalzmischung, so dass er zwar ein Durchtreten von Blut von oben nach unten, aber nicht von unten nach oben gestattet. Dehnt sich also das Herz H diastolisch aus, so fliesst Blutgemisch in dasselbe; sobald es sich systolisch kontrahiert, muss das Blut, da V_1 geschlossen ist, durch G_4 nach V_2 entweichen, welches zwar wie V_1 ein Glasventil ist, aber einen Quecksilbertropfen enthält, so dass es die untere Öffnung der Glasröhre für gewöhnlich verschliesst und nur durch die systolische Blutwelle emporgehoben wird. Folgt jetzt Diastole, so kann das Blut durch V_2 nicht zurück, sondern staut sich allmählich in G_6 an, bis es endlich durch die gebogene Glasröhre R in das Reservoir K_2 zurückfliesst. Somit ist ein vollständiger Kreislauf hergestellt. Wenn das Herz eine Viertelstunde lang gleichmässig normal gearbeitet hat, schliesst man Q_2 und öffnet Q_1 ,

Durdufi¹⁾. Häufig empfiehlt es sich, an den Apparat nicht nur das blossе Herz zu bringen, sondern den Nervenapparat der Vagi daran zu lassen. Man verfährt dann nach Harnack und Hafemann²⁾, die die vorhin erwähnte, von Coats angegebene Präparation des Herzens zuerst für den Williamsschen Apparat verwertet haben. Man notiert bei jedem Versuche die Konzentration des Giftes im Blute, die Pulsfrequenz, das Pulsvolumen, die Höhe des Drucks, die Höhe der Pulse, das Verhalten der Nervi vagi etc. Sobald das Herz seine Thätigkeit einstellt, klemmt man das Reservoir mit dem vergifteten Blute ab und spült mit unvergiftetem das Herz so lange aus, bis es wieder zu schlagen beginnt, resp. bis der definitive Herzstillstand konstatiert ist. Nach Heubel³⁾ freilich muss in allen Fällen selbst das bereits starre Herz wieder zu schlagen beginnen, falls man es sofort und zwar energisch auswäscht. Bei Giften, welche die Blutkörperchen auflösen, verwendet man sauerstoffhaltiges, mit Gummi arabicum versetztes Serum oder zuckerhaltige Ringersche Flüssigkeit, die man unter Druck mit O₂ gesättigt hat, statt des verdünnten Blutes. Es empfiehlt sich, die am Froschherzen gewonnenen Ergebnisse am Herzen der Kröte, der Sumpfschildkröte (*Emys europaea*), der Landschildkröte (*Testudo graeca*) und des Haifisches (*Scyllium canicula*) nachzuprüfen, da alle diese Herzarten sich ebenfalls am Williamsschen Apparate verwenden lassen. Die Einzelheiten über die Zusammensetzung und Handhabung desselben können wir hier nicht besprechen.

2. Es ist nach Angabe einzelner russischer Forscher, wie Tschistowitsch⁴⁾ und Feoktistow⁵⁾, schon längst gelungen, auch das **Herz warmblütiger Tiere** für einen dem Williamsschen Apparate analogen, aber grösseren Durchströmungsapparat, der mit dem Blute der betreffenden Tierspezies gefüllt ist, bis zum gewissen Grade brauchbar zu machen, indem man die Tiere curarisiert und auf 15° C. langsam abkühlt. Ein derartig vorbereitetes Herz soll auch nach der Isolierung geraume Zeit fortschlagen können. Dass das Herz der Embryonen z. B. von Hunden und Kaninchen zu derartigen Versuchen brauchbar ist, hat Heinrichius⁶⁾ bewiesen, der dasselbe am Kroneckerschen Froschherzmanometer 1—2 Stunden lang schlagen sah. Weiter hat Martin⁷⁾ durch Howell und Mactier Warfield eine Methode einführen lassen, welche das Warmblüterherz einschliesslich des Lungenkreislaufes in ein System von blutführenden Röhren einzuschalten erlaubt. Diese Methode, welche allerdings nicht ganz eindeutige Ergebnisse liefert, ist namentlich in Amerika mehrfach zum Studium von Giftwirkungen auf das Herz angewandt worden, so von Steffens, H. G. Beyer u. a.⁸⁾. Ungleich viel wichtiger als alle bisher genannten Methoden ist für das Experimentieren der Pharmakologen und Physiologen aber das Verfahren von Professor O. Langendorff⁹⁾

¹⁾ G. N. Durdufi, Beiträge zur pharmakologischen Physiologie des Froschherzens. Arch. exp. P. Bd. 25, 1889, p. 441. Mit Kurven.

²⁾ Med. Cbl. 1882, Nr. 43; Arch. exp. P. Bd. 17, 1884, p. 145. Mit Kurven.

³⁾ E. Heubel, Die Wiederbelebung des Herzens nach dem Eintritt vollkommener Starre des Herzmuskels. Pflügers Arch. Bd. 45, 1889, p. 462.

⁴⁾ Cbl. f. Physiol. Bd. 1, 1887, p. 133; Med. Cbl. 1887, p. 513.

⁵⁾ Mündliche Mitteilung.

⁶⁾ G. Heinrichius, Ueber die Zählebigkeit des Herzens Neugeborener. Ztschr. f. Biologie Bd. 26, 1889, p. 197. Vergl. darüber auch Pflügers Arch. Bd. 14, 1887, p. 616 u. 628, sowie Bd. 15, p. 50; ferner R. Kobert, Arch. exp. P. Bd. 20, 1885, p. 92 und W. His, Arbeiten der Leipziger Klinik, Leipzig 1893.

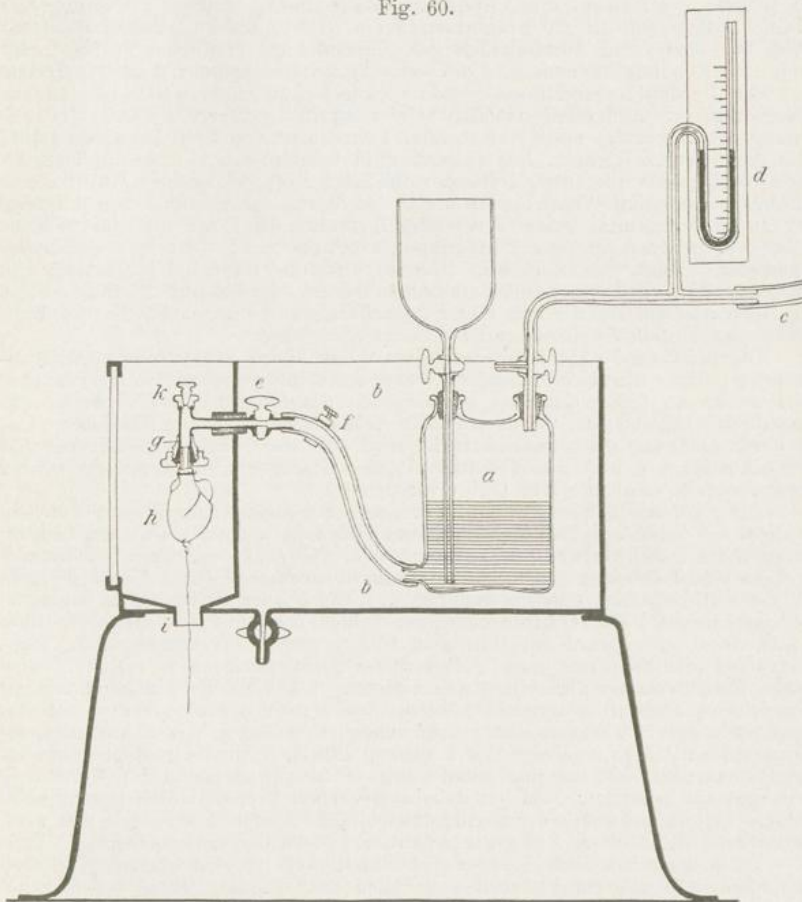
⁷⁾ H. N. Martin, Observations on the direct influence of variations of arterial pressure upon the beat of the mammalian heart. Studies from the biol. Laboratory of the John Hopkins University, vol. 2 (Baltimore 1881), p. 213.

⁸⁾ Arch. f. Anat. u. Phys. Jg. 1887, p. 584.

⁹⁾ Langendorff, Pflügers Arch. Bd. 61, 1895, p. 291; Bd. 66, 1897, p. 355; Bd. 70, 1898, p. 473; Bd. 78, 1900, p. 423. — H. Rusch, Ebenda Bd. 73, 1898,

in Rostock geworden. Mit Hilfe desselben kann auch das ausgeschnittene Säugetierherz durch Speisung seiner Kranzgefäße mit Blut ernährt und mehrere Stunden lang am Leben und in Thätigkeit erhalten und bald mit, bald ohne Gift beobachtet und zu graphischer Aufzeichnung seiner Leistungen gebracht werden.

Fig. 60.



Der Langendorffsche Apparat für das überlebende Warmblüterherz.

Zu diesem Zwecke wird ein Tier, am besten Katze, durch Verbluten getötet; das dabei gewonnene Blut wird geschlagen, mit dem gleichen Volum einer etwa 0,8%igen Kochsalzlösung verdünnt und durch ein Rosshaarfilter oder Glaswolle filtriert. Das Herz des getöteten Tieres wird freigelegt, der Herzbeutel ent-

p. 553. — P. Maass, Ebenda Bd. 74, 1899, p. 281. — G. Strecker, Ebenda Bd. 80, 1900, p. 161. — W. T. Porter, Boston Medical and Surgical Journal Jan. 1896. — Magrath and Kennedy, Journ. of exp. medicine 1897, vol. 2. — K. Hedbom, Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 8, 1898, p. 147 u. 169; Bd. 9, 1899, p. 1. — L. Braun und W. Mager, Sitz.-Ber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. in Wien, Math. naturw. Klasse, Bd. 108, dritte Abteil. 1899, November. — F. S. Locke, Cbl. f. Physiol. 1901, Nr. 26. — Magnus, Arch. exp. P. Bd. 47, 1902, p. 200.

fernt und in das Herzende der Aorta, doch in ausreichendem Abstand von den Semilunarklappen, eine Glaskanüle eingebunden. Dann wird das Herz ausgeschnitten und durch Spülen mit warmem Salzwasser unter sanftem Kneten von dem in seinen Höhlungen und Gefässen enthaltenen Blute möglichst befreit. Die Durchströmung ist im Grunde genommen nur ein spezieller Fall der schon S. 171 bis 176 besprochenen Durchströmungen. Das zur Ernährung dienende, vorgewärmte Blut soll unter konstantem Druck in die Aorta eingepresst werden. Da sich unter dem Einfluss des Druckes die Aortenklappen schliessen, bleibt die Kammer leer und das Blut strömt in die Kranzarterien ein. Der Abfluss geschieht entweder direkt aus dem beim Ausschneiden des Herzens breit eröffneten Vorhofs oder durch eine Kanüle, die man in die Vena cava inf. eingebunden hatte, nachdem die obere Hohlvene verschlossen wurde. Diese Kanüle muss weit sein und zur Vermeidung von Abflusswiderständen sehr sorgfältig gelagert werden. Die Anordnung des Apparates zeigt vorstehende, freundlichst von Prof. Langendorff selbst entworfene Zeichnung. Das speisende Blut befindet sich in einer mit Trichterrohr und Hähnen versehenen, dreifach tubulierten Vorratsflasche a, die in einem konstant temperierten Wasserbade b steht und durch den Schlauch c mit irgend einer Druckvorrichtung, einem Wasserstrahlgebläse oder einer mit der Wasserleitung verbundenen grossen Luftvorlage verbunden wird. Ein eingeschaltetes Manometer d zeigt den Druck an. Derselbe soll 100—150 mm Hg betragen und muss sorgfältig auf gleicher Höhe erhalten werden. Zwischen der Blutflasche und dem Herzen ist ein Hahn e und eine Schlauchklemme f angebracht, um den Blutfluss ganz abstellen und passend regulieren zu können.

Die Blutflasche steht mit dem Herzen durch eine Westiensche „Anschlusskanüle“ g, die einen dichten und luftfreien Anschluss gestattet, in Verbindung. Das Herz ist an dieser Kanüle gewissermassen aufgehängt und in eine in das Wasserbad b eingelassene, feucht erhaltene Wärmekammer h eingeschlossen. Das aus deren Oeffnung i ausfliessende Blut wird in einer Schale aufgefangen und nach Schütteln mit Luft und Filtration immer wieder von neuem zur Speisung benutzt, sofern es nicht durch Gift verdorben ist.

Zur grösseren Bequemlichkeit, besonders bei länger dauernden Versuchen, vor allem bei toxikologischen Experimenten, kann man anstatt eines einzigen Blutreservoirs ein Doppelflaschensystem wie in Fig. 56 verwenden. Der Hahn e hat dann eine T-Bohrung und erlaubt dadurch abwechselnd den Inhalt der einen, d. h. der Giftblutflasche, oder der anderen, d. h. der Normalblutflasche zu benutzen. Oder man macht Dauervergiftungen, wozu beide Flaschen mit vergiftetem Blute zu füllen sind. So kann man, falls man Blut genug zur Verfügung hat, dann stundenlang die Speisung ohne Untersuchung fortsetzen, indem man die eine Flasche füllt, während die andere sich entleert. Die Wirkung giftiger Lösungen kann drittens auch so untersucht werden, dass man mit der oberen, sonst verstopften oder ein Thermometer aufnehmenden Oeffnung k der Anschlusskanüle den passenden Ansatz einer mit der Lösung gefüllten Spritze verbindet und während fortdauernder Blutspeisung unter sanfter Druckanwendung den Giftstoff dem Speisungsblute beimengt. Man hat dabei den Vorteil, dass die Giftwirkung schnell vorübergeht, da sie durch das nachströmende Blut schnell wieder beseitigt wird. Für starke Gifte ist diese Art der Applikation entschieden vorzuziehen.

Zur graphischen Darstellung der Herzthätigkeit verbindet man die Spitze des Herzens h durch ein Häkchen und Faden mit einem direkten Zeichenhebel oder mit einer Luftkapsel, die durch einen Schlauch mit einer Mareyschen Schreibtrommel in Verbindung steht.

Da eine Katze nur wenig Blut liefert, war es wünschenswert, eine in beliebigen Mengen zu beschaffende künstliche Durchströmungsflüssigkeit ausfindig zu machen. Nach dieser Richtung hin haben Rusch und Locke Versuche angestellt und die Frage gelöst. Locke empfiehlt eine Art modifizierter Ringerscher Flüssigkeit mit 0,9—1,0 % NaCl, 0,02—0,024 % CaCl_2 , 0,02—0,042 % KCl und 0,01—0,03 % NaHCO_3 , der aber noch 0,1 % Traubenzucker zugesetzt und die mit reinem Sauerstoff durch Schütteln oder Durchleiten gesättigt wird. Damit gelang es, das Herz des Kaninchens 12 Stunden schlagend zu erhalten. Versuche, das Vogelherz

zu durchströmen, stammen von A. Kuliabko¹⁾. Er benutzte eine Flüssigkeit, welche von CaCl_2 , KCl und NaHCO_3 je 0,02%, ferner 0,9% NaCl und 0,1% Dextrose enthielt und mit Sauerstoff gesättigt war. Dieselbe wirkte am besten bei 45—47° C. Es gelang damit, das Hühnerherz mehrere Stunden lang schnell und regelmässig schlagend zu erhalten. — Am durchströmten Herzen aller genannten Warm- und Kaltblüter lassen sich nun eine Reihe von Wirkungen der Gifte gelegentlich wahrnehmen, betreffs deren Deutung man mit Vorteil die Angaben von Harnack²⁾ auch jetzt noch zu Rate ziehen kann.

3. **Klassifikation der Erscheinungen**, welche am Herzen eintreten können.

a) Das Herz bleibt auf der Höhe der Vergiftung **dauernd in Diastole** stehen, α) nachdem vorher die Schläge kontinuierlich schwächer und schwächer wurden; β) nachdem vorher sogen. Herzperistaltik bestand; γ) nachdem vorher ein Stadium bestand, in welchem die Vorhöfe (falls sie nicht ausser Zirkulation sind) eine andere Frequenz zeigten als der Ventrikel; oder δ) nachdem vorher lange Zeit hindurch Perioden des Schlagens mit Perioden zeitweisen völligen Herzstillstandes abwechselten; ϵ) nachdem vorher eine Periode der übermässigen Ausdehnung des Kaltblüterherzens während der Diastolen mit Durchtropfen von Blutflüssigkeit zwischen den Muskelbalken (sogen. Bluten des Herzens) bestand.

Der schliesslich eingetretene diastolische Herzstillstand kann ein Reizungs- und ein Lähmungsstillstand sein.

aa) **Diastolischer Reizungsstillstand** kommt bei Herzdurchströmungsversuchen nur nach Vergiftung mit den Stoffen der Muskaringruppe vor und lässt das übermässig gedehnte Herz stets grösser als normal erscheinen. Mechanische oder elektrische Reizung bedingt Auftreten einzelner kräftiger Kontraktionen, denen aber wieder kompletter Stillstand folgt. Applikation milligrammatischer Dosen von Atropin beseitigt den Stillstand dagegen sofort und zwar vollkommen und für immer, selbst wenn das Muskarinblut des Apparates nicht durch normales ersetzt wurde, da dieses Gift die peripheren Hemmungsapparate, welche nach Krehl und Romberg keineswegs nervöser Natur zu sein brauchen oder wenigstens es nicht sein sollen, lähmt; auf der Reizung dieser Apparate aber beruhte der Stillstand. Applikation von Giften, welche die Muskelsubstanz reizen, beseitigt den Stillstand auch, aber in unvollkommener Weise; nachfolgende vorsichtige Applikation eines muskellähmenden Giftes lässt ihn wieder deutlich hervortreten (Harnack); Atropin beseitigt ihn auch in diesem Stadium noch prompt. — Betreffs des vorübergehenden diastolischen Reizungsstillstandes, wie er nach den Giften der Pilokarpingruppe auftritt, verweise ich auf die weiter unten folgenden Versuche am ganzen Frosche, da ich am Herzdurchströmungsapparate dieses Symptom nur unvollkommen habe eintreten sehen.

bb) **Diastolischer Lähmungsstillstand** ist bei weitaus den meisten pharmakologischen Agentien das Endergebnis der Vergiftung. Falls man nicht das Giftblut durch normales ersetzt und gründlich ausspült, schwindet er nicht oder nur für sehr kurze Zeit, gleichgültig, ob man Atropin appliziert oder nicht. Vom Muskarinstillstand unterscheidet sich der Lähmungsstillstand meist dadurch, dass das Herz nicht so ausgesprochen diastolisch, sondern unvollkommen ausgedehnt ist, namentlich, falls man mit den Händen einigemal den Ventrikel sanft ausgepresst hat, um zu prüfen, ob nicht etwa Verstopfung der Kanüle (beim Frosch) oder der Coronargefässe (beim Warmblüter) eingetreten ist. Der Lähmungsstillstand kann den alten pharmakologischen Anschauungen zufolge entweder auf Lähmung der sogen. excitomotorischen Ganglien (so bei Jodal) oder auf Lähmung der Muskelsubstanz des Herzens (so bei Kupfer) beruhen. Durch neuere Untersuchungen von W. His, L. Krehl, E. Romberg³⁾, von Gaskell, Engelmann

¹⁾ Physiol. Cbl. 4. Jan. 1902, Heft 20.

²⁾ Die Bedeutung pharmakologischer Thatsachen für die Physiologie des Froschherzens. Antrittsvorlesung. Halle 1881.

³⁾ W. His jun., Die Thätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. Arbeiten aus

und anderen¹⁾ ist jedoch die Existenz der excitomotorischen Ganglien sehr in Frage gestellt worden, da das embryonale Herz auch ohne Ganglien ganz normal schlägt und da die Ureteren sich zeitlebens ohne Ganglien rhythmisch zusammenziehen (Engelmann 1869). Mir scheint die Unterscheidung der Lähmung des Herzmuskels und der Lähmung seiner Bewegungsganglien jedenfalls nicht so scharf durchführbar zu sein, als manche bisher annahmen. Auf isolierte Muskellähmung glaubte die Pharmakologie schliessen zu können, wenn Applikation einer muskelreizenden Substanz das Schlagen wiederherstellte. Auf isolierte Ganglienlähmung²⁾ glaubte man schliessen zu können, wenn mechanische Reizung einzelne kräftige Schläge auslöste, Atropin aber wirkungslos gewesen war. Nach so zuverlässigen Autoren wie O. Langendorff ist die Annahme, dass das Atropin nur auf die Hemmungsganglien und nicht auf die Muskulatur wirke, jedoch unhaltbar.

b) Periodisches Schlagen, Herzperistaltik, verschiedene Frequenz der Vorhöfe und des Ventrikels, sowie Bluten des Herzens können sowohl dem Reizungs- als dem Lähmungsstillstand vorausgehen. Wie das namentlich bei einigen Opiumalkaloiden beobachtete **periodische Schlagen** (Lucianische Gruppenbildung) zu erklären ist, ist unbekannt. Ich glaube nicht, dass es sich in allen Fällen um Artefakte handelt. — Bei der **Herzperistaltik** laufen typische peristaltische Wellen über den Ventrikel hin, deren Entstehung manchmal unklar ist, manchmal mit Aenderungen der Elastizitätsverhältnisse im Zusammenhang steht. Wir werden diesem Symptom des Froschherzens weiter unten gleich noch einmal begegnen. Häufig ist es mit verschiedener Frequenz der Vorhofs- und Kammerpulsationen verbunden. Beim Säugerherz tritt statt Peristaltik oft **Flimmern oder Wogen** ein. — **Bluten des Froschherzens** beruht — abgesehen von der Durchspülung mit Serum oder physiologischer Kochsalzlösung — auf zu starker Dehnung der die Herzwandungen bildenden zwei Muskelfasersysteme, welche Pohl-Pincus entdeckt hat, so dass zwischen den einzelnen Faserbündeln Löcher entstehen. Bekanntlich hat ja das Froschherz keine Vasa vasorum, sondern wird durch vom Ventrikel zwischen die Muskelbalken eindringendes Blut ernährt. Selbst wenn das Bluten, z. B. bei Pyrogallolvergiftung, so hochgradig wird, dass das Pulsvolumen auf Null sinkt, ist eine Restitutio ad integrum, d. h. Wiederkehr völliger Schlussfähigkeit möglich, sobald man das Giftblut durch normales ersetzt. — Das Bluten infolge zu starken Druckes der Spülflüssigkeit hört auf, sobald man den Druck erniedrigt. — Das Bluten infolge zu geringer Viskosität der Nährlösung hört auf, wenn man sie mit Gummi arabicum versetzt.

c) Das Kaltblüterherz bleibt auf der Höhe der Vergiftung **dauernd in Systole** stehen, nachdem vorher die ausgesprochenste Herzperistaltik bestanden hat. Die Systole ist so stark, wie sie unter normalen Verhältnissen nie vorkommt, so dass der Ventrikel des Froschherzens zu einem winzigen weisslichen Klümpchen zusammenschrumpft. Gifte, welche diesen Stillstand, der beim Froschherzen von allen Substanzen der Digitalingruppe bedingt wird, aufheben, kennen wir bis jetzt nicht mit Sicherheit. Wohl aber lässt er sich sofort, wenigstens für einige Zeit, beseitigen, wenn man das Druckreservoir bedeutend höher stellt und dadurch den Binnendruck im Herzen wesentlich steigert. Es erfolgt dann für einige Zeit ein sehr kräftiges Schlagen, bis das Herz von neuem in Systole stehen bleibt, falls man nicht das Giftblut entfernt hat. War die Dosis gross genug, so geht der Zustand des Zusammengezogeneins, d. h. der vermehrten Elastizität in einen Zustand echter Totenstarre über und die mikroskopische Untersuchung des Ventrikels zeigt deutliche Veränderungen der Fasern (Schwund der Querstreifung, Trübung etc.).

d) Am Williamschen Apparate lassen sich, was für die Untersuchung von Giftwirkungen von Interesse ist, sehr bequem **Abbindungen** bzw. **Abklemmungen der Herzspitze**, resp. grösserer Teile des Ventrikels des Froschherzens vornehmen.

d. med. Klinik zu Leipzig, Leipzig 1893. — W. His u. E. Romberg, Beiträge zur Herznervation. Verhdl. des neunten Kongresses f. innere Med. 1890; Fortschr. d. Med. Bd. 8, 1890, Nr. 10. — L. Krehl u. E. Romberg, Ueber die Bedeutung des Herzmuskels und der Herzganglien für die Herzthätigkeit des Säugetiers. Arch. exp. P. Bd. 30, 1892, p. 49. Vergl. auch D. m. W. Ver. Beil. zu Nr. 21, 1898 u. 1902, p. 34.

¹⁾ Das Weitere darüber und die Citate sind in dem oben S. 178 erwähnten erschöpfenden Artikel von Langendorff nachzulesen.

²⁾ Kronecker, Die Koordinationscentra für den Herzkammerschlag. D. m. W. 1884, p. 364.

Betreffs der Physiologie der Herzspitze und der Methodik der Versuche verweise ich auf Langendorff¹⁾, Kobert²⁾ und Lucowicz³⁾. Während die nach Bernstein abgeklemmte Spitze bei vorsichtiger Durchströmung an sich nicht pulsiert, thut sie dies unter der Einwirkung muskelreizender Agentien. Aber es pulsiert auch die abgeklemmte unvergiftete Spitze, falls sie nur bei höherem Drucke durchströmt wird; muskelschwächende Gifte heben die Pulsation in beiden Fällen auf.

e) Endlich empfiehlt es sich, am abgenommenen Herzen des Williamsschen Apparates nach eingetretener Vergiftung die **Zerstückelung des Herzens** vorzunehmen und zu prüfen, ob etwa nur die nervenzellenhaltigen Stückchen weiter schlagen. Nach Dogiel hat man dabei folgende Ganglienzellen und -plexus zu unterscheiden: an der Grenze von Sinus und Vorhof den Remakschen Knoten, auf den Vorhöfen und dem Septum der Vorhöfe den K. Ludwigschen Knoten, an der Atrioventrikulargrenze namentlich an den Klappen den Bidderschen Knoten, zwischen den Klappen und zwischen den Muskelbündeln den Dogielschen Knoten. Muskarinartig wirkende Gifte sollen alle schlagenden Herzstückchen zum Stillstand bringen und atropinartig wirkende bei allen den Stillstand sofort beseitigen. — Am Warmblüterherz ist zwar eine eigentliche Zerstückelung nicht möglich, wohl aber kann man den **Krehl-Romberg'schen Versuch** machen, d. h. die Ganglien extirpieren⁴⁾ und sehen, ob dies irgend welchen Einfluss auf die Giftwirkung hat. Das unvergiftete Herz soll auch nach Exstirpation aller Ganglien nach Angabe der genannten Autoren normal weiterschlagen.

FF. Versuche an ganzen, eventuell in bestimmter Weise präparierten kaltblütigen Wirbeltieren.

Die im nachstehenden zu besprechenden **Frosch-Versuche**, bei denen man sich mit Vorteil der „Anatomie des Frosches“ von Ecker-Gaupp-Wiedersheim⁵⁾ bedient, kann man anstellen an *Rana esculenta* (Wasserfrosch), *Rana temporaria* (Feldfrosch), *Rana hungarica* (eine grosse Varietät von *R. esc.*), an *Hyla viridis* (Laubfrosch), *Rana mugiens* (Ochsenfrosch) etc. Die Applikation des Giftes geschieht bei Fröschen am besten in den dorsalen Lymphsack. Die Menge der Substanz soll bei ihnen 1 cem nicht überschreiten. Es muss ausdrücklich bemerkt werden, dass Feldfrosch und Wasserfrosch sich gegen manche Gifte verschieden verhalten. Von **Kröten** sind *Bufo* und *Alytes* gut brauchbar. Weiter kommen **Tritonen**, **Salamander** und **Schildkröten** in Betracht. Versuche an **Fischen** sind prinzipiell von denen an Fröschen verschieden. Setzt man nämlich beide Tierarten in Brunnenwasser, welchem etwas Gift zugesetzt ist, so muss es bei den Fröschen erst durch die dicke Haut hindurch, um zu wirken, während es bei den Fischen an die ausserordentlich zarte und lebenswichtige Schleimhaut der Kiemen direkt herankommt. So erklärt es sich, dass einzelne Substanzen wie z. B. sehr dünne Lösungen von

¹⁾ O. Langendorff, Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1884, Suppl. Mit Kurven. Vergl. auch Inn. Cbl. 1891, Nr. 22, p. 402.

²⁾ R. Kobert, Arch. exp. P. Bd. 20, 1885, p. 92. Mit Tafel.

³⁾ C. v. Lucowicz, Unters. physiol. Inst. zu Halle, Heft 2, 1890.

⁴⁾ Vergl. dazu die anat. Angaben von Schwartz in Moskau, der die Ganglien mittels Thioninfärbung sichtbar machte. D. m. W. 28. Juli 1898.

⁵⁾ Erster Teil von A. Ecker, Braunschweig 1864. Zweiter Teil von R. Wiedersheim 1881. Dritter Teil von R. Wiedersheim 1882. Neubearbeitung aller Teile von E. Gaupp 1896—1902.

Alaun und von Eisensalzen¹⁾ Fische abtöten, während sie auf Frösche überhaupt keine Einwirkung haben. Es giebt immer noch Experimentatoren, welche diese altbekannten Thatsachen von neuem entdecken. Für Saponinsubstanzen²⁾ sind sämtliche Fische ganz ungemein empfindlich. Von Fischen möchte ich zwei wenig bekannte, Helmichthys und Leptocephalus, deshalb hervorheben, weil dieselben vollkommen durchsichtig sind. Der letztgenannte ist noch dadurch pharmakologisch bemerkenswert, dass er, abgesehen vom Amphioxus, der einzige Fisch mit farblosem Blute ist. Der Schlammritzger (*Cobitis fossilis*) und die schon S. 170 erwähnte Schleie (*Tinca vulgaris*) eignen sich der in ihrer Darmmuskulatur reichlich vertretenen quergestreiften Fasern wegen gut zu Versuchen über die Wirkung von Giften auf Darmbewegung. — Die zu berücksichtigenden Symptome bei allen genannten Tierklassen sind recht vielfältige und erfordern daher zu ihrer Besprechung eine ganze Reihe von Kapiteln.

I. Allgemeinerscheinungen.

Hierher gehören namentlich Aeusserungen der Unlust, des Schmerzes, der Unruhe und der Benommenheit. Frösche können vor Schmerz sich höchst auffallend krümmen, sowie sogar einen schreienden Laut von sich geben. Zustände von Hypnose lassen sich nach Injektion mancher Substanzen leichter als an normalen Tieren hervorrufen. Ob das Gefühl des Hungers vermindert ist, kann man an *Rana temporaria* und *esculenta* schlecht wahrnehmen, welche in der Gefangenschaft meist nichts fressen, wohl aber am Laubfrosch, der bekanntlich gern Fliegen frisst. Bei Fischen hat man darauf zu achten, ob das muntere Umherschwimmen und das Schnappen nach hineingeworfener Nahrung aufhört.

II. Erscheinungen von seiten der Sinnesorgane.

Die hierher gehörigen Versuche lassen sich in folgende vier Gruppen zusammenfassen.

1. **Schorgan.** Ob ein Frosch durch ein Gift die Fähigkeit des Sehens eingebüsst hat, ist leicht festzustellen, solange er behend umherhüpft und aus dem Gefäss zu entschlüpfen sucht. Von seiten der Pupillen treten bei Frosch und Kröte nur sehr selten Veränderungen durch Gifte ein. Am bekanntesten ist noch die Erweiterung durch Kokain. Dass Temperaturveränderungen die Weite selbst der exstirpierten Froschiris beeinflussen, haben Luchsinger und seine Schüler³⁾

¹⁾ C. Weigelt, Arch. f. Hyg. Bd. 3, 1885, p. 40; Schm. Jb. Bd. 208, 1885, p. 304.

²⁾ R. Kobert, Ueber Fischgifte und Giftfische. Verhdl. des Rostocker Fischereivereins Jg. 1902; Med. Woche 1902, Nr. 18—21.

³⁾ Franz Kuhe, Ueber den Einfluss von Wärme und Kälte auf irritable Gewebe. Inaug.-Diss. Bern 1884. — Gysi, Beiträge zur Physiologie der Iris. Diss. Bern 1879. — Luchsinger, Mitteilungen der Berner Nat.-Forsch.-Ges. 1880, Abdruck.

bewiesen; ob diese Veränderungen durch Gifte beeinflusst werden, ist nicht bekannt. Mässige Erwärmung müsste nach den genannten Autoren Verengerung, stärkeres Erwärmen Erweiterung verursachen.

2. Das Organ des **Geschmackes** lässt sich bei Fröschen durch pharmakologische Agentien sehr leicht beeinflussen. Man braucht nur Spuren einer unangenehm schmeckenden oder irritierenden Substanz auf die Zunge zu bringen und kann dann meist sehr bald sehen, wie das Tier das Maul aufsperrt und mit den Vorderpfoten die Zunge gleichsam abwischt. Auch Würgen ist ein leicht wahrnehmbares Symptom.

3. Das Organ des **Gleichgewichts** hat namentlich Fr. Goltz¹⁾ bei Fröschen sehr genau studiert. Man prüft es, indem man den Frosch auf eine schiefe Ebene setzt oder auf einem Buchrücken balancieren lässt. Gehirn lähmende Gifte stören es sehr bald. Betreffs des Einflusses der Abtragung der einzelnen Hirnteile muss auf Goltz verwiesen werden.

4. Das Organ der **Sexualität** hat ebenfalls namentlich Goltz²⁾ an männlichen Fröschen zu untersuchen gelehrt. Ein von dem Centrum desselben ausgehender Reiz bedingt bekanntlich zur Zeit der Geschlechtsthätigkeit bei diesen Tieren das Aufsuchen, das Erkennen und das Umfassen des Weibchens, selbst wenn es nur z. B. aus einem Hinterteil besteht; er bedingt ferner einen dauernden Krampf der Vorderbeine, welcher zum Festhocken auf dem Rücken des Weibchens nötig ist. Fortnahme des Grosshirns steigert die Umfassungsbegierde. Das eigentliche Haftorgan ist die nur beim Männchen entwickelte Daumenwarze. Gifte, welche das Gehirn und Rückenmark lähmen, heben auch die geschlechtliche Erregtheit meist bald auf.

III. Erscheinungen von seiten des Verdauungstraktus.

Zum mindesten beachte man die nachstehenden Punkte.

1. **Mund.** Ausser dem schon erwähnten Würgen und Abstreichen der Zunge gehört hierher namentlich Erbrechen, welches beim Frosch mit Vorstülpung des Oesophagus, ja des Magens in die Mundhöhle und sehr lauten Brechgeräuschen verbunden sein kann. Aus dem Fehlen dieser Symptome darf man jedoch keineswegs schliessen, dass die betreffende Substanz beim Warmblüter ebenfalls kein Erbrechen verursachen werde.

2. **Intestinaltraktus.** Bewegungen irgend erheblicher Art bei eröffneter Bauchhöhle am Magendarmkanal des Frosches zu beobachten, gelingt ohne Kunsthilfe selbst bei manchen Mitteln, welche am Warmblüter stärkste Peristaltik hervorrufen, kaum oder gar nicht. Wohl aber kann man den normalen Magen und Darm des Frosches durch Pfefferextrakt nach W. Spitzer³⁾ sicher zu Bewegungen veranlassen und die Störung derselben durch Gifte (z. B. Opium) studieren. Weiter kann man untersuchen, ob durch ein Gift die perlschnurartigen Kontraktionen des Oesophagus, welche nach Ausbohren des Rückenmarks eintreten und zuerst von Goltz beschrieben sind, beeinflusst oder etwa gar ganz aufgehoben werden. Ueber den Einfluss des Curarins auf die Fortbewegung des Darminhaltes beim Frosch sei auf G. Swirski⁴⁾ verwiesen.

3. **Anus.** Am uneröffneten Frosche sieht man nach darmreizenden Mitteln gelegentlich Prolapsus ani, d. h. Vorstülpung der Kloakenschleimhaut bei Lebzeiten eintreten. Diarrhöe kann man meist nicht beobachten.

4. **Sektionsbefund.** Von anatomischen auffallenden Veränderungen, welche am Darmtraktus durch Gifte hervorgerufen werden, sind namentlich Hyperämie und Blutaustritte an der Uebergangsstelle der Rachenschleimhaut zum Oesophagus zu merken, welche im Magen und im Darm z. B. durch Subkutaninjektion

¹⁾ Beiträge zur Lehre von den Funktionen der Nervencentren des Frosches. Berlin 1869, p. 52.

²⁾ Ibid. p. 20.

³⁾ Ueber die Darmwirkung des Opiums und Morphiums. Inaug.-Diss. Berlin 1891. — Virch. Arch. Bd. 123, 1891.

⁴⁾ Pflügers Arch. Bd. 85, 1901, p. 226.

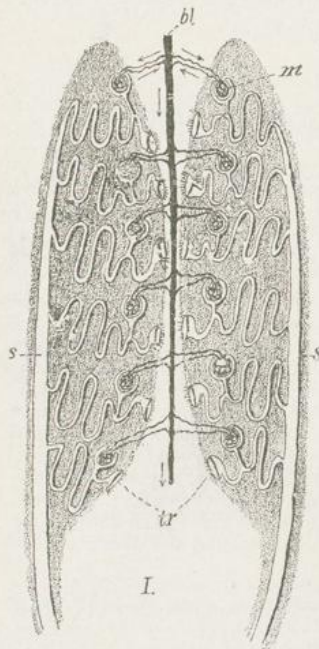
entzündungserregender Stoffe hervorgerufen werden können. Mikroskopisch zeigen die Mund- und Rachenschleimhaut, die Magen- und Darmschleimhaut, das Herz, die Muskeln, die Leber und die Nieren gelegentlich degenerative Veränderungen. Falls Eisen, Quecksilber-, Blei- oder Wismutsalze subkutan eingespritzt waren, hängt man den gesamten, im Zusammenhange herausgenommenen und geöffneten Magendarmkanal in verdünntes Schwefelammon und sieht dann die der Ausscheidung dienenden Stellen schwarz werden. Der normale Darm zeigt dabei nur am Pylorus einen schwarzen Ring (Schwefeleisenbildung).

IV. Erscheinungen von seiten der Harnorgane.

Man hat sowohl den Harn als die Harnorgane zu beachten.

1. Harn. Es gelingt nicht selten, Frösche dadurch zur Entleerung ihres Harnes (im Strahl) zu veranlassen, dass man sie in die Hand nimmt und das Abdomen komprimiert. Dadurch ist man in den Stand gesetzt, Versuche über den Uebergang von Substanzen in den Harn, über Entstehen von Albuminurie, Glykosurie etc.

Fig. 61.



Schematische Darstellung der Niere des Frosches und Haifisches.

anzustellen. Nach L. Jacobson und nach M. Nussbaum¹⁾ haben die Glomeruli der Froschniere eine andere Gefäßversorgung als die gewundenen Harnkanälchen. Erstere werden von der Nierenarterie, letztere von der sogen. Nierenpfortader mit Blut versorgt. Es gelingt nun, die Gefäße der Nierenarterie durch eine relativ einfache, von Nussbaum genau beschriebene Operation abzubinden. Dadurch wird man in den Stand gesetzt, die Frage zu entscheiden, ob eine Substanz durch die Glomeruli oder durch die gewundenen Kanälchen zur Ausscheidung kommt. Die Ausscheidung durch die Glomeruli muss nämlich durch die Unterbindung der Glomerulusgefäße zum Wegfall kommen, die Ausscheidung durch die gewundenen Kanälchen aber nicht. Fig. 61, welche ich von Kennel entlehne, soll dem der anatomischen Verhältnisse der Niere der niederen Wirbeltiere unkundigen Mediziner die zu unterbindenden, zur Nierenarterie gehörigen Blutgefäße (bl) im Bild zeigen; m ist einer der Glomeruli; tr sind Flimmertrichter, d. h. bei niederen Tieren offene Kommunikationen der Harnwege mit der Bauchhöhle, die aber bei den Wirbeltieren meist obliterieren; s ist die Sammelröhre für den Harn. — Dass man auch an Fischen Harn gewinnen kann, erscheint auf den ersten Blick kaum glaublich; nichtsdestoweniger hat Dvd. Rywosch²⁾ selbst recht reichliche Mengen desselben z. B. an Karpfen mittels Dauerkatheters gewonnen und somit die Möglichkeit gegeben, auch die Veränderungen, welche Gifte bei Fischen in Bezug auf Harnsekretion hervorrufen, zu studieren.

2. Harnorgane. Man härtet und schneidet die Nieren der am Gift gestorbenen Frösche und Fische. Man findet ganz entsprechend den Verhältnissen an

¹⁾ Pflügers Arch. Bd. 16, 1878, p. 139; Bd. 17, 1878, p. 582; Arch. f. mikrosk. Anatomie Bd. 27, 1886, mit 4 Tafeln.

²⁾ Wiener med. W. 1893, Nr. 47—48.

Warmblütern auch hier z. B. bei Cyclamin, chromsauren Salzen, Pyrogallol etc. schwere Veränderungen der gewundenen Kanälchen, aber nur selten solche der Glomeruli. Die Lumina der gewundenen Kanälchen sind dann oft von Cylindern erfüllt. — Veränderungen der Harnblase durch Gifte habe ich niemals mit Sicherheit nachweisen können. Wo solche vorhanden waren, waren sie meist durch Parasiten bedingt.

V. Erscheinungen von seiten der Haut.

Die Haut der Amphibien ist ein sehr wichtiges Organ, bei dem man mehrere Funktionen unterscheiden muss.

1. Die **Chromatophorenthätigkeit**. 1893 hat Dutartre auf der französischen Naturforscherversammlung zu Besançon Beobachtungen über die Einwirkung physikalischer Agentien auf die unter der Froshhaut liegenden und deren wechselnde Färbung bedingenden mit schwarzem Farbstoff gefüllten Säcke, die Chromatophoren berichtet. Weisses Licht bringt sie zur Kontraktion und macht dadurch die Haut blass. Ebenso wirkt Elektrizität, Dunkelheit wirkt umgekehrt. Das Centralnervensystem wird bei Belichtung durch den Opticus erregt und wirkt nun als Reflexcentrum für die Chromatophoren. Blendung hebt diesen Reflex, wie Pouchet schon längst für Fische nachgewiesen hat, auf. Die nervöse Bahn vom Centralnervensystem geht durch den Sympathicus, dessen Ganglien als sekundäre Centren dienen. Endlich sind — und damit kommen wir zu einem dritten Centrum — diejenigen Chromatophoren, welche in Verbindung mit den Hautgeweben die wechselnden grauen, bräunlichen, grünen und grünblauen Färbungen der Frösche bedingen, auch direkt durch Licht und Wärmestrahlen erregbar. Die Zusammenziehung und Erweiterung der Chromatophoren erfolgt im letzteren Falle jedoch weniger schnell, wie Dutartre an Fröschen beobachtete, welche er blendet und ihres Centralnervensystems beraubt hatte. Es giebt aber auch bei Wirbellosen analoge Apparate. Phisalix hat z. B. die Chromatophoren der Cephalopoden genauer studiert. Er konnte zeigen, dass die Bewegung oder Ausbreitung ihrer Farbenflecke von der Thätigkeit strahlenförmiger glatter Muskelfasern abhängt, welche dem Aequator der Farbsäckchen eingefügt sind. Noch bei den vor längerer Zeit getödeten Tieren, deren Nervensystem völlig ausser Thätigkeit war, und selbst an herausgeschnittenen Hautstückchen liess sich bis zur beginnenden Fäulnis die direkte Erregbarkeit der Chromatophoren verfolgen. Curare war ohne Wirkung darauf. Man prüft am Chromatophorenapparat zunächst der Frösche, dann auch anderer Tiere, ob das zu prüfende pharmakologische Agens darauf überhaupt von Einfluss ist oder nicht. Ist ein solcher Einfluss vorhanden, so ist der Angriffspunkt des Agens genauer festzustellen. Von Fröschen eignet sich der Laubfrosch, von Fischen der Schlammplatzger zu Chromatophorenversuchen am besten. Ob die von v. Gräber¹⁾ gefundene Thatsache, dass geblendete Molche noch das Licht fliehen, mit den Chromatophoren zusammenhängt, ist mir nicht bekannt.

2. **Schleimsekretion**. Man kann direkt mit dem unbewaffneten Auge beobachten, ob diese Absonderung durch das zu prüfende Agens beeinflusst wird, und zwar kann man das Agens dazu entweder subkutan einspritzen oder lokal aufpinseln. Betreffs des feineren Mechanismus der Schleimsekretion sei auf Ranvier²⁾ und in Bezug auf die lokale Beeinflussung auf E. Schütz³⁾ verwiesen. Dass an Hautgebilden selbst noch nach Aufhebung des Kreislaufes eine Sekretion möglich ist, zeigen die Versuche von O. Drasch⁴⁾ an der Nickhaut der

¹⁾ Fundamentalversuche über Helligkeits- und Farbenempfindung ungebundener und geblendeter Regenwürmer und Tritonen. Wiener akad. Sitz.-Ber. Bd. 87, 1883, erste Abt., p. 201.

²⁾ Union médicale 1894 Nr. 17, Jan. Cbl. 1894, p. 524.

³⁾ Ueber örtlich sekretionshemmende und sekretionsbefördernde Wirkung. Arch. exp. P. Bd. 27, 1890, p. 202. (Unter F. Hofmeister.)

⁴⁾ Beobachtungen an lebenden Drüsen. Arch. Anat. u. Phys. 1889, p. 103. Mit zahlreichen Abbildungen.

Frösche. Draschs Ergebnisse wurden 1892 von Levy für die Schweissdrüsen bestätigt. Der abgesonderte Hautschleim der Frösche neigt nach Vergiftung mit einigen sekretionsvermehrenden Agentien in hohem Grade zur Schaumbildung, so dass man nach einiger Zeit die Frösche in einem Schaumberge versteckt antrifft.

3. **Giftsekretion** ist nur bei Tieren wie Kröten, Tritonen, Salamandern und Neunaugen zu studieren möglich. Die Giftsekretion ersetzt keineswegs gänzlich die Schleimsekretion, sondern ist neben ihr vorhanden und gehorcht anderen Gesetzen. Bei den Versuchen beachte man die Angaben von N. Jordan¹⁾, Kobert²⁾ und O. Seek³⁾. Einige der mikroskopischen Bilder des letzteren werden uns im speziellen Teile dieses Buches noch begegnen.

4. **Ausscheidung des eingespritzten Agens durch die Haut** ist bei Amphibien nichts seltenes, ist aber noch wenig studiert. Die Ausscheidung kann in gelöster Form geschehen und dürfte dann wohl durch die Schleimdrüsen zu stande kommen. Sie kann aber auch in ungelöster Form, vielleicht durch Wanderzellen zu stande kommen. Man findet dann das ausgeschiedene Agens, wenn man die grossen Epithelfetzen, welche die Froschhaut normalerweise kontinuierlich abstösst, untersucht. Namentlich ein Teil der Schwermetalle scheint auf diesem Wege den Amphibienkörper zu verlassen.

5. **Resorption des Agens von der Haut aus.** Bepinselt man bei Kaninchen, Hunden oder Menschen die Haut einige Minuten lang z. B. mit Strychninlösung, so findet keine Giftaufnahme statt. Macht man das gleiche Experiment beim Frosch, so tritt tödliche Strychninvergiftung ein. Die Froschhaut funktioniert also bis zum gewissen Grade in der Weise unserer Schleimhäute. Man hat unter allen Umständen wenigstens festzustellen, ob das Agens von der Haut aus resorbierbar ist oder nicht. Die löslichen Alkaloide sind fast alle auf diesem Wege resorbierbar; für Kolloide fehlt es an Versuchen.

6. **Hautsensibilität.** Diese ist für mechanische, thermische und chemische Reize zu prüfen. Ein lokal anästhesierendes Agens muss beim Einpinseln einer Hinterpfote die Sensibilität derselben auffallend herabsetzen. Um eine Resorption der Substanz dabei zu vermeiden, kann man sogar den Blutkreislauf vorher durch Abbinden des Herzens aufheben. Da wir die Sensibilität direkt nicht zu messen im stande sind, so müssen wir es indirekt thun durch Prüfung der gleich zu besprechenden Reflexe. Wir kommen daher dabei auf die Hautsensibilität zurück.

VI. Erscheinungen von seiten der Reflexe.

Die Reflexverhältnisse des Frosches sind von den Physiologen sehr genau erforscht. Ich kann hier auf die Einzelheiten der Versuche nicht eingehen, sondern verweise auf die Arbeiten von J. Setschenow⁴⁾, Setschenow und B. Paschutin⁵⁾, Fr. Goltz⁶⁾, Nothnagel⁷⁾ und

¹⁾ Zur Kenntnis der pharmak. Gruppe des Muskarins. Arch. exp. P. Bd. 8, 1878, p. 29.

²⁾ Ueber Giftabsonderung der Kröten. Sitz.-Ber. der Dorpater Naturforscher-Gesellsch. Bd. 9, 1889, Heft 1.

³⁾ Ueber die Hautdrüsen einiger Amphibien. Inaug.-Dissert. Dorpat 1891. Mit einer Tafel.

⁴⁾ Physiologische Studien über die Hemmungsmechanismen für die Reflexthätigkeit des Rückenmarkes im Gehirne des Frosches. Berlin 1863.

⁵⁾ Neue Versuche am Hirn und Rückenmark des Frosches. Berlin 1865.

⁶⁾ Beiträge zur Lehre von den Funktionen der Nervencentren des Frosches. Berlin 1869, p. 39. Kapitel III: Zur Lehre von der Hemmung der Reflexerscheinungen.

⁷⁾ Bewegungshemmende Mechanismen im Rückenmark des Frosches. Med. Cbl. 1869, Nr. 14.

Max E. G. Schrader¹⁾. Betreffs der allgemeinen Gesetze über Reflexe überhaupt verweise ich auf Funke-Grünhagen²⁾ und auf Gad³⁾.

1. **Versuche am Reflexfrosch und am Reflexpräparat.** Da das Gehirn während des Lebens auch beim Frosch in steter Thätigkeit ist und da demgemäß von ihm aus beständige Erregungen hinabströmen zum Rückenmarke, wird es verständlich, dass das Gehirn die Reflexthätigkeit des Rückenmarks stört oder schwächt. Nach der Köpfung hört erwiesenermassen dieser störende Einfluss des Gehirns auf und die Reflexerregbarkeit der Rückenmarkscentren erscheint erhöht. Ob wir an die reflexhemmenden Centra Setschenows im Gehirn glauben, oder ob wir sie mit Herzen, Nothnagel, Goltz und Freusberg⁴⁾ verwerfen, jedenfalls werden wir zu guten Reflexversuchen unter der Einwirkung von Giften das Gehirn des Frosches ausschalten. Man pflegt dies jetzt nicht mehr in der rohen Weise des Köpfens vorzunehmen, sondern indem man die beiden hinteren Trommelfellwinkel durch einen Laubsägeschnitt verbindet, welcher so tief gehen muss, dass er das Gehirn, aber nicht die Schädelbasis durchtrennt. Er kann ferner subkutan geführt werden, so dass keine Blutung nach aussen entsteht. Die so operierten Tiere erholen sich bald vom Shock, so dass man sie nach 24 Stunden sehr gut zu Reflexversuchen verwenden kann. Sollten einige derselben noch Spontanbewegungen zeigen, so wiederholt man den Schnitt etwas weiter hinten. So erzielt man Tiere, welche in normaler Hockstellung wie gewöhnliche Frösche dasitzen, aber von sich aus, ohne dass sie gereizt werden, nicht die geringste Bewegung machen. Ihre sonstigen Körperverhältnisse (Zirkulation etc.) sind durchaus normale. Man nennt so vorbereitete Tiere „Reflexfrösche“. Sie sind noch im stande koordinierte sehr komplizierte Bewegungen, wie Sprünge, Abwehr- und Wischbewegungen auf Reize hin auszuführen, so dass man geradezu von einer Art Rückenmarksseele bei ihnen geredet hat. Viel leichter zu überschauen und viel einfacher sind die Verhältnisse bei dem sogen. „Reflexpräparat“. Man versteht darunter ein Stück Reflexfrosch, welches nur noch aus dem Rückenmark und den hinteren Extremitäten besteht, ja es braucht sogar das obere Drittel des Rückenmarkes nicht einmal erhalten zu sein. Reizung des Rückenmarkes im Gebiete der obersten vier Wirbel (z. B. durch lokalisiertes Aufbringen von Strychnin) begünstigt das Zustandekommen von Beugebewegungen, Reizung des tiefer gelegenen Rückenmarkes das Zustandekommen von Streckbewegungen. Meist untersucht man gerade auf diese. Für das Reflexpräparat sind sehr kurzdauernde Reize, auch wenn sie heftig sind, unternormal, d. h. ohne Erfolg, während länger dauernde, auch wenn sie viel schwächer sind, Zuckungen auslösen. Am Reflexfrosch bzw. am Reflexpräparat stellt man nun folgende methodische Versuche an.

a) Man hängt den Reflexfrosch mittels eines unter den Vorderbeinen weg nach dem Rücken führenden Bandes an einem Stativ auf, so dass die Hinterextremitäten frei herabhängen. Taucht man eine derselben oder beide vorsichtig in Brunnenwasser von 10–15° C, so soll keine Bewegung eintreten. Taucht man jedoch in sehr verdünnte Salz- oder Schwefelsäure, so soll bei jedem Versuch nach ungefähr gleichlanger Zeit eine Bewegung erfolgen, welche den benetzten Teil der Extremität der Säure entzieht. Meist erfolgt dann auch sofort eine Abwischbewegung. Wenn man das Bein gut abspült und abtupft, kann man den Versuch alle 2–5 Minuten mit demselben Erfolg wiederholen. Hat man nun auf diese Weise festgestellt, nach wie viel Sekunden oder Metronomschlägen das Herausziehen beiderseits erfolgt, so vergifte man das Tier und prüft nun die Reaktionszeit von neuem. Man nennt diese Anordnung den Türck-Setschenowschen Versuch⁵⁾. Derselbe wurde neuerdings namentlich von Alms⁶⁾ studiert

¹⁾ Ueber das Hemmungscentrum des Froschherzens und sein Verhalten in Hypnose und Shock. Inaug.-Dissert. Strassburg 1886 (mit sorgfältigen Litteraturangaben). Siehe auch Pfügers Arch. Bd. 41, 1887, p. 75 (Froschhirn).

²⁾ Lehrbuch der Physiol. Bd. 3, p. 57.

³⁾ Eulenburgs Realenc. Dritte Aufl. Bd. 20, p. 268.

⁴⁾ Pfügers Arch. Bd. 10, 1875, p. 190.

⁵⁾ Türck hat ihn 1850 angegeben und Setschenow hat ihn 1862 zuerst zu pharmakologischen Zwecken verwendet. Vgl. L. Türck, Ergebnisse physiologischer Untersuchungen über die einzelnen Stränge des Rückenmarkes. Wien 1851. — Derselbe, Beobachtungen über das Leitungsvermögen des menschlichen Rückenmarkes. Wien 1855.

⁶⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1886, Suppl. p. 293. Vergl. *ibid.* Jg. 1886, p. 416.

und dahin verbessert, dass die Zirkulation ausgeschaltet wird. Falls man nicht am Reflexfrosch, sondern am Reflexpräparat arbeitet, so schneidet man einfach das Herz weg. Der Erfolg der Vergiftung kann nun ein verschiedener sein.

aa) Wenn in der Reaktionszeit keine Aenderung eintritt, gleichgültig ob das Gift in den Rückenlymphsack oder unter die Haut eines Unterschenkels eingespritzt oder auf die Haut einer Pfote gepinselt worden ist, so hat das Gift auf die Reflexe keinen Einfluss.

bb) Wenn bei Einführung in den Rückenlymphsack das Mittel die Reaktionszeit erheblich an beiden Extremitäten verkürzt, so hat das Mittel auf die reflexvermittelnden Centren des Rückenmarkes einen die Erregbarkeit erhöhenden Einfluss. Hierher gehört z. B. Strychnin schon bei Anwendung ganz ausserordentlich kleiner Dosen. Bei etwas grösseren Dosen macht es Tetanus und Opisthotonus und schliesslich Leichenstarre in Opisthotonusstellung.

cc) Wenn bei Einführung in den Rückenlymphsack das Mittel die Reaktionszeit unendlich verlängert, d. h. das Herausziehen ganz aufhebt, so kann zweierlei schuld sein. Erstens: Die Nerven oder Muskeln können abgestorben sein. Zweitens: Falls die motorischen Nerven noch elektrisch normal erregbar sind (siehe unten), so handelt es sich um Lähmung der Reflexcentren im Rückenmark. Drittens: Falls die Muskeln noch normal erregbar, die motorischen Nerven aber nicht mehr elektrisch erregbar sind, so handelt es sich um kurareartige Lähmung der motorischen Nervenenden. Die sichere Entscheidung darüber bringt der unten zu besprechende Claude-Bernardsche Versuch.

dd) Wenn bei Einführung in den Rückenlymphsack keine deutliche Wirkung eintritt, bei Einspritzung unter die Haut eines Unterschenkels jedoch dieser nach 30—60 Minuten nicht mehr aus der Säure gezogen wird, während der andere noch normal reagiert, so handelt es sich um sogen. Sapotoxinwirkung, d. h. um Abtödtung der Nervenfasern im Bereiche der Einspritzung (erst der sensibeln, dann auch der motorischen). Die Muskelfasern können gleichzeitig mit absterben. Aeusserliches Aufpinseln auf die Haut einer Pfote erhöht dann die Erregbarkeit eher, als dass es sie herabsetzt.

ee) Wenn bei Einführung in den Rückenlymphsack keine deutliche Wirkung eintritt, bei Einpinseln der Haut einer Pfote die Erregbarkeit derselben aber herabgesetzt wird, dass das Herausziehen aus der Säure erst sehr spät oder gar nicht geschieht, so handelt es sich um sogen. Kokainwirkung, d. h. um Lähmung der Enden der sensibeln Nerven im Bereiche der Einpinselung. Spült man jetzt die Pfote sorgfältig mit Wasser ab, so ist die Erregbarkeit nach einer halben Stunde wieder ziemlich normal, während die Sapotoxinlähmung nach dieser Zeit eher noch stärker geworden ist als vorher.

ff) Wenn bei Einführung unter die Haut eines Unterschenkels die Pfote überhaupt nicht mehr still gehalten wird, und wenn bei Einpinselung einer Pfote sofort mit der andern Abwisch- und Abwehrbewegungen gemacht werden, so handelt es sich um ein Mittel, welches lokal reizend wirkt, d. h. die Enden der sensibeln Nerven erregt. Falls es wirklich gelingt, den Eintauchversuch zu machen, so erscheint die Reflexzeit meist verkürzt.

b) Man hängt den Reflexfrosch nicht in Säure, sondern legt ihn in natürlicher Hockstellung oder etwas ausgestreckt auf einen Teller und prüft, bei verschieden starken mechanischen, thermischen und elektrischen Reizen der einen Pfote vor und nach der subkutanen Vergiftung, ob dieselbe zurückgezogen, und ob die andere zur Abwehr- und Wischbewegung benutzt wird. Erfolgt die Bewegung der gesunden Pfote langsamer als vor der Vergiftung oder gar nicht mehr, so redet man von verminderter, bezw. von aufgehobener sogen. Querleitung. Meist erträgt der Frosch dann auch, dass man die Hinterbeine streckt, während ein unvergifteter Reflexfrosch die ganz gestreckte Lage nicht beibehält. Umgekehrt giebt es auch Gifte, welche die Querleitung begünstigen. Es ist merkwürdig, dass keineswegs die Reflexe, welche infolge eines Giftes für mechanische Reizung erhöht sind, es auch bei thermischer, elektrischer und chemischer Reizung zu sein brauchen, obgleich dies meist der Fall ist. Man vergleiche die Kontroverse darüber betreffs der Strychninwirkung zwischen Meihuizen¹⁾ und A. Frensberg²⁾.

¹⁾ Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes. Pflügers Arch. Bd. 7, 1873, p. 201.

²⁾ Ueber die Wirkung des Strychnins und über die reflektorische Erregung der Nervencentra. Arch. exp. P. Bd. 3, 1875, p. 368.

c) Man legt den vergifteten Reflexfrosch auf den Rücken. Falls er sich nicht sofort umdreht, sondern trotz mehrfacher Berührung die Rückenlage beibehält, so handelt es sich, falls Kurarewirkung ausgeschlossen ist, um ein narkotisierendes oder ein das Rückenmark lähmendes Gift.

d) Man lässt den vergifteten Reflexfrosch in ein tiefes mit Wasser gefülltes Becken fallen. Falls er keine Schwimmbewegungen macht, gilt dasselbe wie bei c.

2. **Der Hypnoseversuch.** Man weiss durch Czermak, Heubel und Danilewsky, dass durch Reflexhemmungen beim Frosch schon, wenn er unvergiftet und unverletzt ist, leicht ein hypnotischer Zustand herbeigeführt werden kann, wenn man ihn mit sanfter Gewalt in eine unnatürliche Lage bringt. Man hat nun zu untersuchen, ob das Zustandekommen solch hypnotischer Zustände durch ein Gift begünstigt wird oder nicht. Die Litteratur über hypnotische Versuche am Frosch findet sich bei Schrader¹⁾ besprochen.

3. **Der Goltzsche Klopfversuch²⁾.** Bekanntlich steht das freigelegte Herz eines auf den Rücken gebundenen Frosches still, wenn man mit einem Holzhämmerchen dem Tier einige Zeit in schnellem Tempo auf den Leib klopft. Dieser sogen. Goltzsche Klopfversuch wurde schon vor Jahrzehnten von Schmiedeberg in der Weise modifiziert, dass man einfach den Bauch, namentlich des graviden Frosches, mit der Hand komprimiert. Sabbatini³⁾ hat 1892 diese Schmiedebergsche Modifikation von neuem erfunden. Hier interessiert uns nur, dass tatsächlich das Herz stillsteht und zwar nicht durch Lähmung, sondern durch Reizung. Der Stillstand beruht auf einem Reflex, welcher von den sensibeln Enden der Peritonealnerven ausgeht und durch das von Schrader gefundene Centrum auf den Vagus übertragen wird und so zum Herzen gelangt. Die für das Zustandekommen des Versuches notwendige Gehirn- und Rückenmarksstrecke wird nach Schrader begrenzt nach oben durch den Querschnitt, welcher vor den Vaguswurzeln durch die Medulla oblongata gelegt wird, und nach unten durch einen gleichen, welcher die Ursprungsstellen des vierten Rückenmarksnerven durchtrennt. Man hat nun zu untersuchen, welche Gifte das Zustandekommen des Reflexes stören, und wird im allgemeinen dieselben dabei herausfinden, welche wir weiter unten als Lähmer des Vagus kennen lernen werden. Länger dauernd begünstigt wird der Reflex nur durch sehr kleine Dosen von Muskarin.

Einige der im vorstehenden Kapitel besprochenen Versuche lassen sich sehr gut auch an anderen Amphibien und Reptilien ausführen. So kann man sich nach Redi⁴⁾ durch Enthauptung Reflexschildkröten herstellen, welche monatelang am Leben bleiben.

VII. Erscheinungen von seiten der Zirkulationsorgane.

Wir haben hier das Bluthertz, die Lymphherzen, die Blutgefässe und das Blut zu berücksichtigen.

1. Die Wirkung von Giften auf das Herz ist zwar schon mit Hilfe der S. 177 besprochenen Williamsschen Versuche einigermaßen festgestellt worden, muss jetzt aber am ganzen Frosch, dessen Herz man durch einen Hautschnitt und Entfernung des Sternums freigelegt hat, von neuem geprüft werden. Man kann auch beim Williamsschen Versuche das Herz im Frosch darin lassen, wie dies z. B. Cushman⁵⁾ gethan hat. Spritzt man einem Frosche Gift subkutan ein, so sind, falls die Dosis eben wirksam ist, drei Fälle möglich: entweder schlägt das Herz ruhig weiter, während das Nerv-Muskelsystem schwere Erscheinungen zeigt; oder das Nerv-Muskelsystem bleibt zunächst scheinbar oder wirklich ganz unverändert, während das Herz auffällige Vergiftungserscheinungen zeigt; oder endlich Herz und Nerv-Muskelsystem erkranken gleichzeitig. Der zweite Fall gilt für die typi-

¹⁾ Siehe das Citat auf S. 191.

²⁾ Vagus und Herz. Virchows Arch. Bd. 26, 1863.

³⁾ Schm. Jb. Bd. 238, p. 88.

⁴⁾ De animalculis vivis (Amstelodami 1708), p. 208.

⁵⁾ Arch. exp. P. Bd. 31, 1893, p. 432.

schen Herzgifte. Was die Erscheinungen von seiten des Herzens im einzelnen anlangt, so ist auch hier, ganz wie wir S. 183 besprochen haben, Eintreten von dauerndem diastolischem und systolischem Herzstillstand zu unterscheiden.

a) Tritt nach vorhergegangener Herzperistaltik ausgesprochener **systolischer Herzstillstand** ein, während der Frosch noch im Zimmer einige Zeit lang umherzuhüpfen im stande ist, so handelt es sich um sogen. Digitalinwirkung. Man wiederholt dann den Versuch an einer Weinbergsschnecke, deren freigelegtes Herz durch die Gifte dieser Gruppe ebenfalls in Systole zum Stillstand kommt. Weiter muss dann schon vorher der Durchströmungsversuch beliebiger Organe enorme Kontraktion der Gefäße unter Einwirkung des Giftes ergeben haben.

b) Tritt **Herzstillstand in Diastole** ein, so kann es sich ganz wie bei den Williamsschen Versuchen um Reizungs- und um Lähmungsdiastole handeln.

aa) Bei **Reizungsdiastole** haben wir eine centrale und eine periphere zu unterscheiden und von letzterer wieder zwei Unterarten. In allen drei Fällen genügt meist schon eine leichte mechanische Reizung, um eine Kontraktion hervorzurufen. Lokale Applikation von Mitteln, welche die Muskelsubstanz reizen, kann in allen drei Fällen länger anhaltendes, wenn auch meist unvollkommenes Schlagen veranlassen. Applikation von Atropin subkutan oder lokal beseitigt in allen drei Fällen den Reizungsstillstand völlig und zwar für immer. Der Versuch kann an beliebigen Fischen mit genau demselben Ergebnis wiederholt werden; nur am Neunauge gelingt er nicht. Wir besprechen nun die drei Formen der Reizungsdiastole einzeln. Erstens: Centraler Reizungsstillstand, welcher auf einer Reizung des Vaguscentrums beruht, kommt pharmakologisch nur beim Goltz'schen Klopfversuch in Betracht; Durchschneidung des Vagusstammes am Halse beseitigt ihn sofort. Zweitens: Ungemein viel wichtiger ist der von Schmiedeberg entdeckte langdauernde periphere Reizungsstillstand durch Muskarin und die ihm ähnlichen Gifte. Mit einem durch Reizungsstillstand still gestellten Herzen kann der Frosch bei der echten Muskarinvergiftung noch recht gut im Zimmer umherhüpfen, während einige andere Stoffe der Muskarinvergiftung gleichzeitig das Tier unbeweglich machen durch Kurarewirkung. Bei der Digitalinwirkung kommt der Ventrikel eher zum Stillstand als die Vorhöfe, bei der Muskarinwirkung die Vorhöfe eher als die Kammer. Drittens: Eine kurz dauernde Reizungs-Diastole mit darauf folgendem dauerndem Weiterschlagen in normaler oder sogar etwas frequenterer Schlagfolge kommt bei den Giften der Pilokarpingruppe vor. Es handelt sich bei ihnen der Schmiedeberg'schen Auffassung nach um eine vorübergehende Reizung der Vagusendigungen im Herzen, die aber sehr bald in Lähmung umschlägt. Durchschneidung des Vagusstammes ändert an den Erscheinungen nichts. Elektrische Reizung des Herzens des Vagus bringt nach eingetretener Lähmung keinen Herzstillstand in Reizungsdiastole mehr hervor, wohl aber nachfolgende elektrische Reizung des Venensinus, sowie die damit gleichartig wirkende Muskarinvergiftung, da der Angriffspunkt des Muskarins nicht die eigentlichen anatomischen Endigungen der Vagusfasern sind, sondern da es noch hinter diesen gelegene, früher für Ganglienzellen gehaltene, jetzt aber muskulär aufgefasste Apparate sind, die sich vom Venensinus aus elektrisch gut reizen lassen (Herzhemmungscentrum). Somit müssen wir also zwei Arten des peripheren Reizungsstillstandes am Froschherzen unterscheiden, den Muskarin- und den Pilokarpinstillstand. Genauere Angaben über die verschiedenen Funktionen des Herzvagus, d. h. über die Zergliederung der Wirkungen desselben nach Engelmann werden wir erst bei den Versuchen an Warmblütern besprechen.

bb) Betreffs des **Lähmungsstillstandes in Diastole** verweise ich auf das S. 183 Gesagte, da es eben so wie für den Williamsschen Versuch auch für das Herz des ganzen Frosches gilt, nur dass man letzteres nicht durch Ausspülen mit normalem Blute bei eingetretenerem Stillstand wieder zum Schlagen bringen kann. Manchmal ist die Lähmungsdiastole am Herzen des ganzen Frosches so unvollkommen ausgesprochen, dass man von einer Hemisystole reden kann, die aber mit echter Systole nicht verwechselt werden darf. Auch betreffs des **periodischen Schlagens** und der **Herzperistaltik** gilt das S. 184 Gesagte.

c) **Bluten** des Herzens kommt am Herzen des ganzen Frosches viel weniger deutlich zur Erscheinung als beim Williamsschen Versuche, ja meist fehlt es sogar gänzlich. Vergl. darüber S. 184.

d) Die Versuche mit **Abbindung der Herzspitze** resp. grösserer Teile der Herzkammer kann man am Herzen des ganzen Frosches ebenfalls wiederholen, muss jedoch die Ligatur, nachdem man sie fest angezogen hat, wieder entfernen, da

sonst eine Blutfüllung des unterhalb der Ligatur gelegenen Teiles nicht möglich ist, während man beim Williamsschen Apparate die Kanüle bis zur Spitze vorschoben und somit die Spitze trotz der Ligatur mit Blut versorgen kann.

e) **Verfärbung** des Froschherzens total oder fleckweis, oft ins Bräunliche, mit oder ohne **Verlegung des Lumens**, kommt bei den Giften, welche das Blut zersetzen und verfärben oder agglutinieren, gelegentlich sehr deutlich zum Ausdruck. Bei den Versuchen von Williams haben wir in solchen Fällen (siehe S. 177) den bequemen Ausweg der Speisung des Herzens mit einer blutfreien Nährlösung kennen gelernt. Als Analogon dazu ist hier der **Versuch am sogen. „Salzfrosch“** zu besprechen. Man verstand bisher darunter die möglichst vollständige Entleerung des normalen Froschblutes und den Ersatz desselben durch physiologische Kochsalzlösung. Dass die Entleerung des Blutes keine absolute sein kann, hat Martius¹⁾ mit Recht betont. Nach 24 Stunden enthält die eingespritzte Salzlösung bereits wieder viele rote und zahllose weisse Blutkörperchen. Indem ich betreffs aller weiteren Einzelheiten auf diesen Autor verweise, möchte ich nur betonen, dass man heutzutage natürlich nicht physiologische Kochsalzlösung, sondern die S. 177 erwähnten Gemische verwenden wird. An derartig vorbereiteten Fröschen lässt sich die Wirkung der Blutgifte auf den fast blutfreien Körper genügend untersuchen. Nur diejenigen Gifte, welche vom Blute unter Bildung von Gasblasen zersetzt werden (Wasserstoffsuperoxyd und Diazobenzolsalze), bleiben auch beim Salzfrosch nicht unzersetzt, sondern veranlassen Blasenbildung im Herzen und im Gefässsysteme. Das Herz hat dann eine Zeitlang einen toten Gang, d. h. das Gas (O₂, N₂) komprimiert sich bei der Systole und dehnt sich bei der Diastole wieder aus, ohne vorwärts bewegt zu werden.

2. Die Wirkung der Gifte auf die **Lymphherzen** der Kaltblüter, speziell des Frosches, ist noch wenig untersucht. Nur so viel steht fest, dass auch diese durch manche Gifte zum Stillstand gebracht werden können, wie z. B. durch Kurare; ja selbst der Goltzsche Klopfversuch gelingt an ihnen. Betreffs der Innervation derselben verweise ich auf E. K. Krellwitz²⁾. Ranvier³⁾ hat sogar eine Methode angegeben, die Bewegungen derselben graphisch darzustellen.

3. Die Wirkung der Gifte auf das Kaliber der **Blutgefässe** des Frosches kann man direkt und indirekt prüfen. Indirekt kann man sie studieren, wenn man das ganze Tier vom Bulbus aortarum aus bei eröffnetem Hohlvenensinus mit Nährlösung (vergl. S. 171) durchströmt und in der Zeiteinheit aufgefangene Ausflussmenge bestimmt. Die direkte Untersuchungsmethode des Gefässkalibers erfordert die Benutzung des Mikroskopes. Sie gestattet zugleich die Beobachtung der Blutkörperchen. Die am meisten benutzten und geeignetsten Teile zu derartigen Versuchen sind a) die Schwimmhaut, b) die Zunge und c) das Mesenterium des Frosches, wobei man sich der von R. Thoma⁴⁾ angegebenen, bei Jung in Heidelberg käuflichen Lagerungs- und Berieselungsapparate bedient, um Zerrungen der Organe nach Möglichkeit zu vermeiden. Unsere Fig. 62 zeigt in halber natürlicher Grösse den Lagerungsapparat für die besonders häufig benutzte Froschzunge. Zwischen die Ränder der Glasplatte B und die angrenzenden Metallteile werden Korkstückchen von gleicher Höhe geschoben und auf diesen die nach aussen umgeklappte Zunge mit Nadeln festgesteckt. In die Träger t kommen Berieselungskanülen; durch c c fliesst der Ueberschuss der Berieselungsflüssigkeit ab. In K wird ein Schlauch eingeklemmt, durch welchen verdünntes Gift direkt in die Bauchvene einfließen kann. d) Eine Methode zur Beobachtung des Froschkreislaufs in der Lunge hat Holmgren⁵⁾ angegeben. e) Der Schwanz der Froschlarve kann nach Loos (vergl. S. 167) ebenfalls benutzt werden. Man betrachtet an den genannten Teilen erst die normale Zirkulation des — am besten kurarisierten — Frosches, worauf man das Gift in einem Versuche intravenös, in einem zweiten

¹⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1883, p. 257.

²⁾ Ueber die Innervation der hinteren Lymphherzen bei Rana. Diss. Strassburg 1880. — Abb. siehe bei Wl. Weliki, Ber. d. Petersburger Akad. Bd. 59, 1888, Beilage.

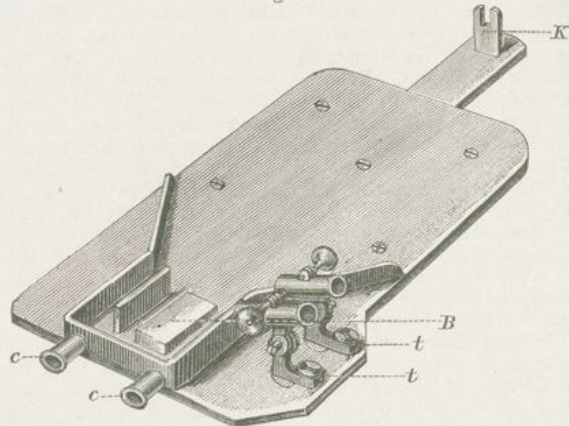
³⁾ Leçons d'anatomie générale. Paris 1880.

⁴⁾ Lehrbuch der allgem. pathologischen Anatomie (Stuttgart 1894, p. 327). Beiträge zur mikrosk. Technik. Virchows Arch. Bd. 65, 1875, p. 36. Mit einer Tafel. Vergl. auch die Froschhalter bei Rollett in Hermanns Handb. d. Phys. Bd. 4. erster Theil, p. 309.

⁵⁾ Methode zur Beobachtung des Kreislaufs in der Froschlunge, Leipzig 1871.

subkutan und in einem dritten lokal appliziert. Endlich macht man Entzündungsversuche nach Cohnheim¹⁾ und studiert den Einfluss des Mittels auf Diapedese und auf die Entzündungsvorgänge, wie dies z. B. Binz und L. Schumacher²⁾ für das Chinin gethan haben. Die Veränderungen können a) die Gefässwandungen, b) deren Inhalt, c) das Gewebe zwischen den Gefässen betreffen und verschiedener Art sein. Ich nenne namentlich Verlangsamung und Beschleunigung der Zirkulation, Kontraktion und Dilatation der Gefässe, Rand-

Fig. 62.



Lagerungsapparat nach Thoma für das Studium der Circulation in der Froschzunge.

stellung der Leukocyten, Haften derselben, Durchwanderung, Auftreten von abnorm viel oder abnorm wenig Lymphocyten und Leukocyten, von Spindelzellen, Zerfallsprodukten der Blutkörperchen, von Thromben, von Verfärbung der Körperchen und des Serums. Ich nenne weiter Ansammlung von weissen und roten Körpern ausserhalb der Gefässe, Trübung des Gesichtsfeldes, Auftreten von Fibrinfäden etc.

4. Die Wirkung der Gifte auf das **Blut** der Frösche sieht man bei den eben besprochenen mikroskopischen Versuchen schon zur Genüge.

VIII. Erscheinungen von seiten des neuromuskulären Systems.

Zum Zweck des Studiums der neuromuskulären Erscheinungen mit und ohne Einwirkung von Giften giebt es eine grosse Zahl von Apparaten, die zum Teil schon S. 168—169 bei Besprechung der Versuche an ausgeschnittenen Muskeln genannt sind. Ich kann hier nur die allernotwendigsten nennen, welche gerade für unsere Versuche hier besonders oft in Betracht kommen. Im übrigen muss ich auf die Lehr- und Handbücher der Physiologie verweisen³⁾.

Ganz unentbehrlich ist der Schlittenapparat von du Bois-Reymond (Fig. 63). Bei demselben wird der Strom einer Kette durch die primäre Spirale (P)

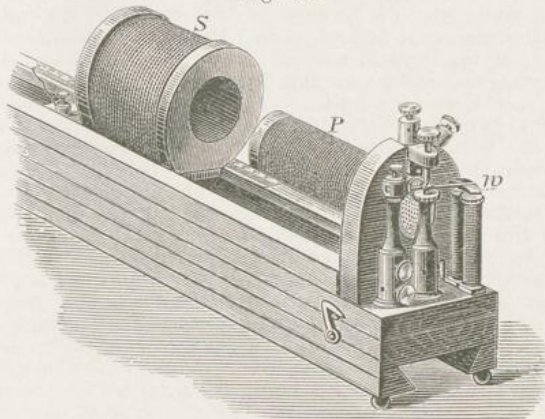
¹⁾ Virchows Arch. Bd. 40, 1867, p. 1. Man vergleiche auch die Angaben bei Rollett l. c. p. 326.

²⁾ Pharmakologische Studien über die Auswanderung farbloser Blutkörperchen bei Fröschen. Arb. d. pharmak. Inst. zu Dorpat, hsgbn. von R. Kobert, 10, 1894, p. 1 (mit ausführlicher Litt.).

³⁾ Ein gut orientierender Artikel findet sich auch in Eulenburg, Realenc., dritte Aufl. Bd. 16, p. 175.

geleitet. Beim Schliessen und Oeffnen desselben entstehen in der sekundären Spirale (S) Induktionsströme, welche durch Elektroden dem Nerven oder Muskel zugeleitet werden. Jeder einzelne Oeffnungs- oder Schliessungsinduktionsschlag ruft eine Zuckung hervor, und zwar der Oeffnungsinduktionsschlag eine stärkere

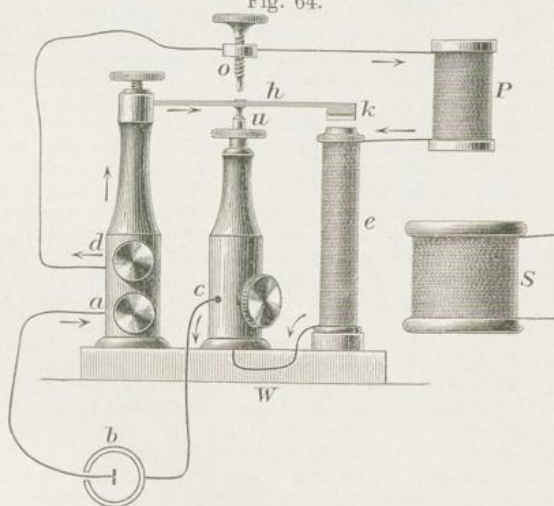
Fig. 63.



Schlitteninduktorium von E. du Bois-Reymond (nach Bernstein)

als der Schliessungsschlag. Lässt man mit Hilfe des Wagnerschen Hammers (Fig. 64) die Induktionsschläge schnell aufeinander folgen, so entsteht Tetanus des Muskels. Um Oeffnungs- und Schliessungsschläge der sekundären Spirale einander

Fig. 64.



Wagnerscher Hammer mit gewöhnlicher und mit Helmholtzscher Einrichtung (nach Bernstein).

an Stärke und Dauer annähernd gleich zu machen, verwendet man die Helmholtzsche Modifikation des Wagnerschen Hammers. Bei dem gewöhnlichen Wagnerschen Hammer geht der Strom der Batterie b zur Säule a und durch diese hindurch in den Hammer h, in die obere Metallspitze o, in die primäre Spirale P, durch die Windungen des kleinen Elektromagneten e zur Säule c

und endlich zur Batterie zurück. Die Leitung d o fehlt und die untere Spitze u ist so weit niedergeschraubt, dass sie mit dem Hammer h nicht in Berührung kommt. Wird die obere Spitze o bis zum Kontakt mit dem Hammer gesenkt, so gerät er in Schwingungen, da der Anker k vom Elektromagneten e angezogen und der Strom bei o unterbrochen wird. Indem der Hammer durch seine Elastizität zurückschwingt, wird der Strom periodisch geschlossen und geöffnet. Bei der Helmholtzschen Einrichtung wird die Leitung d o hergestellt und die Spitze o gehoben, so dass sie den Hammer nicht mehr berührt. Der Strom geht von b nach a, d, o, P, e, c und von da zur Batterie zurück. Der Anker k wird dabei vom Elektromagneten e angezogen. Stellt man nun den Kontakt der Spitze u mit h her, so schwingt der Hammer wieder zurück, da der grösste Teil des Stromes auf dem kurzen Wege von geringem Widerstande, d. h. durch a u c zur Batterie zurückkehrt. Durch die Schwingungen des Hammers wird der Strom in die primäre Spirale periodisch eingeleitet. Mit Hilfe des du Bois-Reymondschen Schlitteninduktoriums kann man nicht nur feststellen, ob ein motorischer Nerv und der dazu gehörige Muskel noch reizbar und tetanisierbar ist, sondern auch, bei welchem Rollenabstand dies gerade noch möglich ist. Somit haben wir im Rollenabstand (bei sich gleichbleibender Stärke des Elementes) ein bequemes Mass für die Erregbarkeit des neuromuskulären Apparates. Die Form der einzelnen Muskelzuckung kann man damit jedoch nicht studieren; dazu bedarf man z. B. des Helmholtzschen Myographion (Fig. 65). Der zu prüfende Muskel pflegt meist aus dem Frosch herausgeschnitten zu werden; jedoch lässt sich der Gastrocnemius auch im Zusammenhange mit dem ganzen Frosche verwenden, wofern man nur das obere Ende des Unterschenkels unbeweglich fixiert, die Achillessehne frei präpariert, von ihrer Insertion ablöst und a in dieselbe fest einbakt. Zu dem in i drehbaren Hebel HH muss der Muskel in genau senkrechter Richtung stehen. Der senkrechte und in e drehbare Arm f des Hebels trägt eine Stahlspitze t, welche die Zuckung auf den mit Russ überzogenen Glaszylinder C aufschreibt. Dieser Cylinder wird durch ein nicht mitgezeichnetes Uhrwerk in sehr schnelle Rotation versetzt. Die schwere Schwungscheibe SS dient dazu, die Rotation gleichförmig zu erhalten. Der Moment, in welchem der mit Hilfe der Wippe w erzeugte elektrische Strom (Induktionsschlag) in den Muskel eintritt, wird durch eine besondere Vorrichtung auf dem Cylinder aufgezeichnet. Die Wippe besteht aus der horizontalen Achse o, an welcher zwei Drähte befestigt sind und durch welche der Strom der primären Spirale geht. Der eine der beiden Drähte taucht in ein Quecksilbernapfchen, wird aber, wenn der Arm von der Nase d umgeworfen wird, aus dem Quecksilber gezogen und giebt dadurch zur Entstehung eines Oeffnungsinduktionsschlages Anlass, der den Muskel trifft. Auf dem berussten Cylinder zeichnet sich sowohl die Länge des Stadiums der latenten Reizung, wie auch die ganze Muskelzuckungskurve auf. Sie zerfällt naturgemäss in einen aufsteigenden und einen absteigenden Schenkel und hat eine gewisse Länge und Höhe. Gifte können nun die Form der Kurve, namentlich die des absteigenden Schenkels, sehr wesentlich verändern und zwar verlängern (Veratrin); sie können aber auch die Hubhöhe und die Arbeitsleistung beeinflussen. Die Prüfung kann sich beim Myographion entweder nur auf je eine Zuckung beziehen, oder auf eine Serie von in stets gleichen Intervallen erfolgenden ganz gleichartigen Reizen. Falls man die einzelnen Zuckungen nur in Gestalt je einer die Höhe der Zuckung angegebenden Linie aufschreiben lässt, kann man viele solche Linien nebeneinander auf eine berusste Trommel schreiben. Die oberen Endpunkte derselben bilden die Ermüdungskurve. Ich habe mit Hilfe des dazu besonders geeigneten K r o n e c k e r - T i e g e l s c h e n Apparates¹⁾ die Ermüdungskurven unter der Einwirkung sehr verschiedenartiger Gifte untersucht, wobei die Muskeln teils ausgeschnitten wurden, teils im Zusammenhang mit dem Froschkörper und namentlich mit den Gefässen blieben. Will man nur die Gesamtarbeit bis zur Ermüdung in Zahlen ausdrückbar messen, so bedient man sich des schon S. 169 erwähnten Rosenthal'schen Froschkarussells²⁾ oder des Fickschen Arbeitssammlers (Fig. 66). Er besteht aus einer Scheibe M. An der horizontalen Achse derselben befindet sich eine Rolle, um welche eine Schnur geschlungen ist. Am Ende der Schnur befindet sich eine Wagschale mit Gewichten. Um dieselbe Achse ist ferner, aber unabhängig von Scheibe und Rolle, ein zweiarziger Hebel RR drehbar. An

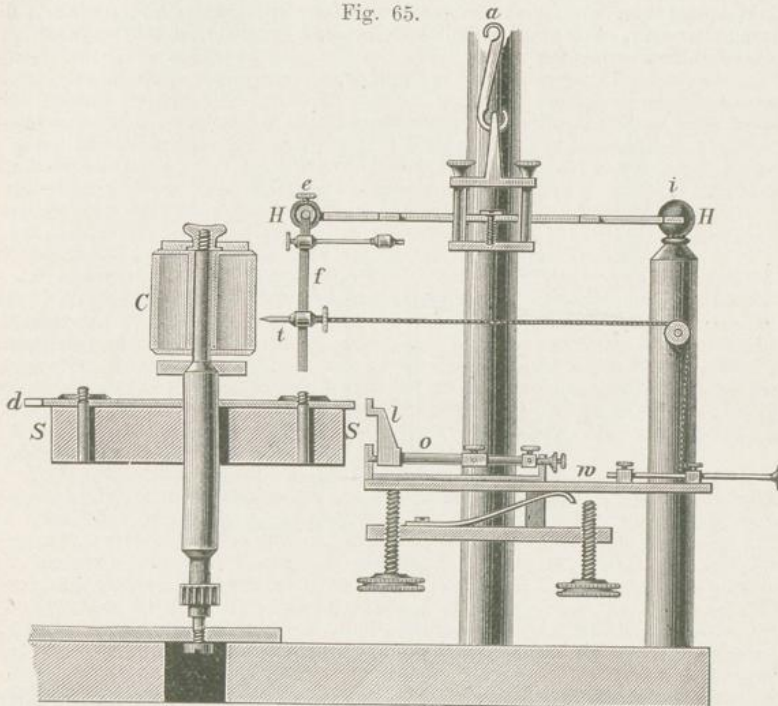
¹⁾ Arch. exp. Path. Bd. 15, 1882, p. 22.

²⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1880, p. 187.

dem linken Ende des Hebels in R ist der Muskel befestigt und sucht, wenn er gereizt wird, den Hebelarm nach oben zu bewegen. Er nimmt dabei mit Hilfe der Klemmsperrung H¹ die Scheibe mit. Eine zweite Klemmsperrung H² verhindert, dass bei dem Nachlass der Muskelkontraktion die Scheibe wieder rückwärts geht; sie wird vielmehr bei jeder neuen Kontraktion immer weiter umgedreht und dadurch allmählich die Schnur aufgewunden und das Gewicht gehoben. Mit Hilfe der genannten Apparate ist man im stande, sich von den in Muskeln und Nerven unter der Einwirkung des Giftes vor sich gehenden Veränderungen ein ziemlich klares Bild zu machen. Wir teilen die Erscheinungen naturgemäss in Lähmungs- und Reizungserscheinungen. Einiges früher schon berührte muss dabei nochmals kurz mit erwähnt werden.

1. **Motorische Lähmung**, so dass das Tier wie tot daliegt. Diese Lähmung kann centrale oder periphere Ursachen haben.

Fig. 65.



Helmholtzsches Myographion (nach Bernstein).

a) Lähmung aus centraler Ursache. Dieselbe ist fast nie durch Lähmung des Gehirns allein bedingt (wie es beim Warmblüter im Gegensatz dazu öfter der Fall ist), sondern meist durch Lähmung des Gehirns und Rückenmarkes oder des Rückenmarkes allein. Man kann diese beiden Fälle beim Frosch meist nicht gut auseinander halten.

Der niedrigste und seltenste Grad der Lähmung (reine Gehirnlähmung) ist der, dass nur die Willkürbewegung aufgehoben ist, während das Tier noch normale Reflexe hat und ein auf die Haut über dem Rückenmarke mit dem Schlittenapparate applizierter faradischer Strom noch sehr gut vom Rückenmarke fortgeleitet wird. Meist ist es dann auch unmöglich, bei Anlegung der Elektroden an das freigelegte Gehirn die Zuckungen der Hinterextremitäten, namentlich des Triceps, hervorzurufen, welche nach Terumaro Kato¹⁾ sich vom Gehirn normaler Frösche aus stets erzeugen lassen.

¹⁾ Versuche am Grosshirn des Frosches. Inaug.-Diss. Berlin 1886.

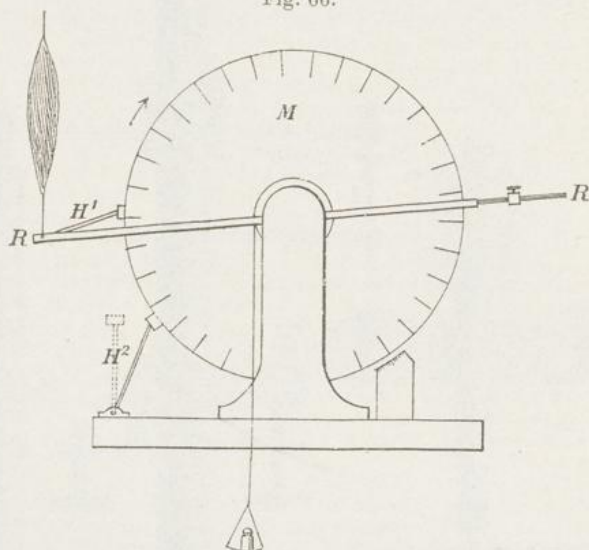
Ein zweiter Grad der Lähmung (aufgehobene Querleitung) besteht darin, dass ein an das centrale Ende des durchschnittenen Nervus ischiadicus applizierter faradischer Strom keine Abwehrbewegungen im anderen Beine hervorruft, während derselbe Strom, auf das Rückenmark oder auf den Stamm des genannten Nerven appliziert, sofort heftige Zuckungen der betreffenden Extremität veranlasst. (Vergl. oben S. 169.)

Der dritte Grad der Lähmung endlich (aufgehobene Längsleitung) besteht darin, dass ein auf die Haut über dem Rückenmarke oder sogar auf das freigelegte Rückenmark applizierter Strom keine Zuckungen mehr auslöst, während ein den Nervus ischiadicus treffender Strom dies sofort thut.

b) Lähmung aus peripherer Ursache. Diese kann den Nerven betreffen oder den Muskel. Der Nerv wieder kann in seinem Verlaufe oder an seinem peripheren Ende affiziert sein.

Die Nerven in ihrem Verlaufe, also die Nervenstämme, werden nur funktionsunfähig, wenn sie von intensiven Giften in stärkerer Konzentration direkt umspült werden, was man natürlich bei einem Versuche, der beweiskräftig sein soll, möglichst vermeiden muss.

Fig. 66.



Fickscher Arbeitssammler (nach Bernstein).

Die motorischen Nerven werden an ihrem peripheren Ende, also im Nervenendhügel, gelähmt durch die Stoffe der schon S. 170 erwähnten Kuraregruppe. Der Muskel zuckt dann bei elektrischer Reizung seines motorischen Nerven nicht, wohl aber bei direkter Reizung. Als Kontrollversuch vergiftet man einen Frosch, dessen eine hintere Extremität durch Unterbindung aller arteriellen Gefäße der Blutzufuhr beraubt ist; die Nerven dieser Extremität müssen dann zu einer Zeit, wo die anderen bereits völlig unerregbar geworden sind, noch normales elektrisches Verhalten zeigen (Cl. Bernardscher Versuch). Physostigmin wirkt nach Rothberger¹⁾ umgekehrt wie Kurare, kann also benutzt werden, um die Kurarisierung zum Schwund zu bringen.

Lähmungen des Muskels oder richtiger der Muskelsubstanz treten niemals plötzlich auf und verraten sich dadurch, dass der Muskel bei direkter und indirekter Reizung mit dem Schlittenapparat immer träger und schlechter reagiert und zuletzt überhaupt nicht mehr zuckt. Natürlich kann man auf diese Weise nur grobe Veränderungen konstatieren; zum Nachweis feinerer verweise ich auf das weiter oben (S. 51) Gesagte. Auf solche Weise werden die Veränderungen

¹⁾ Pfügers Arch. Bd. 87, 1902.

nachweisbar, welche die Stoffe der Saponingruppe, der Digitalingruppe, die Brechmittel und andere machen. Sobald man eine Muskelsubstanzlähmung konstatiert zu haben glaubt, muss man den Muskel mikroskopisch untersuchen, da man ihn dann bisweilen anatomisch verändert findet (z. B. bei Cyclamin, Sapotoxin etc.).

2. **Motorische Reizungserscheinungen** sprechen sich aus in Krämpfen oder Zuckungen. Man untersucht dabei zunächst, ob sie auf äussere Reize stärker werden, eventuell sich erst durch solche hervorrufen lassen (Steigerung der Reflexerregbarkeit), wobei mechanische, chemische, thermische und elektrische Reize zu unterscheiden sind. Die Mittel der Strychningruppe z. B. sind besonders dadurch ausgezeichnet, dass sie die Reflexempfindlichkeit gegen mechanische Reize sehr steigern. Es handelt sich jetzt darum, den Ursprung der Krämpfe festzustellen.

a) **Centrale Reizungserscheinungen.** Krampferregende Centra giebt es bei warmblütigen Tieren im Grosshirn, im verlängerten Marke und im Rückenmarke. Beim Frosche kennt man Krampfcentra im eigentlichen Gehirn, welche durch Gifte affiziert werden, bisher nicht sicher, man hat also nur zwischen denen in der Medulla oblongata und denen im Rückenmarke zu entscheiden. Zu diesem Behufe zerschneidet man die Brücke zwischen verlängertem Marke und Rückenmarke und sieht zu, ob die Krämpfe dauernd aufhören, oder noch besser, man sieht zu, ob sie sich an einem sogen. Reflexfrosche (vergl. oben S. 191) überhaupt hervorrufen lassen. Kommen sie jetzt auch zu stande, so gehen sie selbstverständlich vom Rückenmark aus; so ist es z. B. beim Strychnin. Kommen sie nicht oder nicht mehr so wie früher zu stande, so haben sie ihren Ursprung auch mit in dem in der Medulla oblongata gelegenen Krampfcentrum, bezw. nur in diesem.

Hierher gehört das Pikrotoxin, wenigstens was den Frosch anlangt. Bei Haifisch, Salamander, Triton und Ringelnatter treten die Krämpfe nach Gottlieb¹⁾ auch nach der Durchschneidung noch auf. Immer natürlich muss man den Versuch mit den verschiedensten Dosen probieren, indem sehr grosse Dosen oft umgekehrt wirken als kleine. Zu grosse Dosen Strychnin z. B. täuschen eine Kurarevergiftung vor. Weiter treten die Krämpfe bei einigen Giften sofort nach der Injektion, bei anderen aber erst nach Stunden, ja nach Tagen auf. Dies gilt namentlich von dem sogen. späten Tetanus der Frösche bei Morphin und bei Atropinvergiftung.

b) **Periphere Reizerscheinungen** lassen sich von den central bedingten sehr leicht unterscheiden, denn nach Durchschneidung eines Nervus ischiadicus hören die central bedingten sofort in der betr. Extremität auf, die peripher bedingten aber nicht. Diese können trotzdem noch von zweierlei Art sein. Falls die — meist fibrillären — Zuckungen bei Ischiadikusdurchschneidung zwar fort-dauern, aber sofort aufhören, wenn man das Tier kurarisiert, handelt es sich um Reizung der Enden der motorischen Nerven, wie sie z. B. nach Vergiftung mit Guanidin und Methylguanidin die Regel sind. Man kontrolliert dann das Ergebnis des Versuches an einem zweiten Frosche, bei dem vor der Vergiftung wie beim Claude-Bernardschen Versuch die Gefässe der einen hinteren Extremität unterbunden werden. Giebt man jetzt Guanidin, so treten die Zuckungen nur in der nicht unterbundenen Extremität ein. Falls die Zuckungen trotz Ischiadikusdurchschneidung und trotz Kurarisierung noch fort-dauern, handelt es sich um Reizung der Muskelsubstanz. Endlich ist noch der Fall denkbar, dass die Muskelsubstanz nicht spontan zuckt, sondern dass man, um den Reizungszustand wahrnehmbar zu machen, die Muskulatur erst noch mechanisch oder elektrisch erregen muss. Man sieht dann, dass sie sich zwar prompt in toto zusammenzieht, aber nur äusserst langsam wieder erschlafft. Lässt man die Zuckungskurve eines solchen Muskels mittels des Myographion sich aufzeichnen, so findet man den absteigenden Schenkel ungemein verlängert. Dies ist z. B. beim Veratrin der Fall. In anderen Fällen äussert sich die Abnormität der Muskulatur in der Art, dass bei elektrischer oder mechanischer Reizung ein Wall an der Berührungsstelle, also nur an einem Teile des Muskels, stehen bleibt, den man als idiomuskuläre Kontraktion bezeichnet, und der nur langsam verschwindet. Am Menschen bekommt man dieses Symptom bei erschöpfenden Krankheiten zu sehen, und dann hat es die Bedeutung einer unvollkommenen Lähmungserscheinung,

¹⁾ Arch. exp. P. Bd. 30, 1892, p. 21.

beim Frosche kann es aber einen Reizzustand der Muskelsubstanz bei schon sehr gesunkener, nervöser Erregbarkeit ausdrücken und kommt z. B. bei Vergiftung mit Saponinsubstanzen zur Beobachtung.

3. **Sensible Lähmung.** Um zu prüfen, ob die Enden der sensibeln Nerven (bei Normalsein der motorischen) gelähmt sind, verfährt man nach der S. 191 erwähnten Türckschen Methode, indem man das Gift teils äusserlich auf die Haut einer Hinterpfote aufpinselt, teils unter die Haut der Pfote einspritzt und die Empfindlichkeit derselben gegen chemische Reize mittels Eintauchen in verdünnte Schwefelsäure misst. Später bestimmt man auch in ähnlicher Weise, ob die Empfindlichkeit gegen thermische und mechanische Reize herabgesetzt ist.

Alle in Bezug auf das Nervmuskelsystem gewonnenen Ergebnisse empfiehlt es sich, an teils künstlich erwärmten, teils mit Eiswasser abgekühlten Fröschen zu wiederholen. Nach Th. Kulenkamp¹⁾ kann man dabei drei Gruppen von Giften unterscheiden.

Bei denen der ersten Gruppe treten beim Warmfrosch die Symptome minder heftig auf resp. verlieren sich früher wieder als beim Kaltfrosch. Hierher gehören z. B. Morphin und Kurare.

Bei den Giften der zweiten Gruppe zeigen sich je nach der Temperatur Verschiedenheiten in der Zeit des Eintritts der Symptome. Hierher gehören z. B. Strychnin, Thebain, Pikrotoxin.

Bei den Giften der dritten Gruppe tritt die Vergiftung beim Warmfrosch heftiger auf als beim Kaltfrosch. Hierher gehören z. B. Apomorphin, Cyankalium, Muskarin, Veratrin und Nikotin.

Eine vierte, von Kulenkamp nicht berücksichtigte, von G. Gaglio²⁾ aufgestellte Gruppe bilden die digitalinartig wirkenden Stoffe, welche das Herz des Kaltfrosches bekanntlich zum systolischen Stillstand bringen, das des Warmfrosches aber unserem Autor zufolge zum diastolischen.

GG. Versuche an ganzen Warmblütern ohne vivisektorische Eingriffe und am Menschen.

Die Zahl der zu den nachstehenden Versuchen brauchbaren Tiere ist eine unbegrenzt grosse. Unter allen Umständen hüte man sich, nur auf eine Spezies sich zu beschränken, sondern verwende, wenn möglich, Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse, Ziegen, Igel, Tauben, Hühner. Bei allen diesen bringt man das Gift in einer ersten Versuchsreihe in steigender Dose in den Magen (resp. Kropf) und in einer zweiten in sterilem Zustand unter die Haut. Betreffs der Verschiedenheiten, welche bei einem und demselben Gifte je nach dem Applikationsort auftreten, sei auf S. 24 verwiesen. Betreffs der Verschiedenheiten, welche bei brechfähigen (Katzen, Hunde) und nicht brechfähigen Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten) auftreten, merke man, dass bei den letztgenannten Tieren häufig statt des Erbrechens Aufregung eintritt. Erst nach den Tierversuchen experimentiere man an sich selbst. Ich müsste hier eigentlich ein langes Kapitel über die sogen. graphischen Untersuchungsmethoden folgen

¹⁾ Wirkung von Giften auf erwärmte Kaltblüter. Diss. Rostock 1891. Mit Litt. — Vergl. auch W. Pascheles, Ztschr. f. Heilkunde 1892, Heft 3 (Wirkung der Wärme u. Kälte aufs Herz).

²⁾ Riforma medica 1890, Nr. 124; Inn. Cbl. 1891, Nr. 10, p. 188.

lassen. Ich muss mich jedoch aus Raummangel begnügen, auf J. Marey¹⁾, O. Langendorff²⁾ und L. Landois³⁾ zu verweisen.

I. Allgemeinerscheinungen.

An Tieren kann man, falls sie gefesselt und operiert sind, natürlich nur sehr ungenau Allgemeinerscheinungen beobachten, man studiere dieselben daher bei den Versuchen der vorliegenden Reihe möglichst genau, und zwar nicht etwa in einem dunklen Keller, sondern in hellen, warmen, wohl ventilierten Räumen.

Die ersten Symptome der Erkrankung bestehen meist darin, dass das Tier seine Munterkeit verliert, sich verkriecht und die gewohnte Mahlzeit verschmäht. Psychische Verstimmung nimmt man am besten an solchen Hunden und Katzen, welche gewöhnt sind, dass man mit ihnen spielt, wahr; sie äussern sich zunächst in Fehlen des Schwanzwedelns. Aufregungserscheinungen zeigen sich am besten am Kaninchen, da dies von Natur still und stumpf ist. Gesteigerter Durst ist bei Hund und Katze gut wahrnehmbar. Uebelkeit, Speichelfluss, Würgen, Erbrechen und Durchfall lassen sich ebenfalls an letztgenannten Thieren gut studieren. Weiter gehören hierher Trunkenheitserscheinungen, Schwanken, Benommenheit, Schlafsucht, Sopor, Koma, Zuckungen und Krämpfe klonischer sowie tonischer Natur. Die Reflexe können vermindert oder gesteigert sein; die Extremitäten können paretisch, ja vollständig gelähmt sein. Man beachte dabei, ob die Lähmung vom Kopfe nach dem Schwanze (descendierend) oder umgekehrt (ascendierend) fortschreitet. Falls Schlaf oder Lähmung längere Zeit anhalten, muss man die Tiere gut zudecken und in die Nähe eines Ofens legen. Dass sie fortwährend trocken gelegt werden müssen, falls Harn, Koth oder Mageninhalt entleert wird, ist selbstverständlich. Raserei deutet immer auf cerebrale Erregung, während Krämpfe ausser vom Gehirn auch vom Rückenmarke ausgehen können. Zuckungen und Muskelflimmern können sogar wie beim Frosch peripheren Ursprungs sein. Parese und Paralyse der Muskeln kann vom Gehirn, vom Rückenmark, von den peripheren Nerven, ja von den Muskeln ausgehen. Die Entscheidung darüber können erst die Versuche am vivisezierten Tiere geben. Eben diese können auch erst sicher entscheiden, ob das Erbrechen centralen Ursprungs ist oder vom Magen ausgeht; immerhin kann man aber doch daraus, dass eine Substanz vom subkutanen Gewebe aus rasch und stark, vom Magen aus aber langsam und schwach brechenerregend wirkt, mit einiger Wahrscheinlichkeit auf cerebralen Ursprung des Erbrechens schliessen. Enthält das Erbrochene die subkutan eingespritzte Substanz, so darf man auf deren Resorption und Ausscheidung durch die Magen- oder Magendarmschleimhaut mit Sicherheit schliessen. Bekanntlich ist dies bei Morphin der Fall. Veränderungen der Hautfarbe lassen sich am Tier schlechter als am Menschen studieren; immerhin wird man doch meist Cyanose, Ikterus, Blässe, Rötung, wenigstens an den Schleimhäuten des Auges, der Nase und des Mundes, sicher beobachten können. Veränderungen der Farbe und des spektroskopischen Verhaltens des Blutes kann man an den Ohren des ungefesselten Kaninchens oft ohne Mühe konstatieren.

Die Hautstellen, an welchen man subkutane Einspritzungen vorgenommen hat, muss man von Zeit zu Zeit besehen und befühlen, ob die Substanz resorbiert ist, ob Rötung, Schmerzhaftigkeit, Anschwellung oder gar Eiterung eingetreten ist. Ist letzteres der Fall, so wiederholt man den Versuch an einem anderen Tiere derselben Spezies, bei dem man aber vorher die Hautstelle nach den Regeln der Antiseptik gereinigt hat, und bei dem man nach Injektion der von neuem sterilisierten Lösung die Injektionswunde mit Kollodium verschliesst. Selbstverständlich

¹⁾ La méthode graphique dans les sciences expérimentales. Physiologie expérimentale, travaux du laboratoire de Marey. Tome 1—2, Paris 1875—76.

²⁾ Physiologische Graphik. Wien u. Leipzig 1891 (mit 249 Originalfiguren).

³⁾ Eulenburg, Realenc. Dritte Aufl., Bd. 9, p. 320.

muss sich dieselbe an einer Körperstelle befinden, welche das Tier weder mit dem Munde noch mit den Pfoten erreichen kann. Im Notfalle muss ein Verband angelegt und das Tier dauernd bewacht werden. Tritt auch jetzt noch Eiterung ein, so handelt es sich um eine Substanz, welche aseptische Eiterung zu erzeugen imstande ist. Meist wirkt dieselbe dann auch reizend, wenn man sie auf die Schleimhaut des Mundes, der Nase, der Ohren oder des Auges mittels Pinsel aufträgt. Solche Gifte sind Quillajasäure, Sapotoxin, Krotonöl, Argentum nitricum. — Auf kokainartige, die Sensibilität abstumpfende Wirkung darf man schliessen, falls die Injektionsstellen in auffallendem Grade unempfindlich werden und wenn die darauf hin vorgenommene Einträufelung in den Konjunktivalsack die Konjunktiva und Kornea anästhetisch gegen Berührung macht.

Stirbt das Versuchstier an der subkutan eingespritzten Dose, so injiziert man einem zweiten derselben Spezies weniger und eventuell einem dritten noch weniger, bis eins eben am Leben bleibt. So stellt man die kleinste tödliche Dose fest, welche man pro Kilo unrechnet. Es empfiehlt sich, dieselbe erst für mehrere möglichst ungleichartige Tierspezies festzustellen, ehe man einen Schluss auf den Menschen zieht, der natürlich, auch wenn man viele Tierarten berücksichtigt hat, noch falsch sein kann, da die Gewichtseinheit Mensch oft weniger verträgt als die Gewichtseinheit Tier. Die bei Applikation per os tödliche Dose lohnt es sich nur bei Tieren, welche nicht erbrechen, genauer festzustellen, da die brechfähigen Tiere stets eine unberechenbare Menge Gift wieder ausbrechen. Aus diesem Grunde sind auch die Angaben über die Dosen von Giften, welche bei innerlicher Darreichung an Menschen noch eben überstanden wurden oder eben tödlich sein sollen, meist sehr wenig zuverlässig.

Dass nach dem Tode der Versuchstiere stets eine genaue Sektion vorgenommen werden muss, wofern man die Quälerei der Vergiftung nicht halb umsonst ausgeführt haben will, ist selbstverständlich. An die Sektion hat sich die mikroskopische Untersuchung der Organe anzuschliessen, die oft noch überraschende Ergebnisse liefert, wo die Sektion für das unbewaffnete Auge nichts ergeben hatte.

Versuche am Experimentator selbst und an freiwillig sich dazu erbietenden Freunden sind imstande, die an Tieren gemachten Beobachtungen wesentlich zu ergänzen, namentlich was subjektive Symptome anlangt. Durch diese Versuche wird auch erst klar gestellt, welcher Art von Kranken man etwa das neue Mittel anbieten darf.

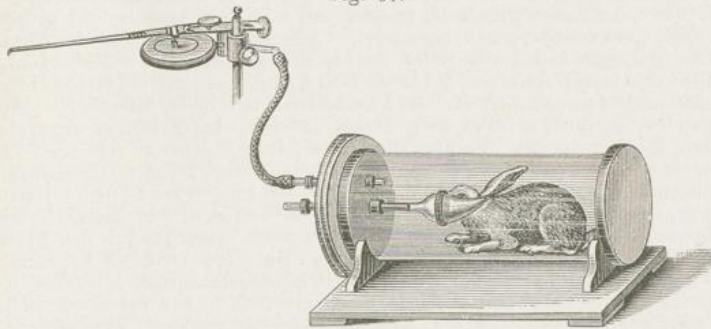
II. Erscheinungen von seiten der Respiration.

Hinsichtlich der Symptome, welche seitens der Atmung überhaupt beobachtet werden können, verweise ich zunächst auf das S. 52—55 von der Atmung des Menschen Gesagte. Man thut gut, die Tiere bei Atmungsversuchen ruhig liegen zu lassen, da man nur in diesem Falle brauchbare Zahlen für die Respirationsfrequenz erhalten kann.

Ändert sich die Intensität oder die Frequenz erheblich, so darf man ohne weiteres auf eine Beeinflussung der Atmung durch das Gift schliessen. Sobald die Atmung sehr mangelhaft wird oder ganz aufhört, muss man manuell nach der S. 69 beschriebenen Methode von Howards künstlich respirieren, sei es um dadurch die natürliche wieder hervorzurufen, sei es um wenigstens zu konstatieren, dass der Herzschlag die Atmung erheblich überdauert. Im letzteren Falle hat man dann ein Recht zu behaupten, dass das Gift durch primäre Atemlähmung den Tod herbeigeführt hat. Falls sich die Intensität und Frequenz nicht erheblich ändern, bedarf man gewisser Hilfsmittel, um über die Wirkung ins Klare zu kommen. Zunächst kann man mit Hilfe der Uhr die Frequenz der Atmungen zählen. Weiter kann man sie aber auch, wenigstens beim geschickten Menschen, mit Hilfe des Spirometers ihrer Grösse nach messen; Ungeschickte atmen immer bei Benutzung des Spirometers ganz anders als ohne diesen Apparat. Recht bequem ist, selbst bei Kranken, der die Zwerchfellbewegungen aufschreibende Phrenograph von Rosenthal, der Pneumograph von Marey, der von Bert oder der von Fick, die am Thorax angelegt werden und dessen Bewegungen auf einen rotierenden Cylinder auf-

schreiben. Spirograph nennt J. Bernstein einen von ihm angegebenen Apparat, welchen Fig. 67 wiedergibt. Ein Kaninchen sitzt ohne Fesselung in natürlicher Hockstellung in einem Glascylinder und atmet durch eine übergestülpte Kappe frei nach aussen, während die Bewegungen des Thorax und des Abdomens die Luft des Cylinders abwechselnd verdichten und verdünnen. Diese Druckschwankungen übertragen sich durch ein Metallrohr und einen Gummischlauch auf einen Mareyschen Registriertambour. Natürlich kann man auch mit Hilfe des

Fig. 67.



Bernsteins Spirograph.

Plethysmographen die Atembewegungen eines Tieres graphisch aufzeichnen; jedoch ist diese Methode, falls das Tier nicht fixiert ist, unzuverlässig.

Wo es sich darum handelt, stundenlang quantitativ den Chemismus der Atmung zu studieren, benutzt man eigenartige komplizierte Respirationsapparate, auf die wir später bei Gelegenheit der Besprechung des Stoffwechsels zu sprechen kommen werden. Fesselung ist auch zu diesen Versuchen nicht erforderlich. Wo es sich darum handelt, die Ausscheidung eines flüchtigen, vom Patienten eingenommenen Arzneimittels (Ammoniak, ätherische Oele, Chloroform) durch die Lunge zu studieren, muss man in eine Flüssigkeit ausatmen lassen, welche die ausgeatmete Substanz absorbiert.

III. Erscheinungen von seiten der Zirkulation und des Blutes.

Naturgemäss haben wir hier den Blutdruck, den Puls und das Blut zu besprechen, soweit dies ohne Vivisektion möglich ist.

1. **Blutdruckmessungen** lassen sich auch ohne Eröffnung, ja ohne Freilegung einer Arterie nach verschiedenen Methoden an Menschen und grösseren Säugetieren anstellen. So kann man an der Radialis den Puls durch Druck zum Verschwinden bringen und dann so lange den Druck immer mehr erniedrigen, bis der Puls eben wieder kommt. Auf diesem Prinzipie beruhen die Messungsmethoden von Vierordt, von v. Basch¹⁾, von Riva-Rocci²⁾ und von A. v. Frey³⁾. Bei einer zweiten Gruppe von Apparaten zur Blutdruckmessung dient das Wiedererwerden der anämisch gemachten Haut als Kriterium für den richtigen Augen-

¹⁾ Zschr. f. klin. Med. Bd. 2, 1880, p. 93. — B. Rosen, Ueber die Verwendbarkeit des Baschschen Sphygmomanometers zu Blutdruckmessungen an Tieren. Arbeiten d. pharmak. Inst. zu Dorpat, hsgbn. von R. Kobert, Bd. 7, 1891, p. 1 (mit erschöpfender Litt.). — Basch, W. m. Blätter 1893, p. 755; 1894, p. 773; 1895, p. 71 u. 135; W. m. Presse 1896, p. 595; 1900, p. 1137 (Pulsführlhebel zum Sphygmomanometer).

²⁾ Gazzeta medica di Torino 1896 und La tecnica del sfigmomanometro, Torino 1897.

³⁾ Zschr. f. diätet. u. physikal. Ther. Bd. 2, 1899.

blick der Ablesung. Hierher gehören Apparate von Marey, G. Gärtner¹⁾ und N. v. Kries²⁾. Bei einer dritten Gruppe von Blutmessungsmethoden am Menschen dienen die grössten Oscillationen als Kriterium. Hierher gehören Apparate von Marey, A. Mosso³⁾, L. Hill & H. Barnard⁴⁾. Einer vierten Gruppe endlich gehört der Apparat von K. Hürthle⁵⁾ an, bei welchem durch das in ein blutleer gemachtes Glied wieder eindringende Blut automatisch die Manometer-einstellung erfolgt. Eine kritische Vergleichung aller Methoden lieferte H. v. Recklinghausen⁶⁾. Sie kommt zu dem Ergebnis, dass vermittelt der Beobachtung des Hindurchschlagens des Pulses durch eine komprimierende Manschette es möglich ist, den maximalen Pulsdruck grosser menschlicher Arterien mit grosser Zuverlässigkeit genau und schnell zu messen. Alle Einzelheiten sind in dieser un-gemein sorgfältigen und umfassenden Arbeit nachzulesen. Der mittlere Blutdruck, mit Hilfe des Apparates von Hill & Barnard gemessen, beträgt beim Erwachsenen nach Jarotzny⁷⁾ in der Arteria brachialis beim Sitzen 110—130 mm; während eines Bleikolikfanalles stieg er auf 136 mm, bei Nephritis sogar bis auf 160 mm. In den letzten Stadien der Schwindsucht sank er bis auf 72 mm. S. Jellinek⁸⁾ fand mit dem Gaertnerschen Tonometer als Durchschnitt von 828 Bestimmungen an gesunden Soldaten 100—160 mm, Gumprecht⁹⁾ fand mit dem Sphygmomanometer von Riva-Rocci 100—180 mm; bei Bleikolik war der Druck bedeutend erhöht. H. Hensen¹⁰⁾ kommt nach Versuchen mit den Apparaten von Basch, Gaertner und Riva-Rocci zu dem ganz richtigen Ergebnis, dass wir aus solchen Messungen zwar direkt die Höhe des Blutdrucks, aber nicht ohne weiteres die Leistung des Herzens ersehen können, da ja der Blutdruck nicht nur vom Herzen, sondern auch von dem Tonus der Gefässe abhängt. Dies gilt natürlich auch für Tierversuche. Bei Menschen ergeben ferner die Messungen einen ganz unbrauchbaren und zwar viel zu hohen Wert, falls Arteriosklerose besteht. Eine Arbeit von K. Francke in München, welcher im Gegensatz zu v. Recklinghausen alle oben genannten Apparate zu Gunsten eines von ihm selbst konstruierten ver-wirft, liegt zur Zeit, wo dieser Bogen ausgedruckt wird, noch nicht in extenso vor.

2. **Pulskurven** ohne Eröffnung der Gefässe aufzunehmen ist man schon seit fünf Jahrzehnten im stande. Ebenso hat man das in der Herzgegend aufgenommene, durch die vom Herzen bewirkte Erschütterung der Thoraxwandung hervorgebrachte sogen. Kardiogramm schon längst genau studiert. Ich verweise betreffs des letzteren auf die Uebersicht, welche P. Grützner¹¹⁾ und v. Frey¹²⁾ gegeben

¹⁾ Ueber einen neuen Blutdruckmesser. W. m. W. 1899, Nr. 30, p. 1412 und M. m. W. 1900, Nr. 35, p. 1195 (mit Litt.). — H. Weiss, M. m. W. 1900, Nr. 3. — Doering, D. Aerzte-Ztg. 1900, p. 333. — L. Sommerfeld, Ther. Mh. 1901, p. 72. — K. Hirsch, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 70, 1901, p. 219. — Berth. Schleisiek, Unters. mit dem Gaertnerschen Tonometer. Diss. Rostock 1901. Nach Hirsch, Schleisiek und anderen, verdient der Gaertnersche Apparat vor dem Baschschen den Vorzug. — Schm. Jb. Bd. 268, p. 241, Zusammenstellung.

²⁾ Ueber den Druck in den Blutkapillaren der menschlichen Haut. Ber. d. Sächs. Ges. d. Wissenschaften 1875, p. 149.

³⁾ Sphygmomanomètre. Archives italiennes de biologie T. 23. 1895. Vergl. Hoorweg, Pflügers Arch. Bd. 46, 1890, p. 184.

⁴⁾ A simple pocket sphygmometer for estimating arterial pressure in man. Journ. of Phys. vol. 23, 1898; Lancet 1898, 1, p. 282. — Jarotzny (siehe unten) lobt diesen Apparat sehr.

⁵⁾ Ueber eine Methode zur Registrierung des arteriellen Blutdruckes beim Menschen. D. m. W. 1896, Nr. 36. — Tschkenoff, Zschr. f. diät. u. phys. Ther. Bd. 1, 1898, p. 232.

⁶⁾ Arch. exp. P. Bd. 46, 1901, Abdruck (Diss.).

⁷⁾ Zur Methodik der klin. Blutdruckmessung. Inn. Cbl. 1901, p. 599.

⁸⁾ Ueber den Blutdruck des gesunden Menschen. Zschr. f. klin. Med. Bd. 39, 1900, p. 447.

⁹⁾ Exp. u. klin. Prüfung des Sphygmomanometers von Riva-Rocci. Ibid. Bd. 39, 1900, p. 377.

¹⁰⁾ Beiträge zur Physiologie des Blutdruckes. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 67, 1900, p. 436.

¹¹⁾ D. m. W. 1890, p. 695.

¹²⁾ Die Untersuchung des Pulses und ihre Ergebnisse in gesunden und kranken Zuständen. Berlin 1892, 280 pp. (Kardiogramm und Sphygmogramm betreffend).

haben. Das Sphygmogramm, d. h. die Pulscurve der Radialarterie kann mittels verschiedener Apparate aufgenommen werden, und fällt danach etwas verschieden aus. Zur weiteren Orientierung verweise ich auf die Zusammenstellungen von Landois¹⁾ und von K. Francke²⁾. Der älteste noch jetzt in Betracht kommende Apparat, dessen Bild ich schon S. 47 gegeben habe, ist der 1856 von E. J. Marey³⁾ konstruierte Sphygmograph, der im Laufe der Zeit sehr verbessert und allmählich sehr brauchbar geworden ist. Neben ihm ist bei den Praktikern namentlich noch der von Dudgeon⁴⁾ in Aufnahme gekommen und zwar in vier Modifikationen. Die erste, von Dudgeon selbst herrührende Form ist ein Federsphygmograph; die zweite von Richardson angegebene ist ein Gewicht-sphygmograph; die dritte ist der von A. Jaquet erfundene und eingeführte sogen. Sphygmochronograph⁵⁾ und die vierte die von Jaquet⁶⁾ selbst auf die Einwände von Joh. Bätke⁷⁾ hin verbesserte Form desselben.

a) Welche **Formen** die Pulscurve unter Gifteinwirkung annehmen kann, dafür habe ich schon S. 48 typische Beispiele im Bild wiedergegeben. Das Erkennen der einzelnen Formen mit dem tastenden Finger ist namentlich dem Anfänger recht schwer, während das mit einem der genannten Apparate aufgenommene Kurvenbild jedermann leicht verständlich ist. Übrigens bezieht sich alles bisher Gesagte natürlich auf arterielle Pulscurven. Betreffs des nur nach einzelnen Giften auftretenden Venenpulses und der graphischen Aufnahme desselben sei auf Gerhardt⁸⁾ verwiesen.

b) Hinsichtlich seiner **Frequenz** kann der Puls am ungefesselten Tier oft viel richtiger bestimmt werden als am gefesselten und vivisezierten, wo er durch den Schmerz und den Knebel in unberechenbarer Weise beeinflusst werden kann. Man fühlt denselben am besten in der Herzgegend mit der sanft aufgelegten Hand, während das Tier ruhig liegt oder sitzt. Wird er anhaltend und auffallend verlangsamt, während das Tier gleichzeitig Speichelfluss, Erbrechen, Durchfall und Trachealrasseln bekommt, so thut man gut, Atropin in milligrammatischen Dosen subkutan zu verabreichen. Schwinden daraufhin alle Erscheinungen wie bei einem Schlage, so handelt es sich um ein Gift der Muskarin- oder Pilokarpingruppe. Vergl. darüber S. 183 u. 194. Dass der Puls auch von Mitteln ganz anderer Gruppen, wofern sie Erbrechen machen, während des Brechaktes zeitweise verlangsamt wird, ist eine Thatsache, welche im Brechakt selbst ihren Grund hat. Hat man bei den Mitteln der Pilokarpingruppe kein Atropin gegeben, so schlägt oft auf der Höhe der Vergiftung die Pulsverlangsamung plötzlich in beträchtliche Beschleunigung um, während am Frosherzen nach dem Umschlag nur normale Frequenz eintritt. Bei den Mitteln der Digitalingruppe wird der Puls ebenfalls erst stark verlangsamt, dann folgt ein Stadium der Unregelmässigkeit und dann eins der Beschleunigung. Die Genese dieser Erscheinung ist in Vagusreizung zu suchen, die später in Lähmung übergeht. — Primäre Pulsbeschleunigung auffallender Art kommt nur bei den Giften, welche die Hemmungsapparate lähmen, vor, also z. B. bei Atropin.

c) Die **Intensität** des Pulses wird namentlich von den Stoffen der Digitalingruppe erheblich verstärkt, so dass das Herz geradezu hämmert. An den Karotiden hat man dann die Empfindung, als ob man einen Bleistift fühlte. Die Erklärung dieser Thatsache liegt darin, dass die Mittel der genannten Gruppe aus zwei Ursachen den Blutdruck erhöhen, nämlich weil sie das Herz stärker arbeiten lassen und gleichzeitig die Gefässe kontrahieren. — Die Intensität des Pulses wird herabgesetzt durch alle Mittel, welche den Blutdruck erniedrigen, die Leistungsfähigkeit des Herzens abschwächen und die Gefässe erweitern. Hierher gehören namentlich viele Narkotika und Fiebermittel, sowie die dem Amylnitrit ähnlichen.

¹⁾ Eulenburgs Realenc. Dritte Aufl. Bd. 20, 1899, p. 1—42. Mit viel Litt.

²⁾ Die Sphygmographie in der Praxis. München 1900. Mit 64 Abb.

³⁾ La méthode graphique. Paris 1870. — La circulation du sang. Paris 1881.

⁴⁾ Schliep, Dudgeons Sphygmograph; B. kl. W. 1880, Nr. 52, p. 741. — Illustr. Vierteljahrsschr. f. ärztl. Polytechnik 1881, p. 176.

⁵⁾ Zschr. f. Biologie Bd. 28, 1891, p. 29. — P. von der Mühl, Die quantitative Pulsanalyse mit dem Sphygmochronographen von Jaquet. Diss. Leipzig 1892.

⁶⁾ M. m. W. 1902, p. 63. Der Apparat wird bezogen vom Mechaniker Runne in Basel.

⁷⁾ Exp. Prüfung des Jaquetschen Sphygmochronographen. Diss. Rostock 1901.

⁸⁾ Arch. exp. P. Bd. 47, 1902, p. 250.

— Falls die Störungen der Pulsintensität hochgradig sind, so empfiehlt es sich, den Augenhintergrund mit dem Augenspiegel zu betrachten, da man die mit dem Finger gefühlte Abnormität hier häufig sehen kann, indem jetzt Gefässpuls der Retinalvenen und -Arterien unter Umständen eintritt. Ist die Zirkulation längere Zeit hindurch verlangsamt und die Atmung ebenfalls, so erfolgt leicht Lungenödem.

3. **Blutuntersuchungen** haben alles das zu berücksichtigen, was S. 59—63 besprochen worden ist.

IV. Erscheinungen von seiten des Stoffwechsels und der Harnorgane.

Die nachstehenden Beobachtungen und Untersuchungen haben namentlich für die Beurteilung kleiner, noch nicht schwere Vergiftungserscheinungen machender Dosen bedeutenden Wert¹⁾.

1. Bei geeigneten Käfigen lässt sich der **Harn**, selbst ohne dass man den Katheter anwendet, quantitativ gewinnen und auf alle S. 56 u. 58 erwähnten abnormen Stoffe hin untersuchen. Aber auch, falls solche nicht vorhanden sind, lohnt sich die Untersuchung, da manche Arzneien und Gifte zunächst lediglich die quantitativen Verhältnisse der Harnsekretion ändern. Bei Substanzen, welche in die Klasse der Fiebermittel oder in die der Diuretika gehören, hat diese Untersuchung besonderes Interesse.

2. Beim **Kot** kommt es zunächst auf die Häufigkeit der Entleerungen und auf die Konsistenz an. Weiter ist dann festzustellen, wie weit die Nahrung ausgenutzt ist, und wie viel vom Mittel im Kot wieder erscheint. Dass es selbst bei subkutaner Injektion in den Kot übergehen kann (Metalle, Morphin), wurde früher schon erwähnt. Falls es sich um eine den Darm reizende Substanz handelt, muss der Kot auch mikroskopiert und chemisch auf Blut untersucht werden. Falls es sich um ein Darmantiseptikum handelt, ist der Kot bakteriologisch zu prüfen.

3. Zum Zweck der Untersuchung des **Gasstoffwechsels** muss man einen Respirationsapparat zur Verfügung haben, der, ohne das Tier zu quälen die Menge des verbrauchten Sauerstoffs sowie die der produzierten Kohlensäure zu bestimmen erlaubt. Quantitative Angaben über die Sauerstoffaufnahme und über die Kohlensäureausscheidung unter normalen Verhältnissen und nach Vergiftungen finden sich z. B. bei W. Heerlein²⁾, Ant. Obermeier³⁾, Al. Gritzka⁴⁾, K. Petzold⁵⁾ und Jul. Rogler⁶⁾. Betreffs des Gasstoffwechsels des Hundes sei auf die zahlreichen Arbeiten der Münchener Schule verwiesen, welche sich namentlich in der Zeitschrift für Biologie niedergelegt finden. Von berühmten Apparaten, welche zur quantitativen Bestimmung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäurebildung oft benutzt worden sind, möchte ich wenigstens zwei hier im Bild wiedergeben. Der erste ist der Respirationsapparat von Regnault und Reiset (Fig. 68). Das kleine Versuchstier sitzt dabei in dem Glasbehälter B, durch dessen hermetisch schliessenden Deckel vier Röhren führen. Die am meisten rechts führt zu einem Manometer, die beiden folgenden zu den mit Kalilauge gefüllten Cylindern C C, welche mit einander kommunizieren und durch ein Uhrwerk ab-

¹⁾ v. Noorden, Grundriss einer Methodik der Stoffwechseluntersuchungen. Enthalten in v. Noorden, Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel. Berlin 1892.

²⁾ Das Koffein und Kaffeedestillat in Beziehung zum Stoffwechsel. Pflügers Arch. Bd. 52, 1893.

³⁾ Ueber den Einfluss von Strychnin auf die Kohlensäureausscheidung im Tierkörper. Diss. Erlangen 1891.

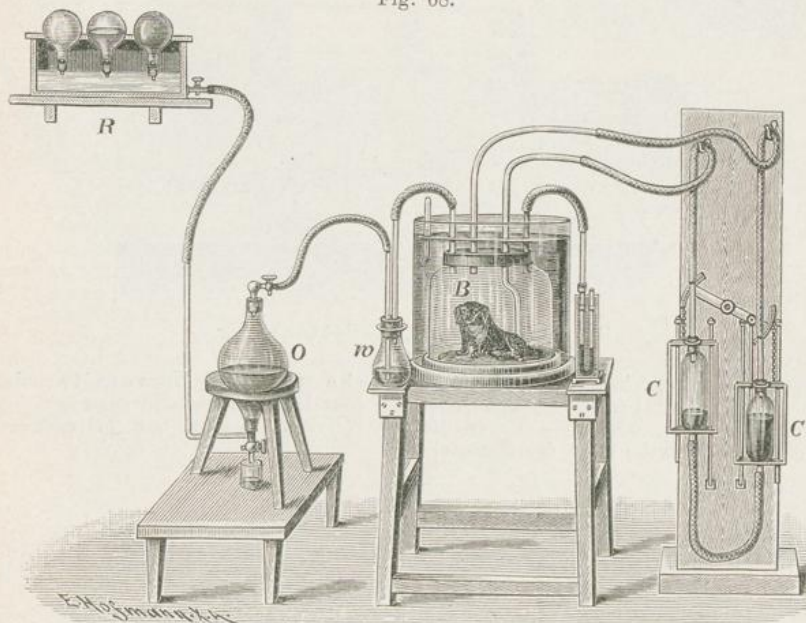
⁴⁾ Ueber den Einfluss von Bromkalium, Sulfonal, Chloralhydrat, Morphin und Chloralamid auf die Kohlensäureausscheidung des Tierkörpers. Diss. Erlangen 1891. (Versuche an Kaninchen).

⁵⁾ Ueber den Einfluss verschiedenartiger Ernährung auf die Kohlensäureausscheidung des Tierkörpers. Diss. Erlangen 1891. (Versuche an der Katze).

⁶⁾ Ueber den Einfluss von Koffein, Kampfer und Strophanthus auf die Kohlensäureausscheidung. Diss. Erlangen 1891. (Versuche am Kaninchen).

wechselnd gehoben und gesenkt werden, um unablässig Luft anzusaugen und von CO_2 zu befreien. Die auf diese Weise entstehende Luftverdünnung in B wird dadurch ausgeglichen, dass entsprechend der CO_2 -Absorption aus dem Ballon O durch die Waschflasche w reiner Sauerstoff nachströmt. Der Ballon O ist unten durch ein Rohr mit einem Druckreservoir R verbunden, aus welchem gesättigte Chlorkaliumlösung nachströmt und den Sauerstoff unter stets gleichem Drucke hält. — Der zweite berühmte Respirationsapparat, den ich wie den vorigen einer Abbildung von Bernstein entnehme, ist der von Pettenkofer, welcher schematisch in Fig. 69 wiedergegeben ist. Er konnte Dank der Freigebigkeit König Ludwigs I. von Bayern so gross angelegt werden, dass selbst Menschen darin bequem Platz haben, und zwar in dem aus Glas und Eisen hergestellten Kabinett C. Dasselbe soll keineswegs hermetisch verschlossen sein; vielmehr soll durch Spalten am Boden, an der Thür und den Fenstern Luft eindringen können, da durch zwei dicke Röhren unablässig während des Versuches Luft aus dem

Fig. 68.



Respirationsapparat von Regnault und Reiset.

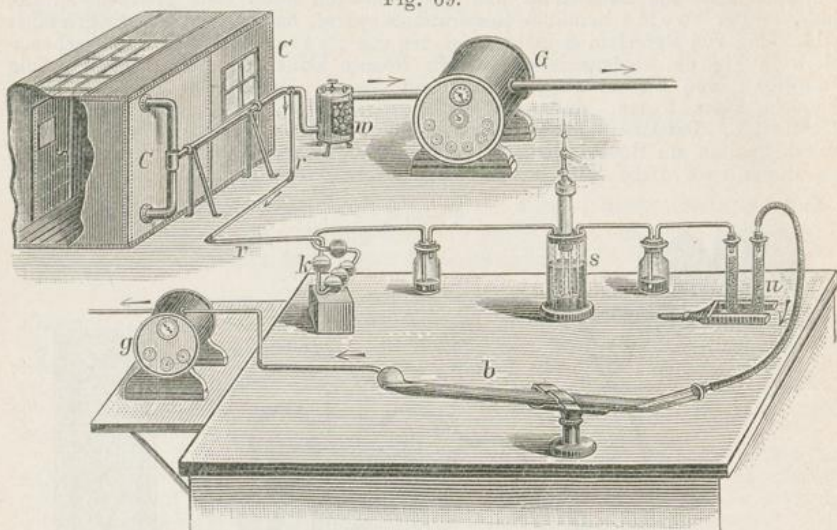
Kabinett durch eine Maschine abgesaugt wird. Diese abgesaugte Luft wird in w mit Wasserdampf gesättigt und in der Gasuhr G gemessen. Durch ein Seitenrohr r des Hauptrohres kann von Zeit zu Zeit ein kleiner Bruchteil der ausströmenden Luft zur Analyse entnommen werden. Er strömt zur Bestimmung des Wassergehaltes durch den mit konzentrierter Schwefelsäure gefüllten Kugelapparat k, durch den die Aspiration besorgenden Saugcylinder s, er wird in u wieder mit Wasserdampf gesättigt und giebt in dem mit Barytwasser gefüllten Rohre b seine Kohlensäure ab, um endlich in der kleinen Gasuhr g auf sein Volumen hin gemessen zu werden. Der verbrauchte Sauerstoff wird bei dieser Methode also nicht direkt gemessen. Ein dritter Respirationsapparat, welcher für kleine Tiere gut brauchbar ist, stammt von Luciani und Piutti¹⁾, ein vierter, für grössere Tiere geeigneter von Geppert und Zuntz²⁾. Von Agentien, welche den Stoff-

¹⁾ Atti della R. Accad. dei Georgofili 1888, vol. 9. — Rugg. Oddi, Sperimentale T. 64, 1889, p. 133.

²⁾ Pflügers Arch. Bd. 43, 1888, p. 515; Bd. 45, p. 625; Bd. 46, 1889, p. 189. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl.

wechsel beeinflussen, nenne ich beispielsweise Chinin, Natriumsalicylat, Blausäure, Kohlenoxyd, Phosphor. Bei gasförmigen Giften muss selbstverständlich festgestellt werden, wie viel davon in der Expirationsluft wieder erscheint. Zur Trennung der Expirationsluft von der Inspirationsluft benutzt man, falls man ohne Respirations-

Fig. 69.



Respirationsapparat von Pettenkofer.

apparat arbeitet, häufig sogen. Müllersche Quecksilberventile oder Membranventile, welche sich schon auf sehr leichte Druckschwankungen hin schliessen, bzw. öffnen. — Ueber die die Wärmeproduktion betreffenden Stoffwechselversuche siehe das Nachstehende.

V. Erscheinungen von seiten der Körpertemperatur und der Wärmeproduktion.

Die in diesem Kapitel abgehandelten Versuche gehören durchaus mit dazu, um über den Einfluss eines Mittels auf den Stoffwechsel und die Bedeutung dieses Einflusses auf den Organismus ein abschliessendes Urteil zu bekommen.

1. Versuche mit dem **Thermometer**. Derartige Temperaturmessungen an vergifteten Tieren haben nur Wert, falls diese nicht gefesselt und in unnatürlicher Lage ausgestreckt sind. Weiter ist selbstverständlich, dass bei fast allen Giften in der Agone die Temperatur absinkt; diese Temperatur zu messen hat keinen Wert. Die Messungen müssen vielmehr bei Versuchen mit nicht tödlichen Dosen angestellt werden. Die Messungen sind am besten im Anus vorzunehmen, wobei aber das Thermometer immer gleich weit einzuführen ist. Falls ein Fiebermittel auf seine Brauchbarkeit untersucht werden soll, muss man das Tier vorher in Fieber versetzen. Den sogen. Fieberstich werden wir jedoch erst später besprechen können. Ebenso können wir auch dort erst die Fiebertheorien besprechen. Erniedrigung unter die Normaltemperatur des Körpers braucht ein Fiebermittel nicht zu bewirken. Bei allen Versuchen bedenke man, dass die Normaltemperatur unserer üblichsten Versuchstiere (Hund, Kaninchen) viel höher ist als die menschliche und weniger konstant festgehalten wird. Man mache also erst mehrere Tage Vor-

messungen, ehe man die Vergiftung vornimmt. — Substanzen, welche, ohne Entzündung oder Krämpfe zu erregen aseptisches Fieber machen, sind selten; ich nenne als solche Deuteralbumose, Kokain, β -Naphtylamin, sterilen Glycerinauszug aus Eiter (Senator), steriles Heuinfus (Zuntz, Ed. Aronsohn), stark eingedampftes Heuinfus, mit Alkohol gefällt (Jottkowitz und Hildebrandt¹⁾, Pyocyaneusextrakt, abgetötete Kolikulturen oder Typhusbacilluskulturen (R. Kraus²⁾ etc. Septisches Fieber lässt sich durch Einspritzung von septischem Eiter erzielen. Weit aus die meisten Gifte setzen dagegen die Temperatur herab. Als Fiebermittel kann man sie deshalb aber noch lange nicht gebrauchen, denn diese Herabsetzung ist meist nur ein Kollaps, während wir gerade solche Mittel echte Antifebrilia nennen, welche, ohne Kollaps zu machen, die Temperatur durch Einschränkung der Wärmebildung und Vermehrung der Wärmeabgabe herabsetzen. Abgesehen von den Messungen im Anus ist sehr empfehlenswert, nach der von Kunkel³⁾ und seinen Schülern angegebenen Methode auch die Hauttemperatur der verschiedensten Körperteile während des Versuches von Zeit zu Zeit zu messen, da man aus einem Steigen derselben meist auf Erweiterung der Hautgefäße schliessen darf. Bestimmungen der normalen Hauttemperatur von Katze, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen, Maus, Taube liegen bereits vor.

2. Versuche mit dem **Kalorimeter**. Die Apparate von Winternitz⁴⁾, Rosenthal⁵⁾, d'Arsonval⁶⁾, Rubner⁷⁾ und Mosso⁸⁾ verstaten uns einen genauen Einblick in die Wärmeökonomie des Versuchstieres während der Vergiftung. Zur Erklärung der beiden für uns hier namentlich in Betracht kommenden Apparate von Rosenthal und Rubner sei folgendes bemerkt. Beide beruhen auf dem von d'Arsonval wieder aufgenommenen Prinzip der Temperaturmessung einer das Tier umgebenden abgeschlossenen Luftmenge, unterscheiden sich aber insofern, als Rosenthal die Temperatur durch den Druck bei konstantem Volumen, Rubner aber durch das Volumen bei konstantem Drucke misst. Es scheint mir weiter recht wichtig, darauf hinzuweisen, dass die in einem beliebigen Kalorimeter bestimmte Wärmeabgabe pro kg Tier und Stunde nicht etwa bei allen Warmblütern gleich, sondern um so grösser ist, je kleiner das Versuchstier ist. Sie beträgt z. B. beim Pferd nur 1,3 Kalorie, beim erwachsenen Menschen 1,5 Kalorie, beim Kind 3,2 Kalorien, beim grossen Hund (von 30 kg) 1,7 Kalorie, beim kleinen (von 3 kg) 3,8 Kalorien,

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 131, 1893, p. 3.

²⁾ Arch. internat. d. Pharm. 6, 1899, p. 345.

³⁾ A. J. Kunkel, Ueber die Temperatur der menschlichen Haut. Z. f. Biologie Bd. 25, 1889, p. 55. — Geigel, Die Hauttemperatur im Fieber und bei Darreichung von Antipyreticis. Verh. d. Würzburg physic. med. Ges. N. F. Bd. 22, 1889, Sep.-Abdr. — Karl Kellermann, Ueber Hauttemperatur einiger Tiere. Inaug.-Diss. Würzburg 1888, 21 pp.

⁴⁾ W. Winternitz, Zur Pathologie und Therapie des Fiebers. Drittes Heft, 1888, p. 52. Mit Abbildung seines Kalorimeters.

⁵⁾ J. Rosenthal, Arch. An. u. Phys. Jg. 1888, p. 349; Jg. 1889, p. 1, 23, 39; Jg. 1894, p. 223 (mit Fig.); M. m. W. 1889, Nr. 53, p. 927; Biolog. Cbl. Bd. 8, 1889, Nr. 21, p. 657; Ber. d. Berliner Akad. d. Wiss. 1888, p. 1309 und 1890 vom 17. März; B. kl. W. 1891, Nr. 22 und 27; 1893, Nr. 38; Raimund Zenetti, Kalorim. Untersuchungen über Wärmeproduktion und Wärmeabgabe der Kaninchen unter verschiedenen Umständen. Inaug.-Dissert. Erlangen 1888. — Jak. Dürbeck, Ueber die Wärmeproduktion der Kaninchen bei verschiedener Umgebungstemperatur. Inaug.-Dissert. Erlangen 1889, 45 pp. — J. Rosenthal, Die Wärmeproduktion der Tiere, Erlangen 1901. — Derselbe, Die Wärmeproduktion im Fieber. Virchow-Festschrift 1892, Bd. 1.

⁶⁾ A. d'Arsonval, Recherches de calorimétrie animale. Arch. de physiol. [5 sér.] t. 2, 1890, p. 610 und 781. Vergl. auch Journal de l'anat. 1886, p. 114.

⁷⁾ M. Rubner, Ztschr. f. Biologie Bd. 25, 1889, p. 400; Bd. 30, 1893 Hft. 1 (mit Besprechung auch anderer Kalorimeter). Derselbe, Lehrbuch der Hygiene p. 69; B. kl. W. 1891, Nr. 25. — Rumpel, Ueber den Wert der Bekleidung und ihre Rolle bei der Wärmeregulation. Arch. f. Hyg. Bd. 9, 1889, p. 51; cf. ibid. Bd. 11, p. 255 (Rubner).

⁸⁾ Ugolino Mosso, Die Lehre vom Fieber in Bezug auf die cerebralen Wärmecentren. Eine Studie über die Wirkung der Antipyretica. Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 316. Mit Abbildung des Kalorimeters.

beim Meerschweinchen 7 Kalorien, bei der Ratte 11 Kalorien, bei der Maus 19 Kalorien und beim Sperling 34,5 Kalorien. Im übrigen verweise ich zur Orientierung über tierische Wärme und über Kalorimetrie auf J. Rosenthal¹⁾ und Imm. Munk²⁾.

3. Ob eine Erweiterung der Hautgefäße beim Fieber oder auch ohne vorhandenes Fieber durch das Mittel herbeigeführt wird, lässt sich mit Hilfe der Methode von Maragliano³⁾ bestimmen, welche den **Wasserplethysmographen** von Mosso benutzt und an Menschen und Tieren zur Verwendung kommen kann.

4. Versuche im **Wärmekasten**. Gleichgültig, ob sich ein Mittel als Fiebermittel herausgestellt hat oder nicht, empfiehlt es sich, das Versuchstier nach der Vergiftung in der Weise von Gottlieb⁴⁾ im Wärmekasten bei 31—32°C. Kasten-temperatur zu halten. Während nämlich normale Kaninchen in diesem Falle ihre Wärmeproduktion so weit herabsetzen, dass ihre Körpertemperatur normal bleibt, tritt nach Darreichung einiger Mittel, z. B. von Morphin in grossen Dosen, Temperatursteigerung ein. Dies kann nur so gedeutet werden, dass diese Mittel den Nerveneinfluss lähmen, welcher eigentlich die Wärmebildung auf ein niedrigeres Niveau einstellen sollte.

VI. Erscheinungen von seiten der Haut.

Die eben besprochenen Versuche über die Erweiterung der Hautgefäße gehören auch mit hierher. Betreffs weiterer Symptome sei auf das S. 49 und 50 Gesagte verwiesen.

VII. Erscheinungen von seiten der Atmung.

Die oben (S. 209) besprochenen Versuche mit dem Respirationsapparat könnten auch hierher mitgerechnet werden. Betreffs weiterer Symptome sei auf das S. 52—55 Gesagte verwiesen.

VIII. Erscheinungen von seiten des Mundes, Magens und Darms.

Das S. 208 über den Kot Gesagte ist zu ergänzen unter Berücksichtigung der S. 46 gemachten Angaben.

IX. Erscheinungen von seiten des Centralnervensystems.

Hier sind die S. 49—52 gemachten Angaben zu berücksichtigen.

¹⁾ Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. 4, zweiter Teil, p. 289—452.

²⁾ Eulenburgs Realenc. Dritte Aufl. Bd. 6, 1895, p. 315.

³⁾ E. Maragliano, Ueber das Verhalten der Blutgefäße im Fieber und bei der Antipyrese. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 14, Heft 4 und Bd. 17, 1890, Heft 3—4. Archivio italiano di clinica medica 1888, Sep.-Abdr.

⁴⁾ R. Gottlieb, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise temperaturherabsetzender Arzneimittel. Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 419. Mit Holzschnitten (Kurven).

X. Erscheinungen von seiten der Augen und insonderheit der Pupillen.

1. Versuche an der Pupille.

Die Iris der Amphibien und Fische ist im Gegensatz zu der der Warmblüter nicht nur reflektorisch, sondern auch direkt durch Licht erregbar¹⁾. Von allen Säugetieren eignet sich die Katze am besten zu Versuchen über die Einwirkung der Gifte auf die Pupille. Vögel haben bekanntlich eine Iris mit quergestreifter Muskulatur, die bis zu einem gewissen Grade der Willkürbewegung unterliegt und daher auch von Giften gerade so wie die quergestreifte Muskulatur der Extremitäten beeinflusst wird. Die Pupille der Katze nimmt bei mässiger Zimmerbeleuchtung eine mittlere Stellung ein, d. h. sie kann durch Gifte sowohl zur Erweiterung (Mydriasis) als zur (spaltförmigen) Verengung (Myosis, Meiosis oder Miosis) gebracht werden. Betreffs der die Pupillarbewegung vermittelnden Nerven verweise ich auf J. Leeser²⁾, N. Kovalewsky³⁾, L. Königstein⁴⁾, Dogiel⁵⁾, E. Heese⁶⁾ und A. Gruenhagen⁷⁾, wo weitere Litteratur angeführt ist. Ueber die Reptilien- und Vogeliris hat H. Meyer⁸⁾ Angaben gemacht. Wir haben hier nur die pharmakologisch häufiger vorkommenden Fälle der Pupillarveränderung kurz zu besprechen.

1. **Toxische Myose.** Von dieser kommen folgende Formen in Betracht:

a) Nach subkutaner oder innerer Verabfolgung von toxischen Dosen eines Giftes erfolgt Pupillenverengung, die bis zum Tode anhält; bei lokaler Einträufelung in den Konjunktivalsack tritt sie aber nicht ein. Ferner schwindet sie, wenn dem subkutan vergifteten Tiere ein Auge ausgeschnitten wird, an dem enukleierten Bulbus sofort. In diesem Falle handelt es sich um eine Lähmung des Erweiterungscentrums, d. h. um eine Myosis paralytica centralis. Eine solche dürfte bei der Morphinvergiftung des Menschen vorliegen, aber nicht bei der der Katze. Auf den Bulbus selbst wirkt in diesem Falle das Gift also gar nicht ein, und deshalb tritt auch meist beim Tode des Vergifteten die normale Todesstellung der Pupille, d. h. mässige Erweiterung, ein.

b) Sowohl nach subkutaner Einspritzung wie nach Einträufelung in den Konjunktivalsack erfolgt schon bei mässiger Dose hochgradige Myose, die am extirpierten Bulbus fort dauert, in allen Fällen aber nach Einträufelung von Atropin in kleinen Dosen sich in starke Erweiterung umwandelt. Hier handelt es sich um eine periphere Reizung der Enden des Verengernervens, nämlich des den Sphincter iridis versorgenden N. oculomotorius; mithin haben wir es zu thun mit einer Myosis spastica peripherica, wie sie bei Arecolin- und Muscarinvergiftung Regel ist. Sie hält bei diesen Giften bis zum Tode an, kann

¹⁾ Magnus, Zschr. f. Biologie Bd. 38, 1899, p. 567. — H. Wolff, B. kl. W. 1900, p. 613.

²⁾ Die Pupillarbewegung in physiol. und pathol. Beziehung. Wiesbaden 1881.

³⁾ Influence du système nerveux sur la dilatation de la pupille. Archives slaves de biologie 1886, p. 92.

⁴⁾ Physiologie und Pathologie der Pupillarreaktion. Bums Samml. Wiener klin. Vorträge Nr. 4, 1888.

⁵⁾ N. Zeglinski, Exp. Untersuchungen über die Irisbewegung. Arch. An. u. Phys. 1885. J. Jegorow, Ueber den Einfluss der langen Ciliarnerven auf die Erweiterung der Pupille. Ebenda 1886.

⁶⁾ Ueber die unter dem Einflusse des Sympathicus stehenden Bewegungserscheinungen am Auge. Diss. Halle 1891. Pflügers Arch. Bd. 52, 1892, p. 535.

⁷⁾ Ueber die Mechanik der Irisbewegung. Pflügers Arch. Bd. 53, 1893, Heft 7.

⁸⁾ Arch. exp. P. Bd. 32, 1893, p. 101.

aber dann in Erweiterung übergehen. Auf die Vogelpupille wirkt Pilzmuscarin nicht; die künstlichen Muscarine wirken wie Kurare lähmend auf alle Willkürnerven und erweitern daher die Vogelpupille im Gegensatz zur Säugerpupille.

c) Nach subkutaner Einspritzung mässiger Dosen bleibt die Pupille normal, nach tödlichen Dosen wird sie hochgradig verengt. Bei Einträufelung in den Konjunktivalsack tritt schon nach sehr kleinen Dosen auffallend starke Verengung ein, die durch sehr kleine Atropinmengen nicht beeinflusst, durch grosse aber in Erweiterung umgewandelt wird. In diesem Falle, der den beim Physostigmin zu beobachtenden Erscheinungen entspricht, soll es sich nach Harnack um eine Reizung des *Musc. sphincter iridis* handeln, d. h. um eine *Myosis spastica muscularis*.

2. Toxische Mydriasis. Dabei kommen folgende Fälle in Betracht:

a) Nach subkutaner oder stomachaler Verabfolgung von toxischen Dosen eines Giftes erfolgt sehr starke Erweiterung, die aber schon vor dem Tode schwindet und in mässige Verengung übergeht. Bei Einträufelung in den Konjunktivalsack tritt gar keine Wirkung ein. Hier handelt es sich um vorübergehende Reizung des Pupillenerweiterungscentrums, die später in Lähmung übergeht, d. h. um eine *Mydriasis spastica centralis*. Sie ist bei der Santonin- und Aconitinvergiftung sehr gut wahrnehmbar. Durchschneidung des Halssympathicus beseitigt sie sofort, wie später noch besprochen werden wird.

b) Nach subkutaner sowie nach lokaler Applikation erfolgt eine Erweiterung, die durch Physostigmineinträufelung in mässiger Dose zum Schwinden gebracht wird. Es handelt sich bei dieser Erscheinung, die für β -Tetrahydronaphtylamin und Kokain charakteristisch ist, um eine Reizung des den Dilator pupillae versorgenden Astes des *N. sympathicus*, während nach Gruenhagen und nach Gaskell der *Iris-sympathicus* mehr die Bedeutung eines Hemmers für den Sphinkter als die eines Dilatationsnerven hat. Nach der ersten Ansicht handelt es sich also um eine *Mydriasis spastica peripherica*.

c) Nach subkutaner sowie namentlich nach lokaler Applikation schon minimaler Dosen erfolgt hochgradige Erweiterung, die auch nach dem Tode noch fort-dauert. Einträufelung von Muskarin oder Pilocarpin beeinflussen sie nicht, höchstens grosse Dosen von Physostigmin. Hier handelt es sich um Lähmung der peripheren Enden der Verengungsnerven, d. h. des den *Musc. sphincter iridis* versorgenden *Oculomotorius*-Astes. Wir müssen diesen Zustand, der für Atropin charakteristisch ist, als *Mydriasis paralytica peripherica* bezeichnen. Bei Gelseminin tritt sie nur nach lokaler Applikation deutlich auf.

3. Nebenerscheinungen. Gleichzeitig mit den Pupillenveränderungen machen die atropinartigen Mydriatica auch Lähmung des *Accommodationsapparates* und die umgekehrt wirkenden Myotica Reizung dieses Apparates; naturgemäss lassen sich diese Symptome viel besser am Menschen als am Tier feststellen. Bei manchen Stoffen tritt gleichzeitig mit der *Mydriasis Protrusio bulbi* ein, so namentlich bei Kokain. Das Zustandekommen derselben ist aber bei Tieren kein auf einheitlichen Vorgängen beruhendes Symptom, sondern entsteht beispielsweise bei Kaninchen und Katze ganz verschieden. Mit dem Vorquellen des Bulbus kann Erweiterung der Lidspalte verbunden sein. Der intraokulare Druck wird durch atropinartige Gifte erhöht, durch Physostigmin und Muscarin aber erniedrigt. Mikropsie wurde in Leubus bei Stechapfelsamenvergiftung¹⁾ beobachtet. — Alle Tiere mit totaler Sehnervenkreuzung besitzen nach Eug. Steinach²⁾ eine lediglich auf das Versuchsauge beschränkte Pupillarreaktion auf Lichteinfall, ermangeln also der sogen. konsensuellen Pupillarreaktion. Dahin gehören die Fische, Amphibien, Reptilien, Vögel, Einhufer, Zwiifufer und Nagetiere. Man hüte sich also bei diesen Tieren, es als eine Wirkung der Vergiftung zu deuten, falls einseitiger Lichteinfall nur die belichtete Iris zur Kontraktion bringt. Bei den nicht genannten Säugetierklassen besteht dagegen wie beim Menschen *Isokorie*, d. h. die konsensuelle Reaktion des nicht belichteten Auges ist eben so stark als die des belichteten. — Unter reflektorischer Pupillenstarre versteht man die Reaktionslosigkeit der Pupillen gegen Lichteinfall, während bei Konvergenzbewegungen prompte Reaktion eintritt. Diese Starre, welche auch das *Robertsonsche Symptom* genannt wird, ist ein charakteristisches Symptom bei *Tabes dorsalis* (in 66% der Fälle) sowie bei pro-

¹⁾ Virch. Jbt. 1888, 1, p. 390.

²⁾ Pflügers Arch. Bd. 47, 1890, p. 289.

gressiver Paralyse (in 46% der Fälle) und hat daher auch für uns hier Interesse, obwohl man sie an Tieren bisher nicht hat erzeugen können. Ueber ihr Zustandekommen sei auf Mendel¹⁾ verwiesen.

2. Andere Versuche am Auge.

Gifte können sowohl die äusseren als die inneren Teile des Auges beeinflussen und sogar grob anatomisch verändern.

1. Gifte, welche die peripheren Enden der sensibeln Nerven lähmen, wie Kokain, machen bei totaler Anwendung ohne vorherige Reizung Conjunctiva und Cornea gegen Berührung unempfindlich, veranlassen also **primäre Anästhesie**. Infolge dieser Unempfindlichkeit merkt das Versuchstier nicht, wenn es das Auge mechanischen Schädigungen aussetzt, und darum kommt es meist bald nachher zur Trübung und Geschwürbildung auf der Cornea. Uebrigens wirken wiederholte Einträufelungen von konzentrierten Kokainlösungen auch direkt nekrotisierend.

2. Manche Gifte, wie z. B. das Furfurol²⁾, machen bei lokaler Anwendung erst Reizung, dann Lähmung der peripheren Enden der Empfindungsnerven, also **sekundäre Anästhesie**. Die hierher gehörigen Stoffe fasst man unter dem Namen Anaesthetica dolorosa zusammen.

3. Eine sehr grosse Gruppe von Stoffen macht bei lokaler Anwendung auch in verdünnter neutralisierter Lösung **entzündliche Reizung** der Bindehaut. Hierher gehören Abrin, Ricin, Kantharidin, Emetin, Krötengift, Senföl. Zur Beobachtung sehr schwacher derartiger Veränderungen empfiehlt sich das Schanzsche stereoskopische Kornealmikroskop³⁾, welches gleichzeitig intensiv beleuchtet und 10—50fache Vergrösserung giebt. Soll umgekehrt die absolute Reizlosigkeit einer Substanz nachgewiesen werden, so prüft man, ob selbst nach Einspritzung eines Tropfens der Lösung in die vordere Kammer keine Entzündungserscheinungen auftreten.

4. **Netzhautblutungen**, mit dem Augenspiegel leicht wahrnehmbar, kommen nach Mitteln, welche entweder die Intima der Gefässe direkt schädigen, wie z. B. Phosphor, oder den Druck im Gefässsystem stark verändern, nicht selten vor. Berüchtigt sind in dieser Beziehung Chinin und salicylsaures Natrium.

5. **Amblyopie** und **partielles Skotom** sind Symptome, die natürlich nur bei Menschen sicher zu konstatieren sind. Sie kommen namentlich bei Tabaksmisbrauch vor.

6. **Schnervendegeneration** kommt namentlich bei chronischen Intoxikationen z. B. mit Alkohol und Nikotin vor. Ausreichende Tierversuche über die Frage, welche sonstigen Mittel in dieser Weise wirken, liegen noch nicht vor. Akute Schnervendegeneration ist selten, scheint aber nach Vergiftung durch Extractum Filicis maris vorzukommen.

7. **Kataraktbildung**⁴⁾ kann durch innerliches Darreichen von Naphtalin bei Kaninchen binnen weniger Tage erzeugt werden. Die Krankheit beginnt mit einer zum Aequator senkrecht verlaufenden Faltung der Linsenkapsel, woran sich nach kurzer Zeit Corticalstrübungen anschliessen. Füttert man jetzt das Gift noch weiter, so tritt Totalkatarakt ein. Bei Menschen sah Lezenius⁵⁾ Naphtalin-katarakt eintreten. Silix⁶⁾ sah bei Nitronaphtalarbeitern Trübung der Kornea eintreten; ob darauf Kataraktbildung folgt, ist unbekannt. Bei Ergotismusepidemien ist Mutterkornstar mehrfach beobachtet worden. Durch Autintoxikationen scheint Aehnliches bewirkt werden zu können. Dafür sprechen nicht nur der mehrfach be-

¹⁾ B. kl. W. 1889, N. 47.

²⁾ Rud. Cohn, Arch. exp. P. Bd. 31, 1893, p. 40.

³⁾ Klin. Mbl. Bl. für Augenheilk. Mai 1893.

⁴⁾ Purcas; Archives d'Ophthalm. 149, p. 12. — Hess; 14. Vers. der ophth. Ges. zu Heidelberg. — Bouchard & Charrin; Recueil d'Ophth. 1887. — Dor; Revue gén. d'Ophth. 1887. — Kolinski; Graefes Arch. Bd. 35. — Magnus; ebenda Bd. 36. — Favarelli; Annali di Ottalmol. 22. — Klingmann; Virch. Arch. Bd. 149, p. 12. — Helbron; Zschr. f. Augenhk. Bd. 2. — Peters; Kl. Mbl. f. Augenhk. Jg. 39, 1901, Mai-Juni.

⁵⁾ Kl. Mbl. f. Augenhk. 1902, Febr.

⁶⁾ B. kl. W. 1900, p. 1191.

obachtete Diabetesstar sondern auch Untersuchungen von Peters¹⁾, der bei Tetanie wie beim Naphtalinstar Veränderungen der Ciliarepithelien fand, welche dadurch Katarakt erzeugen, dass sie die Zusammensetzung des von diesen Epithelien gelieferten Kammerwassers in Bezug auf den Salzgehalt ändern und dadurch osmotische Druckschwankungen veranlassen.

XI. Erscheinungen von seiten des Uterus und der männlichen Genitalien.

1. **Uterus.** Versuche über die ekbolische Wirkung eines Giftes haben ausserordentlich viel mehr Wert, wenn sie an nicht gefesselten Tieren ausgeführt werden als an aufgebundenen oder gar an vivisezierten. Sie müssen ferner, wenn irgend möglich, nicht nur an Kaninchen und Katzen, sondern auch an grossen Hunden, Schafen, Kühen etc. wiederholt werden, wenn ihr Ergebnis verallgemeinert werden soll. Es giebt zahlreiche Gifte, welche auf den nicht schwangeren Uterus so gut wie gar nicht einwirken, auf den schwangeren aber um so intensiver, je näher das Tier dem Ende der Geburt ist. Hierher gehört das Mutterkorn. Kommen die Föten unreif und tot zur Welt, so ist dies für die Wirksamkeit des Mittels um so beweisender. Man achte ferner darauf, ob das Muttertier von der Vergiftung mit betroffen wird oder gar bei der Geburt stirbt. Falls die Föten zur Sektion kommen, so achte man namentlich auf Blutergüsse.

2. **Männliche Genitalien.** Bei Kaninchen hat man auf Descensus testicularum, bei Hunden auf Turgor der Testikel, Erectio penis und Ejaculatio seminis zu achten. In dieser Weise soll das Yohimbin wirken. Erregung des psychischen Geschlechtscentrums lässt sich nur bei Menschen beobachten.

XII. Erscheinungen an Tieren mit eingepfunden Krankheiten.

1. **Bakterielle Krankheiten.** Man impft von einer grösseren Anzahl gleichartiger Tiere einige mit Reinkulturen der Bakterien des Rotzes, andere mit denen des Milzbrandes, der Cholera, der Tuberkulose, der Diphtheritis, der Wundeiterung, des Erysipels etc.; zur Kontrolle bleiben je einige der Geimpften (Gruppe eins) ohne Arzneimittel. Eine zweite Gruppe erhält vor der Impfung innerlich das zu prüfende Mittel; eine dritte Gruppe erhält es vor der Impfung subkutan; eine vierte Gruppe erhält es nach der Impfung innerlich und eine fünfte nach der Impfung subkutan an derselben Stelle, wo die Impfung stattfand. Man hat dabei festzustellen, ob das Mittel die Krankheit unbeeinflusst lässt, ob es sie begünstigt, oder ob es sie unterdrückt resp. gar nicht zur Entwicklung kommen lässt. Alle gewonnenen Ergebnisse müssen an verschiedenen Tierspecies durchgeprüft werden. Betreffs der durch die einzelnen Mikroorganismen hervorgerufenen pathologischen Veränderungen halte man sich an die Angaben von Baumgarten²⁾. Eine bakterielle Krankheit kann erst dann als durch ein Mittel beseitigt angesehen werden, wenn das Tier wieder ganz normal geworden ist und beim Schlachten keinerlei kranke Herde aufweist oder nur in Rückbildung begriffene, mit deren Inhalt keine erfolgreiche Impfung auf andere Tiere mehr vorgenommen werden kann.

2. Aehnliche Versuche können auch mit den leicht übertragbaren **parasitären Hautkrankheiten** an Tieren angestellt werden, mögen diese Parasiten tierischer (z. B. Räudemilben) oder pflanzlicher Natur (z. B. Achorion) sein.

3. **Darmparasiten** finden sich bei Katze, Hund, Schwein sehr häufig. An solchen Tieren lassen sich alle diejenigen Mittel vorprobieren, welche als Anthelminthica Verwendung finden sollen.

¹⁾ Kl. Mbl. f. Augenhk. 1901, Mai-Juni.

²⁾ P. Baumgarten, Lehrbuch der pathologischen Mykologie. 2 Bde. mit 101 Abb. und einer Tafel. 1890.

XIII. Erscheinungen von seiten chronisch vergifteter Tiere.

Das Kapitel der chronischen Vergiftungen ist ein bisher von unserer Wissenschaft stiefmütterlich behandeltes. Wir haben dabei namentlich nach folgenden Richtungen hin Beobachtungen anzustellen.

1. Das Gift gewährt, wenn vorsichtig mit kleinen Dosen angefangen wird, schliesslich eine **Unempfindlichkeit gegen grosse Dosen desselben Giftes**, welche ein Individuum von gleicher Art, das nicht daran gewöhnt ist, unfehlbar töten würden. Solche Gewöhnung ist bei Tieren wie Menschen möglich. Die bekanntesten Beispiele sind Arsenik, Alkohol, Morphin, Kokain. Dass eine Gewöhnung selbst an Atropin und an Cyankalium möglich ist, will E. Stark¹⁾ an Kaninchen bewiesen haben. Irgend welche Schutzstoffe bildet der Organismus gegen diese Gifte, selbst wenn sie ein Jahrzehnt lang in immer grösseren Dosen eingeführt werden, nicht; wohl aber empfindet der Mensch die plötzliche Entziehung dieser „Giftnahrung“ sehr unangenehm, ja es kann dabei zu den schwersten Kollapsen kommen. Ganz anders verhält sich der Organismus bei chronischer subkutaner Vergiftung mit einer weiteren Gruppe von Giften, welche im Organismus die Bildung von Gegengiften anregen, und deren Entziehung keine Kollapse, ja überhaupt keine Störungen hervorruft. Hierher gehören die Schlangengifte, Spinnengifte, Skorpiongifte und wohl noch viele andere tierische Gifte. Die bahnbrechenden Versuche stammen von P. Ehrlich²⁾, welcher weisse Mäuse an sehr grosse Dosen von Ricin und Abrin gewöhnen konnte. Er wies nach, dass sich im Organismus der gewöhnten Tiere zwei Gegengifte, Antiricin und Antiabrin genannt, bilden, welche den Organismus immun machen. In ähnlicher Weise nimmt J. Frenzel³⁾ an, dass die Darmparasiten (Spulwürmer, Bandwürmer etc.) nur dadurch der verdauenden Einwirkung der Darmenzyme entgehen, dass sie infolge einer ererbten Gewöhnung ein Antienzym produzieren, welches fortwährend von ihrer Haut abgegeben wird und die Verdauung hindert. Hierher gehört auch die Unempfindlichkeit der Schlangen und Kröten gegen ihr eigenes Gift.

2. Das Gift gewährt, falls vorsichtig mit kleinen Dosen angefangen wird, schliesslich eine **Immunität gegen maligne Bakterien**, welche gerade dieses Gift produzieren. So kann man mit Diphtheritgift, Tetanusgift und Tuberkulin nach R. Koch, Kitasato und Behring Tiere gegen die Bazillen der Diphtheritis, des Tetanus und der Tuberkulose immun machen.

3. Bei chronischer Vergiftung treten **ganz andere Vergiftungssymptome auf als bei akuter einmaliger**. Hierher gehört Lebercirrhose nach Phosphor, Nierencirrhose nach Phosphor und nach Kantharidin; Gichtniere nach Blei; Muskeldegeneration nach Arsen und nach Blei; Sehstörungen mit Gesichtsfeldbeschränkung nach Nikotin und Alkohol; Verblödung nach Bromkalium, Alkohol, Kokain; Impotenz nach Morphin; Hydrops nach Alkohol und Blei.

HH. Versuche an Warmblütern, welche Fesselung und operative Eingriffe erfordern.

Zu den hier folgenden Versuchen ist eine genaue Bekanntschaft mit den anatomischen Verhältnissen der Versuchstiere erstes Erfordernis. Man studiere daher zunächst die betreffenden anatomischen

¹⁾ Untersuchungen über die Gewöhnung des tierischen Organismus an Gifte etc. Diss. Erlangen 1887, 25 pp.

²⁾ D. m. W. 1891, Nr. 32 und 44.

³⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1891, p. 293.

Werke von W. Krause¹⁾, W. Ellenberger & H. Baum²⁾, A. D. Onodi & F. Flesch³⁾, L. Franck⁴⁾ und anderen.

Weiter muss durchaus eine gewisse Kenntnis der Apparate und Untersuchungsmethoden, welche die Experimentalphysiologie benutzt, vorhanden sein, ehe man zum Zweck der Lösung pharmakologischer Fragen ein Tier quält. Ich verweise betreffs der Orientierung hierüber auf die Werke von L. Hermann⁵⁾, E. Cyon⁶⁾, R. Gscheidlen⁷⁾, O. Langendorff⁸⁾ etc.

I. Allgemeinerscheinungen und Nervensymptome bei Vergiftung vom Blute aus.

Man pflegt meist zu sagen, dass die Wirkung der Gifte vom subkutanen Gewebe und vom Blute aus der Art nach identisch sei und sich nur durch die Intensität etwas unterscheide. Dies ist jedoch für eine ganze Gruppe von Giften unrichtig, nämlich für die, welche Eiterung ohne Bakterien erregen und gleichzeitig schwer resorbierbar sind, wie Solvin, Sapotoxin, quillajasaures Natron etc. Bei diesen bekommt man generalisierte Wirkungen nur zu Gesicht, falls man direkt ins Gefäßsystem injiziert hat.

1. **Technik.** Man benutzt als Injektionsort am besten eine der Venen des Unterschenkels. Bei der meist benutzten Jugularvene treten sehr leicht Störungen des Versuches dadurch auf, dass das Gift zu konzentriert ins Herz gelangt und hier lokale Wirkungen hervorruft, die man gar nicht haben will. Betreffs der Injektionen direkt ins Gehirn sei auf James Bruno⁹⁾ verwiesen. Nach beendeter Injektion vernäht man die Wunde, welche möglichst sauber und klein sein soll, gut, so dass von seiten der Operation dem Tier nachher keine Schmerzen bereitet werden und keine Eiterung entsteht. Nachdem das Tier losgebunden und beruhigt ist, was meist sehr schnell der Fall ist, kann die Beobachtung der Allgemeinerscheinungen sowie alles dessen beginnen, was bei der Symptomatologie am Menschen (S. 49—52) und bei den Versuchen am ungeschlachten Tiere (S. 203) hinsichtlich cerebraler Erscheinungen besprochen worden ist.

Falls das Tier Depressions- oder Excitationserscheinungen erheblicher Art zeigt, so wiederholt man den Versuch an einem Hunde, dessen motorische Zone man vorher freigelegt und auf seine faradische Erregbarkeit geprüft hat. Zur Orientierung über die Centra des Gehirns und die zum Nachweis derselben dienenden Abtragungs- und Reizungsversuche sei auf Jules Soury¹⁰⁾

¹⁾ Die Anatomie des Kaninchens in topographischer und operativer Rücksicht. Zweite Auflage, mit 161 Fig. Leipzig 1884.

²⁾ Systematische und topographische Anatomie des Hundes. Mit 37 lithogr. Tafeln und 208 Holzschnitten. Berlin 1891. — W. Ellenberger, Handbuch der vergleichenden Histologie und Physiologie der Haussäugetiere. Berlin 1884.

³⁾ Leitfaden zu Vivisektionen am Hunde. I. Theil (Hals). Mit 8 lithogr. Tafeln. Stuttgart 1884. Leider unvollendet.

⁴⁾ Handbuch der Anatomie der Haustiere mit besonderer Berücksichtigung des Pferdes. Dritte Aufl. Stuttgart 1892.

⁵⁾ Siehe die oben S. 10 citierten Werke.

⁶⁾ Methodik der physiologischen Experimente und Vivisektionen. Mit Atlas von 64 Tafeln. Giessen 1876.

⁷⁾ Physiologische Methodik. Handbuch der praktischen Physiologie. Braunschweig 1876. Leider unvollendet.

⁸⁾ Physiologische Graphik. Mit 249 Abb. Leipzig u. Wien 1893.

⁹⁾ D. m. W. 1899 Nr. 23.

¹⁰⁾ Le système nerveux central; structure et fonctions. Histoire critique des théories et des doctrines. 2 vol. Paris 1900.

verwiesen. Den Einfluss der bei solchen Versuchen oft unvermeidlichen traumatischen Entzündung auf die elektrische Erregbarkeit studierte W. v. Bechterew¹⁾. Sobald dann die Depression oder Excitation durch das Gift eingetreten ist, prüft man von neuem die Erregbarkeit der Rinde und findet dieselbe dann bei manchen Giften²⁾ erhöht (z. B. bei Atropin) und bei manchen erniedrigt resp. ganz aufgehoben (z. B. bei Bromkalium). Man kann daraus auf eine Reizung resp. Lähmung der motorischen Zone schliessen. Falls die Depressionserscheinungen so hochgradig werden, dass das Tier völlig bewegungslos daliegt und künstliche Atmung nötig hat, so wiederholt man den Versuch an einem Tiere, dessen Trachea man vor der Vergiftung eröffnet und durch eine Kanüle mit einem Blasebalg oder mit einem Apparat zu künstlicher Respiration verbunden hat, und legt, sobald die Lähmung vollständig geworden ist, einen Nervus ischiadicus frei. Giebt dieser bei Reizung mit dem sekundären Strome des Du Bois'schen Schlittens keine Zuckung der betreffenden Extremität, während die Muskeln direkt gereizt prompt zucken, so handelt es sich um kurareartige Lähmung der Enden der motorischen Nerven (vergl. unten S. 223). In allen Fällen muss man dieses Ergebnis nach den S. 170 besprochenen Froschversuchen bereits im voraus wissen, da es kein Gift giebt, welches am Warmblüter Kurarewirkung hervorbrächte, am Frosch aber nicht; wohl aber giebt es umgekehrt Stoffe, welche am Frosch typische Kurarewirkung hervorrufen, am Warmblüter aber nichts dem Aehnliches (z. B. Kampfer).

Falls das Tier Excitationserscheinungen mit ausgesprochenen Krämpfen und Zuckungen zeigt, so exstirpiert man die psychomotorischen Centra der Hirnrinde. Dauern die Krampfanfälle trotzdem fort, so kann der Angriffspunkt der Gifte nicht in der motorischen Zone, sondern entweder in den tieferen Teilen des Gehirns (z. B. in den Stammganglien) oder im Rückenmark liegen.

Um sich darüber zu vergewissern, spritzt man das Gift einem Kaninchen, dessen Gehirn man nach S. Mayer³⁾ temporär aus dem Blutstrome ausgeschaltet hat, ins Blut, oder man wiederholt den Versuch an einem Tiere, bei dem man in der Gegend des sechsten Halswirbels das Rückenmark durchschnitten hat. Treten jetzt noch Krämpfe und Zuckungen der hinteren Extremitäten auf, so wirkt das Mittel auf das Rückenmark reizend, wie dies z. B. bei Kondurangin und bei Strychnin der Fall ist. Hören bei einem vergifteten Tiere nach der Halsmarkdurchschneidung die Krämpfe und Zuckungen auf, resp. lassen sie sich an einem vorher operierten Tiere gar nicht durch das Gift hervorrufen, so ist die Einwirkung eine die tieferen Teile des Gehirns resp. die Medulla oblongata reizende. Dies gilt z. B. für das Cinchonidin. In nicht seltenen Fällen haben die auftretenden Krämpfe, z. B. nach Cornutin, den Charakter der epileptischen. Um diese deuten zu können, müssen wir erst auf den Begriff der Krämpfe im allgemeinen und dann auf den der epileptischen im besondern etwas näher eingehen. Vorher sei nur noch bemerkt, dass das Kleinhirn das Centralorgan des Gleichgewichtes ist⁴⁾, und dass wir über seine Beeinflussung durch Gifte sehr wenig wissen.

2. Ueber Krämpfe im allgemeinen. Krämpfe kommen bei den verschiedensten Giften, welche wir an Warmblütern prüfen, kurz vor dem Tode vor. Nichts wäre aber unrichtiger, als daraus schliessen zu wollen, dass alle diese Gifte in die Gruppe der Krampfgifte gehörten. Wir müssen hier vielmehr scharf zwischen primär und sekundär erzeugten Krämpfen unterscheiden. Nur diejenigen Gifte, welche bei vorsichtiger Dosierung primär und lange, bevor das Tier am Sterben ist, die krampferregenden Organe reizen und dadurch langdauernde, charakteristische Krampfanfälle auslösen, sind in die Gruppe der echten Krampfgifte zu rechnen. Als krampferregende Organe sind nach dem oben Gesagten 1. die motorische Zone der Hirnrinde, 2. gewisse tiefer gelegene Teile des Gehirns, wie z. B. die Brücke, 3. die Medulla oblongata, 4. das Rückenmark anzusprechen. Nur sehr selten kommen krampfartige Erscheinungen 5. durch

¹⁾ Neurol. Cbl. 1895, Nr. 1.

²⁾ P. Albertoni, Ueber die Wirkung einiger Mittel auf die Erregbarkeit des Grosshirns. Arch. exp. P. Bd. 15, 1882, p. 248. Vergl. Rosenbach; Neurol. Cbl. 1884, Nr. 2 (Bromkalium).

³⁾ Prager m. W. 1895, Nr. 42.

⁴⁾ W. v. Bechterew; Neurol. Cbl. 1900, Nr. 20, p. 988. — Lewandowski; Physiol. Cbl. 1901, Nr. 8.

Reizung der peripheren Enden der motorischen Nerven (z. B. bei Guanidin) oder 6. der Muskelsubstanz zu stande. Als Beispiel einer krampferregenden Substanz, welche gleichzeitig zwei räumlich sehr verschiedene Angriffspunkte hat, nenne ich das Tetanustoxin. Dasselbe erregt nach L. Zupnik¹⁾ die Muskelsubstanz und macht sie tetanisch starr. Gleichzeitig aber erregt es die motorischen Ganglienzellen der grauen Körner des Rückenmarkes und macht dadurch erhöhte Reflexerregbarkeit und allgemeine Streckkrämpfe der Extremitäten. Indirekte Krämpfe können durch sehr viele andere Gifte kurz vor dem Tode ausgelöst werden, falls diese Gifte 1. die Atmung a) central oder b) peripher lähmen (Erstickungskrämpfe); 2. die Blut- bzw. Sauerstoffzufuhr zum Gehirn a) durch Blutdruckherabsetzung, oder b) durch Thrombosenbildung, oder c) durch Umwandlung des Hämoglobins sehr stark herabsetzen (anämische Krämpfe); 3. falls diese Gifte bei subakuter Wirkung den ganzen Körper so erschöpfen, dass dadurch die Reizschwelle, welche zur Auslösung von Zuckungen normalerweise erweckt werden muss, sehr niedrig gerückt wird (Inanitionskrämpfe), oder dass die Ausscheidung oder Umwandlung reizender Stoffwechselprodukte nicht mehr genügend von statten geht (Autintoxikationskrämpfe).

3. Ueber epileptische Krämpfe. Bevor die Entdeckung von Fritsch und Hitzig (1870) die direkte Erregbarkeit der Hirnrinde nachwies, hatte die medulläre Theorie der Epilepsie²⁾ von Kussmaul und Tenner (1857), welche als Ursprungsstätte der epileptischen Krämpfe die Medulla oblongata und als Ursache des Krampfes akute Anämie derselben annahm, sich die meisten Anhänger erworben, wenngleich auch einige der durch künstlich hervorgerufene Anämie der Medulla obl. erzeugten Erscheinungen sich mit den Symptomen des epileptischen Anfalls nicht deckten. Nach der Beobachtung, dass die früher für unerregbar gehaltene Grosshirnrinde erregbar sei, wurde auch dieses Gebiet des Centralnervensystems zahlreichen Untersuchungen in Bezug auf seine Bedeutung für den epileptischen Anfall unterworfen. Die Resultate, zu denen dabei die einzelnen Forscher gelangten, zeigten teilweise eine völlige Aenderung der Auffassung über die Genese des epileptischen Anfalls, indem von einigen Autoren behauptet wurde, der Anfall entstehe von der Rinde aus, und die Erregung bleibe auch im Verlaufe des Anfalls kortikal (kortikale Theorie). Hauptvertreter dieser Anschauung sind H. Jackson, Luciani und Wernicke. Auf der andern Seite gelangte eine grosse Reihe von Beobachtern auch auf diesem Wege zu einer Bestätigung der Kussmaul-Tennerschen Epilepsietheorie, indem sie die Centren, in denen die Erregung beim epileptischen Anfall sich abspielt, in infrakortikale Teile des Gehirns verlegen (infrakortikale Theorie). So lässt Nothnagel³⁾ den Anfall von Pons und Medulla oblongata ausgehen. Ein strenger Vertreter letzterer Ansicht ist auch P. Albertoni⁴⁾, welcher behauptet, dass die Rinde bei der Erzeugung epileptischer Anfälle völlig entbehrlich sei und nur die Rolle eines beiläufigen Centrums spiele. Pitres und Franck⁵⁾ räumen der Hirnrinde eine Teilnahme bei der Entstehung des epileptischen Anfalls ein, insofern von ihr die Erregung ausgehen müsse; später, behaupten sie, werde die Erregung in infrakortikalen Ganglien selbständig und spiele sich ab ohne weitere erregende Einflüsse seitens der Rinde. Bubnoff und Heidenhain⁶⁾ geben zu, dass die künstlich verursachte Erregung sich zunächst in der Rinde verbreite, behaupten aber auch, dass dieselbe späterhin in subkortikalen Ganglien selbständig werden könne. Einen nicht ganz entschiedenen Standpunkt nimmt P. Rosenbach⁷⁾ ein. Bedingterweise lässt auch er eine selbständige Teilnahme der infrakortikalen Ganglien am epileptischen Anfall gelten. Im Gegensatz zu der von den eben genannten Autoren vertretenen infrakortikalen Theorie behauptete Luciani⁸⁾ auf

¹⁾ W. kl. W. 1902, Nr. 4.

²⁾ Siehe ausführliche Angaben und ein erschöpfendes Literaturverzeichnis von Binswanger in Eulenburg Realenc. Dritte Aufl. Bd. 7, 1895, p. 126—214.

³⁾ Virch. Arch. Bd. 44, 1868. Ueber den epileptischen Anfall. Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1872, Nr. 39.

⁴⁾ Moleschotts Untersuchungen zur Naturlehre Bd. 12, 1881, p. 473.

⁵⁾ Le Progrès médic. 1878, p. 10; Arch. de physiol. norm. et path. 1883, p. 1.

⁶⁾ Pflügers Arch. Bd. 26, 1881, p. 137.

⁷⁾ Virch. Arch. Bd. 97, 1882, p. 369. Neurol. Cbl. 1889, p. 249.

⁸⁾ Luciani, Sulla patogenesi dell' epilessia. 1878; Ref. in med. Cbl. 1881, p. 469.

Grund von drei Versuchsergebnissen, dass auch im späteren Ablauf des Anfalls die Zuckungen von der Rinde ausgingen. H. Unverricht¹⁾ hat 1883 die kortikale Theorie der Epilepsie zu begründen versucht und in späteren Publikationen gegen mehrfache dagegen erhobene Einwände verteidigt und weiter ausgebaut. Nach seiner Ansicht muss man annehmen, dass die Erregung beim epileptischen Anfall kortikal entsteht und kortikal weiter verläuft, dass also nur durch Rindenerregung die motorischen Erscheinungen des epileptischen Anfalls, Tonus und Klonus, bewirkt würden, und dass eine selbständige Erregung infrakortikaler Ganglien nicht existiere. Dieser Annahme schien zu widersprechen, dass bei einseitiger Exstirpation der motorischen Rindenregion noch beiderseitige Anfälle auftraten, was von den Anhängern der infrakortikalen Theorie zu Gunsten der selbständigen Teilnahme der infrakortikalen Ganglien am epileptischen Anfall gedeutet wurde. Unverricht²⁾ zeigte nun, dass die Krämpfe, die auf der Körperseite auftraten, deren zugehörige Rindenregion entfernt worden war, einen anderen Charakter besaßen als die der anderen Seite, nämlich dass sie von diesen abhängig und nicht selbständig seien. Er nannte sie deshalb „sekundäre Krämpfe“ und wies nach, dass sie keineswegs infrakortikalen Ursprungs seien, sondern bei Exstirpation der noch stehen gebliebenen motorischen Region gleichzeitig mit den „primären Krämpfen“ verschwinden, somit ebenfalls einer Erregung der Hirnrinde ihr Bestehen verdanken. Noch anders ist die Theorie des epileptischen Anfalls von Th. Ziehen³⁾, der die motorischen Erscheinungen des epileptischen Anfalls dem Ursprunge nach sonderte und behauptete, die „klonische Komponente“ des epileptischen Anfalls werde durch die in der Rinde verlaufende Erregung, die „tonische Komponente“ durch Erregung infrakortikaler Ganglien bewirkt. Nachdem Unverricht⁴⁾ darauf hingewiesen, dass eine derartige Teilung durchaus unzulässig und das Beweismaterial Ziehens nicht stichhaltig sei, suchte Ziehen⁵⁾ seiner Ansicht eine weitere experimentelle Stütze zu verleihen und veröffentlichte eine zweite Arbeit, in der er behauptet, im hinteren Vierhügelgebiet jene Centren gefunden zu haben, welche im stande seien, tonische, die Reizung überdauernde Krämpfe zu unterhalten. Weiter ist die von Johannson⁶⁾ vertretene Ansicht zu erwähnen, welcher auf Grund zahlreicher, unter Openchowski ausgeführter Experimente behauptet, dass von der Hirnrinde aus Anfälle sich erzielen lassen, dass aber unabhängig von der Rinde auch von infrakortikalen Teilen des Gehirns, so von dem Linsen- und Schweifkern und den Pedunculi cerebri aus ebenfalls Anfälle von typischer Epilepsie ausgehen können, eine Annahme, die in der That vieles für sich hat, und die also kurz gesagt die kortikale Theorie neben der infrakortikalen zu Recht bestehen lässt. Ihm gegenüber hat Theod. Wieting⁷⁾ sich bemüht, die rein kortikale Theorie der Epilepsie von neuem experimentell zu erhärten.

Ich selbst möchte mich dahin aussprechen, dass der Sitz der Veränderung bei Kranken mit Epilepsie das ganze Gehirn ist, denn nur mittels dieser Annahme lassen sich alle klinischen, pathologisch-anatomischen und experimentellen That-sachen erklären. Welcher Art diese pathologische Gehirnveränderung ist, ist unbekannt; ohne Frage ist sie aber mit gesteigerter Erregbarkeit verbunden. Gewisse Gifte bedingen nun ebenfalls solche gesteigerte Erregbarkeit und wirken unter Umständen sogar gleichzeitig als auslösender Reiz. Die daraufhin auftretenden Krampfanfälle können denen bei echter Epilepsie täuschend ähnlich sein; ob sie wie echte Epilepsie mit völligem Bewusstseinschwund verbunden sind, ist nicht sichergestellt. Die bekanntesten Gifte, nach denen bei Menschen Epilepsie beobachtet ist, sind Mutterkorn, Alkohol, Fuselbestandteile, Absinthöl, urämisches Gift, Santonin, Ammoniaksalze, Kokain. An Tieren ist der Einfluss von Giften auf die Hirnrinde und speziell auch die Frage der toxischen Epilepsie z. B. von

¹⁾ Arch. f. Psychiatr. Bd. 14, 1883, Heft 2.

²⁾ Verh. d. VI. Kongresses für innere Medizin zu Wiesbaden. 1887.

³⁾ Arch. f. Psychiatr. Bd. 17, 1886, p. 99—117.

⁴⁾ Arch. f. klin. Med. Bd. 44, 1889, Heft 1; Bd. 46, 1890, p. 413.

⁵⁾ Arch. f. Psychiatr. Bd. 21, 1890, p. 863.

⁶⁾ Hermann Johannson, Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Ursprungsstätte der epileptischen Anfälle. Diss. Dorpat 1885. 113 pp. mit Tafel.

⁷⁾ Zur Physiologie der infrakortikalen Ganglien. Diss. Dorpat 1891. Abgedruckt in Unverricht, Ges. Abhandlungen aus der med. Klinik zu Dorpat. Wiesbaden 1894.

Wl. Ramm¹⁾, Berkholz²⁾, H. Unverricht³⁾ und P. Turtschaninow⁴⁾ studiert worden. Berkholz behauptet, dass alle klonischen Krampfformen in der Hirnrinde entstehen und nach Abtragung derselben wegfallen; tonische Krämpfe dagegen sollen aus subkortikalen Centren ihren Ursprung nehmen. Unverricht und mein Schüler Ramm bestreiten mit Recht diese grundsätzliche Verschiedenheit der Entstehung zweier so nahe verwandten Krampfformen. Santonin und santoninsaures Natrium machen nach Turtschaninow Rindenepilepsie, reizen gleichzeitig aber neben der Rinde auch die Nothnagelschen tiefen Epilepsiecentren. Karbolsäure reizt die Hirnrinde gar nicht, denn Abtragung der motorischen Zone ändert an den tremorartigen Karbolkrämpfen nichts. Da jedoch Durchschneidung der Hirnschenkel diese Krämpfe sofort aufhebt, so muss der Angriffspunkt dieses Giftes im Grosshirn unterhalb der Rinde liegen. Davon abgesehen, macht Karbolsäure aber auch noch Rückenmarksreizung und dadurch Zuckungen. Auch die Ammoniaksalze⁵⁾ reizen die Hirnrinde, machen aber auch an Tieren ohne Hemisphären noch starke Reflexsteigerung, greifen also auch unterhalb der Hemisphären noch an.

Schon diese wenigen Beispiele zeigen, wie verwickelt diese Fragen sind. Dieselben würden ohne Zweifel viel häufiger experimentell studiert werden, wenn die Versuche nicht so inhuman wären. — Die geeignetsten Versuchstiere für das Studium der sogen. **Reflexepilepsie**, d. h. einer durch relativ geringfügige mechanische Reize auslösbaren epilepsieartigen Krampfform, sind Meerschweinchen. Durch Rückenmarksverletzung, Ischiadicusdurchschneidung, Gehirutraumen, Ohrentzündung etc. lässt sich bei diesen Tieren nach Brown Séquard, H. Ito⁶⁾, Max Sommer⁷⁾ und anderen eine sehr grosse Disposition für Reflexepilepsie erzeugen. Während der Anfälle ist die Hirnrinde dieser Tiere wie die aller epileptischen Tiere⁸⁾ und Menschen stark hyperämisch und der intrakranielle Druck ist vermehrt. Man kann an solchen Tieren leicht prüfen, ob ein zu untersuchendes Mittel das Zustandekommen der Anfälle und der Hirnhyperämie begünstigt oder erschwert.

Als eine besondere Art von Reizerscheinungen des Gehirns müssen wir zum Schluss noch diejenige Form stärkster Excitation und Raserei ansehen, welche nur bei Tieren auftreten, die nicht erbrechen können, während bei brechfähigen statt dessen Reizung des Brechcentrums und heftiges Erbrechen eintritt. Offenbar handelt es sich auch hier um Reizung der tieferen Ganglien des Gehirns und der Medulla oblongata.

4. Ueber Lähmungserscheinungen. Ob die motorischen Rindencentren gelähmt sind, prüft man durch den S. 218 besprochenen Versuch. Um festzustellen, ob ein Narkotikum auch die Centra der Sinnesorgane lähmt resp. einschläfert, leitet man die zwei symmetrischen Punkte der freigelegten Hemisphärenoberfläche, welche das Centrum derselben bilden, mittels unpolarisierbarer Elektroden ab, z. B. das Munksche Centrum für die Gesichtswahrnehmung. Man bekommt beim normalen Tiere in der Ruhe keinen Strom; sobald man aber das eine Auge belichtet, tritt ein Strom auf. Narkotisiert man jetzt z. B. durch Chloroform, so wird die Belichtung erfolglos. Ist also an einem Tier mit der fraglichen Vergiftung die Reizung erfolglos, so kann mit einiger Wahrscheinlichkeit auf Lähmung des Centrums für die Gesichtswahrnehmung geschlossen werden. Der Versuch gelingt selbst durch die Dura und den periost-

¹⁾ Der Einfluss einiger Gifte auf die Reizbarkeit der Hirnrinde. Diss. Dorpat 1893. Russisch.

²⁾ Exp. Studien über die Wirkung des Physostigmins, Santonins, Codeins, Strychnins und der Karbolsäure auf die psychomotorische Zone. Diss. Dorpat 1893.

³⁾ Zur Lehre von den toxischen Krämpfen. Inn. Cbl. 1895, p. 4.

⁴⁾ Experimentelle Studien über den Ursprungsort einiger klinisch wichtigen toxischen Krampfformen. Diss. Dorpat. Arch. exp. P. Bd. 34, 1894, p. 208.

⁵⁾ N. O. Yourinsky, Archives de Physiol. d. St. Pétersbourg 3, 1894, p. 260.

⁶⁾ Exp. Beiträge zur Aetiologie u. Therapie der Epilepsie. D. Zschr. f. klin. Chir. Bd. 52, 1899, p. 225 mit sehr reichhaltiger Litteratur.

⁷⁾ Zieglers Beiträge Bd. 27, 1900, Sep.-Abdr.

⁸⁾ v. Bechterew, Ueber die Blutzirkulation im Gehirn während der Anfälle experimenteller Epilepsie. Neurol. Cbl. 1894, Nr. 23. — Vergl. auch H. Grashey, Exp. Beitr. zur Lehre von der Blutzirkulation in der Schädelrückgratshöhle. München 1892, mit sieben Abb.

freien Knochen hindurch. — Hinsichtlich des Zustandekommens von Schlaf durch ein Gift empfiehlt es sich, die Theorien, welche über das Zustandekommen des normalen Schlafes existieren, in Bezug auf ihre Wertbarkeit für den vorliegenden Fall zu prüfen. Ich kann darauf hier nicht eingehen, verweise aber auf die Arbeiten von J. Mauthner¹⁾ und von Leo Breisacher²⁾. — Hinsichtlich der mit dem Schläfe oft in Zusammenhang gebrachten Beeinflussung der Hirngefäße durch Gifte verweise ich auf die Angaben von Karl Hürthle³⁾. — Die Narkotika wirken auf Tiere ohne Hemisphären nach P. A. Baratynsky⁴⁾ intensiv lähmend ein und zwar ohne primäre Excitation.

5. **Mikroskopische und chemische Prüfung.** Zunächst hat man zu prüfen, ob ein zu untersuchendes pharmakologisches Agens die Aufnahmefähigkeit der grauen Substanz der Hirnrinde für diejenigen Farbstoffe makroskopisch beeinflusst, welche nach Ehrlich⁵⁾ vom normalen Gehirn aufgenommen werden. Man kann daraus auf Aenderung der Reaktion und Zusammensetzung der Hirnsubstanz schliessen. Man hat alsdann auf dem Wege der Mikrofärbung nach Nissl an einem anderen Tiere nach den S. 117 besprochenen Degenerationserscheinungen zu suchen und endlich auf dem Wege der gewöhnlichen chemischen Analyse festzustellen, 1. ob das Gift reichlich im Gehirn abgelagert ist; 2. ob sich die Zusammensetzung des Gehirns erheblich verändert hat.

II. Wirkung auf die Muskeln und deren Nerven.

Wir haben hier die Muskulatur in Bezug auf ihre Leistung, ihre Struktur und ihre chemische Zusammensetzung zu besprechen.

1. **Aenderungen der Funktion.** Die die motorischen Nerven betreffenden Erscheinungen sind bereits S. 169 u. 198 zum Teil mitbesprochen. Will man sich orientieren, ob Muskelzuckungen centralen oder peripheren Ursprungs sind, so schneidet man den motorischen Nerven eines besonders stark zuckenden Muskels durch. Tritt jetzt sofort Stillstand des Muskels ein, so war eine centrale Erregung schuld; dauert das Zucken fort, so handelt es sich um periphere Reize. Diese peripheren Reize können, wie früher ausgeführt wurde, muskulärer oder nervöser Natur sein. Kurarisierung führt die Entscheidung herbei, denn Reizzustände der Muskelsubstanz werden durch Kurare nicht aufgehoben, Reizzustände der Enden der motorischen Nerven aber wohl.

Wir haben S. 198 gesehen, dass man an Kaltblütern sehr genau studieren kann, ob die Form der einzelnen Muskelzuckung und die der Ermüdungskurve sich geändert haben. Versuche analoger Art an Muskeln lebender Warmblüter hat M. J. Rossbach⁶⁾ angestellt, die jedoch ziemlich grausam sind. Ueber Entartungsreaktion sei auf S. 51 verwiesen. Neuerdings hat Gréhant ein Myographion dynamometricum konstruiert, welches ähnliche Messungen gestattet. Versuche damit liegen von Gréhant & Quinquaud⁷⁾ vor. Es unterliegt keinem Zweifel, dass

¹⁾ W. m. W. 1890, Nr. 23—28.

²⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1891, p. 334.

³⁾ Pflügers Arch. Bd. 44, 1889, p. 596.

⁴⁾ Archives de Phys. d. St. Pétersbourg 3, 1894, p. 167 und Diss. Petersburg, 1893.

⁵⁾ P. Ehrlich, Ueber das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1883. — Derselbe, Zur ther. Bedeutung der substituierenden Schwefelsäuregruppe. Ther. Monatshefte Jg. 1, 1887, p. 88.

⁶⁾ Rossbach & Th. Clostermeyer, Einwirkung des Kurare, Guanidin und Veratrin auf den lebenden Warmblütermuskel. Rossbachs pharm. Unters. Bd. 3 (Würzburg 1879), p. 1. — Rossbach & K. Harteneck, Ermüdung und Erholung des quergestreiften Muskels der Warm- und Kaltblüter. Ibid. p. 21.

⁷⁾ N. Gréhant et Ch. Quinquaud, Mesure de la puissance musculaire chez les animaux soumis à une certaine nombre d'intoxications. Compt. rend. de

auf diesem Gebiete noch sehr viel zu leisten ist. Hoffentlich wird sich der Jacobysche Hämatimeter (siehe oben S. 175) verwenden lassen, an überlebenden Muskeln mit Umgehung aller Grausamkeiten zu arbeiten. Am lebenden Menschen lassen sich z. B. mit dem Ergographen von Mosso die Wirkungen von Arzneisubstanzen auf die Muskelleistung studieren. Derartige Versuche mit Alkohol, Absinthöl, Kampfer, Atropin, Bromkalium und Chloralhydrat machte Cesare Rossi¹⁾. — Die auf die Muskulatur der Atemapparate sich beziehenden Untersuchungsmethoden sind in Langendorffs Graphik (p. 251—269) einzusehen, da sie ohne die dort gegebenen Abbildungen schwer verständlich sind.

Im Anschluss an die Beeinflussung der Muskelfunktionen durch Gifte mögen an dieser Stelle auch einige Worte über die Beeinflussung der Reflexe durch Gifte ihren Platz finden und dasjenige ergänzen, was S. 191 bei Besprechung der Reflexfrösche bereits gesagt ist. Diejenigen Gifte, welche die Reflexerregbarkeit der Frösche erhöhen bzw. herabsetzen, haben zumeist auch bei Warmblütern eine analoge Wirkung. Bei den Warmblütern kommen aber zu den bei Fröschen besprochenen Reflexen z. B. noch viele Sehnenreflexe und Hautreflexe hinzu. Ich habe die Klassifikation derselben nach Jendrassik bereits S. 51 angeführt. Die genauesten Angaben über die Genese und die Prüfung derselben an Tieren (Affen) stammen von Sherrington²⁾; sie würden bei pharmakologischen Untersuchungen über die Beeinflussung der Reflexe höherer Tiere durch Gifte zu Grunde zu legen sein. — Wichtiger noch sind die nur bei Menschen genau messbaren, im Gegensatz zu den bisher besprochenen nicht durch das Rückenmark, sondern durch das Gehirn vermittelten Reflexe, welche von einem Sinnesorgan aus wahrgenommene Reize in Bewegung umsetzen und zur Bestimmung der sogen. Reaktionszeit oder der persönlichen Gleichung dienen. Man benutzt zur Messung derselben z. B. das Neuramöbimeter von Sigm. Exner & H. Obersteiner³⁾. Alle Narkotika verlängern die Reaktionszeit.

2. **Aenderungen der histologischen Struktur** sind namentlich bei länger dauernden, die Muskulatur mitbetreffenden Vergiftungen zu erwarten, namentlich bei solchen, wo etwa Entartungsreaktion nachgewiesen werden konnte. Die häufigsten Befunde bei schwer veränderten Muskeln sind albuminöse Trübung, sogen. fettige Degeneration, Fragmentation und Muskelschwund. Siehe Fig. 38 (S. 110) und Fig. 41 (S. 116). Auch Blutaustritte aus den Muskelgefäßen kommen vor.

3. **Aenderungen der chemischen Zusammensetzung** unter Einwirkungen von Giften kommen gewiss viel häufiger vor, als man denkt, harren aber noch eingehenderen Studiums. Bis jetzt kennen wir davon nur Abnahme bzw. Zunahme des Wasser- und des Fettgehaltes, Schwund des Glykogens, Bildung von Milchsäure, aber auch Abnahme derselben⁴⁾, endlich Uebergang des Myosins in die geronnene Form. Zu den unter Einwirkung von Giften eintretenden Aenderungen der chemischen Zusammensetzung der Muskeln gehört auch Uebergang der alkalischen Reaktion in saure.

4. **Aenderungen in anderen Organen** durch die Muskelvergiftung⁵⁾ kommen auch vor. So ist die Lymphbildung und der Lymphfluss in erheblichem Grade von der normalen Muskelthätigkeit abhängig und wird bei gestörter Muskelthätigkeit mit abnorm. Ebenso hat die Muskelthätigkeit einen Einfluss auf die Blutalkalescenz⁶⁾ und kann bei heftigen Krämpfen dieselbe sehr herabsetzen, namentlich bei Pflanzenfressern.

l'Acad. d. sc. T. 113, 1891, p. 213. Dieselben, Mesure de la puissance musculaire dans l'alcoolisme et dans l'empoisonnement par le curare. Compt. rend. de la soc. de Biol. 18 avril 1891, p. 243 und 30 mai 1891, p. 45.

¹⁾ Arch. ital. de biol. **23**, 1895, p. 49; Schm. Jb. Bd. **248**, p. 127.

²⁾ Neurol. Cbl. 1900, p. 979.

³⁾ Pflügers Arch. Bd. **7**, 1872, p. 601.

⁴⁾ A. Heffter, Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels mit Berücksichtigung der Totenstarre und einiger Vergiftungen. Arch. exp. P. Bd. **31**, 1893, p. 225.

⁵⁾ H. J. Hamburger; Zschr. f. Biol. Bd. **30**, 1893, Heft 2.

⁶⁾ W. Cohnstein; Virch. Arch. Bd. **130**, 1892, p. 332.

III. Wirkung auf den Blutdruck.

1. Technische Erläuterungen.

Obwohl jeder Mediziner in der Physiologie alles, was zur Anstellung eines Blutdruckversuches mit Eröffnung eines arteriellen Gefässes gehört, kennen gelernt haben soll, scheint es mir auf Grund vielfacher Erfahrungen im Examen doch nicht überflüssig, hier wenigstens einige Punkte nochmals kurz zu besprechen.

1. Ueber Kurarisieren. Wir haben schon bei gewissen Froschversuchen (S. 170) davon gesprochen, dass die Tiere dazu kurarisiert werden sollen. Da dies Kurarisieren gerade zu Blutdruckversuchen besonders wünschenswert ist, sei unbeschadet der Besprechung dieses Giftes im speziellen Teile dieses Buches hier im voraus bemerkt, dass die verschiedenen Sorten des Handelskurare sehr verschieden zusammengesetzt sind und daher nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Verschiedenheiten der Wirkung zeigen. Es empfiehlt sich daher das von R. Boehm daraus rein dargestellte Alkaloid Kurarin zu verwenden. Es ist in Wasser leicht löslich und wird in einer 0,1%igen Lösung intravenös injiziert, nachdem alle vivisektorischen Vorbereitungen beendet sind. Die dann sehr rasch eintretende, von einigen leichten Zuckungen eingeleitete Wirkung besteht in völliger Lähmung der äussersten Enden der Nerven aller willkürlichen Muskeln. Diese Wirkung tritt schon bei 0,34 mg Kurarin pro Kilogramm Kaninchen ein. Bei etwas grösseren Gaben werden auch die peripheren Enden der vasomotorischen Nerven gelähmt und der Blutdruck sinkt dann stark ab. Weiter werden dann auch die peripheren Enden des Herzvagus gelähmt und der Puls wird daher, wenigstens beim Hund, auffallend beschleunigt. Ein dritter übler Umstand ist, dass Kurarin die reflektorische Erregbarkeit des vasomotorischen Systems stark erhöht, so dass leichte Berührung des Tieres oder Geräusche plötzliche Drucksteigerungen veranlassen können. Endlich ist zu beachten, dass im Harn Zucker auftreten kann. Kurarisierte Tiere müssen warm eingepackt liegen, da sie sich sonst tödlich abkühlen. Die faradische und galvanische Erregbarkeit der Muskeln bleibt nach Donath & Lukacz¹⁾ unbeeinflusst, die der motorischen Nerven sinkt auf Null, kann aber durch Einspritzen von Physostigmin nach Pal, nach J. C. Rothberger und nach A. Durig²⁾ selbst nach Stunden wieder hergestellt werden. Ueber die Wirkung des Kurare auf den Stoffwechsel finden sich sehr widersprechende Angaben. Nach neuen Untersuchungen von O. Frank und F. v. Gebhard³⁾ in München bleiben Sauerstoffaufnahme, Kohlensäureabgabe und Eiweisszersetzung ziemlich ungeändert, nur werden die stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukte der Eiweissstoffe aus den Muskeln mangelhaft entfernt, weil die Glieder still liegen.

2. Ueber die vivisektorische Vorbereitung. Das Tier (Katze, Hund, Kaninchen) wird geknebelt, aufgebunden, am Halse geschoren und dann narkotisiert. Sobald Empfindungslosigkeit eingetreten ist, werden die Arteria carotis der einen Seite, die Vena jugularis der anderen Seite und die Trachea freigelegt. In die Trachea kommt eine möglichst weite Kanüle zum Zweck der Einleitung künstlicher Atmung. In die Jugularvene kommt, nach dem Herzen zu gerichtet, eine Injektionskanüle, welche mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und mittels Hahn oder Stöpsel verschlossen ist. Bei grossen Versuchstieren kann man sie auch z. B. in die Metatarsalvene einführen; für stark wirkende Herzgifte ist dies sehr empfehlenswert. Die Carotis wird möglichst weit oben unterbunden, ein Stück weiter unten abgeklemmt und dazwischen, dicht unterhalb der Ligatur, eröffnet und mit einer Glaskanüle versehen, die zum Manometer führt und mit einer indifferenten Sperrflüssigkeit gefüllt ist. Sobald sie festgebunden ist, kann die Klemme entfernt werden. Falls das Manometer schon vorher auf den zu erwartenden Blutdruck eingestellt war, tritt weder viel Blut in die Kanüle, noch viel Sperrflüssigkeit in das Gefässsystem. Meist ist es wünschenswert, auch die Stämme der beiden Nervi

¹⁾ Ztschr. f. kl. M. Bd. 41, 1901, Heft 5—6.

²⁾ Phys. Cbl. Bd. 15, p. 751.

³⁾ Ztschr. f. Biologie Bd. 43, p. 117.

vagosympathici aufzusuchen und in Fadenschlingen zu legen, um sie, falls der Versuch es erfordert, sofort durchschneiden zu können. Sobald man sich über die Höhe des normalen Blutdruckes orientiert hat, injiziert man langsam in die Vene die berechnete Dosis Kurarin und beginnt gleichzeitig die künstliche Atmung. Das Gift wird später ebenfalls durch die Jugularvene dem Körper einverleibt. Es sei mir gestattet, an dieser Stelle die Frage mit zu besprechen, ob es angebracht ist, die zu untersuchenden Gifte, namentlich, falls man bei ihnen eine Wirkung auf das Centralnervensystem erwartet, statt intravenös etwa intracerebral zu injizieren. James Bruns¹⁾, welcher diese Frage eingehend studiert hat, kommt bei seinen Versuchen zu dem Ergebnis, dass die direkte Einspritzung in das Gehirn ganz unrichtige Vergiftungsbilder giebt. So bewirkten Morphin, Kurarin, Chinin und Ferrocyannatrium bei Warmblütern heftige Krämpfe, während bei innerlicher, subkutaner und intravenöser Einverleibung das Vergiftungsbild ein ganz anderes ist. Dass diese Wirkungen nicht lediglich durch den Akt der Injektion hervorgerufen werden, ergibt sich daraus, dass Kochsalz, Glaubersalz, Zucker und Harnstoff, intracerebral eingespritzt, wirkungslos waren.

3. Ueber die zu verwendenden Apparate. Zum mindesten braucht man, wie schon aus dem Gesagten ersichtlich ist, einen Apparat zur künstlichen Respiration und einen zur Blutdruckmessung bzw. -registrierung. Zur künstlichen Atmung kann im Notfalle ein gewöhnlicher mit der Hand bewegter Blasebalg benutzt werden. Es giebt aber auch automatisch wirkende, von der Wasserleitung getriebene komplizierte Apparate, welche die Frequenz und die Intensität der Einblasungen in weiten Grenzen zu ändern erlauben und in der Expirationsphase auch auf negativen Druck eingestellt werden können. Ein solcher ist z. B. von J. R. Ewald in Strassburg eingeführt worden; auch J. Rosenthal²⁾ hat einen recht brauchbaren angegeben. Man richtet derartige Apparate jetzt meist so her, dass sie sowohl zur Einblasung beliebiger Gase und Gasmische (Sauerstoff, Sauerstoff und Chloroformdampf, Sauerstoff und Kohlenoxyd etc.) benutzt werden können, als auch eine quantitative Abschätzung der zugeführten Volumina verstatten. — Wir kommen jetzt zur Besprechung der Blutdruckmessapparate. Die ohne Eröffnung der Gefäße anwendbaren haben wir bereits S. 205—206 kennen gelernt. Die Pharmakologie hat früher stets mit einer weiteren Gruppe derselben gearbeitet, welche die Eröffnung einer Arterie zur Voraussetzung hat. Hierher gehört in erster Linie das Quecksilbermanometer. Es wurde zur Blutdruckmessung 1828 von Poiseuille eingeführt und Hämodynamometer genannt. C. Ludwig³⁾ wandelte es 1847 in ein selbstregistrierendes Instrument um und nannte es Kymographion. Das Schreibwerk besitzt einen Foucaultschen Regulator am Uhrwerk. Ich setze diese Apparate, welche in der Physiologie besprochen werden, als bekannt voraus. Fick⁴⁾ führte das Federmanometer von Bourdon zur Blutdruckmessung ein, welches mit Schreibvorrichtung Federkymographion genannt wird. Die Form desselben wurde von Hering modifiziert. Marey beschrieb vor mehr als 20 Jahren ein Kautschukmembranmanometer, welches aus einem auf die Arterienkanüle aufgebundenen Gummibeutel besteht. Dieser Beutel befindet sich in einer starren Kapsel, deren Raum er um so mehr ausfüllt, je höher der Druck ist. Die aus der Kapsel verdrängte Luft geht durch starre Röhren zu einer Mareyschen Registriertrommel, und die dadurch veranlasste verschiedene Spannung der Trommel wird graphisch notiert. 1876 hat Marey den Gummibeutel durch eine Metallbüchse, deren Deckel vorgewölbt wird, ersetzt. Gad und Cowl haben ein ähnliches Prinzip neuerdings wieder in Anwendung gezogen. In den letzten Jahren hat sich namentlich Karl Hürthle⁵⁾ eingehend

¹⁾ D. m. W. 1899, Nr. 23.

²⁾ Arch. Anat. u. Phys. 1889, p. 64.

³⁾ Arch. Anat. u. Phys. 1864, p. 583.

⁴⁾ Arch. Anat. u. Phys. 1847, p. 242, mit 5 Tafeln.

⁵⁾ Beiträge zur Hämodynamik. I. Abh. Zur Technik der Untersuchung des Blutdrucks; mit 2 Tafeln und 6 Holzschnitten. Pflüg. Arch. 43, 1888, p. 399. — II. Abh. *ibid.* p. 428. — III. Abh. *ibid.* Bd. 44, 1889, p. 561. — IV.—V. Abh. Ueber eine neue Form des Kymographions; Abänderung am Federmanometer und am Gummimanometer; Prüfung der Manometer. *Ibid.* Bd. 47, 1890, p. 1 (mit 3 Tafeln und 4 Holzschnitten) und Bd. 55, 1893, Heft 7—8. — Ludmilla Schilina, Vergleich von Ludwigs Kymographion mit Hürthles Tonographen. Diss. Bern 1899 (H.s. Apparat soll den mittleren Blutdruck zu hoch angeben).

mit manometrischen Versuchen beschäftigt und unter anderem ein sehr brauchbares Gummimanometer konstruiert, sowie ein Federmanometer, ein Maximum- und Minimummanometer etc. Auch auf Arbeiten von Th. W. Engelmann¹⁾ und von W. Straub²⁾ sei hingewiesen.

2. Die verschiedenen Möglichkeiten im Verhalten des Blutdruckes.

Nachdem man eine Zeit lang den normalen Blutdruck beobachtet, gemessen und graphisch aufgezeichnet hat, injiziert man das Gift in recht kleinen, allmählich steigenden Mengen, wobei folgende Fälle eintreten können.

1. **Der Blutdruck bleibt** noch bei einer an unkurarisierten Tieren als giftig erkannten Dose normal und fällt erst bei einer noch grösseren oder erst nach Stunden letal ab. Das Mittel hat dann in nicht tödlichen Dosen keine direkte sofortige Einwirkung auf den Blutdruck, sondern ändert denselben erst in der Agone sekundär.

2. **Der Blutdruck steigt** nach jeder Injektion deutlich. Dies kann drei Ursachen haben:

a) Das Ansteigen beruht auf **Reizung der vasomotorischen Centralapparate**, und zwar

aa) auf Reizung der Grosshirnhemisphären oder häufiger des vasomotorischen Hauptcentrums in der Medulla oblongata. Ist dies der Fall, so darf das Steigen an einem Tiere, welchem vorher das Halsmark durchschnitten wurde, nicht eintreten. So wirkt z. B. das Cytisin. Betreffs der pharmakologisch noch sehr wenig untersuchten Blutdrucksteigerung von den Grosshirnhemisphären aus sei auf die Arbeit von Danilewski & Tscherenow³⁾ verwiesen.

bb) Es beruht auch noch auf Reizung der vasomotorischen Rückenmarkscentra, zu denen auch ein Splanchnicuscentrum mit gehört. Dieses liegt nach A. Biedl⁴⁾ im oberen Brustmark. Ist dies der Fall, so wird nach der Halsmarkdurchschneidung noch immer durch das Gift Blutdrucksteigerung hervorgerufen, jedoch nicht mehr, wenn auch noch das Rückenmark durch Ausbohren ausgeschaltet ist. So wirkt z. B. das Strychnin. Gifte, welche nur die vasomotorischen Rückenmarkscentra reizen, giebt es nicht.

b) Das Ansteigen beruht auf **Reizung der** in die Gefässwandungen eingelagerten **peripheren vasomotorischen Nervenapparate**, d. h. auf einer vom Centrum unabhängigen Gefässkontraktion. Ist dies der Fall, so muss erstens am Tiere, dessen Halsmark durchschnitten und dessen Rückenmark ausgebohrt ist, die Steigerung bei Giftinjektion ins Blut eintreten. In diese Gruppe gehört das Nebennierengift⁵⁾. Man wiederholt zweitens die Einspritzung an einem Tier mit ausgeschalteten Rückenmarksgefässen⁶⁾. Der Erfolg muss derselbe sein. Man kann sich von der Thatsache, dass ein Gift die Gefässe unabhängig vom Centrum kontrahiert, zum Glück aber drittens in viel humanerer Weise auch bei Durchströmung überlebender Organe überzeugen, wie S. 171—176 bereits besprochen worden ist. Nebennierengift wirkt demgemäss auch hier verengend.

c) Das Ansteigen beruht auf **Reizung der Muskulatur der Gefässe** ganz

¹⁾ Das Pantokymographion. Pflüg. Arch. Bd. 60, 1895, p. 28 (mit Abb.).

²⁾ Ein neues Kymographion mit elektromotorischem Antrieb. Pflüg. Arch. Bd. 81, 1901, p. 574.

³⁾ Wratsch 1889, Nr. 26; russisch. Erlenmeyers Cbl. 1889, Nr. 17, p. 515.

⁴⁾ W. kl. W. 1895, Nr. 52 (anatomischer Nachweis des Centrums).

⁵⁾ Arth. Biedl, W. kl. Rundschau 1896, Nr. 10, p. 170. Die Bezeichnung des Nebennierengiftes ist bei verschiedenen Autoren verschieden. J. Takamine nennt es Adrenalin, Abel Epinephrin, Fürth Suprarenin etc.

⁶⁾ Asher & Arnold, Z. f. Biol. Bd. 40, 1900, p. 271. Bei Kaninchen und jungen Hunden betrug der Blutdruck nach Ausschaltung des Rückenmarks mittels Abklemmung seiner Gefässe noch 30—48 mm Quecksilber.

unabhängig vom Nervensysteme. In diese Gruppe gehören sämtliche Stoffe der Digitalingruppe. Auch diese Wirkung muss schon bei den Durchströmungsversuchen erkannt worden sein. Ich gebe gern zu, dass die Unterscheidung, ob ein Gift die peripheren Vasomotoren oder die Gefässmuskulatur an sich (also ohne ihre Nerven) reizt, schwer ist und in manchen Fällen überhaupt nicht geführt werden kann.

d) Das Ansteigen beruht weder auf Reizung der vasomotorischen Centra, noch auf Reizung der peripheren Vasomotoren, noch auf der der Gefässmuskulatur, sondern geht vom Herzen aus. Diese **Steigerung der Leistungsfähigkeit des Herzens**, welche schon am Williamschen und am Langendorffschen Apparate erkannt sein kann (vergl. S. 177—184), gilt am Warmblüter als nachgewiesen, wenn man nach Lähmung der vasomotorischen Centralorgane, der peripheren Vasomotoren und der Gefässmuskulatur (durch Amylnitrit oder Chloralhydrat) noch Steigerung des Blutdrucks durch das Gift hervorrufen kann. Freilich ist diese Beweisführung keine schlagende, weil die genannten zwei Substanzen erst dann eine völlige Lähmung der vasomotorischen Apparate herbeiführen, wenn man sie in Dosen anwendet, welche auch das Herz schädigen. In die Gruppe dieser vom Herzen aus den Blutdruck steigernden Mittel gehört das Digitalin und das Adrenalin. Ich betone jedoch, dass beide gleichzeitig, wie schon gesagt wurde, auch auf die Gefässwandungen kontrahierend und dadurch auf den Blutdruck steigernd einwirken. Auf eine Steigerung des Blutdrucks lediglich vom Herzen aus ist man nur da berechtigt zu schliessen, wo die vasomotorischen Centra nachweislich unbeeinflusst sind und wo der Durchströmungsversuch keine Gefässverengerung ergeben hat.

3. Der Blutdruck fällt nach jeder Injektion deutlich, ohne dass das Tier moribund würde. Dies kann vier Ursachen haben.

a) Es beruht auf einer **Lähmung der vasomotorischen Centra** im Gehirn und Rückenmark. Nach der oben beschriebenen Ausschaltung derselben darf dann kein Sinken durch das Gift mehr eintreten. Leider ist diese Beweisführung insofern eine mangelhafte, als schon durch die Halsmarkdurchschneidung allein der Blutdruck durch Shock zunächst enorm erniedrigt zu sein pflegt. Man warte daher lieber erst eine Stunde, ehe man einspritzt. Weiter stösst man Elektroden bei einem Tiere mit intaktem Nervensystem in das Halsmark und reizt dieses elektrisch: solange es nicht gelähmt ist, muss der Blutdruck ansteigen; falls es jetzt durch Einspritzung gelähmt wird, ändert sich während der Reizung nichts mehr.

Für das Verständnis des Nachfolgenden möchte ich einige Vorbemerkungen über das sogen. sympathische Nervensystem des Unterleibes vorausschicken, wobei ich mich an die Ausführungen von Gad¹⁾ halte. Für die den Blutgefässen, dem Herzen, dem Verdauungsrohr, der Leber, der Milz, den Nieren, dem Uterus, der Harnblase und der Iris zustrebenden Nervenfasern ist es charakteristisch, dass in ihre Bahn Nervenzellen eingeschaltet sind, welche sich durch ihre Lage, Anhäufungsart und Struktur als nicht zum cerebros spinalen Nervensystem gehörig kennzeichnen. Solcher nicht zu diesem, sondern zum sympathischen System gehörigen Nervenzellenanhäufungen giebt es im wesentlichen zwei Kategorien. Die der einen Kategorie angehörigen Nervenzellenanhäufungen liegen längs der Wirbelsäule bilateral symmetrisch angeordnet. Es sind dies die durch den sogen. Grenzstrang untereinander verbundenen sympathischen Ganglien, welche Gaskell als laterale bezeichnet. Die Ganglienzellenanhäufungen der zweiten Kategorie, welche Gaskell als kollaterale oder distale bezeichnet, liegen zum Teil in der Nähe der betreffenden Eingeweide, für welche ihre Fasern bestimmt sind (Ganglion coeliacum, Ganglien des Plexus hypogastricus); zum Teil liegen sie in den Wandungen der betreffenden Eingeweide selbst (Herzganglien, Auerbachscher und Meissnerscher Plexus, Kardialganglien, Uterusganglien). Nach Gaskell sollen nun zwei funktionell antagonistische Gruppen visceraler Nervenfasern in ihren Beziehungen zu den genannten sympathischen Nervenzellenanhäufungen einen Gegensatz zeigen. Die der Vasokonstriktion, der Herzbeschleunigung und der Kontraktion der Ringmuskeln der Hohlorgane (Darm, Harnblase, Uterus) vorstehenden Fasern sollen zu dem System der lateralen Ganglien in nähere Beziehung treten; die Fasern der anderen Gruppe, welche Vasodilatation, Herzhemmung und Längsmuskelkontraktion bewirken,

¹⁾ Eulenburgs Realenc. Bd. 23, 1900, p. 601.

sollen zu den kollateralen oder distalen Ganglien in Beziehung stehen. — Der Nervus splanchnicus major erhält durch die Rami communicantes des 4.—9. Dorsalnerven Fasern (und zwar myelinhaltige) aus dem Rückenmarke; der Nervus splanchnicus minor entwickelt sich gewöhnlich mit zwei Wurzeln aus dem Grenzstrange im Gebiete der beiden letzten Dorsalganglien. Die beiderseitigen Splanchnici vereinigen sich mit Vaguszweigen zur Formation des an Nervenzellen ungemein reichen Plexus solaris. Die umfangreichste Zellenanhäufung dieses Plexus ist das Ganglion coeliacum, von dem aus Fäden zu Magen, Darm, Leber, Pankreas, Milz und Nieren gehen. Durch Verbindungen eines Teiles dieser Fäden mit Vagusfäden entsteht der Plexus mesentericus superior, welcher Pankreas, Duodenum, Jejunum, Coecum, Colon ascendens und Colon transversum (beim Menschen) versorgt. Am Mesenterialrande angekommen, treten die Nerven zunächst unter der Serosa in geflechtartige Verbindungen und gelangen dann in den Plexus myentericus externus von Auerbach und durch dessen Vermittlung in den Plexus myentericus internus von Meissner. Einige weitere Plexus, die aber für die vorliegende Betrachtung weniger Bedeutung haben, sind der Plexus hypogastricus superior und inferior, sowie die nur beim männlichen Geschlechte existierenden Plexus seminalis, deferentialis, prostaticus und cavernosus, denen beim weiblichen Geschlechte der Plexus utero-vaginalis entspricht. Fr. Goltz hat durch seine berühmten Versuche an Hunden mit durchschnittenem Rückenmarke und am Hunde ohne Grosshirn dargethan, dass Erektion des Penis, Kopulation, Gravidität, Geburt etc. ohne Gehirn, ja auch ohne oberes Rückenmark, zum Teil sogar ganz ohne Rückenmark vor sich gehen können. Auch der Blutdruck wird nach diesem Autor durch Gehirnexstirpation und Rückenmarkdurchschneidung nur vorübergehend, d. h. während der Shockperiode herabgesetzt. Die genannten Plexus besitzen ohne Frage zum mindesten für den Blutdruck nicht nur eine automatische, sondern auch eine reflektorische Thätigkeit. Beiderseitige Splanchnicusdurchschneidung kann die chemische Zusammensetzung des Kotes und Harnes anormal machen (Durchfall, Glykosurie), macht dies nach Hans Vogt¹⁾ aber nicht immer. Selbstverständlich setzt diese Durchschneidung den arteriellen Druck der Eingeweidegefäße, wenigstens für einige Zeit, sehr stark herab, denn es fallen die vasokonstriktorischen tonischen Impulse, welche von dem S. 227 erwähnten Splanchnicuscentrum im Rückenmarke ausgehen, jetzt weg. Umgekehrt bewirkt elektrische Reizung²⁾ der Nervi splanchnici sehr erhebliche Drucksteigerung in den Abdominalgefäßen. Diese Steigerung beruht nach F. Mall³⁾ nicht nur auf Zusammenziehung der Eingeweidearterien, sondern auch auf Zusammenziehung des gesamten Pfortadersystems, d. h. der Eingeweidevenen und der Portalgefäße der Leber. Dadurch wird eine grosse Menge Blut, welches sonst im Abdomen sich befindet, in das Herz gedrängt. Diese stärkere Speisung von der unteren Hohlvene aus beantwortet das rechte und dann auch das linke Herz durch Erhöhung seines Pulsvolumens. Erhöhung des Pulsvolumens vermehrt aber ebenfalls den Blutdruck. Erst nach allen diesen Vorbemerkungen über den Sympathicus und die Splanchnici⁴⁾ können wir in der Betrachtung der Ursachen des Absinkens des Blutdruckes bei Einspritzung gewisser Gifte fortfahren.

b) Das Absinken des Blutdruckes beruht auf einer vom Centrum ganz unabhängigen **Lähmung der peripheren Enden der Nervi splanchnicus major und minor**. Da, wie gesagt, diese beiden Nerven die Vasomotoren eines sehr bedeutenden Gefässgebietes des Körpers, nämlich der Unterleibsorgane sind, so bewirkt ihre Lähmung wie ihre Durchschneidung bedeutenden Druckabfall, während die Darmgefäße sich gleichzeitig stark erweitern. Reizt man die peripheren Stümpfe, so steigt der Druck nicht wieder an, falls die peripheren Enden gelähmt sind, während bei Tieren mit durchschnittenen, aber nicht gelähmten Splanchnicis dies wohl der Fall ist. Solche Gifte, welche die peripheren Enden dieser Nerven lähmen, sind arsenige Säure und Schlangengift. Trotz erhaltener Reizbarkeit der

¹⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1899, p. 399.

²⁾ Zur Ausführung dieser Reizung empfiehlt sich der Hüflersche Apparat. Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1889, p. 295.

³⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1893, H. 5—6.

⁴⁾ Aeltere wichtige hierher gehörige Arbeiten über diese Nerven stammen von Fr. Bidder (Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1869, p. 472), sowie von C. Ludwig und seinen Schülern Thiry, Cyon, J. E. Johanson (ebenda Jg. 1891, p. 103).

vasomotorischen Centra ist bei diesen Giften auf der Höhe der Wirkung die Reizung der peripheren Enden dieser Nerven völlig ohne Einfluss auf den Blutdruck. Bei der Sektion finden sich die Bauchorgane und speziell der Darm so stark blutüberfüllt, dass man von einer Darmentzündung reden kann. Mechanische Bauchkompression mit beiden Händen mindert diese Blutüberfüllung und treibt gleichzeitig den Blutdruck in der Aorta in die Höhe.

c) Das Absinken des Blutdrucks beruht auf einer vom Centrum ganz unabhängigen **Lähmung aller peripheren Vasomotoren**. Man sieht dann keine so ausgesprochene Darmentzündung zu stande kommen, obwohl die Splanchnici natürlich mitgelähmt sind. Der Unterschied besteht eben darin, dass auch die anderen Vasomotoren, wie z. B. der die Gefäße des Ohres innervierende Hals-sympathicus, gelähmt sind, so dass Reizung des genannten Nerven kein Erblassen des Ohres (am Kaninchen) und Durchschneidung desselben keine stärkere Injektion der Ohrgefäße mehr zur Folge hat. Den gleichen Versuch kann man dann auch mit den vasomotorischen Fasern der hinteren Extremität anstellen, welche im Stamme des Ischiadicus verlaufen. Bauchkompression wirkt bei Lähmung aller Vasomotoren weniger gut, als wenn nur die des Abdomens gelähmt sind.

Alle vasomotorischen Nerven gleichzeitig mit Ausnahme der des Gehirns¹⁾ kann man reizen (central und peripher) durch Kohlensäurevergiftung, wie sie bei Suspension der künstlichen Atmung des kurarisierten Tieres eintritt. Sind die Vasomotoren noch erregbar, so erfolgt unter Kontraktion aller Gefäße Ansteigen des Blutdruckes bis zur Norm, ja über dieselbe; sind sie gelähmt, so ändert sich nichts. — Circumskripte Gefäßgebiete, wie z. B. das der Ohrmuschel, soll man auf die Erregbarkeit ihrer peripheren Vasomotoren nach der Engelskjönschen Methode untersuchen können. Diese beruht auf der Annahme, dass der faradische Strom, lokal appliziert, die Gefäße erweitert und der konstante sie verengt, solange die Vasomotoren ungelähmt sind. Dass man auch noch an überlebenden Organen mit Hilfe elektrischer Reize vasomotorische Wirkungen hervorbringen kann, und zwar selbst bei Benutzung eines ziemlich mangelhaften Durchströmungsapparates, habe ich mit Fromhold-Treu²⁾ nachgewiesen. Es empfiehlt sich, mit Hilfe dieser Methode zu konstatieren, ob ein Mittel wirklich die peripheren Vasomotoren lähmt oder nicht.

d) Das Absinken des Blutdrucks beruht auf einer vom Centrum und von den peripheren Vasomotoren ganz unabhängigen **Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Herzens**. Man erkennt dies mit Hilfe der schon zweimal erwähnten sogen. Bauchkompression, unter deren Einflusse der Blutdruck, falls die Splanchnici oder die peripheren Vasomotoren gelähmt sind, ansteigt, während bei Herzschwäche diese Form der mechanischen Strombetteinschränkung den tief stehenden Blutdruck nicht mehr emporzutreiben vermag. Man kann die Bauchkompression auch durch Abklemmung der Bauch-aorta ersetzen.

4. Komplizierende Einflüsse einiger Nerven auf den Blutdruck.

a) **Nervi vagi**. Alle bisher genannten Versuche über den Blutdruck wurden an Tieren angestellt, deren Halsvagus durchschnitten war. Man hat nun weiter auch an Tieren mit intakten Vagis den Versuch zu wiederholen und kann andere Ergebnisse bekommen, falls das Mittel den Vagus reizt oder lähmt. Falls es den Vagus reizt, wird man eine vorher nicht beobachtete Drucksenkung bekommen, und falls es ihn lähmt, eine vorher nicht beobachtete Drucksteigerung. Betreffs der Erklärung der Druckabnahme bei Vagusreizung sei auf Ph. Knoll³⁾ verwiesen und auf J. B. Esslemont⁴⁾. Falls das Mittel den Vagus gelähmt hat, darf nachträgliche Vagusdurchschneidung den Blutdruck nicht ändern. Um zu erkennen, ob die Lähmung des Vagus eine centrale oder periphere ist, reizt man jetzt den peripheren Stumpf mit dem Schlitten. Falls dabei plötzliche

¹⁾ Ph. Knoll, Ueber die Druckschwankungen in der Cerebrospinalflüssigkeit und den Wechsel in der Blutfülle des centralen Nervensystems. Wiener Akad. Sitz.-Ber. Bd. 93, 1886, III. Abt., Mai.

²⁾ W. Fromhold-Treu, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch Hautreizung und den elektrischen Strom. Inaug.-Diss. Dorpat 1887. Virch. Jbt. 1887, I, p. 196.

³⁾ Pflüg. Arch. Bd. 57, 1898, p. 587 und Bd. 58, 1898, p. 339.

⁴⁾ Ueber die Innervation des Frosch- und Kaninchenherzens. Arch. exp. P. Bd. 46, 1901, p. 197.

starke Drucksenkung eintritt, ist das periphere Ende erregbar; das Gift hat somit das Vaguscentrum gelähmt. Falls das Gift die peripheren Vagusendigungen gelähmt hat, ist die elektrische Reizung derselben erfolglos. Falls das Mittel den Vagus central gereizt hat, muss die darauf beruhende Drucksenkung durch Vagusdurchschneidung beseitigt werden; falls es ihn peripher gereizt hat, ändert die Durchschneidung nichts am Verhalten des Blutdrucks, wohl aber tritt nach Einspritzen einiger Milligramme Atropin Lähmung der peripheren Vagusendigungen und dadurch Ansteigen des Blutdrucks ein. Bei allen Warmblütern ist der Vagus normalerweise central im mässigen Grade erregt, bei den Kaltblütern aber nicht. Ueber die Wirkungen des Vagus auf den Puls wird später gesprochen werden.

b) Weiter hat man sich über den Einfluss des Giftes auf den **Nervus depressor** zu orientieren. Betreffs Technik und Litteratur verweise ich auf S. Tschirwinsky¹⁾. Der Depressor hat, wenn er peripher gereizt wird, die Fähigkeit, durch einen centralen Reflex den Blutdruck herabzusetzen. Man erklärt dies gewöhnlich so, dass man annimmt, er setze den Tonus des vasomotorischen Centrums herab. Tschirwinsky lässt ihn reizend auf ein hypothetisches vasodilatatorisches Centrum einwirken. Atropin und Kurare sind nach dem genannten Autor ohne Einwirkung auf unsern Nerven; Chloralhydrat und Aether sollen ihn lähmen, Morphin und Nikotin aber seine Erregbarkeit steigern. Bei Reizung des vasomotorischen Centrums durch Strychnin oder Erstickung, sowie nach Vagusdurchschneidung ist seine Erregbarkeit herabgesetzt. Auf die Gefässe des Gehirns ist der Depressor nach Hürthle ohne Einwirkung, denn das Gehirn hat nach L. Hill & R. Macleod²⁾ überhaupt keine eigentlichen Vasomotoren.

c) Neben dem Nervus depressor verläuft in der Vagusscheide am Halse noch ein dritter Nerv, der **Nervus sympathicus colli**, welcher bei manchen Tierarten mit dem Vagus zu einem Vagosympathicus verschmolzen ist. Da der Sympathicus der vasomotorische Nerv einer Kopfhälfte ist, so wird seine Durchschneidung die Gefässe namentlich des Ohres zur Erweiterung bringen (vergl. S. 230) und dadurch den Druck erniedrigen, falls nicht etwa das zu untersuchende Gift die Vasomotoren sämtlich gelähmt hat. Die Sympathicusdurchschneidung lähmt übrigens die Ohrgefässe nur vorübergehend, da noch ein Hilfsvasomotor dieser Gefässe vorhanden ist in Gestalt des Nervus auricularis magnus. Will man also eine dauernde Gefässerweiterung dieser Gegend haben, so muss man diesen Nerven gleich von Anfang an mit durchschneiden.

5. Einfluss eingespritzter indifferenter Flüssigkeiten auf den Blutdruck. Falls das Gift in Wasser sehr wenig löslich ist und man demgemäss sehr grosse Volumina einspritzen muss, erhebt sich die Frage, wie viel indifferente Flüssigkeit man einem Tiere ins Gefässsystem bringen kann, ohne dass der Blutdruck sich dabei ändert. Cohnheim & Lichtheim, sowie Dastre & Loye (1889) fanden, dass man Tieren die vierfache Menge ihres Blutes an physiologischer Kochsalzlösung in die Venen bringen kann, ohne dadurch den Blutdruck zu ändern, falls die Einlaufgeschwindigkeit für Mittelhunde nicht über 0,7 cm pro Minute steigt. Es entsteht dabei nämlich gar keine Flüssigkeitsüberfüllung des Körpers, sondern der Ueberschuss wird in demselben Tempo entleert, als er aufgenommen wird. Bei der Entleerung durch den Harn tritt nicht einmal Albuminurie ein.

Ich habe oben S. 205 bereits erwähnt, dass man den Blutdruck auch ohne Eröffnung der Blutgefässe am unverletzten Tier z. B. mit Hilfe des Baschschen Sphygmomanometers messen kann. Es ist selbstverständlich, dass man diesen Apparat auch an der frei-

¹⁾ Zur Frage über die Funktion des Nervus depressor bei Einwirkung pharmakologischer Agentien. Diss. Moskau 1891. Russisch. Ferner Phys. Obl. Bd. 9, 1896, p. 777 (auch anatomische Notizen über die Aufsuchung des Nerven beim Kaninchen).

²⁾ Journ. of Phys. 26, 1901, p. 394.

gelegten, aber nicht eröffneten Carotis und Femoralarterie anwenden kann. Man vergl. darüber die Angaben von Rosen (l. c.).

Alle bisher gemachten Angaben beziehen sich auf den Blutdruck im grossen Kreislauf. Die Verhältnisse des **kleinen Kreislaufs** sind aber von denen des grossen etwas verschieden, ja es schien als fast sicher zu gelten, dass viele Gifte, welche die Gefässe des grossen verengen, die des kleinen unbeeinflusst lassen oder sie gar erweitern. In letzter Zeit ist man von dieser Ansicht aber wieder abgekommen. Man lese darüber nach bei Ph. Knoll¹⁾, Th. v. Openchowski²⁾ und bei Gerhardt jun.³⁾. Openchowski berücksichtigt besonders die Digitalingruppe.

IV. Wirkung auf die Gefässe und Kapillaren.

Die Versuche können nach drei verschiedenen Methoden angestellt werden.

1. Man kann die **Strömung in den Gefässen** an verschiedenen Stellen des Körpers **der direkten Betrachtung zugänglich machen**.

a) Im Augenhintergrunde sieht man mit Hilfe des Ophthalmoskops und in der albinotischen Iris mit Hilfe der binokulären Lupe und des schon S. 215 erwähnten Kornealmikroskopes die Gefässe sehr deutlich. Man würde jedoch sehr irren, wenn man ausnahmslos aus dem Verhalten der Retinalgefässe auf die des ganzen Körpers oder auch nur auf die des Gehirnes schliessen wollte. So erweitert z. B. Amylnitrit ohne Frage die arteriellen Gefässe fast des ganzen grossen Kreislaufs; aber auf die des Augenhintergrundes wirkt es, wie auch auf die des Gehirnes, nicht so. Man sei daher mit Schlüssen vom Auge auf den übrigen Körper vorsichtig.

b) Die Gefässe der Haut kann man wohl mit blossem Auge sehen; sie verstaten aber keinen sicheren Schluss auf die des Körperinnern, da sie sich oft eigenartig verhalten.

c) Die Gefässe des Gehirns geben bei vorsichtiger Eröffnung der Schädelkapsel und Einfügung eines passenden Glasverschlusses Gelegenheit, die Zirkulationsverhältnisse des Gehirns mit der Lupe vortrefflich zu beobachten. Der starren Kapsel wegen aber dürfen die Verhältnisse der Gehirngefässe nicht als mit denen des übrigen Körpers identisch bezeichnet werden. Ausserdem haben, wie schon früher erwähnt wurde, die Gehirngefässe keine eigentlichen Vasomotoren und verhalten sich daher anders als die des übrigen Körpers. Vergl. S. 231.

d) Die Gefässe des Mesenteriums kann man am kurarisierten Tier, dessen Abdomen in einem mit Wasserdämpfen gefüllten Wärmekasten mit Glasdach vortrefflich beobachten. Weniger gut geht dies bei Eintauchen des Tieres in ein Bad aus physiologischer erwärmter Kochsalzlösung. Will man die Strömungsverhältnisse in den Kapillaren beobachten, so kann man auch ein Mikroskop zu Hilfe nehmen. Man hüte sich nur, aus dem Befunde an den Mesenterialgefässen auf die des ganzen Körpers zu schliessen, falls das Mittel den Splanchnicus lähmt oder ein spezifisches Darmgift ist.

2. **Durchströmungsversuche** an aus dem Körperkreislauf ausgeschalteten, aber nicht herausgeschnittenen Organen lebender Tiere

¹⁾ Ueber Wechselbeziehungen zwischen dem grossen und kleinen Kreislauf. Wiener Akad. Sitz.-Ber. Bd. 99, III. Abt., Januar.

²⁾ Ueber die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf. Pflüg. Arch. Bd. 27, 1882, p. 233. Ders., Das Verhalten des kleinen Kreislaufs gegen einige pharmakologische Agentien. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 16, 1889, Heft 3-4, p. 201. Ferner: Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin vom Jahre 1889.

³⁾ Einwirkung von Arzneimitteln auf den kleinen Kreislauf. Vortrag geh. auf dem 20. Kongr. f. inn. Med. 1902.

analog denen an Organen geschlachteter Tiere (vergl. oben S. 171) habe ich mehrfach auszuführen versucht, ohne jedoch dabei ein so befriedigendes Ergebnis zu bekommen, wie es wünschenswert wäre. Filehne hat auf diesem Wege festgestellt, ob die bei Amylnitrit eintretende Gefässerweiterung des Kaninchenohrs periphere oder centrale Ursachen hat. Mich hat dabei immer die in den durchströmten Gefäßen eintretende Nachgerinnung sehr gestört. Immerhin verdient diese Methode Beachtung, welche in zweierlei Weise auszuführen ist. Einmal vergiftet man das Tier, durch dessen aus dem Kreislauf ausgeschaltetes Organ (Ohr, Extremität, Niere, Milz etc.) man unvergiftetes Blut unter konstantem Druck strömen lässt, und beobachtet, ob die Strombreite sich ändert, was auf centrale vasomotorische Einfüsse zu beziehen sein würde. Das andere Mal durchströmt man das Organ eines nicht vergifteten Tieres erst mit normalem und dann mit vergiftetem Blute. Tritt jetzt derselbe Erfolg ein, wie am völlig exstirpierten Organ, so ist bewiesen, dass jene Versuche am überlebenden Organ richtige Ergebnisse geliefert hatten. Für beide Versuchsreihen empfiehlt es sich, das Blut des ganzen Tieres nach der S. 234 folgenden Methode von Fr. Pick gerinnungsunfähig zu machen.

3. Eine letzte Versuchsmethode, welche hierher gehört, ist die mit dem **Royschen Onkometer**¹⁾, welches die Volumschwankungen einzelner Organe des lebenden Tieres (Niere, Milz) sehr genau zu messen erlaubt und auf demselben Prinzipie beruht, wie der schon S. 205 erwähnte Luftplethysmograph und der durchaus hierher gehörige **Wasserplethysmograph**, welcher z. B. bei Fiebermitteln die Erweiterung der Hautgefäße durch die Zunahme des Volumens einer Gliedmasse zu messen erlaubt.

V. Wirkung auf die Blutgeschwindigkeit.

Messungen der Geschwindigkeit der Strömung in den Gefäßen haben zuerst Rüttenhain²⁾ und W. Volkmann³⁾ mit dem Hämodromometer von Volkmann angestellt. Vierordt⁴⁾ wiederholte dieselben mit dem von ihm erfundenen Hämotachometer. Auf demselben Prinzipie wie das letztgenannte Instrument beruht auch das Hämodromometer von Chauveau, der Hämodromograph von Lortet, sowie der von Chauveau. Betreffs aller dieser Apparate verweise ich auf die Angaben von Rollett⁵⁾. Einen auf dem Prinzipie der Pitotschen Röhre beruhenden registrierenden Geschwindigkeitsmesser des arteriellen Blutstroms hat Marey⁶⁾ angegeben. Besser als

¹⁾ J. Cohnheim und Ch. Roy, Untersuchungen über die Zirkulation in den Nieren. Virch. Arch. Bd. 92, 1883, p. 424, mit 2 Tafeln. Ch. Roy, Journ. of Physiol. vol. 3, p. 205.

²⁾ Observationes de sanguinis circulatione haemodromometri ope institutae. Diss. inaug. Halis Saxonum 1846.

³⁾ W. Volkmann, Hämodynamik (Leipzig 1850), p. 185.

⁴⁾ Vierordt, Erscheinungen und Gesetze der Stromgeschwindigkeit des Blutes. Frankfurt 1858; zweite Aufl. Berlin 1862.

⁵⁾ Hermanns Handb. d. Phys. Bd. 4, p. 302.

⁶⁾ Marey, Travaux du laboratoire 1875, p. 347; La Méthode graphique 1878, p. 238. — Auch Cybulski hat auf diesem Gebiete gearbeitet.

alle vorgenannten Instrumente ist die von C. Ludwig erfundene Stromuhr¹⁾. Es werden damit die in bestimmten Zeiten durch einen Gefässquerschnitt strömenden Blutvolumina gemessen. Aus dem für die Zeiteinheit bestimmten Stromvolumen, dividiert durch den Gefässquerschnitt, ergibt sich dann die Geschwindigkeit. Die neuesten hierher gehörigen Versuche stammen von Hemmeter²⁾, der bei Hunden und Katzen mit diesem Instrument unter dem Einfluss von Digitalis in grossen Dosen die Stromgeschwindigkeit sinken, unter der von Alkohol sie aber steigen sah. Ebenfalls hierher gehörig ist der von J. R. Ewald erfundene und von Arthur Hesse³⁾ beschriebene und abgebildete Blutflussmesser, welcher das in der Zeiteinheit aus der eröffneten Arterie durch eine Kanüle frei hervorstürzende, nicht defibrinierte Blut Sekunde für Sekunde zu messen erlaubt. Leider ergab sich dabei von neuem, was man schon vorher öfter konstatiert hatte, dass viel weniger Blut aus dem eröffneten Gefässe ausfliesst, als im uneröffneten Zustande durch dasselbe durchfliessen würde (bei der Carotis des Hundes und des Kaninchens 33% der berechneten Menge). Eine Reihe weiterer Versuche, bei denen jedoch das Blut des ganzen Tieres (durch wiederholtes Defibrinieren) gerinnungsunfähig gemacht worden war, und bei denen es auch nicht aus einer Arterie, sondern aus einer Vene ausströmte, machte Friedel Pick⁴⁾ an Hunden. Digitalin, Helleborein und Strophanthin bewirkten auf der Höhe der Blutdrucksteigerung deutliche Verminderung der Ausflussmenge aus der Vena femoralis, was zu den von mir und meinen Schülern beim Durchströmungsversuch gefundenen Ergebnissen (vergl. S. 171) stimmt; Atropin wirkte vermehrend, was ebenfalls sehr gut zu unseren Ergebnissen stimmt. Hydrastinin setzte die Ausflussmenge aus der Vena femoralis, aus der Vena mesaraica und aus der Vena jugularis herab, da es die Gefässe aller Körperabschnitte verengt. Chlorbaryum verminderte bei enormer Blutdrucksteigerung die Ausflussmenge im Mesenterialgebiete und in der Femoralvene, während es gleichzeitig im Jugulargebiete die Ausflussmenge vermehrte. Nebennierenextrakt, Nikotin und Piperidin wirkten blutdrucksteigernd, gefässverengend und ausflussvermindernd. Amylnitrit erweiterte alle drei Gefässgebiete unabhängig vom vasomotorischen Centrum, Kohlenoxyd nur das Jugularsystem. Fasst man die Ergebnisse aller dieser Versuche Picks in einen Satz zusammen, so lautet dieser: Für die Ausflussgeschwindigkeit ist unter obigen Bedingungen nicht der Druck, sondern die Gefässweite das Ausschlaggebende. Natürlich gilt dies aber nur innerhalb gewisser Grenzen. — Von Versuchen über die Blutgeschwindigkeit in einzelnen Organen sei wenigstens folgendes bemerkt:

1. Mit der Bestimmung der Blutbewegung in der Niere und anderen Organen beschäftigte sich Gust. Gärtner⁵⁾, indem er die aus der Hauptvene des betreffenden Organs in der Zeiteinheit abfliessende Blutmenge mass.

¹⁾ Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Bd. 20, 1867, p. 200 (Dogiel). Der Apparat ist auch abgebildet bei Rollett, l. c. p. 303.

²⁾ John C. Hemmeter, On the effect of certain drugs on the velocity of blood-current. Medical Record 12 sept. 1891.

³⁾ Der Blutflussmesser. Inaug.-Diss. Strassburg 1889.

⁴⁾ Arch. exp. P. Bd. 42, 1899, p. 398.

⁵⁾ Ueber die Geschwindigkeit der Blutbewegung in der Niere und anderen Organen. Allgem. Wiener med. Ztg. 1887, Nr. 11, p. 121.

2. Durch ihn angeregt, haben C. Ikalowicz und Pal¹⁾ ähnliche Versuche an der Milz etc. angestellt und von uns hier interessierenden Ergebnissen gefunden, dass Reizung der Splanchnici (vergl. S. 229) den Blutkreislauf aller Unterleibsorgane mit Ausnahme der Milz hemmt. Für letztere ergab sich im Gegensatz zu Darm, Magen und Niere, dass Splanchnicusreizung die venöse Stromgeschwindigkeit in der Milz um ein Vielfaches steigert und zwar nicht deswegen, weil die Gefässe der Milz keine Vasokonstriktoren vom Splanchnicus empfangen, sondern weil die Muskeln der Milztrabekel sich zusammenziehen und bei dem grossen Blutgehalt der Milz ein vermehrter Abfluss auch bei vermindertem Zufluss einige Zeit bestehen kann.

3. Gärtner hat später mit Jul. Wagner²⁾ an Hunden zum Zweck der Bestimmung der Stromgeschwindigkeit im Gehirn den Abfluss des Gehirnblutes aus der Jugularvene, deren andere Aeste unterbunden waren, gemessen und gefunden, dass die Abflussmenge des Hirnblutes meist proportional dem Carotidendruck steigt und fällt. Aus der Strombeschleunigung jedoch, welche die mittelbare oder unmittelbare Reizung des Gefässnervencentrums hervorrief, schlossen schon diese Autoren, dass die Hirngefässe den vasokonstriktorischen Einflüssen jenes Centrums nicht unterliegen, was zu den S. 231—232 gemachten Angaben stimmt. Dementsprechend war auch die Reizung des Hals-sympathicus (vergl. S. 231) ohne vermindernden Einfluss auf die Abflussmenge. Chloroform und Amylnitridämpfe eingeatmet vermehrten dagegen die Abflussmenge; ebenso Reizung der motorischen Zone auf elektrischem Wege. Noch verbessert wurde die Gärtner-Wagnersche Methode von J. de Boeck & J. Verhoogen³⁾, indem gleichzeitig die Retinalgefässe beobachtet und in Hirnrinde und Hirnbasis vergleichende thermoelektrische Wärmebestimmungen vorgenommen wurden. Dabei gelang es festzustellen, dass während der — ja auch zu pharmakologischen Zwecken so oft vorgenommenen — Erstickung Rinde und Basis gleichmässig mit Blut überfüllt werden. Aber diese Erstickungshyperämie deckt sich keineswegs zeitlich mit der „asphyktischen“ Blutdrucksteigerung der Kliniker, sondern geht ihr voran und überdauert sie, hat also ihren selbständigen Ursprung in allgemeiner Dilatation der Hirngefässe. Morphin in blutdruckerniedrigenden Dosen liess die Abflussmenge des venösen Hirnblutes unverändert, erzeugte aber in der Hirnrinde Anämie und in der Hirnbasis Hyperämie. Für die Erklärung des durch dieses Mittel erzeugten Cheyne-Stokesschen Athmens (vergl. S. 49 und 53) scheint mir diese Thatsache von grösster Wichtigkeit zu sein.

4. Zur Bestimmung der Stromgeschwindigkeit in einem Arme kann man den Flamentachograph von v. Kries benutzen. Siehe darüber bei O. Langendorff, Physiologische Graphik, p. 249.

5. Die Stromgeschwindigkeit im kleinen Kreislauf wurde namentlich von de Jager⁴⁾ untersucht, indem die aus der Lungenvene abfliessenden Blutmengen aller 15 Sekunden gemessen wurden. Die Einzelheiten seiner interessanten Ergebnisse gehören nicht hierher.

VI. Wirkung auf Herzthätigkeit und Puls.

Um die Wirkung eines Mittels auf den Puls zu kontrollieren, muss man die Methoden kennen, welche in der Physiologie zur Prüfung der Frequenz und des Charakters des Pulses aufgekommen sind. Man kann naturgemäss den Puls entweder am Herzen selbst oder an arteriellen Gefässen beobachten. Zunächst sei aber auf das schon S. 47, 193 und 206 Gesagte verwiesen.

¹⁾ Ueber die Kreislaufverhältnisse in den Unterleibsorganen. Wiener med. Presse 1887, Nr. 20, p. 696.

²⁾ Ueber den Hirnkreislauf. Wiener med. W. 1887, Nr. 19—20, p. 602 u. 640.

³⁾ Contribution à l'étude de la circulation cérébrale. Journ. de méd. Jg. 18, 1890, Nr. 21.

⁴⁾ Der Blutstrom in den Lungen. Pflüg. Arch. Bd. 20, 1879, p. 426. Ferner derselbe, Die Lungenzirkulation und der arterielle Blutdruck. Ibid. Bd. 27.

1. **Technik.** Zur Beobachtung des Pulses kann man entweder das Herz oder eine grosse Arterie benutzen.

a) Für das **Herz** gibt es vier Methoden, welche alle auch für pharmakologische Zwecke verwendbar sind.

Die erste Methode beobachtet den Puls am blossgelegten Herzen ohne Apparate lediglich mit den Augen, oder setzt Fühlhebel oder Spiegelchen auf. Vergl. darüber bei Rollett¹⁾. Pharmakologisch hat diese Methode besonderen Wert bei Mitteln, welche eventuell die Pulsfrequenz des rechten und linken Herzens verschieden beeinflussen könnten. Derartige Untersuchungen liegen z. B. von Th. v. Openchowski vor über die Wirkung der Digitalinsubstanzen.

Die zweite Methode, welche weniger grausam ist, benutzt nach dem Vorgehen von Jung (1836) Explorativnadeln, welche durch die Brustwandung in das Herz eingestochen werden und bei jeder Bewegung desselben je nach ihres äusseren Teiles verschieden ausgiebige Bewegungen machen. Siehe darüber bei Rollett (ibid. p. 150).

Die dritte Methode, welche nur bei grösseren Tieren (Pferden) anwendbar ist, benutzt kardiographische Sonden, welche am freien Ende mit Kautschukblasen überbunden sind und ohne Eröffnung des Thorax von der Carotis aus in den linken Ventrikel und von der Jugularvene aus in den rechten Ventrikel geschoben werden. Sie sind luftdicht mit je einer Mareyschen Registriertrommel verbunden und liefern auf einer rotierenden Trommel Kurven der Bewegung des betreffenden Herzens (Chauveau & Marey). Siehe darüber bei Rollett (ibid. p. 151), wo sich auch Abbildungen finden. Später haben die genannten zwei Autoren auch dadurch Herzkurven gewonnen, dass sie nicht in die Herzkammer, sondern zwischen Thoraxwand und Herz den Kautschukballon eines Registrierkatheters einschoben. Hürthle und Frey benutzten gehörte Sonden.

Die vierte, schon S. 206 besprochene Methode bedarf überhaupt keiner vivisektorischen Präparation, sondern schreibt nur die am unverletzten Thorax in der Herzgegend auftretenden Bewegungen auf, d. h. das Kardiogramm. Man kann dasselbe bekanntlich auch beim Menschen aufschreiben lassen. Als Apparate dazu kommen in Betracht der Federexplorateur von Marey, der Trommelexplorateur desselben Autors, der Pansphygmograph von Brondgeest, der Kardiograph von Bourdon-Sanderson, der Polygraph von Meurisse & Mathieu, die Modifikationen desselben von Grunmach und von Knoll, sowie endlich der Sphygmograph von Marey. Betreffs aller dieser Apparate verweise ich auf Rollett (ibid. p. 189) und auf O. Langendorff (l. c. p. 222—248), wo sich auch Abbildungen finden.

b) Häufiger als am Herzen untersucht die Pharmakologie den Puls an grösseren **Arterien**, welche entweder uneröffnet, ja unpräpariert bleiben und auf die ein Hebel aufgesetzt wird (Sphygmogramm); oder man misst die Volumenschwankungen einer Flüssigkeit, in welche das pulsierende Glied eintaucht, mittels des Plethysmographen oder Hydrosphygmographen. Endlich kann in eine Arterie eine Kanüle nach dem Herzen zu eingeführt werden, die in Verbindung steht mit dem Quecksilberkymographion von C. Ludwig, dem Federkymographion von Fick oder mit dem Blutwellenzeichner von Gad & W. Cowl²⁾, der die geringsten Eigenschwingungen giebt. Vergl. S. 206.

2. **Physiologisches** über Form, Frequenz und nervöse Beeinflussung des Pulses. Engelmann unterscheidet vier Arten von Einflüssen, welche den Puls ändern können, nämlich chronotrope, dromotrope, inotrope und bathmotrope.

a) Um die Einflüsse, welche die **Form** des Pulses³⁾ beeinflussen können, richtig deuten zu können, muss man sich erst über die Deutung der normalen Pulskurve Klarheit verschaffen. Leider ist dieselbe beim Menschen und den verschiedenen Versuchstieren keineswegs identisch, so dass grosse Vorsicht in der Uebertragung der Schlüsse geboten ist. Uns interessiert hier hauptsächlich der

¹⁾ Hermanns Handbuch der Physiol. Bd. 4, erster Teil, p. 149.

²⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1890, p. 564.

³⁾ Man lese zum besseren Verständnis des Nachfolgenden zunächst die schon S. 226 erwähnten Arbeiten von Hürthle, soweit sie hierher gehören, sowie die Zusammenstellung von P. Grützner (D. m. W. 1890, Nr. 31, p. 695).

Hund, dessen normale Pulscurve kürzlich durch M. v. Frey¹⁾ eingehend untersucht wurde, zum Teil in Verbindung mit L. Krehl²⁾. Betreffs der Deutung des Kardiogramms sei auf Martius, Haycraft und Hilbert³⁾ verwiesen. In der Aorta des Hundes und in den benachbarten Gefässen verzeichnet das Manometer in der Regel einen Druckpuls, welcher nach der gebräuchlichen Nomenklatur als katadikrot zu bezeichnen ist. Wird das Rückenmark gereizt, so rückt mit dem Steigen des Blutdrucks der zweite (dikrote) Gipfel immer näher an den ersten oder Hauptgipfel heran, der Puls wird anakrot und schliesslich durch Verschmelzung der beiden Druckmaxima monokrot. Ein zweiter Weg, den Puls anakrot zu machen, ist die Reizung des Vagus. Der dikrote Gipfel ändert dabei weniger seine zeitliche Lage, als seine Höhe. Nach einer langen Schlagpause wird er gewöhnlich höher als der Hauptgipfel. Durch gleichzeitige Aufzeichnung der Druckschwankungen in dem linken Ventrikel lässt sich dann nachweisen, dass der erste, niedrigere Gipfel von der Kontraktion des Herzens herrührt, der zweite, höhere aber zu einer Zeit eintritt, in welcher die Aortenklappe schon geschlossen und das Herz in Erschlaffung ist. Die Erscheinungen werden verständlich unter der Annahme, dass die dikrote Erhebung der Pulsquelle in der Aorta des Hundes ein von der Peripherie des Gefässsystems reflektierter Vorgang ist, welcher um so eher zurückkommt, je höher die Spannung der Gefässwände ist. Seine starke Ausbildung bei Vagusreizung würde dann zu erklären sein durch den viel stärkeren Anstoss, den das in der langen Pause übermässig gefüllte Herz den Arterien erteilt. Mit dieser Annahme stehen in Einklang Versuche, bei welchen zwei Manometer in verschiedenem Abstände von dem Herzen mit dem Innern der Aorta in Verbindung gebracht wurden. Dieselben lehren erstens, dass der Stoss des Herzens als eine positive centrifugale Welle an dem distalen Manometer eintrifft, lange bevor der Ventrikel mit seiner Entleerung zu Ende ist, und zweitens, dass die dikrotische Drucksteigerung sich zuerst an dem distalen, später an dem proximalen Manometer nachweisen lässt. Dieselbe ist also eine centripetale, gleichfalls positive (Berg-)Welle. Die Reflexion in dem Arteriensystem geschieht demnach wie an einem verschlossenen Ende. — Hinsichtlich der Deutung, welche A. Fick⁴⁾ dem Dikrotismus des normalen Pulses gegeben hat, verweise ich auf die betreffende Abhandlung und betreffs der Deutung der menschlichen Pulscurve auf die Arbeiten von v. Ziemssen⁵⁾ und v. Maximowitsch⁶⁾, sowie von François Frank⁷⁾. Diese drei Autoren waren in der Lage, an Menschen mit freiliegenden Herzen Beobachtungen anzustellen. Von grossem Interesse ist für die Deutung der Pulscurve ferner auch die schon erwähnte Arbeit von Martius, sowie die von Léon Fredericq⁸⁾. Durch Gifte kann die Form der Pulscurve sowohl im Sinne einer Zunahme der Spannung als einer Abnahme der Spannung beeinflusst werden; der Dikrotismus kann zunehmen, ja in Trikotismus übergehen, es kann aber auch abnehmen. Weiter kann es zu Couplérrhythmus (nach Digitalin), Hemisystolie, Galopprrhythmus, Embryokardie, Pulsus bigeminus, Pulsus alternans etc. kommen, Pulsformen, deren Erklärung in klinischen Lehrbüchern nachzulesen ist.

b) Hinsichtlich der **Frequenz** kann der Puls sich durch Gifte beschleunigen und verlangsamen. Die Ursachen für beide Aenderungen können im Herzen selbst liegen oder in den zum Herzen tretenden Nerven (Nervi vagi und accelerantes) oder im Centrum (Grosshirn, verlängertes Mark, Rückenmark). Abgesehen von allen diesen Momenten beeinflusst auch der Blutdruck an sich die Pulsfrequenz in dem Sinne, dass Blutdrucksteigerung den Puls verlangsamt, Absinken des Druckes ihn aber beschleunigt, solange die Nervi vagi intakt sind (Bernstein). Auf der

¹⁾ Schm. Jb. Bd. 224, 1889, p. 217. — Verh. des IX. Kongresses für innere Medizin (Wiesbaden 1890): Vortrag von v. Frey über die Beziehungen zwischen Pulsform und Klappenverschluss.

²⁾ Schm. Jb. Bd. 225, 1890, p. 185; Bd. 229, 1891, p. 193 u. 275.

³⁾ Schm. Jb. Bd. 233, 1892, p. 185 und Bd. 238, 1893, p. 85. — Frank, Die Dynamik des Herzmuskels. Ztschr. f. Biol. Bd. 32; Sitz.-Ber. der Ges. f. Morphol. u. Phys. in München Jg. 1897, Heft 2 (Digitaliswirkung).

⁴⁾ Pflüg. Arch. Bd. 49, 1891, p. 105.

⁵⁾ Verh. des VIII. Kongresses für innere Medizin 1889, p. 325. — Schm. Jb. Bd. 225, 1890, p. 185.

⁶⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 45, 1889, Heft 1—2.

⁷⁾ Schm. Jb. Bd. 223, 1889, p. 179.

⁸⁾ Phys. Cbl. 1888, Nr. 1.

Hamburger Naturforscherversammlung 1901 teilte Friedenthal mit, dass es ihm gelungen ist, bei Hunden und Kaninchen alle extrakardialen Herznerven vom Herzen abzutrennen, und dass die Frequenz des Herzschlages dieser Tiere trotzdem noch auf Steigerung bezw. Herabsetzung des Blutdruckes hin sich ändert. — Im oberen Drittel der Kammerscheidewand des Hundeherzens liegt, wie Kronecker & Schmay 1881 fanden, und wie Kronecker auf der Hamburger Versammlung von neuem gegenüber den Gegnern der Herznervencentra betonte, das Kroneckersche Herzcentrum, dessen Exstirpation oder Lähmung das Herz sofort zum „Flimmern“ bringt, was auch ein Pulsflimmern zur Folge hat (minimale, sehr schnelle Erhebungen).

Von der Medulla oblongata, wo J. V. Laborde¹⁾ ein Beschleunigungs- und ein Verlangsamungscentrum konstatiert hat, laufen zum Herzen des Menschen und der Säugetiere vier Arten von Fasern, betreffs deren ich namentlich auf Pawlow²⁾ und Esslemont³⁾ verweise.

Die erste Art von Fasern, welche die Herzthätigkeit (Auslösung des Systole) bis zum völligen Stillstand zu hemmen im stande sind, entstammen der bisher gültigen Ansicht nach fast ausschliesslich dem Nervus accessorius, vereinigen sich dann mit dem Nervus vagus und treten mit dessen Ramus cardiacus zum Herzen. Vas⁴⁾ bestreitet ihren Ursprung aus dem Accessorius. Dieser Meinung sind soeben auch M. Schaternikoff & H. Friedenthal⁵⁾ beigetreten. Sie erklären diese Fasern gleichzeitig auch für gefässerweiternde. Wir nennen sie alten Herkommen gemäss **Hemmungsfasern**. Sie sind von Ernst Heinrich Weber und Eduard Weber 1845 als solche erkannt worden. Ihre Endigungen im Herzen sind entweder zweierlei Art, so dass die einen Endigungen direkt zu Muskelfasern treten, die anderen dagegen zu Ganglienzellen (des Vorhofs und des Atrioventrikularseptums); oder alle Fasern sind einerlei Art und treten zuerst zu den Ganglienzellen (Schmiedebergsches Schaltstück) und dann nach dem Austritt aus diesen zu Muskelfasern. In der Pharmakologie hat man sich meist für die letztere Annahme entschieden und redet demgemäss von vorletzten und letzten Endigungen des Herzvagus, die von einigen Giften verschieden affiziert werden. Unter den vorletzten Endigungen möchte ich im nachfolgenden die (bereits der Scheide entbehrenden) Fasern des Vagus, welche zu den Ganglienzellen treten, und unter den letzten Endigungen die Ganglien selbst inklusive ihrer zu den Muskelfasern tretenden Ausläufer verstanden wissen. Das Symptom der Pulsverlangsamung, gleichgültig ob es vom Centralnervensystem oder vom Herzen selbst verursacht ist, bezeichnet man in klinischen Büchern mit Bradykardie (*βραδύς* langsam). F. Grob⁶⁾ nimmt, abgesehen von der toxischen, beim Menschen eine physiologische, idiopathische und eine symptomatische Form der Bradykardie an. Das extremste Stadium der Bradykardie ist der schon S. 183 und S. 194 abgehandelte Reizungsstillstand in Diastole. Dort wurde auch bereits erwähnt, dass neuere Autoren ihn ohne Zuhilfenahme von Herzganglien, also rein muskulär glauben erklären zu können.

Die zweite Art von Fasern, welche die Herzthätigkeit (Auslösung der Systole) schneller erfolgen lassen, nennt man **Beschleunigungsfasern**. Sie entstammen dem verlängerten Marke, verlaufen aber von diesen aus auf zwei Wegen zum Herzen. Ein Teil verläuft im Vagus, d. h. mit den Hemmungsfasern von der Vereinigung mit dem Accessorius ab zusammen zum Herzen, wo ihr weiteres Verhalten unbekannt ist. Der andere Teil der Beschleunigungsfasern macht einen etwas längeren Weg durch das Halsmark und den Grenzstrang zum Ganglion thoracicum primum und Ganglion cervicale infimum und von da durch den Nervus accelerans zum Herzen. So kommt es, dass Reizung des Rückenmarkes Pulsbeschleunigung zur Folge haben kann. Der Nervus accelerans wurde von O. Schmiedeberg⁷⁾ für den Hund und von R. Boehm & Nussbaum⁸⁾ für die Katze anatomisch genau untersucht. Bowditsch⁹⁾ und Baxt¹⁰⁾ zeigten dann

¹⁾ Arch. de phys. norm. et path. 1888, Nr. 4.

²⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1887, p. 452 u. 498. Mit 2 Tafeln.

³⁾ Arch. exp. P. Bd. 46, 1901, p. 197.

⁴⁾ Inn. Cbl. Jg. 1895, p. 422.

⁵⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1902, p. 53.

⁶⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 42, 1888, p. 574.

⁷⁾ Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1871, p. 148.

⁸⁾ Arch. exp. P. Bd. 4, 1875, p. 255.

⁹⁾ Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1872, p. 195.

¹⁰⁾ Ibid. 1875, p. 323.

weiter, dass Vagus und Accelerans im Herzen wesentlich verschiedene Angriffspunkte haben müssen, da der Vagus in seiner Hemmungswirkung nicht durch den Accelerans und der Accelerans in seiner Beschleunigungswirkung nicht durch Vagus beeinträchtigt wird. Weiteres über die Beschleunigungsfasern möge man bei dem oben genannten Esslemont nachlesen. — Das Symptom der Pulsbeschleunigung, gleichgültig ob es vom Centralnervensystem oder vom Herzen selbst verursacht ist, bezeichnet der Kliniker mit Tachykardie (*ταχύς* schnell).

Die dritte und vierte Art von Fasern, welche aber pharmakologisch wenig erforscht sind, sind die **schwächenden** und die **verstärkenden Fasern**, welche für Hund, Frosch und Schildkröte sicher nachgewiesen sind. Sie laufen in der Bahn des Vagus. Ich verweise betreffs derselben auf Pawlow und auf Esslemont. Ueber das sogen. Herzhemmungsfeld von Mc William¹⁾, von dem aus selbst noch nach stattgehabter Atropineinspritzung auf elektrischem Wege Herzstillstand ausgelöst werden kann, weiss die exakte Pharmakologie noch nichts auszusagen. Ueber den Nervus depressor ist schon S. 231 gesprochen worden.

Nach diesen Vorbemerkungen wird das Nachstehende verständlich sein.

3. Ueber die **verschiedenen Arten des toxischen Pulses**. Unter der Einwirkung eines Giftes kann der Puls sich folgendermassen verhalten.

a) Die Pulsfrequenz bleibt bei kleinen Dosen **dauernd unbeeinflusst** und bei grossen wenigstens bis kurz vor dem Tode. Dann gehört das Mittel weder zur Muskaringruppe, noch zur Pilokarpingruppe, noch zur Atropingruppe, noch zur Digitalingruppe; kurz es ist kein Pulsgift. Man muss dann auch am ungefesselten Warmblüter, sowie am Frosch entsprechende Unwirksamkeit für den Puls gefunden haben.

b) Die Pulsfrequenz wird verlangsamt, d. h. eine **Bradycardia toxica** erzeugt. Diese kann auf verschiedene Weise zu stande kommen.

Falls nachfolgende Vagusdurchschneidung die Verlangsamung vollständig beseitigt, resp. falls vorhergehende Vagusdurchschneidung das Eintreten der Verlangsamung verhindert, ist Reizung des Vaguscentrums im Gehirn die Ursache.

Falls eine mässige Dosis verlangsamernd wirkt, eine starke, aber nach kurz-dauernder noch stärkerer Verlangsamung, ja nach zeitweisem Stillstand des Herzens zu Pulsbeschleunigung führt, so ist man berechtigt, an ein Mittel der Pilokarpingruppe zu denken. Gehört das Gift wirklich in diese, so muss der Versuch ganz ebenso ausfallen, falls er bei durchschnittenen Vagus ausgeführt wird. Nach der eingetretenen Beschleunigung darf Reizung der peripheren Vagusstümpfe keine Verlangsamung mehr herbeiführen, wohl aber Einspritzung von Muskarin. Man muss ferner auch schon am Froschherzen ganz dieselben Ergebnisse bekommen haben. Es handelt sich in diesem Falle um vorübergehende Reizung der sogen. vorletzten Endigungen des Vagus, welche meist von selbst in Lähmung desselben umschlägt.

Falls das Gift bei kleiner und grosser Dosis nur verlangsamernd wirkt, gleichgültig ob die Vagi intakt oder durchschnitten sind, spritze man im Stadium der stärksten Verlangsamung, wenn der Puls schon anfängt anzusetzen, Atropin ein. Falls dann das Tier sofort wieder sich erholt und der Puls nun stundenlang normal (nur etwas beschleunigt) bleibt, so handelt es sich um muskarinartige Reizung der sogen. letzten Endigungen des Vagus. Zu diesem Ergebnis muss man schon vorher am Frosch gekommen sein.

Falls das Gift den Puls gleichzeitig verlangsamt und in seiner Intensität abschwächt, ohne dass Atropin etwas ändert, handelt es sich um eine beginnende Lähmung der motorischen Apparate. Man vergl. oben S. 184.

c) Die Pulsfrequenz wird beschleunigt, d. h. eine **Tachycardia toxica** erzeugt.
1) Falls beiderseitige Durchschneidung des Accelerans sie beseitigt, handelt es sich um eine Reizung des extrakardialen Pulsbeschleunigungscentrums.

2) Falls elektrische Reizung des peripheren Endes eines durchschnittenen Vagus zeitweise pulsverlangsamernd wirkt, handelt es sich um Reizung der im Herzen gelegenen excito-motorischen Apparate.

¹⁾ John A. Mc. William, Journ. of Physiol. vol. 9, 1888, p. 345. Mit 2 Tafeln.

3) Falls Durchschneidung und elektrische Reizung beider Halsvagi und zwar der peripheren Stümpfe die Pulsfrequenz gar nicht herabzudrücken vermag, wohl aber Muskarin noch wirksam ist, handelt es sich um pilokarpinartige Lähmung der vorletzten Endigungen des Herzvagus. Beim entsprechenden Froschversuch muss dann ausser Muskarin auch Sinusreizung verlangsamend wirken.

4) Falls auch Muskarin die Pulsbeschleunigung nicht beeinflusst und elektrische Vagusreizung dieselbe nicht nur nicht aufhebt, sondern noch vermehrt, handelt es sich um atropinartige Lähmung der letzten Endigungen des hemmenden Herzvagus. Am Frosch muss dann auch Sinusreizung erfolglos geblieben sein oder eher beschleunigend gewirkt haben.

5) Während das Gift am Frosch sich auf das Herz ohne Wirkung gezeigt hat, bewirkt es beim Warmblüter Pulsflimmern, d. h. enorm schnelle, aber sehr kleine und unregelmässige Pulse, welche flimmerartigen Bewegungen des Herzens entsprechen und schnell zum Tode führen. Es handelt sich dann um Lähmung des S. 238 besprochenen Kroneckerschen Centrums, welche beim Frosch nicht existiert.

d) Die **Puls geschwindigkeit** wird beeinflusst. Darüber liegen besonders von E. Grunmach¹⁾ Untersuchungen an Tieren und Menschen vor. Danach ist bei Bleikolik entsprechend der erhöhten Spannung im Aortensystem die Puls geschwindigkeit deutlich gesteigert. Ebenso wirkt Digitalin in kleinen Dosen, sowie Coffeinum natro-salicylum, C. natro-benzoicum und C. natro-cinnamylicum. Chloroform, Chloralhydrat und Morphinum wirkten umgekehrt, d. h. sie verminderten die Puls geschwindigkeit. Ueberhaupt setzt jede Blutdrucksenkung die Puls geschwindigkeit herab und jede Blutdruckssteigerung erhöht sie.

4. Der **Eigenpuls einzelner Gefässsysteme** wird beeinflusst. Dieser nicht mit dem vom Herzen ausgehenden Arterienpuls zu wechselnde Puls wird richtiger als rhythmische Schwankung des Kontraktionszustandes einzelner Gefässprovinzen bezeichnet. Dieses eigentümliche Phänomen hat zuerst Schiff (1854) an den Ohrarterien des Kaninchens wahrgenommen. Dann wurde es auch an den Flughautvenen der Fledermäuse beobachtet. Graphisch aufgezeichnet hat es zuerst Mosso²⁾ für die Gefässe der ausgeschnittenen Niere. Ich fand besonders die Pferdeniere zu derartigen Versuchen sehr geeignet. Luchsinger³⁾ hat später gezeigt, dass der Gefässpuls an abgeschnittenen Stücken der Flughaut der Fledermäuse an den Venen noch 20 Stunden lang erhalten werden kann.

5. Kurz zu erwähnen haben wir hier endlich den **Venenpuls**. Man unterscheidet dabei gewöhnlich eine normale und eine pathologische Form. Den normalen Venenpuls hat unter J. R. Ewald namentlich Gottwalt⁴⁾, den pathologischen namentlich Riegel⁵⁾ und unabhängig von ihm Post⁶⁾ studiert. Nach Riegel ist der normale Venenpuls nichts anderes als der Ausdruck des bald erschwerten, bald erleichterten Abflusses des Venenblutes in das Herz, abhängig von den einzelnen Herzphasen: bei der Systole ist der Abfluss am leichtesten. Post nennt diese Art des Pulses, welche übrigens ausser Gottwalt auch Mosso, Fr. Franck und Knoll beobachtet haben, **negativen Venenpuls**. Der pathologische Venenpuls, welcher prä systolisch-systolisch ist, beruht auf einer rückläufigen Welle bei der

¹⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1879, Heft 5—6; Virch. Arch. Bd. 102, 1885, p. 574.

²⁾ Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. Bd. 26, 1874, p. 305.

³⁾ Pflüg. Arch. Bd. 26, 1881, p. 445.

⁴⁾ Gottwalt, Pflüg. Arch. Bd. 25, 1881. Mit Abb.

⁵⁾ Fr. Riegel, Ueber die diagnostische Bedeutung des Venenpulses. Leipzig 1883. Mit Holzschnitten. Vergl. auch D. Arch. f. kl. Med. Bd. 34, 1883, p. 233.

⁶⁾ S. E. Post, The med. Record vol. 23, 1883, Nr. 7.

Systole. So lange die Halsvenen schliessen, erstreckt sich der Puls nur bis in diese. Interessanter für uns hier ist, dass auch der normale Venenpuls pathologisch werden kann durch abnorme Füllung der Venen bei Stauung, s. B. infolge einer Vergiftung.

6. Das Gift kann die **Herzarbeit** beeinflussen. Am Froschherzen lässt sich die Beeinflussung der Herzarbeit durch Gifte mit Hilfe des Williamsschen Apparates unter Zuhilfenahme der Angaben von Dreser leicht berechnen. Am ausgeschnittenen Warmblüterherzen verstatet der Langendorffsche Apparat eine analoge Berechnung. Für das nicht ausgeschnittene Herz des Hundes und Pferdes hat zuerst Zuntz¹⁾ eine Methode der Arbeitsberechnung angebahnt. Falls zu erwarten ist, dass das Gift die Herzarbeit steigert, kann sie vorher durch Gifte nach Hürthle²⁾ geschwächt werden.

VII. Wirkung auf die Atmung.

Auch hier scheinen mir gewisse Vorbemerkungen am Platze zu sein. Man vergleiche übrigens zunächst das S. 204 Gesagte.

1. **Physiologisches.** Es schien früher kaum einem Zweifel unterliegen zu können, dass die in der Spitze des Calamus scriptorius der Rautengrube zu beiden Seiten der Mittellinie gelegene Stelle des verlängerten Markes, welche Flourens Lebensknoten (*noeud vital*) benannt hatte, das Hauptcentrum der Respiration darstellt, auf welches zahlreiche Gifte einwirken. Neuere anatomische Untersuchungen machen diese Anschauung jedoch etwas zweifelhaft, da man Ganglienzellen an dieser Stelle vermisst. Immerhin ist es mindestens eine wichtige Station, durch welche die Respirationimpulse durchgehen. Gelegentlich wird es wohl auch als das Gad-Marinescuscische dominierende Atemcentrum bezeichnet. Ein Versuch, den Sitz dieses Centrum am lebenden Menschen zu bestimmen, liegt nur von F. A. Kehrer³⁾ vor. John Seemann⁴⁾ will dasselbe in ein Koordinations- und in ein Rezeptionscentrum zerlegt wissen. Siehe dort auch über die auf dieses Centrum wirkenden Reflexe.

Mit derselben stehen jedoch eine Reihe von wirklichen Centren in inniger Verbindung, welche sich im Innern der Sehhügel nahe dem Boden des dritten Ventrikels in der Seitenwand desselben (sogen. Inspirationscentrum von Christiani), in der Substanz der vorderen Vierhügel dicht unter und neben dem Aquaeductus Sylvii (sogen. Expirationscentrum von Christiani), in den hinteren Vierhügeln⁵⁾ etc. etc., in der Grosshirnrinde (Hemmungscentrum von H. Unverricht und Preobraschensky), sowie nach einigen Autoren (Rokitansky, v. Schroff, Langendorff) auch im Rückenmark (sogen. untergeordnete Respirationcentra) finden. Die Atmungsbahnen verlaufen nach A. Rothmann⁶⁾ von den Centren aus zumeist im ventralen Abschnitt des Seiten-

¹⁾ D. m. W. 1892. Nr. 6.

²⁾ Arch. exp. P. Bd. 30, 1892, p. 141.

³⁾ Ztschr. f. Biol. Bd. 28, 1892, p. 450.

⁴⁾ Ueber die Kombination expiratorisch wirksamer Atemreflexe. Habil.-Schrift. Marburg 1902.

⁵⁾ Ich verweise auf M. Marckwald, Bedeutung des Mittelhirns für die Atmung. Mit 14 Tafeln. Ztschr. f. Biol. Bd. 26, 1889, p. 259.

⁶⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1902, p. 11.

Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl.

stranges; nur ein kleiner Teil verläuft im lateralen Abschnitte des Vorderstranges. Die für das Zwerchfell bestimmten Fasern ziehen im ventralen Teile des Seitenstranges, die für die Thoraxmuskeln im lateralen Teile des Vorderstranges. Der dorsale Teil des Seitenstranges und der Processus reticularis des Rückenmarkes kommen für die Leitung der Atmungsreize nicht in Betracht. Die Thätigkeit der Respirationcentren wird geregelt durch Reize, welche von der Lunge aus in den Bahnen der Nervi vagi fortwährend nach oben geleitet werden. Elektrische Halsvagusreizung kann sehr verschieden wirken. Nach S. J. Meltzer¹⁾ besteht der alte Satz, dass bei Vagusreizung alle Phasen, welche zwischen der tiefsten Inspiration und der höchsten Expiration möglich sind, vorkommen, noch heute. Nach ihm beruhen diese individuellen Verschiedenheiten der Ergebnisse bei schwacher und mittelstarker Reizung des Vagus bei verschiedenen Tieren auf Verschiedenheiten in der Erregbarkeit der Inspirationsfasern und auf vikarierender Beimengung von Hemmungsfasern des Nervus laryngeus superior zum Vagusstamme. Beiderseitige Vagusdurchschneidung verlangsamt die Atmung und macht sie gleichzeitig dyspnoisch. Früher galt diese Operation für tödlich, seit Pawlow²⁾ aber nicht mehr. Um die Erregbarkeit des Atmungscentrums zu messen, was für pharmakologische Zwecke sehr oft wünschenswert ist, verfährt man nach der Methode von A. Löwy³⁾, welche im Original eingesehen werden muss. Die früher gewöhnliche Methode, aus der Grösse der Exkursionen der Schreibfeder eines Mareyschen Registrierapparats, der der Trachealkanüle ohne besondere Vorsichtsmassregeln seitlich angefügt ist, auf die Intensität der Atmung zu schliessen, ist ungenau, während man die Frequenz der Atmung damit allerdings bestimmen kann. Das Gleiche gilt für den S. 205 besprochenen Spirographen von Bernstein. Genauer bestimmt man die Intensität der Atmung dadurch, dass man das Volumen der eingeatmeten Luft mittelst Gasometer oder Gasuhr misst. Zahlreiche solche Versuche hat z. B. C. Binz angestellt, um die Einwirkung von Atropin und Morphin auf die Atmung festzustellen; auch von H. C. Wood & D. Cerna liegen solche über Chloralhydrat, Morphin, Strychnin, Atropin vor.

Eine genaue Untersuchung über die Form der normalen Atmungskurve stammt von J. R. Ewald⁴⁾. Henry Head⁵⁾ hat eine andere graphische Aufzeichnungsweise der Atmung eingeführt, bei welcher die Bauchhöhle eröffnet werden muss, bei der man aber über die Zwerchfellbewegungen die genaueste Auskunft erhält. Mit Hilfe der Headschen Methode kann man z. B. Versuche darüber anstellen, ob bei elektrischer Reizung der schon erwähnten von Unverricht⁶⁾ und von Preobraschensky⁷⁾ gefundenen Hirnrindenstelle (dritte äussere Windung Ferriers, nach aussen vom Orbiculariscentrum) bei einem vergifteten Tiere noch wie beim normalen langdauernde Verlangsamung, ja Stillstand der Atmung in Expirationsstellung eintritt. Es unterliegt keinem Zweifel, dass dies Hemmungscentrum von manchen Giften gelähmt wird. Von manchen wird es offenbar aber auch gereizt und dadurch kann nach Unverricht Cheyne-Stokessches Atmen entstehen. Eine weitere Methode der graphischen Aufzeichnung der Atmung, bei welcher hauptsächlich die Bewegungen der Thoraxwandungen berücksichtigt werden, hat Unverricht durch M. Kreps⁸⁾ beschreiben lassen. Falls die Kaliberschwankungen der Bronchien unter der Einwirkung von Giften studiert werden sollen, so muss in einen Bronchus ein mit einem Gummibeutel überbundener Katheter eingeführt, der Beutel aufgeblasen und das ganze System mit einem Mareyschen Registrierapparat verbunden werden. Diese Methode hat namentlich Graham Brown⁹⁾ mit Erfolg angewandt.

¹⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1892, Heft 3—4.

²⁾ Ratschkowsky, Pflüg. Arch. Bd. 84, 1901, p. 6. Vergl. unten S. 248.

³⁾ Pflüg. Arch. Bd. 47, 1891, p. 601.

⁴⁾ Der normale Atmungsdruck und seine Kurve. Diss. Strassburg 1880.

⁵⁾ Journ. of Physiology, vol. 10, 1889, p. 1 und 279. Mit 9 Tafeln.

⁶⁾ Inn. Cbl. 1888, Kongressbericht p. 18.

⁷⁾ W. kl. W. 1890, Nr. 41 und 43.

⁸⁾ Ueber die Atmungsbewegungen bei den verschiedenen Formen des Pneumothorax. Diss. Dorpat 1891, 70 pp. Mit Abbildung des betreffenden Apparates und einigen Kurven.

⁹⁾ Edinburgh med. Journ. 1885, Sept.

2. Nach diesen Vorbemerkungen dürften die nachstehenden kurzen Notizen über die **Form der Atmung** verständlich sein. Man arbeitet an nicht kurarisierten, gut fixierten Tieren mit eingeführter Trachealkanüle, um im Notfall künstliche Atmung einleiten zu können.

a) Die Atmung bleibt bis zum Eintritt des Todes normal, ja sie tritt noch nach eingetretenem Herzstillstand einige Male auf. Dann handelt es sich überhaupt um kein Respirationsgift, sondern um ein Herzgift, was schon bei den Versuchen der vorigen Reihe erkannt sein muss.

b) Die Atmung wird bei ziemlich gleich bleibender Frequenz unter der Einwirkung des Giftes rasselnd und sehr bald kommt Schaum aus Nase und Mund resp. aus der Kanüle. Dann handelt es sich um ein peripher wirkendes, Lungenödem verursachendes Gift. Ueber die 3 Arten desselben und ihre Ursachen ist schon S. 55 berichtet worden. Ausserdem sei auf Basch¹⁾ verwiesen.

c) Die Atmung wird periodisch in ihrem Charakter geändert. Dies kann in zweierlei Weise möglich sein.

Periodisch tritt enorme Beschleunigung und Verstärkung der Atembewegungen ein, ohne dass in der Lunge anatomisch irgend eine Veränderung vorhanden wäre. Dies ist z. B. bei den Giften der Kampfgruppe der Fall und beruht auf periodisch auftretender Reizung des Hauptinspirationscentrums der Atmung durch das Gift.

Periodisch wird die Atmung immer flacher und flacher und hört zeitweise ganz auf. In diesem Falle handelt es sich um das schon S. 53 genau besprochene Cheyne-Stokesche Atmungsphänomen²⁾. Anatomische Lungenveränderungen brauchen dabei, wenigstens im Anfang, nicht vorhanden zu sein. Mittel, welche dasselbe unter allen Umständen beseitigen, giebt es nicht. In klinischen Fällen helfen bald Excitantien, bald Pilokarpin, bald Atropin, bald Amylnitrit. Vergl. die Angaben von G. A. Gibson und von Unverricht³⁾.

d) Die Atmung wird kontinuierlich intensiver. Dabei können die Bronchien sich entweder als abnorm zusammengezogen oder als normal erweisen.

Falls die Bronchien sich als kontrahiert erweisen, hat man zu untersuchen, ob diese Kontraktion reflektorisch vom Lungenvagus veranlasst ist oder nicht⁴⁾. Falls beiderseitige Vagusdurchschneidung die Bronchien sofort zur Erweiterung bringt, war entweder Reizung der peripheren Enden des Lungenvagus oder Reizung der Intima des Herzens und der grossen Gefässe durch das Gift die Ursache. Betreffs der letzteren Ursache verweise ich auf François Franck⁵⁾. — Falls beiderseitige Vagusdurchschneidung ohne Einwirkung ist und auch Atropinjektion ins Blut nichts ändert, handelt es sich um eine direkte Reizung der Bronchialmuskeln oder ihrer motorischen Nerven durch das Gift. Eine Beseitigung der Nervenerregung ist durch Kurare leicht herbeizuführen, eine Beseitigung des Spasmus der Muskelsubstanz an sich lässt sich nur unbehaglich und langsam durch muskellähmende Mittel wie Apomorphin oder Kupferdoppelsalze herbeiführen.

Falls die Bronchien sich nicht als kontrahiert erweisen, kann die Ursache der Intensitätszunahme der Atmung bei normalen Verhältnissen des Blutes und der Gefässe nur im Centrum liegen. Sie muss dann auch noch bei Durchschneidung der Vagi fortwirken.

e) Die Atmung wird kontinuierlich schwächer, während das Herz ungestört weiter arbeitet.

Falls elektrische Reizung der Nervi phrenici keine Kontraktion des Zwerchfells mehr auslöst, handelt es sich um kurareartige Wirkung auf die Respirationsmuskeln, welche auch ohne Beteiligung der übrigen Skelettmuskeln auftreten kann, so z. B. nach manchen Sorten von Schlangengift (Filehne).

¹⁾ E. Basch, Klinische und exp. Studien. Erster Band. Lungenödem und kardiale Dyspnöe. Berlin 1891.

²⁾ Vergl. auch Dixon Mann, A contribution to the study of Cheyne-Stokes' breathing. Brain, summer number 1890.

³⁾ Gibson, Practitioner 1887, p. 85. — Unverricht, Inn. Cbl. 1891, Nr. 45.

⁴⁾ Gr. Brown, Edinb. med. Journ. 1885, Sept. — G. Sandmann, Arch. An. u. Phys. 1890. — Th. Beer, ebenda 1892, Suppl. p. 101.

⁵⁾ Archives de physiologie (5. sér.) tome 10, 1890, fasc. 3. Ref. in Schm. Jb. Bd. 229, 1891, p. 201.

Falls die Nervi phrenici nicht gelähmt sind, kann es sich um Reizung des S. 241 erwähnten Hemmungscentrums handeln. Man stellt in diesem Falle auf elektrischem Wege nach der Methode von Unverricht fest, dass dieses sich in gereiztem Zustande befindet. Nach Exstirpation desselben muss dieser Reizzustand wegfallen.

Falls die Nervi phrenici nicht gelähmt und das Hemmungscentrum nicht gereizt ist, kann es sich in vereinzelt Fällen um Apn \ddot{o} e handeln, wie dies z. B. nach kleinen Dosen von Wasserstoffsperoxyd vorkommen kann. Ist dies wirklich der Fall, so muss nach dem Aussetzen der Injektionen der Zustand wieder völlig schwinden. Ungemein häufiger wird es sich um Lähmung der Centren der Respiration handeln, wie dies z. B. bei Cytisin der Fall ist. Einige Gifte lähmen dieses Centrum direkt, andere nur indirekt durch Anämie; falls letzteres der Fall ist, muss Abklemmung der Bauchorta, wodurch der Blutdruck gesteigert wird, die Lähmung beseitigen.

f) Die Atmung wird zwar nicht schwächer, aber viel langsamer und dem entsprechend tiefer, d. h. gerade so wie sie nach Vagusdurchschneidung zu werden pflegt. In diesem Falle handelt es sich, falls nicht etwa eine Verlegung der Atemwege vorliegt, um Lähmung der Lungenenden des Vagus, wie sie z. B. nach grossen Dosen Atropin auftritt. Stets ist dann aber am Herzen schon vorher Lähmung der letzten Vagusendigungen bemerkbar gewesen.

3. Zur Untersuchung der Wirkung von Giften auf die **chemische Zusammensetzung der Respirationsluft** empfehlen sich die schon S. 208—209 erwähnten Respirationsapparate. Die chemische Untersuchung muss eine qualitative und quantitative sein. Qualitativ ist zunächst festzustellen, ob in die Expirationsluft das Gift, falls es flüchtig ist, oder Umwandlungsprodukte desselben übergehen. Quantitativ ist zunächst zu bestimmen, ob sich die Menge des aufgenommenen Sauerstoffs und der abgegebenen Kohlensäure geändert hat. Sodann hat man die Menge des in die Expirationsluft übergegangenen Giftes bezw. seines Umwandlungsproduktes festzustellen.

4. Wir kommen jetzt zur Besprechung des **Einflusses, welchen die Atmung auf den Blutdruck ausübt**. Die gewöhnliche Blutdruckkurve zeigt jeder Atmung entsprechend eine Erhebung, ausserdem aber, namentlich bei kurarisierten Tieren mit durchschnittenen Vagosympathicis, grössere Schwankungen, welche sich etwa nach je 6—10 Atmungen regelmässig wiederholen. Man nennt dieselben Traube-Hering'sche Perioden¹⁾. Nach Gruenhagen²⁾ sind sie der Ausdruck einer in mehr oder weniger regelmässigem Rhythmus auftretenden centralen Reizung gefässverengender Nerven, welche mit den respiratorischen Schwankungen des Blutdrucks nichts zu thun haben, sondern auf rein mechanischem Wege durch die während der In- und Expiration stattfindende Beeinflussung des Blutlaufs in Brust- und Baueingeweiden eingeleitet werden. Die darauf bezügliche Litteratur findet man ausführlich besprochen bei Alphons Fuld³⁾, welcher unter J. R. Ewald die Atemschwankungen der Blutdruckkurve eingehend studierte. Von seinen Ergebnissen dürften die nachfolgenden auch für pharmakologische Versuche von Wert sein.

Wird die künstliche Atmung durch rhythmisches — von J. K. Ewald zuerst empfohlenes — Aussaugen der Lunge bewerkstelligt, so ist der mittlere Blutdruck höher als bei normaler Athmung; er ist dagegen niedriger als bei der

¹⁾ L. Traube, Allgem. med. Central-Ztg., Jg. 31, 1862. — E. Hering, Wiener Akad. Sitz.-Ber. Bd. 60, 1869, p. 829.

²⁾ Lehrbuch der Physiologie. Siebente Aufl. (Hamburg 1886), Bd. 3, p. 306.

³⁾ Die Atemschwankungen der Blutdruckkurve. Diss. Strassburg 1889. Mit Abb.

letzteren, wenn die Atmung durch rhythmisches Einblasen von Luft erfolgt, wie dies gewöhnlich bei künstlicher Atmung gethan zu werden pflegt. Am niedrigsten ist der mittlere Blutdruck, wenn nach Eröffnung des Thorax Luft rhythmisch in die Lunge geblasen wird. — Je höher der durch die Atmung bewirkte mittlere Blutdruck ist, desto grösser wird die mittlere Höhe der einzelnen Pulse. — Die Differenz des intrathorakalen Druckes und des mittleren Blutdruckes der in den Thorax einmündenden Venen bedingt die Menge des in den Thorax einflussenden Blutes, von welcher wiederum die Füllung des Herzens, die Grösse der Pulse und die Höhe des mittleren Blutdruckes abhängt. Ebenso werden auch die Atemschwankungen durch den vermehrten oder verminderten Zufluss des Blutes zum Thorax bedingt. Jeder durch solchen Wechsel in der Anfüllung des Herzens bewirkten Wendung der Blutdruckkurve geht eine Bewegung der Kurve in umgekehrtem Sinne, ein sogen. Vorschlag voraus, welcher durch die wechselnde Füllung der Lungengefässe, deren Gesamtheit man als Lungenreservoir bezeichnen kann, bedingt wird. — Die Kapazität des Lungenreservoirs hängt hauptsächlich von dem intrapulmonalen Drucke, nicht dagegen von dem Volumen der Lunge ab. Die wechselnde Füllung dieses Reservoirs bedingt allein die Atemschwankungen bei eröffnetem Thorax.

VIII. Wirkung auf die Mundhöhle.

1. Zunächst kann man das **Volumen der Zunge** des Hundes mit einem onkometerartigen Instrumente unter der Einwirkung der Gifte untersuchen, worüber namentlich in der russischen Litteratur Angaben vorliegen.

2. Weiter kann man die **Farbe der Mundschleimhaut** mit den Augen direkt prüfen und wird finden, dass sie bei manchen Vergiftungen auffallend rot, bei anderen blass und bei noch anderen livid wird.

3. Ferner kann man sowohl bei Warm- als bei Kaltblütern die **Schleimhaut der Zunge** unter der Einwirkung von Drüsengiften untersuchen, indem man diese Gifte theils lokal aufpinselt, theils ins Blut spritzt. G. Marinescu¹⁾ fand, dass Pilocarpin und Nikotin in kleinen Dosen auf diese Drüsen wie Glossopharyngeusreizung wirken, d. h. sie vermehren die Sekretion. Grosse Dosen Nikotin, sowie schon relativ kleine von Atropin heben die Sekretion auf. Man hat sich dann noch zu überzeugen, dass nachherige Glossopharyngeusreizung ebenfalls erfolglos ist.

4. Auf die **Papillae fungiformes** der menschlichen Zunge kann man nach dem Vorgange von Oehrwall unter Beleuchtung mittelst des Mundspiegels charakteristisch schmeckende Flüssigkeiten und Lösungen pinseln und feststellen, ob der richtige Geschmack dabei entsteht, auch wenn man vorher diese Drüsen durch Betupfen mit dem zu untersuchenden Agens vergiftet hat.

5. Wirkung auf die **Speichelsekretion** haben viele Arzneien, Gifte und Genussmittel. Bei allen Speicheldrüsen unterscheidet man nach Heidenhain zwei Arten von Nerven. Die erste Art beeinflusst die Absonderung des Wassers und der darin gelösten anorganischen Salze; die zweite Art bedingt die Bildung bzw. Absonderung der spezifischen organischen Bestandteile des Speichels. Heidenhain nennt nur die erste Art Nerven Sekretionsnerven; die zweite be-

¹⁾ Ueber die Innervation der Drüsen der Zungenbasis. Arch. An. u. Phys. Jg. 1891, p. 357.

zeichnet er als trophische Speicheldrüsenerven. Pawlow schliesst sich dieser Nomenklatur an. Die einzelnen Speicheldrüsen, d. h. die Parotis, die Submaxillaris und Sublingualis sind weder in Bezug auf die sie in Thätigkeit setzenden Reize¹⁾ noch in Bezug auf ihre Sekrete gleichwertig und müssen daher einzeln untersucht werden, was leider bisher nur ungenügend geschehen ist. Ferner muss der dünnflüssige „Chordaspeichel“ vom dickflüssigen „Sympathikuspeichel“ wohl unterschieden werden. Zum Studium der Einwirkung von Giften auf die Speichelsekretion ist eben eine genaue Kenntnis vieler sich auf die normale Speichelsekretion beziehenden Arbeiten Erfordernis. Die dabei zu berücksichtigende Litteratur findet sich zusammengestellt bei Gruenhagen²⁾ und bei J. Munk³⁾. Man vergesse bei den Versuchen niemals, dass hinsichtlich der Speichelsekretion zwischen den einzelnen Tierspezies Verschiedenheiten stattfinden, selbst zwischen Katze und Hund. Zur Gewinnung des Speichels benutzt man am besten nicht zu kleine narkotisierte oder kurarisierte Hunde, denen man Heidenhainsche Speichelkanülen in die Ausführungsgänge der Speicheldrüsen einführt. Bei der Vergiftung können nun folgende Fälle eintreten.

a) Das Gift vermehrt die Speichelsekretion nur, falls es **auf die Geschmacksnerven direkt reizend** einwirken kann, also z. B. bei Einpinseln der Zunge. Durchschneidung der Geschmacksnerven hebt diese rein reflektorische Sekretion sofort auf.

b) Das Gift vermehrt die Speichelsekretion, selbst wenn man es **ins Blut** spritzt, also nicht reflektorisch, **falls nur die Speicheldrüsenerven intakt sind**. Diese Vermehrung hört aber sofort auf bei Durchschneidung der sekretorischen Speicheldrüsenerven. Dann handelt es sich um **centrale Reizung des Speicheldrüsenentrums**, also des Nucleus salivarius von Kohnstamm. Dieser besonders wichtige Fall sei etwas eingehender besprochen. Hierher gehört nämlich das Morphin. Bei Hund und Katze, noch viel mehr aber bei Rind, Ziege, Schaf und Schwein steigert nach L. Guinard⁴⁾ intravenöse oder subkutane Morphin-einspritzung die Speichelabsonderung bedeutend, während bei Pferd und Esel statt dessen Schwitzen eintritt. Beim Menschen ist die speicheltreibende Wirkung des Morphins ebenfalls nur unbedeutend. Schneidet man beim Hunde die eine Chorda Tympani vor der Morphinvergiftung durch, so tritt auf dieser Seite keine Steigerung der Submaxillardrüsenabsonderung ein, um so stärker aber auf der andern Seite. Morphin wirkt eben nur auf das Centrum des Chordaspeichels, aber nicht auf die Speichelnerven oder die Speicheldrüsensubstanz reizend.

c) Das Gift vermehrt **vom Blute aus** die Sekretion der Drüse auch noch **bei durchschnittenen Speichelnerven**. Dann wirkt das Gift peripher. Aber auch dann sind noch zwei Fälle zu unterscheiden.

Atropin hebt die vermehrte Sekretion sofort auf. Dann handelt es sich um **Reizung der Enden der Speichelnerven** in der Drüse. In diesem Sinne sollen Muskarin, Pilokarpin und Nikotin wirken.

Atropin hebt die vermehrte Sekretion nicht ganz auf. Dann handelt es sich auch noch um **Reizung der Substanz der Speicheldrüsen**. Ob es in diesem Sinne wirkende Gifte giebt, bedarf neuer Versuche.

d) Das Gift vermindert die Speichelsekretion und hebt sie bei grossen Dosen ganz auf. Dann handelt es sich in allen bis jetzt bekannt gewordenen Fällen um

¹⁾ Siehe die interessanten Versuche von Glinski und von Wulfson in J. P. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen (Wiesbaden 1898), p. 85—89 und p. 58.

²⁾ Lehrbuch der Physiologie, VII. Aufl., Bd. 1, 1885, p. 138—151.

³⁾ Eulenburgs Realenc. Dritte Aufl., Bd. 22, p. 565. Betreffs des Centrums der Speichelsekretion sei auf Kohnstamm, Vortrag auf dem Kongress f. inn. Med., 1902, verwiesen.

⁴⁾ Lyon méd. 27, 1895, Nr. 35; Schm. Jb. Bd. 249, 1896, p. 124.

periphere Lähmung der Speichelnerven, wie sie namentlich von Atropin hervorgerufen wird.

e) **Andersartige Einwirkungen.** Zum Schluss mikroskopiert man die gehärteten Drüsen, da sich an denselben zum mindesten sehr deutlich erkennen lässt, ob sie thätig gewesen sind oder nicht. Manche Gifte verändern die Speicheldrüsen aber auch noch anderweitig grob anatomisch.

Die den Kopfsympathikus beeinflussenden Gifte ändern zwar die Menge des zu den Speicheldrüsen fließenden Blutes, brauchen deshalb aber auf die Speichelmenge keinen Einfluss zu haben, während sie die Konsistenz des Speichels allerdings beeinflussen. Die den Speichel vermehrenden Gifte pflegen ihn gleichzeitig zu verdünnen und unwirksamer zu machen¹⁾.

Den aufgefangenen Speichel untersucht man in allen Fällen chemisch auf das Gift resp. auf Umwandlungsprodukte desselben. So ist z. B. bekannt, dass chloresäures Kalium, Jodide, Bromide, Quecksilbersalze, Morphin etc. darin übergehen. Auch die Reaktion des Speichels kann sich bei Vergiftungen ändern. Falls keine größeren chemischen Veränderungen des Speichels nachweisbar sind, kann man noch untersuchen, ob etwa das Eintreten der beiden Rosenbachschen Reaktionen²⁾ durch die Vergiftung beeinflusst worden ist. Ob es Gifte giebt, welche die Rhodanabsonderung im Speichel ändern, ist unbekannt, während Krankheiten dies unter Umständen wohl thun. Zum Schluss möchte ich noch darauf hinweisen, dass zum Nachweis des Rhodans im Speichel nicht nur die Jodsäurereaktion (Bläuung von Jodsäurestärkekleister), sondern auch die Eisenchloridreaktion (Bildung von rotbraunem Rhodaneisen) benutzt werden muss, da im Speichel auch andere, die Jodsäure reduzierende Stoffe (salpetrige Säure, Morphin etc.) bei Vergiftungen vorkommen können. Endlich verdient Erwähnung, dass bei der Blausäurevergiftung die Rhodanmenge des Speichels erheblich ansteigt, weil der Organismus im stande ist, die Blausäure durch Umwandlung in Rhodanwasserstoffsäure zu entgiften.

6. Anhangsweise sei betreffs der **Absonderung der Kropfdrüsen** (Kropfmilch der Tauben) auf M. Teichmann³⁾ verwiesen. Versuche über die Einwirkung von Giften auf diese Absonderung liegen noch nicht vor. Das sogen. Ingluvin des Handels ist kein wirkliches Kropfdrüsensekretionsprodukt. Ueber Vormagendrüsen siehe S. 250.

IX. Wirkung auf den Magen.

Die hierher gehörigen Beobachtungen können nach drei Richtungen hin angestellt werden. Das gewöhnliche Versuchstier ist der Hund; hinsichtlich der Zusammensetzung und Absonderung des Magensaftes ist ihm nach N. Rjäsanzew (1894) die Katze gleichwertig. Pflanzenfresser verhalten sich ganz anders. Betreffs der brechfähigen Tiere sei auf C. Mellinger⁴⁾ verwiesen.

1. Die **Sekrete** des Magens können qualitativ und quantitativ sich ändern. Der die Magensekretion für gewöhnlich bedingende Nerv ist nach Pawlow⁵⁾ der Vagus.

a) **Qualitative Aenderungen** können eintreten, wenn das Gift selbst oder ein Umwandlungsprodukt desselben durch die Magenschleimhaut ausgeschieden

¹⁾ Ellenberger, Der Pilokarpinspeichel des Pferdes. Arch. f. Tierheilkunde Bd. 8, 1882, p. 233.

²⁾ O. Rosenbach, Ueber einige Farbenreaktionen des Mundspeichels. Inn. Cbl. 1891, Nr. 8, p. 145.

³⁾ Waldeyers Arch. Bd. 34, 1889, p. 235.

⁴⁾ Pflüg. Arch. Bd. 24, 1881, p. 232.

⁵⁾ Wratsch Jg. 1889, Nr. 15. Ferner Die Arbeit der Verdauungsdrüsen (Wiesbaden 1898) p. 68.

wird. So wird ein Teil des subkutan eingespritzten Morphins unverändert im Magen ausgeschieden; Jodide, Bromide und Fluoride erscheinen als Jodwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und Fluorwasserstoffsäure im Magensaft; Metalle (Quecksilber) können darin auftreten. Bei Phosphorvergiftungen kommt es nach Arn. Cahn zur Sekretion von Fleischmilchsäure statt Salzsäure.

b) **Quantitative Aenderungen** der Magensaftsekretion, und zwar in höherem Grade der Salzsäureabsonderung als der Pepsinabsonderung¹⁾, treten nach Einführung der Gifte namentlich per os ungemein häufig auf und können teils am Magenstielhund, teils an Tieren, welche auf Auspumpen des Magens eindressiert sind, studiert werden. Da der Vagus eine excitierende Wirkung auf die Magensekretion ausübt, wird verständlich, dass vaguslähmende Gifte, wie Atropin, die Absonderung von Magensaft aufheben. Umgekehrt regen vagusreizende Gifte, wie Pilokarpin und Nikotin, sie an. Betreffs des Einflusses von Wasser, Extraktivstoffen, Fett etc. sei auf Pawlow verwiesen.

2. Die **Bewegungen** des Magens können durch Gifte beeinflusst werden, indem entweder die normale Peristaltik des Organs zunimmt oder indem anti-peristaltische Bewegungen und Erbrechen eintritt. Letzteres studiert man am besten nach der von Th. v. Openchowski²⁾ und seinen Schülern Knaut, Dobbert, Hlasko und Frantzen³⁾ in Dorpat ausgebildeten Methode, bei welcher am kurarisierten Tiere Bauchhöhle und Magen eröffnet und in die Kardialia resp. den Pylorus ein Gummiballon eingeführt wird, welcher durch ein Rohr mit einer Mareyschen Schreibtrommel verbunden ist. Die Vagi bleiben bei einigen Versuchen intakt, bei anderen werden sie durchschnitten. Einige Brechmittel wirken nämlich nur vom Magen aus und nur bei erhaltenen Vagis, welche den Impuls zum Brechen nach dem Gehirn vermitteln. Andere wirken vom Gehirn aus, und zwar gleich gut, ob die Vagi durchschnitten sind oder nicht. Bei dieser Gelegenheit sei von neuem bemerkt, dass nach Pawlow und nach Nikolaides⁴⁾ die beiderseitige Vagusdurchschneidung, namentlich falls sie nicht gleichzeitig geschieht, überstanden werden kann. Wirkt ein Brechmittel also bei durchschnittenen Vagis nicht, so ist es eins mit centalem Angriffspunkt. Das sogenannte Brechcentrum, welches diesen Angriffspunkt bildet, wurde von einigen Autoren, wie Grimm und Greve, als identisch mit dem Atemcentrum erklärt. Nach Thumas⁵⁾ ist es davon wohl zu unterscheiden und liegt unpaar am hinteren Teile des verlängerten Markes in der Tiefe, 2 mm vor dem Calamus scriptorius beginnend und 3 mm dahinter endigend. Von Openchowski und Hlasko wurde dasselbe in mehrere Centren zerlegt:

a) Die Centra für die **Kontraktionen der Kardialia** liegen in den Vierhügeln. Die diese Kontraktion vermittelnden Fasern verlaufen sowohl im Rückenmark als in den Vagis, und zwar sind letztere Bahnen von besonderer Bedeutung, da nach Durchschneidung der Vagi bedeutend weniger ausgiebige Kontraktion erfolgt.

b) Die Centra für die **Kontraktionen der Magenwandungen** unter Einfluss von Brechmitteln befinden sich ebenfalls in den Vierhügeln. Die betreffenden Leitungsbahnen gehen nicht durch die Vagi, sondern durch das Rückenmark. Bei Reizung anderer Stellen des Gehirns als der Vierhügel, traten niemals Magenwandkontraktionen auf. Der normale völlig leere Magen des Hundes und der Katze liegt still. Betreffs des menschlichen Magens sei auf die Zusammenstellung von E. Pönnsgen⁶⁾ verwiesen. Der normale mit Speisen gefüllte Magen liegt nur

¹⁾ L. v. Aldor, Ztschr. f. kl. Med. Bd. 40, 1900, p. 248.

²⁾ Ueber die Innervation der Kardialia durch die Nervi pneumogastrici. Med. Cbl. 1883, Nr. 31. — Automatie, Reflex- und Hemmungsvorgänge an der Kardialia. Congrès gén. international de Copenhague 1884, Comptes rendus tome 1, Sep.-Abdr. — Ueber Centren und Leitungsbahnen für die Muskulatur des Magens. Verhandl. d. physiol. Ges. zu Berlin, Jg. 1888—89, Nr. 15.

³⁾ A. v. Knaut, Innervation des Magens seitens des Rückenmarkes in Hinsicht auf den Brechakt. Diss. Dorpat 1886. — Th. Dobbert, Beiträge zur Innervation des Pylorus. Diss. Dorpat 1886. B. Hlasko, Beiträge zur Beziehung des Gehirns zum Magen. Diss. Dorpat 1887. — A. Frantzen, Zur Mechanik des Magens beim Brechakt. Diss. Dorpat 1887. Einige mit Abb.

⁴⁾ Phys. Cbl. Bd. 14, 1900, p. 197. — L. Krehl, Arch. An. u. Phys. 1892, Suppl. p. 278. — Vergl. auch oben S. 242 Ratschkowsky.

⁵⁾ Virchows Arch. Bd. 123, 1891, p. 44.

⁶⁾ Die motorischen Verrichtungen des menschlichen Magens und ihre Störungen. Preisschrift (unter Kussmaul). Strassburg 1882.

bei einzelnen Tieren und nach gewissen nicht reizenden Speisen still; bei den meisten Tieren macht er, wenn auch nicht gerade in gleichmässigem Rhythmus, so doch dauernd peristaltische Bewegungen. Durchschneidung aller Magennerven hebt dieselben nach L. Oser¹⁾ keineswegs ganz auf. Wir haben also zweierlei Kontraktionen der Magenwandungen zu unterscheiden: die vom Gehirn ausgehenden, von Brechmitteln ausgelösten, werden durch die Nervendurchschneidung beseitigt, während die bei der Verdauung in Betracht kommenden ein Centrum in den Magenwandungen haben und daher auch nach Nervendurchschneidung z. T. fort dauern. Vagus und Splanchnikus enthalten nach Oser sowohl motorische als hemmende Fasern für die Magenwandungen, nur überwiegen beim Vagus die motorischen, beim Splanchnikus die hemmenden Fasern. Nach Rossbach²⁾ kommt als motorischer Magennerv nur der Vagus in Betracht. Die motorischen Fasern des Vagus für Magen und Speiseröhre stammen nach M. Consiglio³⁾ aus dem N. accessorius. Atropin lähmt sie. Zur Beobachtung der Magenbewegungen mit dem Auge empfiehlt sich die breite Eröffnung der Bauchhöhle des im Wärmekasten⁴⁾ liegenden kurarisierten Tieres. Weniger gut ist die Beobachtung des ausgeschnittenen Magens nach Hofmeister und Schütz⁵⁾.

c) Das Centrum für die **Hemmung der Kardia**, d. h. der Ursprung des N. dilatator cardiae, liegt im Bereiche des Gehirns da, wo sich das vordere untere Ende des Nucleus caudatus mit dem Nucleus lentiformis verbindet, und zwar in geringer Entfernung von der vorderen Kommissur. Der N. dilatator cardiae verläuft dann später im Vagusstamme; nach Knaut verläuft ein Teil der Fasern auch im Rückenmarke. Reizung der Hirnoberfläche in der Gegend des Sulcus cruciatus übt ebenfalls einen hemmenden Einfluss auf die Kardiakontraktion aus, d. h. eröffnet den Magenmund. Nach Zerstörung der Vierhügel sind Kontraktionen der Magenwandungen, d. h. Erbrechen nicht mehr möglich, da das Centrum dieser Bewegung fehlt. In der That hatte selbst das stärkste aller Brechmittel, das Apomorphin, dann keine Wirkung mehr. Der Reiz für die Kontraktion der Magenwandungen läuft durch das Rückenmark und den Brustsympathikus. Bei intaktem Centralnervensystem gehen beim typischen Erbrechen drei nervöse Impulse dem Magen zu: den einen, welcher die Magenwandungen kontrahiert, besprechen wir eben; gleichzeitig werden aber die die Kardia öffnenden Fasern gereizt und die die Kardia schliessenden (N. sphincter cardiae) in ihrer Thätigkeit gehemmt. Für Apomorphin und Lobelin lässt sich dies mit Sicherheit nachweisen. Der nicht im Vagusstamme verlaufende Teil beider Arten von Fasern verläuft von der Medulla oblongata aus ungetrennt durch das Rückenmark bis zum fünften Brustwirbel, wo die öffnenden austreten, während die schliessenden das Rückenmark erst in der achten Rückenwurzel verlassen und durch den Splanchnikus zum Magen treten. Als Anhang an das über die Brechmittel Gesagte sei noch auf eine Arbeit von C. Lüderitz⁶⁾ hingewiesen, welcher das motorische Verhalten des Magens bei Reizung seiner äusseren Fläche untersuchte. Die dabei auftretenden Bewegungen haben nämlich gewisse Beziehungen zu den unter der Einwirkung von Brechmitteln auftretenden.

d) **Druck im Magen.** Man kann bei der Untersuchung der Wirkung von Brechmitteln den im Magen sowie auch den im Thorax und in der Bauchhöhle auftretenden positiven Druck messen, der freilich vom Magen selbst nicht abhängig ist. Man berücksichtige dabei die Angaben von Fr. Franck & Arnozan⁷⁾. Auch der Gastrograph von Max Einhorn⁸⁾, welcher zunächst

¹⁾ Ztschr. f. klin. Med. Bd. 20, 1893, Heft 4—6.

²⁾ Ueber die motorischen Verrichtungen des Magens, Pylorus und Duodenums. Inn. Cbl. 1885, Kongressbericht p. 36.

³⁾ Sperimentale 1894, sez. biol. p. 95.

⁴⁾ Wl. Ramm, Ueber Bittermittel und deren Einfluss auf die Magenbewegungen. Histor. Studien aus dem pharmakol. Inst. zu Dorpat, hsg. von R. Kobert, Bd. 2 (Halle 1890), p. 1.

⁵⁾ Ueber die automatischen Bewegungen des Magens. Mit 25 Abb. Arch. exp. P. Bd. 20, 1886, p. 1.

⁶⁾ Pflügers Arch. Bd. 49, 1891, p. 158.

⁷⁾ Fr. Franck et Arnozan, Rôle de l'aspiration thoracique et passage au cardia des matières stomacales pendant le vomissement. Gaz. méd. de Paris 1879, Nr. 43. — Arnozan, Étude expér. sur les actes mécaniques du vomissement. Paris 1879.

⁸⁾ New York med. Journ. 1894, 15. Sept. Ref. in Inn. Cbl. 1895, p. 8.

für Menschen erfunden ist, dürfte am Tiermagen verwendbar sein und die motorische Funktion desselben zu messen erlauben.

3. **Magen anderer Tierarten.** Dass am Wiederkäuermagen alle Erscheinungen anders sind als an dem des Hundes und der Katze, ist selbstverständlich. Es ist möglich, dass durch Beobachtung der Magenthätigkeit dieser Tiere das pharmakologische Verständnis für manche Gifte gefördert werden könnte; jedoch liegen bis jetzt darüber noch keine Mitteilungen vor. Der Magen der Nagetiere, speziell des Kaninchens, ist niemals leer und reagiert auf Brechmittel nicht; wohl aber kann der Ablauf verstärkter Verdauungsperistaltik auch an ihm beobachtet werden. Betreffs des Magens der Vögel sei auf Paire-Mall¹⁾ verwiesen. Bei diesen Tieren sondert nur der Vormagen Sekret ab und ladet sich während des Hungerns mit Sekret. Ueber die sogen. Kropfmilch siehe S. 247.

4. Betreffs der **Resorption im Magen**, welche natürlich durch Gifte erheblich beeinflusst werden kann, verfähre man nach Tappeiner & Brandl²⁾, indem man am Magenfistelhund die Ueberführung der Mageningesta in den Dünndarm durch einen obturierenden Gummiballon verhindert. Von Nahrungstoffen ist, wie v. Mering fand und wie auch aus Brandls Versuchen wieder hervorgeht, Alkohol der einzige, der bereits im Magen rasch und vollständig resorbiert wird. Die Resorption anderer Stoffe wird durch ihn wie auch durch Gewürze (Kochsalz, Senföl, Pfeffer) beschleunigt. Mucilaginosa hindern die Resorption.

5. **Grobe anatomische Veränderungen der Magenwandungen** treten namentlich unter Einwirkung lokal reizender oder gar ätzender Substanzen sehr rasch ein und sind makroskopisch und mikroskopisch namentlich mit Rücksicht auf die Drüsen³⁾ zu studieren, da diese unter Umständen degenerieren (Gastradenitis), so z. B. nach Arsenik. Bei den Aetzgiften kann es zu Magengeschwüren, zu Thrombosierung der Magengefäße, ja zu Magenperforation kommen. Magengeschwüre können aber auch durch Ausscheidung eines Giftes vom Blute aus durch die Magenschleimhaut zu stande kommen, so z. B. beim Fluornatrium.

6. Die Bewegungen des **Pylorus** können nach verschiedenen Methoden⁴⁾ studiert, ja graphisch aufgezeichnet werden, wobei in den Pylorus ein druckmessender Gummiballon eingeführt werden kann (Dobbert) oder nicht (Oser). Nach Rossbach ist der Pylorus während der ganzen Verdauungszeit dauernd fest geschlossen; nach Oser kann er dauernd geschlossen, dauernd offen und periodisch offen sein. Splanchnikusreizung wirkt öffnend, Vagusreizung schliessend, wenigstens beim Fleischfresser. Systematische Beobachtungen über die Einwirkung von Giften auf den Pylorus liegen abgesehen von den Brechmitteln noch nicht vor.

X. Wirkung auf den Darm.

Es kann sich um Aenderungen der Motilität, der Absonderung und der anatomischen Zusammensetzung handeln. Von normalen Darmbewegungen müssen Pendelbewegungen⁵⁾ und peristaltische unterschieden werden. Von Motilitätsänderungen kann Verminderung und Vermehrung der normalen Darmbewegung eintreten; es können aber auch Bewegungsformen auftreten, welche normalerweise gar nicht vorkommen, wie z. B. Tetanus des Darms und Antiperistaltik. Von Sekretionsänderungen kommt zunächst Vermehrung und Ver-

¹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 80, 1900, p. 600 (unter Grützner).

²⁾ Ztschr. f. Biol. N. F. Bd. 11, 1893, Heft 3.

³⁾ Vergl. die Bilder bei Langendorff & Laserstein, Pflüg. Arch. Bd. 55, 1894, p. 578.

⁴⁾ Oser, W. m. Jb. 1884 und Ztschr. f. kl. Med. Bd. 20, 1893, Heft 4—6. — Rossbach; Inn. Cbl. 1885, Kongressbericht p. 36. — Th. Dobbert, Beiträge zur Innervation des Pylorus. Diss. Dorpat 1886. — Bechterew und Mislawski, Neurol. Cbl. 1890, Nr. 7.

⁵⁾ W. M. Bayliss & E. H. Starling, Journ. of Physiol. vol. 24, 1899, p. 99.

minderung der normalen Darmabsonderung, weiterhin aber auch ganz abnorme Zusammensetzung des Absonderungsproduktes (Transsudat, Fibrinausscheidung, blutige Absonderung etc.) sowie Uebergang des Giftes in das Absonderungsprodukt vor. Von anatomischen Veränderungen können in Frage kommen Anämie, Hyperämie, Blut-äusritte, Oedem der Submukosa und Subserosa, Exsudation pseudodiphtheritischer Massen, Darmgeschwüre, Nekrose der Schleimhaut etc.

1. Technik. Wir betrachten die in Betracht kommenden Versuchsanordnungen in verschiedener Hinsicht.

a) Für die **Okularinspektion der Bewegungen und des Aussehens** kommen drei Methoden in Betracht. Nach der ersten von Sanders Ezn & van Braam Houckgeest¹⁾ wird das narkotisierte Tier nach Eröffnung der Bauchhöhle in auf 38° C. erwärmte physiologische Kochsalzlösung versenkt. Obwohl Nothnagel²⁾, A. Bokai³⁾, Jacobj⁴⁾, Schillbach⁵⁾ und Lüderitz⁶⁾ mit dieser Methode zufrieden waren, ist sie doch verwerflich, denn sie macht Dyspnöe, Asphyxie und grobe anatomische Veränderungen der Darmwandungen. Für pharmakologische Zwecke ist die zweite Methode, d. h. die schon oben (S. 173) erwähnte Beobachtung im Wärmekasten mit Glasdeckel vorzuziehen, nur muss die Luft desselben dauernd eine Temperatur von 38° C. besitzen und mit Wasserdampf gesättigt sein. Diese Methode ist ausser von mir und meinen Schülern auch z. B. von J. Pohl⁷⁾ mit Erfolg benutzt worden. Sollen häufiger Manipulationen am Darm vorgenommen werden, bei denen der Glasdeckel länger als einige Sekunden abgehoben werden muss, so genügt sie nicht. Für solche Fälle kommt die zuerst von Georg Wegener⁸⁾ angegebene und von H. Buchbinder⁹⁾ weiter ausgebildete dritte Methode in Betracht, bei welcher (mindestens 5) Strahlen von überhitztem, aber von Tropfen freiem Wasserdampf auf das Operationsgebiet geleitet werden. Sie hat sich auch für laparotomierte Menschen als recht brauchbar erwiesen. Betreffs aller Einzelheiten muss auf Buchbinder verwiesen werden.

b) Für die **graphische Aufzeichnung** oder wenigstens die **quantitative Messung der Darmbewegungen** können ebenfalls drei verschiedene Versuchsanordnungen gewählt werden. Man kann erstens einem nicht aufgebundenen Hunde mit permanenter Oesophagus- oder Magen- oder Dünndarmfistel durch diese Fistel einen kleinen Gummiballon, welcher an einem langen dünnen Gummischlauche sitzt, einführen und feststellen, ob die Schnelligkeit des Vorrückens dieses Ballons, gemessen nach der Länge des in der Zeiteinheit hineingerutschten Gummischlauchstückes, unter der Einwirkung eines Mittels zu- oder abnimmt. Auch die Kraft, mit welcher der Ballon nach unten gezogen wird, kann gemessen werden. Nach dieser Methode haben namentlich J. Brandl & H. Tappeiner¹⁰⁾ gearbeitet. Eine zweite Methode, welche z. B. von Bechterew & N. Mislawski¹¹⁾ benutzt worden ist, führt einen Guttaperchaballon in eine eröffnete Darmschlinge kurarisierten Tiere, füllt denselben durch ein daran befindliches Glasrohr, nachdem Darm und Bauchhöhle wieder geschlossen worden sind, von aussen mit Wasser und verbindet ihn mit einem Wassermanometer. Ein auf demselben ruhender, mit Schreibstift versehener Schwimmer schreibt die Kontraktionen der betreffenden Darmstelle, an welcher der Ballon liegt, in Form einer fortlaufenden Kurve auf einen rotierenden Cylinder. Natürlich ist diese Methode auch

¹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 6, 1872, p. 266.

²⁾ Virch. Arch. Bd. 89, 1882.

³⁾ Arch. exp. P. Bd. 23, 1887, p. 209.

⁴⁾ Ebenda Bd. 29, 1891, p. 171. Mit 8 Abb.

⁵⁾ Virch. Arch. Bd. 109, 1887, p. 278.

⁶⁾ Ebenda Bd. 119, 1890, p. 168.

⁷⁾ Arch. exp. P. Bd. 34, 1894, Sep.-Abdr.

⁸⁾ Arch. f. klin. Chir. Bd. 20, Heft 1.

⁹⁾ D. Ztschr. f. Chir. Bd. 55, 1900, p. 458.

¹⁰⁾ Arch. exp. P. Bd. 26, 1889, p. 177.

¹¹⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1889, Suppl. p. 243.

an isolierten Darmschlingen, ja am überlebenden durchströmten Darne anwendbar. Eine dritte Methode, welche z. B. Ehrmann & Basch¹⁾ benutzt haben, eröffnet in der Linea alba das Abdomen kurarisierten Hunde, holt die erste Schlinge des Jejunum hervor und schneidet sie an zwei 5 cm voneinander entfernten Stellen senkrecht zur Darmrichtung durch. Von dem isolierten Darmstück wird das eine Ende in eine feststehende Klammer eingeklemmt und das andere mittels einer schwebenden Klammer und eines Fadens mit einem Hebel in Verbindung gebracht, welcher die Verkürzung bezw. Verlängerung der Längsmuskulatur graphisch wiederzugeben gestattet. In analoger Weise lässt sich durch Fassung der Randteile des Längsschnittes auch die Verlängerung bezw. Verkürzung der Ringmuskulatur graphisch darstellen. Auch der Einfluss der Durchschneidung bezw. Reizung der Nervi vagi und splanchnici lässt sich nach diesen Methoden genau feststellen. Eine vierte Methode setzt auf eine beliebige, durch feste Unterlage gut gestützte Darmstelle eines kurarisierten und laparotomierten, im Wärmekasten liegenden Tieres einen Schreibhebel, der die durch abwechselndes Rund- und Plattwerden des Darmstückes entstehenden Bewegungen auf die berusste Trommel aufschreibt. Der von Bayliss & Starling benutzte Apparat führt den Namen Enterograph.

c) Für das Studium der **Sekretion und Resorption** im Darne kommen ebenfalls mehrere Methoden in Betracht. Bei der ersten Methode streicht man den Darminhalt einer beliebigen Darmschlinge des laparotomierten, im Wärmekasten liegenden Tieres nach unten zu weg, klemmt die entleerte Schlinge nach oben und unten durch eine Klemme ab und spritzt nun in die leere Schlinge teils nur Gift, teils Nährlösungen mit Zusatz von Gift und beobachtet, ob das Gift resorbiert wird, und wie schnell dies geschieht. Ein anderes Mal spritzt man in die Schlinge nur die Nährlösung und das Gift ins Blut und prüft, ob die Resorption der Nährlösung beeinflusst wird, oder ob etwa gar das Gift in die betreffende Darmschlinge hinein abgesondert wird. Eine zweite Methode, welche für Beobachtungen von längerer Dauer in Betracht kommt, schaltet aus der wieder herzustellenden Darmkontinuität ein Stück von 30—50 cm Länge aus und heilt entweder ein Ende (Thirysche Fistel²⁾) oder beide Enden (Vellascasche Fistel³⁾) desselben offen in die Bauchwunde ein. Bei der Thiryschen Fistel wird natürlich das versenkte Ende vorher geschlossen. An Hunden mit solchen Fisteln kann man monatelang Beobachtungen anstellen und namentlich auch die Beeinflussung der Bildung des normalen Darmsaftes durch das bald in die Fistel, bald in den Magen, bald in das Unterhautzellgewebe eingeführte Gift untersuchen. Auch die Resorption und Ausscheidung des Giftes lässt sich an solchen Fisteln relativ mühelos studieren. Ueber die normale Zusammensetzung und die physiologischen Leistungen solchen Darmsaftes sei auf J. Munk⁴⁾ verwiesen. Wo Menschen mit Darmfisteln zur Verfügung stehen, kann man medikamentöse Substanzen auch an solchen prüfen, wie ich dies z. B. mit W. Koch⁵⁾ gethan habe. Hat man bei der Präparation der Darmfistel der Tiere die zu der Schlinge tretenden Nerven durchtrennt, so bekommt man in der Fistel sogen. paralytische Darmsekretion, welche nach Laf. B. Mendel⁶⁾ nicht etwa als Transsudation aufzufassen ist, sondern ein echtes Darmsekret darstellt. Ob die Resorption in solchen Fisteln verändert ist, ist nicht genügend geprüft. Man kann an einer solchen Schlinge alle vorher gewonnenen Ergebnisse nachprüfen. Betreffs der Resorption in überlebenden Darmschlingen sei auf O. Cohnheim⁷⁾ und betreffs der Theorie der Darmresorption überhaupt auf denselben Autor⁸⁾ und auf R. Höber⁹⁾ verwiesen. Nach Cohnheim setzt sich die Dünndarmresorption aus zwei Faktoren zusammen, aus der Undurchlässigkeit der Darmwand gegenüber den Körperflüssigkeiten und aus der aufsaugenden Fähig-

¹⁾ W. m. Jb. 1885, p. 111.

²⁾ Wiener akad. Sitz.-Ber. Bd. 50, 1864, Nr. 6.

³⁾ Moleschotts Unters. z. Naturlehre Bd. 13, p. 40.

⁴⁾ Eulenburgs Realenc. Dritte Aufl. Bd. 5, p. 415.

⁵⁾ D. m. W. 1894, Nr. 47.

⁶⁾ Pflüg. Arch. Bd. 63, 1896, p. 425. Vgl. Leubuscher & Tecklenburg, Virch. Arch. 138, 1894, Heft 2.

⁷⁾ Ztschr. f. Biol. Bd. 38, 1899, p. 419.

⁸⁾ Ebenda Bd. 37, 1899, p. 443.

⁹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 74, 1899, p. 246 und Bd. 86, 1901, p. 199.

keit gegenüber dem Darminhalte. Diese Unterscheidung hat gerade toxikologisch besondere Bedeutung, da beide Faktoren einzeln durch Gifte beeinflusst werden zu können scheinen. Die Hemmung des Diffusionsstromes aus dem Blute scheint dem Kapillarendothel, die Aufsaugung nach Cohnheim dem Dünndarmepithel zuzukommen, während nach Höber die Resorption der Kohlehydrate von den sogen. Kittleisten, d. h. von der Inter-cellularsubstanz besorgt wird. — Eine dritte Methode schaltet wie bei der vorigen aus der wieder herzustellenden Kontinuität des Dünndarms eine Schlinge aus, heilt diese aber nicht in die Bauchwunde ein, sondern vernäht deren beide Enden ringförmig und versenkt diesen sogen. Hermannschen Dünndarmring¹⁾. Diese Methode kommt namentlich in Frage, wo man die sehr langsam vor sich gehende Ausscheidung eines Giftstoffes in den Darmring studieren will. Mit K. Kletzki²⁾ bin ich jedoch der Ansicht, dass in diesem Ringe durchaus nicht normale Darmverhältnisse vorliegen, und ich kann daher den Wert derartiger Versuche nicht hoch anschlagen. — Wie weit das von O. Cohnheim³⁾ entdeckte Erepsin der Darmwand durch Gifte beeinflusst wird, ist unbekannt.

d) **Nervöse Einflüsse**, welche bei den methodischen Versuchen zu berücksichtigen sind. Die Nervi vagi führen nach Bechterew & Mislawski (l. c.) dem Dünndarm und in geringerem Grade auch dem Dickdarm mehr motorische als hemmende Fasern zu; die Nervi splanchnicus major und minor des Sympathicus führen umgekehrt mehr hemmende als motorische Impulse zu. Nach Ehrmann⁴⁾ ist der Vagus nur der motorische Nerv für die Ringfasern, während der Splanchnicus die motorischen Fasern für die Längsmuskulatur des Dünndarms zuführt; der Vagus soll nach diesem Autor die Längsmuskulatur hemmen. Nach J. Pal⁵⁾ ist der Splanchnicus der motorische Nerv der Längs- und Ringmuskulatur des Dünndarms. Trotzdem kann dieser Nerv die Fortbewegung des Dünndarm-inhaltes sowohl begünstigen als hemmen. Letzteres geschieht durch andauernde gleichzeitige und gleichsinnige Innervation einer grösseren Dünndarmstrecke. Diese Hemmung kann central oder peripher ausgelöst werden. Für die Innervation des Rectums kommen nach L. Fellner⁶⁾ beim Hunde die Nervi hypogastrici und die Nervi erigentes in Betracht. Centren für die Darmbewegung und -hemmung finden sich nach Bechterew & Mislawski an mehreren Stellen des Gehirns (im Gyrus sigmoideus, in der zweiten Urwindung und in den Sehhügeln); nach Pal⁷⁾ finden sich ferner an verschiedenen Stellen des unteren Rückenmarkes Hemmungscentren für die Darmbewegung. Nach Jacobj⁸⁾ findet sich ein weiteres solches Hemmungscentrum im nervösen Teile der Nebennieren; es kann sowohl durch langdauerndes Hungern als durch Elektrizität gereizt werden. In den Wandungen der Därme liegen der schon früher erwähnte Auerbachsche und Meissnersche Plexus, welche ohne Frage als lokale Bewegungscentra dienen. Ob sie auch als lokale Hemmungscentra dienen können, ist nicht exakt bewiesen, aber sehr wahrscheinlich. Elektrische Reizung des peripheren Vagusstumpfes macht bei satten Tieren Darmbewegungen; diese erlöschen aber sofort, wenn die Nebennierencentra gereizt werden. Der Darm der Hungertiere zeigt im Gegensatz dazu selbst bei intensiver und extensiver Vagusreizung keine Darmbewegung. Berührung des Darmes mit einem Chlornatriumkrystall erzeugt bei normalen Tieren (Kaninchen, Hund, Meerschweinchen, Maus, Huhn, Frosch und Mensch) das sogen. Nothnagel-sche Symptom⁹⁾, d. h. eine nach oben zu sich fortpflanzende Welle, während

¹⁾ L. Hermann, Pflüg. Arch. Bd. 46, 1890, p. 93. — Blitstein & Ehrenthal, ebenda Bd. 48, 1891, p. 74. — M. Berenstein, ebenda Bd. 53, 1893, p. 52.

²⁾ Anzeiger der Krakauer Akad. d. Wiss. Okt. 1893, p. 287.

³⁾ Ztschr. physiol. Ch. Bd. 33, 1901, p. 451 und Bd. 35, 1902, p. 134.

⁴⁾ Siehe das Citat auf S. 252.

⁵⁾ Arch. d. Verdauungskrhn. Bd. 5, 1899, Heft 3.

⁶⁾ Wiener med. Jb. 1883, p. 571; Pflüg. Arch. Bd. 56, 1894, p. 542.

⁷⁾ Sitz.-Ber. d. Wiener Aerztegesellschaft vom 8. März 1895.

⁸⁾ Arch. exp. P. Bd. 29 1891, p. 171.

⁹⁾ Nothnagel, Virch. Arch. Bd. 88, 1882, Heft 1. — Derselbe, Beiträge zur Phys. u. Path. des Darmes 1884, p. 51. — Floöl, Pflüg. Arch. Bd. 35, 1885, p. 157. — Bardeleben, Sitz.-Ber. der Jenaischen Ges. f. Med. u. Naturw. 1882. — Lücke, D. Zschr. f. Chir. Bd. 25, p. 521. — Hahn, D. m. W. 1891, Nr. 30. — J. Pohl, Arch. exp. P. Bd. 34, 1894. — Buchbinder, D. Zschr. f. Chir. Bd. 55, 1900, p. 458.

Kalisalze nur eine lokal bleibende, ringförmige Einschnürung geben. Bei Hungertieren konnte Jacobj durch Berührung mit dem Kochsalzkrystalle die Nothnagelsche aufwärts laufende peristaltische Welle nicht erzeugen, sondern nur eine lokale Einschnürung. Wurden jetzt die Splanchnici durchschnitten, so wurde der Darm infolge der Lähmung seiner Vasomotoren (vergl. oben S. 229) sehr stark gerötet; gleichzeitig war er aber auch gegen Reizung des Vagus empfänglich geworden, d. h. er reagierte darauf genau wie der Darm des nicht hungernden Tieres mit Peristaltik. Wurden statt der Splanchnicusdurchschneidung die Nebennieren extirpiert, so trat keine stärkere Injektion der Gefässe, wohl aber dieselbe Empfindlichkeit gegen Vagusreizung ein, wie sie beim normalen Tiere sich findet. Jacobj zieht daraus den Schluss, dass man es bei der Nebennierenextirpation mit der Aufhebung einer Hemmungswirkung zu thun hat, welche unabhängig ist von den vasomotorischen Funktionen des Splanchnicus. Der Splanchnicus hat hier offenbar zweierlei Fäden, hemmende und vasomotorische; die in die Nebenniere eintretenden sind lediglich hemmende. Diese Fäden gehen auch durch das Ganglion coeliacum. Reizung der Nebenniere oder der von ihr zum Ganglion führenden Fäden bedingt daher sofortigen Stillstand etwa vorhandener oder durch Vagusreizung beim sattten Kaninchen entstandener Darmbewegungen. Die durch kleine Muscarin- oder Physostigmin-dosen hervorgerufene Peristaltik wurde durch Nebennierenreizung ebenfalls beseitigt, die durch grosse Dosen hervorgerufene aber nicht. Jeder Unbefangene wird aus diesem Versuche schliessen, dass beide Gifte in kleinen Dosen eine rein nervöse Reizwirkung auf die motorischen Elemente des Darmes haben. Atropin lähmte dieselben Organe, welche Muscarin gereizt hatte; es lähmte ferner die Endigungen des Vagus, so dass Vagusreizung jetzt auch am Tiere ohne Nebennieren keine Peristaltik hervorrief. In grösseren Dosen wirkte es ausserdem an sich auf die Darmmuskulatur reizend. Bekanntlich nimmt Langedorff auch eine reizende Wirkung des Atropins auf die Herzmuskulatur bei grösseren Dosen an. Die Wirkung des Opiums und Morphins auf den Darm wurde ausser von Nasse, Gscheidlen, Legros & Onimus, Salvioli und von Nothnagel auch von Pal & Berggrün¹⁾, sowie von Wilhelm Spitzer²⁾, von J. Pohl (l. c.) und von L. Guinard³⁾ untersucht. Spitzer arbeitete an Fröschen, an warmblütigen Tieren und am Menschen und fand, dass das Morphin und Opium lokal (selbst auf den vom Mesenterium getrennten Frostdarm) bewegungshemmend wirkt. Jacobj bestätigte diese Angabe auch für Tiere ohne Nebennieren, ohne sich jedoch genauer auszudrücken, als dass es sich „um eine lokale Hemmungswirkung auf in der Darmwand gelegene Apparate handelt, infolge deren die Reize, welche sonst Bewegungen auszulösen im stande sind, wirkungslos werden.“ Was dies für Apparate sind, sagt er nicht. Die Hemmung ist so stark, dass bei der Darmschlinge, in welche Opium eingespritzt wurde, Vagusreizung erfolglos bleibt und, wie schon Nothnagel fand, Chlornatrium nur eine lokale Einschnürung macht. Pohl und Guinard betonen; dass der Stillstellung des Darmes eine lokale Erregung vorausgeht. Guinard studierte diese schon bei kleinen Dosen wahrnehmbare Wirkung sowohl beim Menschen als beim Hunde, Pferde, Ochsen, Schweine, Hammel und bei der Katze. Die spätere Stillstellung erklärt er für eine Lähmung. Auch Pohl kann sich nicht entschliessen, eine erregende Einwirkung des Morphins auf die Hemmungsapparate des Splanchnicus anzunehmen. Pal, welcher sich 10 Jahre lang mit dem Studium der Morphinwirkung auf den Darm beschäftigt hat, bestreitet auf das entschiedenste, dass unser Mittel den Darm lähme. Es hebe allerdings beim Menschen das Empfindungsvermögen für das Vollesein der Ampulle des Mastdarms auf, aber keineswegs die Fortbewegung des Kotes. Auch die bekannte Thatsache, dass Hunde auf Morphin mit Erbrechen und Durchfall reagieren, spreche gegen Darmlähmung. Es handle sich um dauernde Erregung der den Darmtonus bewirkenden Ganglien und um Pendelbewegungen. Klemmt man für 30 Minuten die Abdominalaorte an Kaninchen ab (sogen. Stenionscher Versuch), so treten Störungen der Ernährung im

¹⁾ Arbeiten aus dem Institute für allgem. und exp. Pathologie zu Wien 1890, p. 38. — J. Pal, W. m. Presse 1900, Nr. 45, p. 2041.

²⁾ Experimentaluntersuchungen über die Darmwirkung des Opiums und Morphins. Inaug.-Diss. Berlin 1891. Virchows Arch. Bd. 123, 1891.

³⁾ Lyon méd. Bd. 27, 1895, p. 419.

unteren Rückenmarke und dadurch vorübergehend Lähmung der Hinterbeine ein. Nach Schwund dieser Lähmung kommt es nach G. Gaglio¹⁾ zu hartnäckigen Durchfällen, welche von Opium nicht beseitigt werden. Eine genügende Erklärung dieser Thatsache haben wir nicht. Gaglio nimmt Schwund des Hemmungscentrums im unteren Rückenmarke an. Hinsichtlich der Wirkung der Elektrizität auf den Darm scheint mir eine Studie von E. Schillbach²⁾ auch für toxikologische Versuche von Wert zu sein. Danach zeigt der Darm des im Kochsalzbade liegenden Kaninchens von oben nach unten zu gegen Elektrizität eine konstant abnehmende Erregbarkeit: das Duodenum ist am stärksten erregbar, dann folgt Jejunum, dann Ileum; noch weniger erregbar ist das Rectum und am allerwenigsten das Coecum. Bei faradischen mittelstarken Strömen tritt anfangs eine lokale Kontraktion und nach einigen Sekunden eine peristaltische Welle ein, die mehr nach oben als nach unten geht. Bei galvanischen Strömen ist die Wirkung stärker, besonders an der Anode. Die Richtung des Stromes ist gleichgültig. Nach Biedermann und nach Buchbinder³⁾ hat das Pflügersche Gesetz der polaren Erregung der quergestreiften Muskulatur durch den elektrischen Strom für die glatte Muskulatur des Darmes der Säugetiere und des Menschen keine Geltung.

2. Methodik der Prüfung von Giften in Bezug auf Darmbewegung. Unter Berücksichtigung vorstehender Angaben wird man die hier folgende kurze Skizzierung der Darmwirkungen von Giften verstehen, wobei ich ausdrücklich bemerke, dass sie an einigen Punkten noch sehr hypothetisch ist, und dass einzelne Gifte mehrere Angriffspunkte haben.

a) Das Mittel macht in mässigen Dosen vermehrte, aber **geordnete Peristaltik**, die nach Durchschneidung des Halsmarkes wegfällt. In diesem Falle, der z. B. beim Cetrarin und Canadin vorliegt, dürfte es sich um Reizung der Bewegungscentren des Magendarmkanals im Gehirn handeln. Daher ist auch der Magen beteiligt und daher kann die Reizung bei grossen Dosen schliesslich in Lähmung umschlagen. Atropin hebt die Reizwirkung auf.

b) Das Mittel macht schon in kleinen Dosen **ungeordnete Darmbewegungen**, welche von Halsmarkdurchschneidung und Rückenmarkerstörung nicht beeinflusst werden, aber sich durch Nebennierenreizung beseitigen lassen, sowie auch durch Atropin. Hierbei sind zwei Unterfälle zu unterscheiden.

aa) Der Versuch gelingt ohne weiteres nur **am sattten Tier**; dann handelt es sich um Reizung der Vagusendigungen, wie z. B. bei Pilokarpin und Nikotin. Am Hungertier gelingt der Versuch erst nach Nebennierenexstirpation.

bb) Der Versuch gelingt auch **am Hungertier** ohne weiteres; dann handelt es sich um Erregung der in der Darmwand gelegenen motorischen Ganglien des Auerbachschen und des Meissnerschen Plexus. Ob gleichzeitig eine centrale Erregung stattfindet, ist ohne Einfluss. Hierher gehört die Wirkung der Kohlensäure.

c) Das Mittel macht bei sattten und hungernden Tieren in nicht zu kleinen Dosen (und unter Umständen nicht augenblicklich) **Darmkrampf**. Dann kann es sich um tonische Reizung der Darmmuskulatur oder der motorischen Endapparate handeln. Hierher gehört das Blei, das Baryum, das Veratrin und nach Harnaack sowie nach Jacobj das Physostigmin. Atropin mindert die Erscheinungen, hebt sie aber nach grossen Giftdosen nicht völlig auf.

d) Das Mittel **hebt die Erregbarkeit des Darmvagus** sowohl an sattten als an der Nebennieren beraubten hungernden Tieren auf.

aa) Das Gift **macht in grösserer Dose gleichzeitig selbst Darmbewegungen**, die aber vom Vagus unabhängig sind und auch am überlebenden Darne noch zu stande kommen. Hierher gehört das Atropin.

bb) Das Gift **stellt den Darm** und zwar selbst den überlebenden nach vorhergegangener Reizung **auffallend still**, und zwar bei Einspritzung in eine Darm-schlinge zunächst nur diese, bringt aber bei sehr grossen Dosen nach einiger Zeit

¹⁾ Riforma medica Anno 10, 1894, Nr. 118.

²⁾ Virch. Arch. Bd. 109, 1887, p. 278.

³⁾ D. Ztschr. f. Chir. Bd. 55, 1900, p. 458.

bei Hunden blutige Exsudation der Schleimhaut hervor. Hierher gehört das Morphin und namentlich das Opium.

e) Das Mittel macht **hochgradige Darmentzündung und dadurch Peristaltik,**

aa) weil es lokal **ätzt**. Dann ist bei Einführung per os natürlich auch der Magen angeätzt worden. Hierher gehören starke Säuren, starke Alkalien und die ätzenden Metallsalze;

bb) weil es direkt (d. h. durch Agglutination) oder indirekt (d. h. durch Auflösung von Blutkörperchen) **Gerinnungen in den Darmgefäßen** veranlasst. Hierher gehören Ricin, Abrin, Solvin, Cyclamin, Sapotoxin;

cc) weil es **durch die Darmschleimhaut ausgeschieden wird und diese dabei reizt**. Hierher gehören die subkutan eingespritzten, nicht direkt ätzenden Verbindungen des Quecksilbers und Antimons, sowie Parillin, Sarsasaponin und die sogen. subkutanen Abführmittel von A. Hiller¹⁾;

dd) weil es die **vasomotorische Funktion des Splanchnicus lähmt** und weil dadurch auch ohne eigentlichen Entzündungsreiz eine so starke Gefässerweiterung der Schleimhaut eintritt, dass das Bild einer Entzündung entsteht. Oft wird das Mittel auch noch gleichzeitig hier ausgeschieden. Hierher gehören Arsen- und Antimonsalze, welche subkutan eingespritzt waren, ferner Schlangengift und Urechitoxin.

f) Das Mittel **beeinträchtigt die physiologische Resorption und kann dadurch Durchfall erregen**. Bei solchen Experimenten verfähre man nach R. Heidenhain²⁾. In diese Gruppe gehört z. B. das Natriumsulfat.

XI. Wirkung auf den Uterus.

Die Versuche, welche am schwangeren ungefesselten Tiere zu machen sind, wurden S. 216 erledigt; diejenigen, welche am ausgeschnittenen Uterus oder an Teilen desselben ausgeführt werden können, wurden schon S. 173—174 besprochen. Hier ist nur anzugeben, was am freigelegten Uterus des im Wärmekasten befindlichen laparotomierten und kura-rierten Tieres beobachtet werden kann. Die älteren hierher gehörigen Arbeiten finden sich aufgezählt bei A. Röhrig³⁾ sowie bei Basch und Hofmann⁴⁾, wo auch die Methodik der Versuche besprochen ist. Die später von Frommel⁵⁾ und von Marckwald⁶⁾ auf Veranlassung von Kronecker eingeführte Methode, die Bewegungen der Scheide⁷⁾ oder des Uterus nach künstlicher Aufblähung aufzuzeichnen, erscheint mir nicht für alle Fälle einwandfrei.

¹⁾ Ztschr. f. kl. Med. Bd. 4, p. 481.

²⁾ Neue Versuche über die Aufsaugung im Dünndarme. Pflüg. Arch. Bd. 56, 1894, p. 785.

³⁾ Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Uterusbewegung. Virch. Arch. Bd. 76, 1879. Mit einer Tafel. (Siehe auch oben S. 253 Fellner.)

⁴⁾ Untersuchungen über die Innervation des Uterus und seiner Gefäße. Wiener med. Jb. 1877, Heft 4. — Vgl. auch Onimus, Gaz. hebdomadaire de médecine, 1883, p. 96 (Wirkung elektr. Ströme auf den Uterus). — G. Rein, Pflüg. Arch. Bd. 23, 1880, p. 68 (Innervation des Uterus). — W. Knüpffer, Ueber die Ursache des Geburtseintritts. Inaug.-Diss. Dorpat 1892 (unter v. Kennel). Mit einer Tafel.

⁵⁾ Ztschr. f. Geburtshilfe u. Gynäk. Bd. 8, 1882, p. 205. Arch. An. u. Phys. 1883, p. 259.

⁶⁾ M. Marckwald, Ueber die Wirkung von Ergotin, Ergotinin und Sklerotinsäure auf Blutdruck, Uterusbewegung und Blutungen. Arch. An. u. Phys. Jg. 1884, p. 434.

⁷⁾ Swiecicki, Ueber den Einfluss von Koniin und einzelner Präparate von Scela cornutum auf die Kontraktionen der Scheidenmuskulatur. Gaz. lekarska 1884, Nr. 25.

Methodik. Wenn man an dem ruhig liegenden trächtigen Uterus nach intravenöser oder subkutaner Einspritzung eines Giftes Bewegungen auftreten sieht, so kann es sich um Reizung des Rückenmarkscentrums, des Uteruscentrums oder der Uterusmuskulatur handeln. Man darf jedoch fötale Bewegungen nicht mit Uterusbewegungen verwechseln. Erstere sind bei Hydrastinin häufig.

1. Wenn ein Gift nach dem Stenonschen Versuche oder nach Ausbohrung des Lendenmarkes mit dem Glüheisen keine Uteruskontraktionen mehr hervorruft, so wirkt es auf das Rückenmarkscentrum des Uterus reizend. Hierher gehört z. B. das Strychnin, das Pikrotoxin und das Kornutin.

2. Wenn das Gift auch noch nach Ausbohrung des Rückenmarks wirkt, so hat es den Angriffspunkt seiner Reizwirkung im Uterus selbst. Ob es die Muskulatur oder die Ganglien reizt, kann nach diesem Versuch nicht entschieden werden, wohl aber bei der S. 173 besprochenen Versuchsanordnung. Röhrig fand am wirksamsten das freie Ammoniak, welches Muskulatur und Ganglien reizt. Nach J. Kóssa¹⁾ wirken die Alkalihaloidsalze stark reizend auf die Uterusmuskulatur.

3. Wenn das Gift normale vorhandene Geburtswehen oder künstlich durch Strychnin erzeugte stark abschwächt, so lähmt es entweder das Rückenmarkscentrum oder das uterine oder beide.

a) Tritt nach Reizung der Nervi uterini sofort wieder starke Uterusbewegung ein, so lähmt das Gift das Rückenmark, aber nicht den Nervenapparat des Uterus.

b) Tritt selbst nach Reizung der Nervi uterini keine ganz normale Kontraktion des Organs ein, so handelt es sich meist um ein die Uterusganglien bezw. -nerven lähmendes resp. wenigstens in ihrer Thätigkeit abschwächendes Gift. Hierher gehört das Atropin. Will man sich noch genauer davon überzeugen, so kann man auch die nach J. Dembo²⁾ im oberen vorderen Scheidengewölbe und nach Knüpf-fer seitlich im Cervix gelegenen gangliösen Apparate direkt reizen und wird finden, dass auch dieser Reiz jetzt nicht mehr genügt, um kräftige Kontraktionen auszulösen, während die Muskulatur an sich wohl noch reizbar ist.

4. Tritt auch bei direkter Reizung der Uterusmuskulatur keine starke Kontraktion mehr ein, so handelt es sich um ein die Muskelsubstanz des Organs schwächendes bezw. lähmendes Gift.

5. Am Schluss prüft man, ob sich das Gift im Fötus und im Schafwasser findet. In ersterem erfolgt der Übergang schneller als in letzteres. Dies gilt z. B. für Hydrastinin und für Karpain.

XII. Wirkung auf die Milz.

Die Einwirkung von Giften auf die Milz kann sich nach drei verschiedenen Richtungen hin äussern.

1. Am besten kann man die Volumschwankungen der exstirpierten überlebenden Milz und Niere mit Hilfe des Royschen Onkographen oder Onkometers aufschreiben. J. Cohnheim & Ch. Roy³⁾ haben gezeigt, dass man auch am ganzen Tier bei eröffneter Bauchhöhle diese Organe der gleichen Untersuchung unterziehen kann. Man wird dabei finden, dass dieselben Gifte, welche auf das überlebende Organ (vergl. S. 173) wirkten, auch hier sich wirksam zeigen. Die Kontraktionen können direkt durch die Nerven und Muskeln der Milz oder indirekt, d. h. durch die Gefässe, zu stande kommen. Die unter Einfluss von Chinin eintretende Milzschumpfung kommt unabhängig von den Milzgefässen und unabhängig von den extralialen Centren der zutretenden Nerven zu stande. Sie ist 1846

¹⁾ Ungarisches Arch. f. Med. Bd. 1, 1892, p. 252.

²⁾ Compt. rend. de la soc. de Biologie [7. série] tome 3, 1882, p. 832 u. 4, 1883, p. 12.

³⁾ Virch. Arch. Bd. 92, 1883, p. 424; mit 2 Tafeln.

Kober, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl.

von Pagés entdeckt und von Mosler¹⁾ und Landois eingehend studiert worden. Betreffs des Einflusses der Splanchnici auf das Milzvolumen gilt das S. 229 Gesagte.

2. **Anatomische Veränderungen** der Milz²⁾ durch Gifte treten häufig ein. Es kann sich dabei entweder nur um Ablagerung des Giftes handeln, wie dies z. B. E. Stender³⁾ für das Eisen nachgewiesen hat, oder um venöse Stauung, ja um Blutaustritte, wenn das Blut die Herzthätigkeit stört oder sonstwie die Zirkulation behindert, endlich um eigenartige Veränderungen, wie solche z. B. bei vielen Blutgiften vorhanden sind. Auch die Amyloidentartung durch Eiterungsgifte gehört hierher.

3. **Funktionsänderungen**⁴⁾ der Milz durch Gifte kennen wir kaum. Exstirpation der Milz verhindert nach Pugliese⁵⁾ das Eintreten der Gallenfarbstoffvermehrung der Galle nach blutzerstörenden Giften (Pyrodin).

XIII. Wirkung auf die Harnorgane.

Seit für die Speicheldrüsen festgestellt ist, dass ihre Sekretion von gesteigerter Blutfülle begleitet zu sein pflegt, aber nicht unbedingt von dieser abhängig ist, hat man die Richtigkeit dieses Satzes auch für die Niere dargethan (siehe unten). Weiter ist für unsere Kenntnisse über die Harnabsonderung, abgesehen von der schon S. 188 besprochenen grundlegenden Arbeit Nussbaums an der Froschniere, die Entwicklung der physikalischen Chemie von grosser Bedeutung gewesen. Eine Arbeit von R. v. Limbeck⁶⁾ und eine von G. Tammann⁷⁾, zu welcher die physiologischen Versuche von mir ausgeführt wurden, gaben dazu den Anstoss. Für Versuche an der überlebenden Niere war eine Studie von C. Jacobj & W. v. Sobieranski⁸⁾ von Wichtigkeit, wobei der S. 174 beschriebene Durchströmungsapparat benutzt wurde. Es ist unmöglich, an dieser Stelle alle anderen hier in Betracht kommenden Arbeiten aufzuzählen; ich muss es dabei be-

¹⁾ Mosler, Pathologie u. Therapie der Leukämie (Berlin 1872), p. 252.

²⁾ Betreffs des normalen Verhaltens der Hundemilz verweise ich auf N. Sokoloff (Virch. Arch. Bd. 112, 1888, p. 12) und betreffs der Katzenmilz auf Bannwarth (Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 38, 1891, p. 345). Ferner siehe H. Hoyer, Ueber den feineren Bau der Milz von Fischen, Amphibien, Reptilien und Vögeln. Strassburg 1892.

³⁾ Mikr. Untersuchungen über die Verteilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus. Dorp. Arb. 7, 1891, p. 100. Mit Abb.

⁴⁾ v. Tarchanoff, Ueber die Innervation der Milz und deren Beziehung zur Leukocytämie. Pflüg. Arch. Bd. 8, 1874, p. 97. — A. Herzen, Ueber den Einfluss der Milz auf die Bildung des Trypsins. Ebenda Bd. 30, 1883, p. 295. — R. Heinz, Zur Lehre von der Funktion der Milz. Virch. Arch. Bd. 168, 1902, p. 485 (mit Abb.).

⁵⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1899, p. 60.

⁶⁾ Zur Lehre von der Wirkung der Salze; über die diuretische Wirkung der Salze. Arch. exp. P. Bd. 25, 1889, p. 69 (unter Fr. Hofmeister). — B. Haake & K. Spiro, Ueber die diuretische Wirksamkeit dem Blute eingespritzter isotonischer Salzlösungen. Hofmeisters Beiträge Bd. 2, 1902, p. 149.

⁷⁾ Die Thätigkeit der Niere im Lichte der Theorie des osmotischen Druckes. Ztschr. f. physikal. Chem. Bd. 20, 1896, p. 180. — Vgl. Starling, Journ. of Physiol. Vol. 16, 1894, p. 159 u. 24, 1899, p. 317.

⁸⁾ Ueber das Funktionsvermögen der durchbluteten Niere. Arch. exp. P. Bd. 29, 1892, p. 25. — W. v. Sobieranski, Ueber die Nierenfunktion und die Wirkungsweise der Diuretika. Ebenda Bd. 35, 1895, p. 144. — Vgl. auch J. Blumberg, Ueber die vitalen Eigenschaften isolierter Organe. Diss. Dorpat 1889.

wenden lassen, einige derselben¹⁾ zu erwähnen. Mit der sogen. inneren Sekretion der Niere hat sich namentlich C. H. Crosmarie²⁾ beschäftigt.

Für die uns hier beschäftigenden Versuche ist Voraussetzung, dass alles, was sich am Frosch mit Hilfe der Nussbaumschen Versuchsanordnung und mit Hilfe von Durchströmungsversuchen an der überlebenden Niere festgestellt werden kann, bereits erledigt ist. Ebenso werden die S. 208 besprochenen Versuche am nicht gefesselten Hund hier als bereits abgethan vorausgesetzt. Unsere Versuche haben sich also nur auf die folgenden Punkte zu beziehen.

1. Man prüft nach der bei L. Schwarz³⁾ angegebenen Methode am fibrinfreien Hunde, ob unter der Einwirkung des Giftes die **Blutgeschwindigkeit** in der Niere sich ändert.

2. Man prüft, ob der **Blutdruck in der Niere** sich ändert.

3. Man prüft, ob unter Einwirkung des Giftes die **Nierenerven ihre Funktion ändern**. Es handelt sich dabei, falls wir von französischen Angaben⁴⁾ absehen, im wesentlichen um den Splanchnicus major, dessen elektrische Reizung nach der Jakobischen Methode⁵⁾ Zusammenziehung der Nierenarterie und fast völliges Versiegen der Harnsekretion zur Folge hat. Manche Gifte, wie z. B. Atropin, heben diese Wirkung völlig auf. Durchschneidung des Nierensplanchnikus soll nach Eckhard Erweiterung der Nierengefäße und Polyurie zur Folge haben, doch ist dies ohne Anwendung von Nierenreizmitteln (siehe unten) meist nicht sicher festzustellen.

4. Man stellt am kurarisierten Tiere fest, ob das **Volumen** der Niere, gemessen mit dem Onkometer, sich unter der Einwirkung des Giftes ändert. Aeltere solche Versuche liegen z. B. von Ch. D. F. Philips⁶⁾ vor. Neuere stammen von Gottlieb und Magnus⁷⁾. Nach Philips wirken Koffein und Cytisin zuerst kontrahierend, dann etwas vergrößernd auf das Organ. Im letzteren Stadium war die Diurese gesteigert. In geringerem Grade bewirkten Dextrose, Harnstoff, Chlornatrium, essigsaures Natrium und alle Harnbestandteile eine Vergrößerung des Organs. Digitalin bewirkte Kontraktion des Organs bei gleichzeitigem Ansteigen des Druckes und der Harnsekretion. Kontrahierend wirkten auch Spartein, Strophanthin, Terpentinal, Adonidin und Chlorbaryum, ohne jedoch die Harnsekretion in gleichem Grade anzuregen. Gottlieb und Magnus fanden, dass die Onkometerkurve der Sekretionskurve häufig, aber nicht immer, entspricht.

5. Man stellt fest, ob der **Sekretionsdruck**, gemessen mittels eines in den Ureter eingeführten Quecksilbermanometers, sich ändert. Der andere Ureter ist bei einigen Versuchen abzuklemmen und bei einigen offen zu lassen. Nach Gott-

¹⁾ Leo Schwarz, Beitr. zur Physiologie und Pharmakologie der Diurese. Arch. exp. P. Bd. 43, 1899, p. 1. — R. Magnus, Ueber die Veränderung der Blutzusammensetzung nach Kochsalzinfusion und ihre Beziehungen zur Diurese. Arch. exp. P. Bd. 44, 1900, p. 68. — Ders., Vergleich der Wirksamkeit isotonischer Lösungen auf die Diurese. Ebenda p. 396. — Ders., Ueber die Beziehungen der Plethora zur Diurese. Ebenda Bd. 45, 1901, p. 210. — Ders. & R. Gottlieb, Ueber die Beziehungen der Nierenzirkulation zur Diurese. Ebenda p. 223. — Dieselben, Die Beziehungen des Ureterendruckes zur Diurese. Ebenda p. 248. — Arth. R. Cushny, On diuresis and the permeability of the renal cells. Journ. of Phys. Vol. 27, 1902, Nr. 6. — Ders., On saline diuresis. Americ. Journ. of Phys. Vol. 6, Nr. 7, 1902, march.

²⁾ Recherches expérimentales sur la sécrétion interne des reins; phénomènes circulatoires. Nancy 1902. Mit 17 Abb.

³⁾ Arch. exp. P. Bd. 43, 1899, p. 2—3.

⁴⁾ Ebenda p. 14.

⁵⁾ Arthaud & Butte, Action du pneumogastrique sur la sécrétion rénale. Archives de Physiol. 22, 1890, 2. — L. Vanni, L'azione del vago sul rene. Rivista clinica 1893, Nr. 11; Inn. Cbl. 1894, p. 308 (er bestreitet die französischen Angaben).

⁶⁾ The action of certain drugs on the circulation and secretion of the kidney. Therapeutic Gazette vol. 11, 1887, p. 633.

⁷⁾ Arch. exp. P. Bd. 45, 1901, p. 228.

lieb & Magnus¹⁾ kann der Druck im Ureter unter Einwirkung z. B. von Diuretika steigen, er steigt aber keineswegs immer.

6. Man stellt fest, ob die **Geschwindigkeit der Absonderung** sich ändert

a) bei **intaktem Nervensystem**;

b) bei **Lähmung der Gefäße**, z. B. durch Chloralhydrat;

c) bei **Ausreißung der zur Niere führenden Nerven** (am Hilus). Mit Hilfe derartiger Versuche hat W. v. Schröder²⁾ die diuretische Wirkung des Koffeins am Kaninchen nachzuweisen vermocht. Wirkt ein Gift noch nach Ausreißung der Nerven und Schwächung des Gefäßtonus, so kann es nur durch spezifische Anregung des Nierenparenchyms wirken.

7. Man stellt fest, ob die **Zusammensetzung des Harns** sich ändert. Dabei sind die S. 56, 58 und 64 gegebenen Hinweise mit zu berücksichtigen. Falls es sich um eine sogen. Nierendabetes, wie z. B. beim Phloridzin³⁾, handelt, muss dieser schon bei der Nierendurchströmung erkannt worden sein und bedarf hier nur der Nachprüfung, die in der Weise auszuführen ist, dass man das Gift langsam in die eine Nierenarterie gelangen lässt, während man gleichzeitig den Harn beider Nieren portionsweise auffängt. Der Harn derjenigen Niere, in welche eingespritzt worden ist, muss zeitiger Zucker enthalten als der der anderen. In diese Gruppe von Substanzen gehören nach J. Kóssa⁴⁾ die Salze der Chromsäure.

8. Falls die Untersuchung des Harns zeigt, dass das Giftgemisch darin in umgewandelter, gepaarter oder gespaltener Form vorhanden ist, spritzt man es einem anderen Tiere, bei welchem vorher die **Nieren abgeunden oder extirpiert** worden sind, ein und prüft, ob die Substanz jetzt im Blute in derselben Form sich findet, wie vorher im Harn. Ist dies nicht der Fall, so war die Umwandlung in der Niere erfolgt. Ist dies doch der Fall, so wiederholt man den Versuch am Hunde mit Eckscher Fistel (siehe unten), um festzustellen, ob die Leber die Umwandlung bedingt hat.

9. Am Ende des Versuches stellt man mikroskopisch fest, ob die **Struktur der Niere** erhebliche Veränderung erfahren hat, und ob etwa das Gift in ihr auf mikroskopischem oder mikrochemischem Wege nachweisbar ist. Hierher gehören z. B. Quecksilbersalze, oxalsaure Salze, Cantharidin, Vinylamin. Letzteres macht nach Levaditi⁵⁾ Nekrose der Nierenpapille.

10. Die **Ureteren** machen für gewöhnlich peristaltische Bewegungen. Man hat zu prüfen, ob diese Peristaltik durch das Gift gesteigert oder abgeschwächt wird. Betreffs der Abhängigkeit dieser Peristaltik von der Füllung sei auf O. Sokoloff & B. Luchsinger⁶⁾ und betreffs des Abschlusses der Ureteren der Blase gegenüber auf L. Lewin & K. Goldschmidt⁷⁾ verwiesen.

11. Auch auf die **Harnblase** kann sich die Wirkung von Giften erstrecken. Die Wirkung kann

a) die **Schleimhaut** betreffen und sich in Katarrh oder Entzündung derselben (nach Aetzgiften), ja in Geschwulstbildung⁸⁾ äussern.

b) Die Wirkung kann die **Innervation** der Blase betreffen. Beim Hund enthalten nach M. v. Zeissl⁹⁾ die Nervi erigentes motorische Fasern für den

¹⁾ Ebenda Bd. 45, 1901, p. 257.

²⁾ W. v. Schröder, Ueber die Wirkung des Koffeins als Diuretikum. Ibid. Bd. 22, 1887, p. 39.

³⁾ v. Mering, M. m. W. 1886, Nr. 17; Ztschr. f. kl. M. Bd. 14, Heft 5. — O. Minkowski, Vortr. auf dem Kongr. f. inn. Med. 1892. — Cremer und Ritter, Ztschr. f. Biol. Bd. 10 (N. F.), 1892, p. 459. — Alb. Seelig, D. m. W. 1900, p. 705 (dort weitere Litt.).

⁴⁾ Pflüg. Arch. Bd. 88, 1901, p. 627.

⁵⁾ Arch. internat. Pharm. Vol. 8, 1901, p. 45 (unter Weigert). Vgl. J. Rehns, ebenda p. 199.

⁶⁾ Pflüg. Arch. Bd. 26, 1881, p. 464.

⁷⁾ B. kl. W. 1893, Nr. 32.

⁸⁾ O. Leichtenstern, Ueber Harnblasenentzündung und Harnblasengeschwülste bei Farbfabrikarbeitern. D. m. W. 1898, Nr. 45.

⁹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 53, 1893, p. 560; Bd. 55, 1894, p. 569; W. m. W. 1901, Nr. 10 u. Nr. 25. — Vgl. auch J. Bernheim, Die Innervation der Harnblase beim Frosch und Salamander. Arch. An. u. Phys. Jg. 1892, Suppl. p. 11. (Anat. u. Physiologisches); ferner F. Nawrocki & B. Skabitschewsky, Pflüg. Arch. Bd. 48, 1891, p. 335 (Katzenblase).

Detrusor und hemmende für den Sphinkter, die Hypogastrici umgekehrt hemmende für den Detrusor und motorische für den Sphinkter. Reflektorische Kontraktion des Detrusor und Oeffnung des Sphinkter tritt ein nach Reizung der centralen Stümpfe des Ischiadikus, Ulnaris, Medianus, Radialis, Phrenikus und des Splanchnikus, aber nicht des Vagus. Den Einfluss von Giften auf den Sphinkteren- und Detrusorreflex untersuchte A. Hanč¹⁾. Morphin und Chloralhydrat z. B. heben den Sphinkterenreflex beim Hunde auf, den Detrusorreflex aber nur teilweise. Beim Menschen wirkt Morphin umgekehrt. Atropin und Kokain schwächen beide Reflexe. Strychnin kann die Erregbarkeit beider Sphinkteren steigern. Betreffs der Blasenwandganglien kalt- und warmblütiger Tiere sei auf N. Grünstein²⁾ verwiesen.

XIV. Wirkung auf die Nebennieren.

Wir haben dabei nervöse Elemente und chemische Substanzen zu unterscheiden. Letztere werden teils in den Nebennieren gebildet, teils zerstört (Ermüdungsstoffe nach Boruttan).

1. Die Beziehungen der **nervösen Elemente** der Nebennieren zu den Darmbewegungen haben wir S. 253 und die zur Niere S. 259 bereits erledigt. Es wäre denkbar, dass einzelne Gifte die Nerven der Nebenniere reizen, andere sie lähmen. Zu letzteren scheint das Atropin zu gehören, nur geht seine Wirkung nach einigen Stunden vorüber. Extirpation der Nebennieren soll nach Jacobj³⁾ Vermehrung der Darmbewegungen zur Folge haben. Diese Wirkung wird aber durch uns unbekanntere Regulationsvorrichtungen des Organismus rasch ausgeglichen; jedenfalls konnte W. G. Thompson⁴⁾ nach beiderseitiger behutsamer Nebennierenextirpation keinerlei dauernde Störungen an seinen Versuchstieren wahrnehmen. Hatte er jedoch dabei — was leicht vorkommt — den Sympathikus verletzt, so kam es zu verschiedenartigen Störungen, z. B. zu Neurinurie. [Nach Peiper⁵⁾ kann übrigens selbst die beiderseitige Extirpation des Plexus coeliacus von Kaninchen überstanden werden, ohne dass dauernde Harnveränderungen eintreten.] J. Pal⁶⁾ hat am Hund nach beiderseitiger vorsichtiger Nebennierenextirpation ebenfalls keinerlei Störungen auftreten sehen und also auch keine Diarrhöe. Die Behauptung von L. Szymonowicz & N. Cybulski (siehe unten), dass nach beiderseitiger Extirpation der Nebennieren stets binnen 24 Stunden der Tod einträte, muss als unrichtig zurückgewiesen werden. Berdach & Pal⁷⁾ haben nur bei einem von 12 derartig operierten Hunden Durchfall eintreten sehen. Keins von allen Tieren erkrankte im übrigen; keins bekam irgendwelche Pigmentationen, während man bei Menschen mit Erkrankung der Nebennieren häufig abnorme Pigmentationen wahrgenommen hat.

2. **Chemische Bestandteile.** Nach Maragliano⁸⁾ enthalten die Nebennieren Neurin, und man könne solche abnorme Pigmentationen auch durch Neurineinspritzungen hervorrufen. Dass die Nebenniere eine andere giftige Substanz⁹⁾ enthält, ist nach Brown Sequard, Pellacani, Foa etc. schon lange bekannt. Sie sitzt in der Marksubstanz, ist in Alkohol und in Wasser löslich und verliert ihre Wirksamkeit durch Kochen nicht. Fränkel¹⁰⁾ zeigte, dass die Wirk-

¹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 73, 1899, p. 453.

²⁾ Waldeyers Arch. Bd. 55, 1899, p. 1.

³⁾ Arch. exp. P. Bd. 29, 1892, p. 187.

⁴⁾ Transact. of the Assoc. of Americ. Physiol. 1893.

⁵⁾ Ztschr. f. kl. M. Bd. 17, 1890.

⁶⁾ W. kl. W. 1894, Nr. 48.

⁷⁾ W. m. W. 1894, Nr. 51.

⁸⁾ Riforma medica 1894 Nr. 280.

⁹⁾ D. Gourfein, Compt. rend. de l'Ac. d. sc. T. 121, 1895, 5 août. — Szymonowicz & Cybulski, Pflüg. Arch. Bd. 64, 1896, p. 97; Sitz-Ber. d. Krakauer Akad. d. W. 1895; W. m. W. 1896, Nr. 6. — Oliver & Schäfer, Journ. of Physiol. Vol. 18, 1895. — Velich, W. m. Blätter 1896, Nr. 15—21. — Biedl, W. kl. Rundschau 1896, Nr. 10, p. 170. — E. v. Cyon, Pflüg. Arch. Bd. 74, 1899, p. 97. — H. Boruttan, ebenda Bd. 78, p. 97.

¹⁰⁾ W. m. Blätter 1896, Nr. 14—16.

samkeit der Extrakte parallel geht mit dem Auftreten gewisser Farbenreaktionen, von denen Grünfärbung mit Eisenchlorid die bekannteste ist. Er sprach sich ferner schon damals dahin aus, dass wir es wohl hier mit einem Brenzkatechinderivate zu thun haben. Die Substanz bedingt bei subkutaner oder intravenöser Einspritzung stärkste Verengung aller Arterien auch noch an überlebenden Organen und dementsprechend bedeutende Blutdrucksteigerung¹⁾ noch nach Ausschaltung aller vasomotorischen Centra. In dieser Beziehung ähnelt die Wirkung der des Digitalin (siehe S. 172 und 228) und seiner Ersatzmittel. Beim Aufträufeln auf die gerötete Konjunktiva wird sofortiges Erblassen hervorgerufen. Am Froschherzen lässt sich nach Gottlieb zwar Peristaltik, aber im Gegensatz zu den digitalinartigen Stoffen niemals systolischer Herzstillstand erzeugen. Der Muskarinstillstand des Froschherzens wird wie durch Kampher vorübergehend aufgehoben. Das nach der sogen. ersten Stanniusschen Ligatur stillstehende Froschherz wird wieder zum Schlagen gebracht. Das Gift ruft bei verschiedenen Klassen warmblütiger Tiere nach F. Blum²⁾ Glykosurie selbst nach mehrtägigem Hungern hervor, ist jedoch keineswegs etwa mit dem von Alfr. C. Croftan³⁾ in der Nebenniere gefundenen diastatischen Fermente identisch. Mit der Reindarstellung der chromogenen wirksamen Substanz haben sich Arnold (1866), Holm (1867), C. Fr. W. Krukenberg (1885), Brunner (1892), Manasse (1894), Moore⁴⁾, Mühlmann⁵⁾, namentlich aber J. J. Abel⁶⁾ in Baltimore, O. v. Fürth⁷⁾ in Strassburg (z. T. mit Hofmeister) und Jokichi Takamine⁸⁾ in New York eingehender beschäftigt. Abel nennt seine Substanz Epinephrin, hält sie für ein Alkaloid und schreibt ihr die Formel $C_{10}K_{11}NO_3$ zu. v. Fürth nennt seine Substanz Suprarenin und bestreitet, dass ihr Alkaloidreaktionen zukommen. Er erklärt sie für ein hydriertes Dioxypyridin von der Formel $C_5H_7NO_2$ oder $C_5H_9NO_2$. Takamine erklärt die Angaben beider Autoren für unrichtig und giebt daher seiner Substanz einen noch anderen Namen, nämlich Adrenalin. Er beschreibt sie als mikrokrySTALLINISCHE Base von enorm starker Wirkung. Die Namen Sphymogerin, Suprarenaden, Atrabilin etc. beziehen sich nicht auf reine Substanzen. Wie weit in den Organismus eingeführte Gifte auf die Bildung der Nebennierensubstanz von Einfluss sind, ist noch unbekannt. Der Gehalt der normalen Rindernebeniere an unserer Substanz beträgt nach v. Fürth 0,10–0,17%. Eine von ihm und Hofmeister dargestellte Eisenverbindung⁹⁾ des Suprarenins soll besonders haltbar sein.

XV. Wirkung auf die Leber.

Da die Leber verschiedene Funktionen¹⁰⁾ hat, muss sie auch unter der Einwirkung von Giften nach verschiedener Richtung hin untersucht werden.

1. Man prüft, ob das Gift die **Gallenbildung** beeinflusst. Die schwierige Methodik der hierhergehörigen Versuche, sowie die Aufzählung aller Substanzen,

¹⁾ Gottlieb, Arch. exp. P. Bd. 38, 1897, p. 99. — Moore und Purinton, Pflüg. Arch. Bd. 81, 1900, p. 483. — Metzger, Zur Kenntnis der wirksamen Substanz der Nebennieren. Diss. Würzburg 1897.

²⁾ D. Arch. f. kl. M. Bd. 71, 1901, p. 146.

³⁾ Pflüg. Arch. Bd. 90, 1902, p. 285. Betreffs sonstiger uns hier nicht interessierender Substanzen in der Nebenniere siehe Stadelmann, Ztschr. phys. Ch. Bd. 18, 1894, p. 380, und Manasse, ebenda Bd. 20, 1895, p. 478.

⁴⁾ Journ. of Physiol. Vol. 17, 1895, march.

⁵⁾ D. m. W. 1896, 25. Juni.

⁶⁾ Bullet. of the John Hopkins Hospital July 1897, Sept.—Oct. 1898, Nov. 1901, Febr.—March 1902. Ztschr. physiol. Ch. Bd. 28, 1899, p. 318.

⁷⁾ Ztschr. physiol. Ch. Bd. 24, 1898, p. 142; Bd. 26, 1898, p. 15; Bd. 29, 1900, p. 105.

⁸⁾ Therap. Gazette 1901, p. 221.

⁹⁾ Chem. Cbl. 1900, Bd. II, p. 799.

¹⁰⁾ A. Gilbert & P. Carnot, Les fonctions hépatiques. Paris 1902. Mit 24 Abb.

welche die Gallenabsonderung beeinflussen, kann ich hier nicht bieten. Sehr häufig kommt es dabei zu Gelbsucht, Ikterus. Dieser Ikterus kann z. B. auf vermehrter Bildung von Gallenfarbstoff, d. h. auf Pleiochromie, oder auf vermindertem Abfluss der zu dickflüssig gewordenen Galle, d. h. auf Pachychole, beruhen. Letztere ist z. B. bei Phosphor- und bei Toluyldiaminvergiftung oft beobachtet worden und beruht nicht nur auf Vermehrung der normalen Gallenbestandteile bis zur Abscheidung von Körnchen aus der übersättigten Lösung, sondern nach L. Brauer¹⁾ auch auf Cylinderbildung in den Gallenwegen. Diese Gallengangscylinder ähneln in vielen Beziehungen den Harncyclindern. Viele Einzelheiten über die uns hier angehende Versuchstechnik und über die hierher gehörigen Gifte finden sich bei W. Rutherford, Roehrig²⁾, T. L. Prévost & P. Binet³⁾, Dario Baldi⁴⁾, Fr. Pfaff & A. W. Balch⁵⁾, namentlich aber bei E. Stadelmann⁶⁾ und seinen Schülern H. Gorodecki⁷⁾, W. Nissen⁸⁾, J. Glass, Osc. Müller⁹⁾, E. Mandelstamm¹⁰⁾, A. Löwenton¹¹⁾ und J. Dombrowski¹²⁾. Alle Gifte, welche die roten Blutkörperchen zerstören oder in den intakten roten Blutkörperchen den Farbstoff umwandeln, vermehren die Gallensekretion, d. h. die Bildung nicht nur von Gallenfarbstoffen, sondern auch von Gallensäuren. Vermutlich steigern sie dabei den Absonderungsdruck in den Gallenwegen. Normalerweise beträgt der Druck in den Gallenwegen des Hundes nicht über 200 mm Wasserdruck. Solche Messungen bei Lebergiften sind sehr erwünscht. Von den auch als Arzneimittel benutzten, das Blut nicht zerstörenden pharmakologischen Agentien haben nur gallensaure Salze, sowie salicylsaures Natron einen Einfluss im Sinne einer Gallen- und Druckvermehrung. Es empfiehlt sich, entweder nur an gleichförmig gefütterten, ausgeheilten Tieren mit permanenter Gallenfistel und unter Benutzung grosser Zeiträume (12stündige Gallenmengen) zu arbeiten, oder wenigstens an solchen die Ergebnisse nachzuprüfen, weil man sonst von Zufälligkeiten getäuscht wird. Bei allen Giften, welche Ikterus machen, nimmt die Pharmakologie mit Stadelmann eine Entstehung des Gallenfarbstoffes erst in der Leber an. Um die Richtigkeit dieses Satzes für ein Gift zu beweisen, muss man die Leber ausschalten. Dies kann auf mehrere Arten geschehen:

a) Man verödet die Leber durch Säureinjektion in den Ductus choledochus, wie dies Denys & Stubbe¹³⁾, Hofmeister & E. Pick¹⁴⁾, sowie V. Lieblein¹⁵⁾ gethan haben.

b) Man unterbindet nach L. Senff¹⁶⁾ und Slosse¹⁷⁾ die grossen Darmarterien, eine Operation, welche freilich nach wenigen Stunden den Tod zur Folge hat.

¹⁾ Vortrag geh. auf der Aachener Nat.-Forsch.-Vers. 1900.

²⁾ Wiener med. Jb., hsg. von Stricker, Jg. 1873.

³⁾ Compt. rend. de l'Acad. d. sc. T. 106, 1888; Revue de la Suisse rom. T. 8, 1888, p. 249, 313 u. 377.

⁴⁾ Arch. ital. de Biol. T. 3, p. 389.

⁵⁾ Journ. of exp. Med. Vol. 2, 1897, Nr. 1 (Versuche am Menschen mit Eingeben von Galle).

⁶⁾ Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart 1891, bei F. Enke.

⁷⁾ Ueber den Einfluss des exp. in den Körper des Hundes eingeführten Pferdehämoglobins auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle. Diss. Dorpat 1889.

⁸⁾ Ueber den Einfluss von Alkalien auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle. Diss. Dorpat 1889.

⁹⁾ Ueber den Einfluss einiger Mittel auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle. Diss. Dorpat 1889. J. Glass, über dasselbe. Diss. Dorpat 1892.

¹⁰⁾ Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle. Diss. Dorpat 1890.

¹¹⁾ Ueber den Einfluss einiger Abführmittel und der Klysmata auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle, sowie über deren Wirkung bei Gallenabwesenheit im Darne. Diss. Dorpat 1891.

¹²⁾ Ueber den Einfluss einiger Abführmittel auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle, sowie über deren Wirkung bei Gallenabwesenheit im Darne. Diss. Dorpat 1891.

¹³⁾ Path. Cbl. Bd. 4, 1893, Nr. 3, p. 102.

¹⁴⁾ Arch. exp. P. Bd. 32, 1893, p. 382 und Bd. 33, 1894, p. 305.

¹⁵⁾ Ebenda Bd. 33, 1894, p. 318.

¹⁶⁾ Ueber den Diabetes nach Kohlenoxydatmung. Diss. Dorpat 1839, p. 46.

¹⁷⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1891, p. 482.

c) Man verbindet am Hund die Pfortader mit einer Vene des grossen Kreislaufs. Eck, Stolnikow & Pawlow¹⁾ nahmen dazu die Vena cava inf., W. v. Schröder die eine Nierenvene. Später untersucht man den Harn auf Gallenfarbstoff. Dieser muss vorhanden sein, falls er ausserhalb der Leber gebildet worden ist. Die Einwände gegen diese Methode, welche ohne nachherige Exstirpation oder Abbindung der Leber unvollkommen ist, siehe in den eben citierten Arbeiten von Pick und von Lieblein. Falls nicht genug Harn vorhanden ist, kann man noch das Blutserum auf Gallenfarbstoff untersuchen.

d) Man benutzt ein Tier aus denjenigen beiden Wirbeltierklassen, welche nach Ludwig Jacobson²⁾ eine natürliche Anastomose zwischen Pfortadergebiet und grossem Kreislauf haben und daher die Leberexstirpation ohne Ecksche Fistel gestatten. Solche Tiere sind die Vögel und die Amphibien. Diese Versuchsanordnung ist von Stern & Minkowski³⁾ in die Wissenschaft eingeführt worden und später z. B. von W. Kausch⁴⁾ benutzt worden.

2. Man prüft, ob das Gift die **Harnstoffbildung** in der Leber beeinflusst. Der im Harn des Menschen und der Säugetiere auftretende Harnstoff stammt aus mindestens zwei prinzipiell verschiedenen Vorstufen. Die eine Portion, welche wir die Schroedersche nennen wollen, bildet sich nach W. v. Schroeder⁵⁾ aus auf oxydativem Wege entstandenem karbaminsaurem Ammon in der Leber. Unter Einfluss von Operationen⁶⁾, Giften und Krankheiten, welche das Leberparenchym schwer schädigen, wird diese Umwandlung beeinträchtigt. Experimentell studieren lässt sie sich mit Hilfe von Durchströmungsversuchen an der überlebenden Leber (vgl. S. 172—176) von Säugetieren. Die gegen diese Versuche erhobenen Einwände von Münzer⁷⁾ und Magnanini⁸⁾ sind nur zum Teil berechtigt. Dass bei Haifischen nach der Entleberung die Harnstoffmengen der Muskeln nicht abnehmen, dass mithin für diese Tierklasse andere Verhältnisse obwalten, hat v. Schroeder⁹⁾ selbst dargethan. Die andere Portion des Harnstoffs der Säugetiere, welche wir die Drechselsche nennen wollen, entsteht nach E. Drechsel¹⁰⁾ bei nicht oxydativem Zerfall der Eiweissstoffe z. B. aus Lysatin. Drechsel selbst giebt jedoch an, dass diese Portion siebenmal kleiner ist als die Schrödersche.

3. Man prüft, ob das Gift die **Glykogenbildung** bezw. **-aufspeicherung** in der Leber schädigt¹¹⁾. Wir wissen, dass z. B. Krampfgifte, wie Strychnin, dies in der That thun können. Von anders wirkenden Giften, welche Glykogenschwund machen sollen, nenne ich Phosphor, Arsen, Antimon, Quecksilbersublimat, Morphin, Chloroform, Kurare, Colehicin. Der Schwund beruht zum Teil auf vermehrtem Verbrauch namentlich in den Muskeln, zum Teil auf vermehrter Ausschwemmung infolge von Gefässerweiterung, zum Teil infolge von aufgehobener Bildung durch Lähmung der glykogenbildenden Funktion des Protoplasmas.

¹⁾ M. Hahn, O. Massen, M. Nencki & J. Pawlow, Die Ecksche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. Arch. exp. P. Bd. 32, 1892, p. 161. Eck hat diese Operation 1878 erfunden.

²⁾ Ueber eine wichtige Funktion der Venen. Abhandlung, vorgelegt der kgl. Societät der Wissenschaften zu Kopenhagen im März 1816. Im Auszug enthalten in J. F. Meckels Deutschem Arch. f. Phys. Bd. 3, 1817, p. 147.

³⁾ Arch. exp. P. Bd. 19, 1885, p. 39; Bd. 21, 1886, p. 1 u. 41; Bd. 31, 1893, p. 214.

⁴⁾ Ebenda Bd. 39, 1897, p. 226.

⁵⁾ Arch. exp. P. Bd. 15, 1882, p. 364 u. Bd. 19, 1885, p. 373. — W. Salomon, Virch. Arch. Bd. 97, 1884, p. 149. — B. Schöndorff, Pflüg. Arch. Bd. 54, 1893, p. 420. Vgl. auch Arch. exp. P. Bd. 21, 1886, p. 41, u. Bd. 32, 1894, p. 161.

⁶⁾ B. E. v. Meister, Wratsch 1891, Nr. 41.

⁷⁾ Winterberg & Münzer, Die harnstoffbildende Funktion der Leber; eine kritische Uebersicht. Arch. exp. P. Bd. 33, 1894, p. 164.

⁸⁾ Schm. Jb. Bd. 252, 1896, p. 109; vgl. auch Kaufmann, Compt. rend. de l'Ac. d. sc. T. 118, 1894, p. 937.

⁹⁾ Ztschr. physiol. Ch. Bd. 14, 1890, p. 576.

¹⁰⁾ Chem. Ber. Jg. 23, 1890, p. 3096 und Schm. Jb. Bd. 228, 1890, p. 271.

¹¹⁾ Siehe die Aufzählung der Litt. bei Kunkel, Handb. p. 57. — G. Cavazani, Phys. Cbl. 8, 1894, p. 33. — Joh. Frentzel, Pflüg. Arch. Bd. 56, 1894, p. 273. — A. Szubinski, Zieglers Beitr. Bd. 26, 1899, p. 446. — Best, D. m. W. 1902, Nr. 5, Ver. Beil. p. 36.

4. Ob auch noch **andere Funktionen** der Leber durch Gifte geschädigt werden können, ist zur Zeit noch nicht genügend untersucht, aber sehr wahrscheinlich.

5. Falls man die Leber nicht ausgeschaltet hatte, untersucht man, selbst wenn keine Gallenveränderung vorhanden war, am Ende des Versuchs das **mikroskopische Verhalten** des Organs. Von Ellenberger & Baum¹⁾ ist durch Versuche am Pferde festgestellt, dass einige Gifte, welche man für gewöhnlich nicht als Lebergifte ansieht, dasselbe in nachweisbarer Weise beeinflussen. So rufen z. B. Pilokarpin, Muskarin und Aloe, sowie auch Natriumsalicylat, Natriumbenzoat und Rhabarber das Bild des secernierenden Leberparenchyms hervor, während Atropin, Bleiacetat, Magnesiumsulfat, Salmiak, Kalomel und Kupfersalze ein Bild der Unthätigkeit der Zellen ergeben. Auch von A. Neumann²⁾ liegen Beobachtungen über den Einfluss von Giften auf die Grösse der Leberzellen vor. Weiter kann ikterische Pigmentation³⁾, schwärzliche Verfärbung, trübe Schwellung, sogen. Verfettung, Amyloidartung (siehe unten), eirrhotische Schrumpfung und Verkalkung der Leber vorkommen (vgl. oben S. 113). Auch Blutaustritte in das Lebergewebe sind häufig. Cavazzani⁴⁾ fand bei Reizung des Plexus coeliacus bei Hunden und Kaninchen das mikroskopische Aussehen der Leberzellen sich ändern. Wie weit diese Wirkung durch Gifte beeinflusst werden kann, ist unbekannt.

6. Weiter ist am Ende des Versuchs eine **chemische Untersuchung der Leber** namentlich auf darin zurückgehaltenes Gift anzustellen. Vgl. darüber oben S. 35. Auch die abgesonderte Galle ist auf übergegangenes Gift zu untersuchen. So wollen z. B. Prévost & P. Binet⁵⁾ darin chlorsaures Kali, Brom, Quecksilber, Blei und Arsen wiedergefunden haben. Eisen wurde darin weder nach innerlicher Eingabe noch nach subkutaner Einspritzung von R. Anselm⁶⁾ in vermehrter Menge vorgefunden. Blut tritt nach Filehne oft in die Galle über, nach Stadelmann aber nicht. Auch ich fand es darin weit seltener als Filehne. — Die bei Vergiftung durch Phosphor, Poleiöl, Amanita phalloides so oft beobachtete, mit bedeutender Volumsvermehrung einhergehende Fettdegeneration der Leber kann nach den Untersuchungen von Leo⁷⁾, G. Rosenfeld⁸⁾, Polimanti⁹⁾ und Athanasiu¹⁰⁾ nur noch als Fettinfiltration gedeutet werden. Betreffs Aenderung des Cholesterin-, des Wasser- und des Lecithingehaltes der Leber bei Vergiftungen sei auf Anna Chrustschowa¹¹⁾ verwiesen. Nach Rosenfeld ist die sog. Verfettung kein Degenerations-, sondern ein Lebenssymptom der Leberzellen. Vergl. oben S. 110. Betreffs des Einflusses der Milzexstirpation auf Leber und Galle sei auf A. Pugliese¹²⁾ verwiesen.

XVI. Wirkung auf das Pankreas.

Da das Pankreas eine Speicheldrüse ist, kann es zunächst in analoger Weise, wie oben bei den Speicheldrüsen (S. 246) angegeben wurde, untersucht werden.

¹⁾ Ueber die Erforschung der Lokalwirkungen der Arzneimittel durch das Mikroskop etc. Arch. f. wissenschaft. und prakt. Tierheilk. Bd. 13, 1887, Heft 4—5.

²⁾ Ueber den Einfluss von Giften auf die Grösse der Leberzellen. Inaug.-Diss. Berlin 1888.

³⁾ Vgl. T. Browicz, Bull. de l'Ac. d. sc. de Cracovie 1902, Fév.

⁴⁾ Pflüg. Arch. Bd. 57, 1894, p. 181.

⁵⁾ Siehe das Zitat auf S. 263. Vgl. auch Meder, Ueber die Ausscheidung von Stoffen durch die Galle. Diss. Würzburg 1893.

⁶⁾ Dorp. Arb. Bd. 8, 1892.

⁷⁾ Ztschr. physiol. Ch. Bd. 9, 1885, p. 469.

⁸⁾ Kongress f. innere Med. 1897; Inn. Cbl. 1900, p. 1060 und 1901, p. 477; Allgem. med. Centralzeitung 1900, Nr. 89.

⁹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 70, 1898, p. 349.

¹⁰⁾ Ebenda Bd. 74, 1899, p. 511.

¹¹⁾ Ueber das Verhalten des Leberlecithins. Diss. Bern 1901 (unter Heffter).

¹²⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1899, p. 60.

Die dabei gewonnenen Ergebnisse decken sich jedoch mit den dort gewonnenen nicht. So wirkt z. B. Pilocarpin nach Gottlieb¹⁾ auf das Pankreas viel weniger anregend als auf die Speicheldrüsen, und Atropin, welches die Speichelsekretion sofort völlig aufhebt, hemmt die Absonderung des Pankreas nach Gottlieb gar nicht. Diese Ergebnisse sind am Kaninchen mit Pankreasfistel gewonnen. Die berühmtesten Versuche am Hund mit Pankreasfistel stammen von Pawlow²⁾ und seinen Schülern. Für uns hier sind sie namentlich insofern wichtig, als sie zeigen, dass zu einwandfreien Versuchen der Hund sowohl eine permanente Pankreasfistel als auch eine permanente Magenfistel haben muss. An solchen Tieren liess sich zeigen, dass die Einfuhr von verdünnten Säuren (Salz-, Phosphor-, Zitronen-, Milch- und Essigsäure) in den Dünndarm die Absonderung unserer Drüse mächtig anregen. Injektion der Säuren oder ihrer Salze ins Blut hat diese Wirkung nicht; die Wirkung erfolgt vielmehr reflektorisch von der Dünndarmschleimhaut aus. Das dazu nötige Reflexzentrum sitzt nach L. Popielski³⁾, sowie nach E. Wertheimer & Lepage⁴⁾ in nächster Nähe der Drüse. Eine viel kompliziertere Deutung der Erscheinungen, welche W. M. Bayliss & E. H. Starling⁵⁾ gegeben haben, scheint mir weniger plausibel. Ebenso wie die Säuren wirken Wasser, Extraktivstoffe des Fleisches und Fette (Olivenöl) anregend, während die Sekretion des Magens zwar durch Wasser und Fleischextrakt angeregt, durch Fette aber unterdrückt wird. Senf und Pfeffer sollen nach Gottlieb anregend wirken; nach Pawlow sind Senföl und spanischer Pfeffer in nicht entzündungserregender Dose ohne Einfluss. Als Sekretionsnerv der Drüse wurde von Pawlow⁶⁾ der Vagus erkannt, denn nach seiner Durchschneidung sinkt und bei Reizung seines peripheren Stumpfes steigt die Saffabsonderung wesentlich an. Atropin, welches alle Vagusäste lähmt, setzte die Absonderung stark herab (also contra Gottlieb). Reizung der Splanchnici wirkt nach S. G. Mett⁷⁾ hemmend auf die Absonderung des Pankreas. Trotzdem sind nach Kudrewetzky⁸⁾ auch im Sympathikus Absonderung-anregende Fasern für unsere Drüse enthalten; namentlich steigt nach der Reizung dieser Fasern der Gehalt des Saftes an festen Bestandteilen. Wie im Sympathikus, so verlaufen nach Pawlow auch im Vagus zwei verschiedene das Pankreas betreffende Fasergattungen, nämlich ausser den oben genannten direkt sekretionsvermehrenden auch noch centripetale, welche reflektorisch wirken. Von der normalen Zirkulation fand Pawlow die Funktion der Drüse in hohem Grade abhängig. Dass die Funktion je nach dem Gehalte der Speisen an Eiweissen, Kohlehydraten und Fetten eine verschiedene und zwar stets sehr zweckmässige ist, hat A. A. Walter⁹⁾ dargethan.

Durch Versuche der Dorpater Schule weiss man schon längst, dass die operative Entfernung aller Speicheldrüsen des Mundes von Hunden gut überstanden wird. Die Totalexstirpation des Pankreas bedingt dagegen nach J. v. Mering & O. Minkowski¹⁰⁾ Diabetes schwerster Art, grobe anatomische Veränderungen lebenswichtiger Organe und baldigen Tod. Entfernt man die Drüse nicht ganz, so tritt, wie Minkowski fand, zunächst nichts Bedrohliches ein; nach Sandmeyer¹¹⁾ kommt es jedoch nach längerer Zeit doch noch zu letal ausgehendem Diabetes. Damit ist bewiesen, dass das Pankreas eine

¹⁾ Arch. exp. P. Bd. 33, 1894, p. 261.

²⁾ Die Arbeit der Verdauungsdrüsen (Wiesbaden 1898), p. 147.

³⁾ Pflüg. Arch. Bd. 86, 1901, p. 215.

⁴⁾ Journ. de Physiol. 3, 1902, p. 689 u. 708.

⁵⁾ Phys. Cbl. Bd. 15, 1902, p. 682.

⁶⁾ Die Innervation der Bauchspeicheldrüse. Arch. An. u. Phys. Jg. 1893, Suppl. p. 176. — Morat, Sur l'innervation du pancréas. Lyon médical 76, 1894, p. 191. — E. Hédon, Physiologie normale et path. du pancréas. Paris 1901, 192 pp.

⁷⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1894, p. 58.

⁸⁾ Ebenda p. 83.

⁹⁾ Arch. des sc. biol. de St. Pétersb. T. 7, 1899, p. 1.

¹⁰⁾ Inn. Cbl. 1889, p. 393; Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 371; B. kl. W. 1892, Nr. 5. Vgl. jedoch auch N. de Dominicis, Inn. Cbl. 1890, p. 414 u. 1894, p. 525. — R. Lépine, W. m. Blätter 1894, Nr. 45, p. 667. — Eulenburgs Realenc. 3. Aufl. Bd. 5, p. 601 (weitere Litt.).

¹¹⁾ Ztschr. f. Biol. N. F. Bd. 13, 1895, p. 12.

diabetesverhindernde Funktion hat. Ob diese durch Gifte beeinflusst werden kann, ist zur Zeit noch unbekannt, und wir können daher die vielen sich daran knüpfenden Theorien und Kontroversen hier übergehen. Nur soviel sei bemerkt, dass einige diese Funktion mit den sogen. Langerhansschen Inseln in Verbindung bringen wollen, während andere dies entschieden in Abrede stellen.

Nach Schluss der Versuche ist das Pankreas, falls es nicht extirpiert worden war, mikroskopisch und chemisch zu untersuchen.

XVII. Wirkung auf die Schilddrüse und auf die Hypophyse.

1. Wie das Pankreas hat auch die **Glandula thyroidea** im letzten Jahrzehnt ungeahnte Bedeutung gewonnen, indem man fand, dass auch die Exstirpation dieses Organes wenn nicht immer, so doch meist die schwersten Störungen nach sich zieht. Von diesen Störungen werden nach A. F. Akopenko¹⁾ alle Gewebe und Organe des Körpers vom Gehirn anfangend der Reihe nach betroffen, zuletzt das Bindegewebe. Bei jungen Tieren bleibt auch das Herz deutlich in der Entwicklung zurück. Während F. Blum²⁾ nur einzelne Tiere (Hunde) die Entfernung der Schilddrüse überstehen sah und für diese ein allmähliches Immunwerden annimmt, will J. Katzenstein³⁾ 57% der Hunde nach der Thyreoidektomie haben gesund bleiben sehen, was wohl sicher zu hoch gegriffen ist. Pflanzen- und Milchkost wird von den operierten Tieren noch am besten vertragen, während Fleischkost sie wie ein schweres Gift beeinflusst. Blum schliesst daraus, dass die Schilddrüse ein vom Darm namentlich bei Fleischkost ihr zuströmendes Gift entgiftet. Ein Schlüssel für das Zustandekommen dieser Entgiftung schien einerseits durch die Entdeckung des Jodgehaltes dieses Organes, sowie andererseits durch die giftigen Wirkungen dieser jodhaltigen Substanz, des Jodothyryns, geliefert zu werden. Da jedoch bis heute eine Wirkung von Giften auf die Schilddrüse nicht sicher gestellt ist, müssen wir dies hochinteressante Organ wenigstens an dieser Stelle übergehen. Betreffs der Beziehungen des S. 231 erwähnten Nervus depressor zur Schilddrüse sei auf E. v. Cyon⁴⁾ verwiesen.

2. Die **Hypophysis cerebri** wird von Klinikern häufig neben der Schilddrüse abgehandelt, da auch die Erkrankung dieses Organes schwere Störungen nach sich zieht. E. v. Cyon⁵⁾ konnte aus der Hypophyse zwei Extrakte gewinnen, von denen das eine bedeutende Zunahme der Stärke der Herzschläge bei gleichzeitiger Abnahme der Frequenz und das andere Steigerung des Blutdruckes bewirkt. Die lähmende Wirkung des Atropins auf die Vagusenden wird durch das erste Extrakt aufgehoben. Uebrigens wirkt auch das Jodothyryn der Schilddrüse ähnlich. Die Hirncentra des Vagus werden nach Cyon von der Hypophyse aus dauernd erregt; so erkläre sich der normale Vagustonus.

¹⁾ Neurologischer Westnik Bd. 6, 1898, Heft 3 (russisch).

²⁾ Virch. Arch. Bd. 162, 1900, p. 375.

³⁾ D. m. W. 1899, Nr. 48.

⁴⁾ D. m. W. 1897, Nr. 30, p. 218.

⁵⁾ Pflüg. Arch. Bd. 73, 1899, p. 339; Bd. 77, 1899, p. 215.

XVIII. Wirkung auf die Schweisssekretion.

Es giebt sowohl schweisserregende Gifte, als solche, welche die Fähigkeit zu schwitzen aufheben. Daher müssen wir uns mit der Physiologie und Pharmakologie des Schwitzens eingehender beschäftigen.

1. **Physiologisches**¹⁾. Selbst auf die Gefahr hin, bei den Physiologen Widerspruch zu finden, müssen wir den Schweiss der Menschen in vielen Fällen als ein Gemisch des Schweissdrüsensekretes mit einem Transsudate der Hautgefässe erklären. Unna wollte ihn sogar noch neuerdings, wie früher z. B. Röhrig, nur als Transsudat erklären und die Beteiligung der Knäueldrüsen ganz in Abrede stellen, hat aber damit natürlich keinen Anklang gefunden. Das Hauttranssudat kann insofern leicht in die Ausführungsgänge der Schweissdrüsen eindringen, als diese nach oben zu ohne Membrana propria sind. Für die nachstehenden Betrachtungen thun wir gut, die beiden Komponenten des Schweisses scharf voneinander zu trennen. Der Drüsen-schweiss oder echte Schweiss reagiert ausnahmslos sauer und enthält die spezifischen Produkte der Schweissdrüsensekretion, d. h. freie flüchtige Fettsäuren (Ameisen-, Essig-, Buttersäure, seltener auch Kapron- und Kaprylsäure), sowie Harnstoff. Der Transsudatschweiss oder unechte Schweiss enthält nur Bestandteile, welche aus dem Bluterum stammen, und reagiert daher deutlich alkalisch. Beim Gesunden mischt er sich selbst im heissen Bade dem Drüsen-schweisse nur in so geringer Menge bei, dass die Reaktion des Gemisches noch eben sauer ist. Bei Krankheiten können die Verhältnisse dagegen ganz andere werden. So ist der abundante Schweiss der Hemiplegiker, sowie der Schweiss der Schweiss-hand und des Schweissfusses oft an echtem Schweiss sehr arm und erklärt sich durch eine Lähmung der Vasokonstriktoren der Hautgefässe. Eine solche Lähmung kann natürlich auch durch Gifte hervorgerufen werden und dann bekommen wir ein uneigentliches Schwitzen. Semmola & Gioffredi²⁾ nehmen ausserdem auch noch ein Schwitzen, welches auf Reizung der Gefässdilatoren der Haut beruht, an. Ob ein solches durch Gifte hervorgerufen werden kann, ist mir unbekannt. Da das einzige mit über den ganzen Körper verbreiteten Schweissdrüsen versehene Versuchstier, das Pferd, uns Pharmakologen meist nicht zugänglich ist, beziehen sich die Angaben der Experimentatoren meist auf die Katze. Bei dieser aber ist das schwitzfähige Terrain auf die kahlen Stellen der Pfoten beschränkt, so dass über Hauttranssudat sich hier kaum Beobachtungen anstellen lassen. Luchsinger hat aus diesem Grunde mehrfach am Schwein gearbeitet; aber auch dieses Versuchstier ist teuer, und auch hier ist das schwitzfähige Terrain beschränkt; es umfasst nämlich nur die Rüsselscheibe. Wie die Speichelsekretion, so steht auch die Schweisssekretion unter dem Einfluss von Schweissnerven und Schweisscentren. Das Schwitzen ist, wie Adamkiewicz zuerst es ausgedrückt hat, eine bilateral symmetrische Nervenfunktion, die durch die Psyche (Angst), durch Ueberhitzung (Sommerwärme), Kohlensäure (Schwitzen der Pneumoniker und der Moribunden) und durch Muskelaktion (Schwitzen bei harter Arbeit), sowie endlich auch durch sensible Reize (Schwitzen unter dem elektrischen Pinsel und beim Essen von Gewürzen) teils direkt, teils reflektorisch angeregt werden kann. Von den Centren liegt eines im Gehirn, und zwar wohl an der Oberfläche der Rinde; dieses muss als das dominierende Schweisscentrum angesehen werden. Von da gehen die Bahnen durch die Medulla oblongata, wohin Nawrocki und Marmé zeitweise irrig das Hauptcentrum verlegten. Wohl aber giebt es im Rückenmarke in den Vorderhörnern der grauen Substanz mehrere spinale Schweisscentren. Da Reizung der Medulla oblongata Schwitzen des ganzen Körpers verursacht, muss also auch das Centrum für den Kopf in oder unter ihr liegen. Die central wirkenden Schweissgifte reizen vermutlich alle Centren; sicher nachweisen lässt es sich aber nur für die Rückenmarkscentren. Da einzelne Gifte sowohl die Schwitzcentra wie die vasomotorischen Centra reizen,

¹⁾ Die Litt. bis 1880 findet sich zusammengestellt durch Luchsinger in Hermanns Handb. d. Phys. Bd. 5, Teil 1, p. 421. Die weitere Litt. siehe bei J. Munk in Eulenb. Realenc. Bd. 22, 1899, p. 204.

²⁾ Riforma medica 1894, Nr. 298.

wird es verständlich, dass sie sowohl um vasoparalytischen Schweiss zu beseitigen angewandt werden können, als auch — wenigstens in toxischen Dosen — Schweiss erregen. Hierher gehört z. B. das Pikrotoxin. Von den echten Centren der Schweisssekretion gehen sowohl cerebrospinale als sympathische Fasern zu den Schweissdrüsen der Haut. Erstere gehen mit den motorischen Nerven, verlassen also das Rückenmark durch die vorderen Wurzeln. Für die Existenz schweiss-hemmender Nerven sind Vulpian, Ott und Arloing eingetreten; ich möchte mit Biedl die Existenz derselben bezweifeln. Tetanisieren der motorischen Nervenstämmе der Extremitäten löst in diesen Schwitzen aus und zwar selbst noch 5 Stunden nach Abklemmung der grossen Gefässe mittels des Esmarchschen Schlauches¹⁾, nach Entblutung, ja selbst nach Abschneiden der betreffenden Extremität. Damit ist bewiesen, dass die Schweisssekretion unabhängig vom Blute vor sich gehen kann. Dass die peripheren Schweissapparate unabhängig von den Centren von Giften gereizt werden können, ist leicht zu beweisen. Taucht man eine Hand in 5%ige Karbolsäurelösung und wischt sie sofort wieder sorgfältig ab, so fängt nur diese Hand und nicht auch die andere zu schwitzen an. Spritzt man ferner milligrammatische Mengen von Pilocarpin irgendwo auf einer Seite des Körpers in die blutarm gemachte Haut, so schwitzt nur die von dem Alkaloid direkt berührte Hautstelle. Da bei einigen Giften auch nach Degeneration des längere Zeit vorher durchschnittenen Ischiadicus noch Schwitzen eintritt, muss der Angriffspunkt dieser Gifte in der Drüsensubstanz liegen.

2. Methodik der Untersuchung. Ob ein Gift unechtes Schwitzen veranlassen oder wenigstens unterstützen kann, ist aus dem S. 171 und S. 228—230 über die Beeinflussung der Gefässe Gesagten ersichtlich. Je stärker ein Gift die Hautgefässe lähmt, desto mehr wird es bei Normalbleiben des Herzens das Schwitzen begünstigen; so erklärt sich z. B. die schweisserregende Wirkung des Groges. Zum Zustandekommen aller Schweissversuche ist es von Vorteil, das Tier entweder in warme Umgebung zu bringen oder durch Eingeben reichlicher warmer Getränke das Eintreten der zu erwartenden Wirkung zu unterstützen. Abklemmen der Schenkelgefässe dicht vor der Einspritzung des Giftes ins Blut bzw. in die Haut der Pfote hebt an der abgeklemmten Extremität das unechte Schwitzen völlig auf, während das im nachstehenden allein in Betracht kommende echte Schwitzen davon nicht völlig aufgehoben wird. Im einzelnen sind folgende Fälle denkbar.

a) Halsmarkdurchschneidung verhindert das Zustandekommen des Schwitzens. An der abgeschnittenen Pfote wirkt das Gift nicht. Dann **reizt das Gift das Hauptschweisscentrum im Gehirn.** Hierher gehört z. B. die Kohlensäure. Siehe über diese jedoch auch unten.

b) Halsmarkdurchschneidung verhindert das Eintreten des Schwitzens nicht oder wenigstens nur zum Teil. Nach Ausbohrung des Rückenmarkes dagegen kommt dieselbe nicht mehr zu stande, ebensowenig an der abgeschnittenen Pfote. Dann **reizt das Mittel die spinalen Centra** entweder allein oder neben dem Hauptcentrum. In diese Gruppe gehören Pikrotoxin, Strychnin, Kampfer, Ammoniakalien.

c) Akute Ischiadicusdurchschneidung hebt die Wirkung des Giftes auf das Schwitzen nicht auf, wohl aber vor längerer Zeit ausgeführte. An der frisch abgeschnittenen Pfote tritt bei lokaler Einspritzung Schwitzen ein. Dann **reizt das Mittel die peripheren Enden der Schweissnerven.** In diese Gruppe gehört die Karbolsäure bei lokaler Anwendung.

d) Auch wenn der Ischiadicus vor längerer Zeit durchschnitten und völlig degeneriert ist, veranlasst das Gift noch Schweissabsonderung. Der Versuch gelingt auch, wenn die Extremität, deren Ischiadicus degeneriert ist, amputiert ist und nun das Mittel an der Pfote eingespritzt wird. In diesem Falle **reizt das Gift die Substanz der Schweissdrüsen.** Hierher gehören Pilocarpin, Muskarin, Nikotin, Koniin, Physostigmin.

Manche Mittel haben mehrere Angriffspunkte. So reizt die Kohlensäure ausser dem cerebralen Centrum auch die spinalen Centra und die Peripherie der Schweissnerven. Pilocarpin reizt sowohl die peripheren Enden der Schweissnerven als die Schweissdrüsensubstanz. Auch Nikotin hat ohne Frage einen doppelten Angriffspunkt.

e) Das Gift hebt die Wirkung der unter a und b gehörigen Substanzen auf, aber nicht die der unter c und d gehörigen, auch behält die Ischiadicusreizung

¹⁾ M. Levy, Ztschr. f. kl. Med. Bd. 21, 1893, Heft 1—2.

ihre schweisserregende Wirkung. In diesem Falle lähmt das Gift die Schweisscentra.

f) Das Gift hebt in grosser Dose die Wirkung aller Schwitzmittel auf und macht die elektrische Reizung des Ischiadicus erfolglos. In diesem Falle lähmt das Gift sowohl die peripheren Enden der Schweissnerven als die Substanz der Schweissdrüsen. Hierher gehört das Atropin, sowie die Agaricinsäure¹⁾. Kleine Dosen dieser zwei Mittel können durch hinreichende Gaben von Pilocarpin überkompensiert werden, grosse aber nicht. An Fröschen und zwar besonders an Temporarien veranlassen Atropin und Agaricinsäure (als Natriumsalz) Schwund der feinhöckerigen Beschaffenheit und der normalen Feuchtigkeit der Haut, indem die Drüsen, welche sonst über die Haut etwas vorragen, zurücksinken und nichts mehr absondern.

Zum Schluss stellt man fest, ob das Gift mit dem Schweisse ausgeschieden worden ist, und ob der Schweiss wesentlich anders zusammengesetzt ist als der normale²⁾. Betreffs der Untersuchung des Schweisses mittels Gefrierpunktniedrigung sei auf Ardin-Delteil³⁾ verwiesen. Von Giften, welche die Schweissdrüsen anatomisch verändern, sei wenigstens das Silber genannt; bei der Argyrie findet man nämlich die Schweissdrüsen häufig schwarz pigmentiert.

XIX. Wirkung auf die Lymphabsonderung.

Ueber die Physiologie und Pharmakologie der Lymphe sind seit der grundlegenden Arbeit von R. Heidenhain⁴⁾ zahlreiche Arbeiten erschienen, von denen hier wenigstens die von M. Löwit⁵⁾, L. Michelson⁶⁾, Starling⁷⁾, S. Tschirwinsky⁸⁾, H. J. Hamburger⁹⁾, Spiro¹⁰⁾, Leon Asher¹¹⁾, D. J. Timofejewski¹²⁾, L. B. Mendel¹³⁾, Cohnstein¹⁴⁾, E. Gley¹⁵⁾ und Alex. Ellinger¹⁶⁾ angeführt. Nach Asher und seinen Mitarbeitern (Barbéra etc.) sind die Lymphagoga nichts anderes als Cholagoga, wobei sie indirekt auch den Lymphstrom der Leber anregen sollen. Das Irrige dieser Ansicht hat Ellinger nachgewiesen. Ganz anders sind auch die Anschauungen von Heidenhain. Er prüfte zunächst die Abhängigkeit des Lymphstroms vom

¹⁾ Fr. Hofmeister, Ueber den schweissmindernden Bestandteil des Lärchenschwammes. Arch. exp. P. Bd. 25, 1889, p. 189.

²⁾ Vgl. auch Kast, Ztschr. physiol. Ch. Bd. 11, 1887, p. 485. — J. Aman, Revue méd. de la Suisse rom. 1900, Nr. 6 (Indikanhidrose).

³⁾ Compt. rend. de l'Acad. d. sc. T. 81, 1900, p. 844.

⁴⁾ Pflüg. Arch. Bd. 49, 1891, p. 209.

⁵⁾ Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena 1892.

⁶⁾ Exp. Studien über Lymphagoga. Diss. Dorpat 1893.

⁷⁾ Journ. of Physiol. Vol. 14, 1893, p. 131; Vol. 16, 1894, p. 159 u. 224; Vol. 17, 1894, p. 31; Vol. 18, 1894, p. 36.

⁸⁾ Arch. exp. P. Bd. 33, 1894, p. 155.

⁹⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1895, p. 364.

¹⁰⁾ Arch. exp. P. Bd. 38, 1897, p. 113.

¹¹⁾ Ztschr. f. Biol. Bd. 36 [N. F. Bd. 18], 1897, p. 154; Bd. 37, 1898, p. 261; Bd. 40, 1900, p. 179.

¹²⁾ Ebenda Bd. 38, 1899, p. 618.

¹³⁾ Americ. Journ. of Physiol. Vol. 2, 1899, p. 137.

¹⁴⁾ Virch. Arch. Bd. 85, 1894, p. 514; Pflüg. Arch. Bd. 59, 1895, p. 350 u. 508; Bd. 60, 1895, p. 291; Bd. 62, 1895, p. 58.

¹⁵⁾ Sur le mode d'action des substances anticoagulantes du groupe de la propeptone, action de ces substances sur les sécrétions. Cinquantenaire de la Soc. de Biol., Vol. jubilaire 1899, p. 701.

¹⁶⁾ Hofmeisters Beiträge Bd. 2, 1902, p. 297.

Blutfluss und kam zu der Erkenntnis, dass die landläufige Anschauung, wonach die Lymphe ein vom Blutdruck bedingtes Transsudat der Kapillaren sei, nicht für alle Fälle ausreicht. Die Wirkung gewisser Stoffe auf die Lymphe zwingt zu der Ansicht, dass unter Umständen noch eine andere vom Blutdruck unabhängige Triebkraft bei der Lymphbildung beteiligt sei. Starling hat gegenüber Heidenhain die Filtrationstheorie zu stützen versucht. Ich muss mich begnügen, diese Streitfrage hier angedeutet zu haben. Nach Heidenhain giebt es zwei Sorten echter Lymphagoga:

1. Lymphagoga, welche gesteigerte Lymphbildung veranlassen durch beschleunigte Ueberführung von Flüssigkeit aus dem Blute in die Lymphräume. Nach längerer Abklemmung der Brustaaorta werden sie unwirksam, da diese Art der Lymphbildung ein Sekretionsvorgang ist, der ähnlich wie die Nierensekretion beim Stocken des Blutflusses bald versiegt. Hierher gehört nach Heidenhain eine im Dekokte der Krebsmuskeln und der Körper von Anodonten enthaltene noch unbenannte Substanz, die ohne Zweifel den Urticariaausschlag nach Genuss von Krebsen und Austern veranlasst. Eine Substanz von gleicher Wirkung findet sich in den Köpfen und Leibern des offizinellen Blutegels und der Pferdeegel und steht vielleicht in Beziehung zu der von Haycraft gefundenen, die Blutgerinnung hemmenden Substanz der Blutegel. Eine weitere findet sich im Extrakt der Dünndarmwandung verdauender Hunde, eine andere im käuflichen Peptonum siccum, eine letzte endlich im Hühnereweiss. Heidenhain erklärt die Wirkung dieser Gruppe durch gesteigerte Thätigkeit der Kapillarendothelien, Starling durch Schädigung der Kapillarendothelien und Vasodilatation im Splanchnikusgebiet. Cohnstein schiebt der Aenderung der zu filtrierenden Flüssigkeit den Einfluss zu.

2. Lymphagoga, welche gesteigerte Lymphbildung veranlassen durch beschleunigte Ueberführung von Flüssigkeit aus den Geweben. Sie wirken auch noch nach stundenlanger Abklemmung der Brustaaorta. Hierher gehören Traubenzucker¹⁾, Harnstoff, Kochsalz, d. h. also Substanzen, welche gleichzeitig diuretisch wirken, während die Lymphagoga der ersten Klasse nicht die geringste diuretische Wirkung besitzen. Bei dieser Gruppe von Stoffen will Cohnstein lediglich mit Hilfe der Filtration aus dem Blute und Osmose alles erklären können. Dagegen spricht jedoch, dass der Lymphfluss nach Zucker noch nach dem Tode, also bei Aufhebung des Blutdruckes nach Asher & W. J. Gies noch mehrere Minuten sehr stark sein kann.

3. Gewisse pharmakologische Agentien bilden eine dritte Gruppe. Morphin und Koffein haben nach Tschirwinsky gar keinen Einfluss. Kurare wurde zwar schon 1871 von Lesser und Paschutin (unter C. Ludwig) als lymphagoges Mittel erkannt; Tschirwinsky schiebt jedoch diese Wirkung auf die mit Kurarisierung stets verbundene künstliche Respiration. Chloralhydrat erweitert nach dem genannten Autor die Gefässe und treibt dadurch rein mechanisch die Lymphe aus den perivaskulären Lymphräumen aus. Natrium salicylicum wirkt nur lymphagog, insofern es die Atmung schneller und tiefer macht. Die lymphagoge Wirkung des Physostigminum salicylicum lässt sich durch seine erregende Wirkung auf die Nerven der glatten Muskulatur erklären. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Veratrin. Pilocarpin, Muskarin und Nikotin vermehren die Lymphabsonderung; Atropin setzt sie nach Tschirwinsky, aber nicht nach Spiro herab; beides lässt sich durch die spezifische Wirkung dieser Mittel auf die Drüsen erklären. Extrakte der Sonnenrose, Helianthus annuus, wirkten stark lymphagog; vielleicht steht dies mit dem dabei beobachteten Absinken des Blutdruckes in Zusammenhang. Da bei den Lymphagoga der ersten Gruppe als Nebenwirkungen Gerinnungsunfähigkeit des Blutes, Aenderung der Blutalkaleszenz und namentlich Leukolyse mit nachfolgender Leukocytose mehrfach nachgewiesen ist, prüfte Spiro

¹⁾ Man vergl. F. Weyert, Verteilung des dem Blute zugeführten Zuckers auf einige Körpersäfte. Inaug.-Diss. Dorpat 1890. Arch. An. u. Phys. Jg. 1891, p. 187.

auch das Pilocarpin auf diese Wirkungen und konnte dieselben in der That nachweisen; auch beim Atropin waren Andeutungen davon vorhanden. Nach Asher & W. J. Gies veranlasst Arsen Absonderung einer vermehrten und konzentrierteren Lymphe, aber ohne solche Nebenwirkungen.

Löwit will nur solche Mittel als echte Lymphagoga gelten lassen, welche auch noch bei künstlicher, z. B. durch Abkühlung herbeigeführter, Leukopenie wirken. Dahin gehört kein eigentliches Gift, wohl aber Nuklein, Harnsäure etc. Bestimmungen erstens der Geschwindigkeit des Uebertritts von pharmakologischen Agentien aus dem Blute in die Lymphe und zweitens der Fortbewegung der Lymphe in den Lymphwegen wurden namentlich von S. Tschirwinsky¹⁾ angestellt. Erstere betrug für salicylsaures Natrium 2 Minuten, letztere von einem Lymphgefäss bis zur Mündung des Ductus thoracicus 3 Minuten. Zum Schluss sei noch erwähnt, dass die Lymphe ein diastatisches Ferment enthält und dass man die Umwandlung des Glykogens der Leber und der Muskeln mit dem Zufluss von Lymphe in Zusammenhang gebracht hat²⁾. Fast alle Versuche über Lymphbildung lassen sich an grossen Hunden machen; nur für einzelne sind Pferde erforderlich. Man lässt die Tiere vor der Operation 2 Tage fasten, betäubt sie dann durch Morphin und narkotisiert mittels Chloroformäther. Für einen Teil der Versuche ist auch Kurarisierung zulässig. Weitere Einzelheiten sind bei Heidenhain nachzulesen.

XX. Wirkung auf die Milchabsonderung.

Die Milchdrüsen sind echte, an Lymphgefässen ungemein reiche Drüsen, welche wie die Nieren teils in der Lymphe und im Blute präformierte Stoffe ausscheiden, teils Stoffe, welche in die Milch übergehen sollen, erst aus Muttersubstanzen³⁾ bilden (Kasein, Milchzucker). Echte Sekretionsnerven der Milchdrüsen, sowie auch Hemmungsnerven existieren ohne Zweifel. Man weiss längst, dass psychische unangenehme Eindrücke die Milchabsonderung herabsetzen; für den Schmerz hat dies M. Mironow⁴⁾ an Ziegen unzweifelhaft nachgewiesen. Die Konzentration der Milch nahm dabei erheblich zu. Wurde beiderseits der Nervus spermaticus externus durchschnitten, so sank die Absonderung der Milchdrüsen um 57%; aber auch nach Durchschneidung aller zuführenden Nerven hörte die Milchbildung und -absonderung nicht auf. Ein Centrum der Drüsenhätigkeit muss also in der Milchdrüse selbst liegen. Pilocarpin wirkte weder auf dieses Centrum, noch auf die Milchdrüse selbst. Das mächtigste Anregungsmittel der Milchdrüsenhätigkeit ist Gravidität und Laktation. Ob die auf die Gebärmutter wirkenden Gifte auch die Milchdrüse beeinflussen, ist eine leider noch nicht genügend studierte Frage. Betreffs Prüfung von Giften an der Milchdrüse interessieren uns hier folgende Punkte.

¹⁾ Phys. Cbl. Bd. 9, 1895, p. 49.

²⁾ E. Röhmman & M. Bial, Pflüg. Arch. Bd. 55, 1893, p. 469.

³⁾ Vergl. H. Thierfelder, Zur Physiologie der Milchbildung. Pflüg. Arch. Bd. 32, 1883, p. 619.

⁴⁾ Arch. des sc. biol. de St. Pétersb. T. 3, 1895, p. 353.

1. Einzelne Gifte verändern die **Menge bzw. die quantitative Zusammensetzung** der Milch. So schreibt man namentlich gewissen Pflanzen mit ätherischen Oelen (z. B. Kümmel) einen milchvermehrenden Einfluss zu. Ohne Frage werden andere Mittel die Milchmenge zu vermindern im stande sein.

2. Einzelne Gifte verändern die **qualitative Zusammensetzung** der Milch und **gehen zum Teil selbst in bedenklichen Mengen mit in dieselbe über**. Hierher gehören Jod, Brom, Arsen, Wismut, Antimon, Quecksilber, Blei, Morphin, Nikotin, Cytisin, Colchicin, Chinin, gewisse ätherische Oele. Dieser Uebergang, welcher ohne sichtbare Schädigung des Muttertieres eintreten kann, hat natürlich erhebliches toxikologisches Interesse (vergl. S. 20).

XXI. Wirkung auf das Blut.

Wer an die Untersuchung des Blutes Vergifteter herangehen will, der thut gut, wenn er zunächst als Vorarbeit einige zusammenfassende Schriften durchstudiert, so z. B. den Grundriss der klinischen Pathologie des Blutes von R. v. Limbeck (zweite Aufl. Jena 1896) und den Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes von Engel (zweite Aufl. Berlin 1901).

Es versteht sich von selbst, dass man am Blut vergifteter Tiere alle Beobachtungen und Versuche wiederholen kann, welche ich als an Blut an sich zu machen schon S. 59—63, S. 92—107, S. 157—163 und S. 176 besprochen habe. Es kommen hier aber noch einige neue Gesichtspunkte hinzu, deretwegen wir die am Blut der vergifteten Tiere möglichen Untersuchungsmethoden der Uebersichtlichkeit wegen zusammenstellen wollen. Die Untersuchung des Blutes kann spektroskopisch, physikalisch, physikalisch-chemisch, mikroskopisch, chemisch, krystallographisch und physiologisch vorgenommen werden.

1. Spektroskopische Blutuntersuchung. Man prüft,

a) ob **Zersetzungsprodukte des normalen Blutfarbstoffes** wie Methämoglobin, Hämatin, Hämochromogen, Urobilin etc. im Blute aufgetreten sind. Man vergleiche betreffs dieser Substanzen das früher Gesagte. In den Abbildungen der Spektren auf S. 94 u. 105 sind übrigens die Absorptionsstreifen im ultravioletten Spektrum¹⁾ nicht mit dargestellt. Wie weit diese sich bei Vergiftungen ändern, ist noch nicht genügend untersucht.

b) Man prüft, ob die **Selbstreduktion** des von Fibrin befreiten und mit phys. Kochsalzlösung oder mit Aqua destillata 100fach verdünnten Blutes, d. h. die Umwandlung des Arterin (Oxyhämoglobin) in Phlebin (reduziertes Hämoglobin) in verkorkten, luftfrei gefüllten Flaschen normal schnell vor sich geht. Es giebt nämlich Gifte, welche diesen Prozess beschleunigen, und solche, die ihn verlangsamten. Metarterin (Methämoglobin) geht dabei ebenfalls langsam in Phlebin (reduziertes Hämoglobin) über. Vergl. die S. 162—163 gemachten Angaben.

c) Man prüft, ob bei spektrophotometrischer Prüfung, welche am besten mit dem allerdings sehr kostspieligen quantitativen Spektralapparat nach den Angaben von K. Vierordt²⁾, Glan, G. Hüfner³⁾ und E. Lambling⁴⁾ vor-

¹⁾ Siehe darüber J. J. Soret, Compt. rend. de l'Acad. d. sc. T. 86, 1878, p. 708. — A. d'Arsonval, Arch. de physiol. norm. et pathol. vol. 22, 1890, p. 340. — A. Gamgee, Z. f. Biol. Bd. 34, 1896, p. 505. — R. Kobert, Pflüg. Arch. Bd. 82, 1900, p. 603. Vergl. auch H. Kayser, Handb. der Spektroskopie, Leipzig 1900—1902.

²⁾ Anwendung des Spektralapparates zur Photometrie der Absorptionsspektren und zur quantitativen Analyse. Tübingen 1873 und 1876.

³⁾ Quantitative Spektralanalyse und ein neues Spektrophotometer. Leipzig 1877 (mit Tafel); Journ. f. prakt. Chem. N. F. Bd. 16, 1877, p. 290. — Arch. An. u. Phys. Jg. 1900, p. 39.

⁴⁾ Arch. de Phys. norm. et path. [4. série] T. 2, p. 1 u. 384.

genommen wird, sich die **relative Menge des Blutfarbstoffes** vermehrt oder vermindert hat. Falls man das Gesamtblut durch Ausspülen des Gefäßsystems mit einer Zucker-Kochsalzlösung aus dem ganzen Tier sorgfältig auswäscht, kann man auf diese Weise auch eine Bestimmung der absoluten Menge des Blutfarbstoffs ausführen. Wir werden sehen, dass zur Unterstützung dieser Methode noch andere optische herangezogen werden können.

d) Man prüft, ob **fremde Farbstoffe**, die nicht als Zersetzungsprodukte des Blutfarbstoffs aufgefasst werden können, im Blute aufgetreten sind. Hierher gehört die Verbindung des Hämoglobins mit Kohlenoxyd (Spektrum siehe S. 98 u. 105), die mit Blausäure (als Cyanmethämoglobin auf der Spektraltafel S. 94 bezeichnet), hierher Pikrinsäure (resp. deren Salze), Anilinfarbstoffe etc.

e) Man prüft, ob das **Plasma (Serum)** des Blutes farblos bzw. nur leicht gelblich ist, oder ob es aufgelöstes Hämoglobin, Methämoglobin, Hämatin, Gallenfarbstoffe enthält, ob es milchig getrübt ist etc.

2. Andere physikalische Blutuntersuchungsmethoden mit Ausnahme der gasometrischen.

a) Zum Zweck der **Bestimmung der relativen oder auch der absoluten Menge des Blutfarbstoffes** sind zahlreiche Methoden erfunden, welche meist einfacher auszuführen sind als die vorhin besprochene spektrophotometrische. Hierher gehört die 1865 erfundene kolorimetrische Methode von F. Hoppe-Seyler¹⁾, modifiziert von Worm-Müller²⁾, die das Kolorimeter von Duboscq³⁾ benutzende von Jolyet & Laffont⁴⁾, modifiziert von E. Lambling⁵⁾, die das Globulimeter benutzende von Mantegazza, die von Bizzozero⁶⁾, welche das von diesem Autor erfundene Chromocytometer benutzt, die von H. Welcker, verbessert von Heidenhain, Gscheidlen, Preyer, Steinberg und Nawrocki⁷⁾, die von Zangemeister⁸⁾, die von Hayem⁹⁾, die mittels des Hämochromometers von Quincke¹⁰⁾, die mittels des Hämochromometers von L. Malassez¹¹⁾, die mittels des S. 60 abgebildeten Hämatoskops von Hénoque¹²⁾, später von ihm selbst in eine rein spektroskopische umgewandelt¹³⁾, die S. 60 ebenfalls schon genannte mit dem Hämoglobinometer von Gowers¹⁴⁾, neu empfohlen von Sahli, R. Stierlin¹⁵⁾ und Schüle, die mittels des Hämochromoskops von G. E. Rindfleisch, die mittels des Hämatographs von G. Gärtner¹⁶⁾ und

¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. Bd. 16, 1892, Heft 6 (Verbesserung von Hoppe-Seyler selbst).

²⁾ Arch. for Med. og Naturvidenskap 1876. Ref. in V. H. Jbt. 1879, Bd. 1, p. 125.

³⁾ Siehe bei Krüss, Kolorimetrie und quantitative Spektralanalyse (Hamburg 1891), p. 7.

⁴⁾ Variations de la capacité respiratoire du sang, avant et après son passage au travers des divers organs. Gaz. méd. de Paris 1877, p. 238; Compt. rend. de la soc. de biologie 1877.

⁵⁾ Des procédés de dosage de l'hémoglobine. Thèse de Nancy 1882, 173 pp.

⁶⁾ Atti d. R. Acad. d. scienze di Torino 1879.

⁷⁾ Die Citate für diese Autoren siehe bei Gruenhagen, Lehrb. d. Physiol., VII. Aufl., Bd. 1, p. 11—12.

⁸⁾ M. m. W. 1897, Nr. 14; Ztschr. f. Biol. Bd. 33, 1896, p. 72.

⁹⁾ Arch. de physiol. norm. et path. 1877, p. 946—970.

¹⁰⁾ B. kl. W. 1878, Nr. 32.

¹¹⁾ Sur les divers méthodes de dosage de l'hémoglobine et sur un nouveau colorimètre. Arch. de phys. norm. et path. 1877, p. 1 und 634. Vergl. Malys Jbt. Bd. 7, 1877, p. 103 und Bd. 10, 1880, p. 155.

¹²⁾ Compt. rend. de l'Acad. d. sc. T. 103, 1886, p. 12; Ztschr. f. Instrumentenkunde 1887, Heft 6.

¹³⁾ L'hématoscopie nouvelle d'analyse du sang, basée sur l'emploi du spectroscope. Compt. rend. de l'Acad. d. sc. T. 103, 1886, p. 817 (Ref. in Malys Jbt. Bd. 16, 1886, p. 116) und T. 106, 1888, p. 146.

¹⁴⁾ Lancet 1877, vol. 2, p. 797. Vergl. Schüle, D. m. W. 1902, Nr. 32, Verbeil. p. 252.

¹⁵⁾ Blutkörperchenzählungen und Hämoglobinbestimmungen bei Kindern. Inaug.-Diss. Zürich 1889. Deutsches Arch. f. kl. Med. Bd. 45, 1889, p. 75.

¹⁶⁾ Wiener Monatshefte für Chemie Jg. 1901, p. 745; Verh. d. Hamburger Naturf.-Vers. Bd. 2 (Leipzig 1902), p. 30.

endlich die gewöhnlichste, S. 59 an der Hand einer Abbildung bereits besprochene mittels des Hämometers von E. v. Fleischl¹⁾, welche auf ihre Brauchbarkeit für Versuche an Menschen von E. Tietze²⁾ und von Konr. Tomberg³⁾, sowie speziell für Tierversuche von J. Raum⁴⁾ und von Reinh. Leepin⁵⁾ untersucht und von Emm. Veillon unter Miescher endgültig praktisch und genau umgestaltet wurde. Betreffs aller Einzelheiten muss ich durchaus auf diese Arbeiten verweisen, wo auch alle übrigen Methoden kurz besprochen sind. Endlich gehört hierher auch noch das Verfahren von Blix & Hedin⁶⁾, wonach die beim Centrifugieren des mit Müllerscher Flüssigkeit verdünnten und defibrinirten Blutes sich absetzende Schicht von Blutkörperchen ihrer Dicke nach gemessen wird mit Hilfe eines als Hämatokrit bezeichneten Apparates. In Frankreich und Amerika benutzt man statt dessen den Dalandschen Hämatokrit⁷⁾, in Deutschland und Oesterreich häufig auch den Gärtnerschen⁸⁾. Ueber die spontane Blutsedimentierung als Untersuchungsmethode sei auf E. Biernacki⁹⁾ verwiesen.

b) Zum Zweck der **Bestimmung der Gewichtsmenge der Blutplättchen** und zur Untersuchung derselben unter dem Mikroskope verfährt man nach Sim. Druebin¹⁰⁾.

c) Zum Zweck der **Bestimmung des spezifischen Gewichtes** des Blutes kann man lebenden Menschen und Tieren natürlich nur kleine Mengen von Blut entziehen, namentlich wenn die Bestimmung öfter ausgeführt werden muss. Von hierher gehörigen Methoden nenne ich die von Schmaltz¹¹⁾ mit Hilfe des Kapillarpyknometers, welche von E. Peiper¹²⁾ nachgeprüft und als brauchbar befunden worden ist. Bis dahin hatte man immer in der Weise verfahren, dass man Blutstropfen in Flüssigkeiten von verschiedenem spez. Gewicht brachte und feststellte, in welcher derselben die Tropfen gerade schwebend erhalten werden. Fano benutzte dazu Gummilösungen, Lloyd Jones Mischungen von Wasser und Glycerin. Von L. Devoto¹³⁾ liegen zahlreiche derartige Bestimmungen an Kranken vor. A. Hammerschlag¹⁴⁾ benutzt Gemische aus Chloroform und Benzol, M. Copeman¹⁵⁾ ein solches aus Glycerin, Boroglyzerid, Magnesiumsulfat und Sublimat. Siegl¹⁶⁾ hat z. Th. in Uebereinstimmung mit den vorgenannten Autoren gefunden, dass die Blutdichte in konstanter Abhängigkeit von dem Hämoglobingehalte des Blutes steht und relativ unabhängig ist von der Zahl der zelligen Elemente. Für Vergiftungsfälle ist dies natürlich ausserordentlich wichtig.

d) Um festzustellen, ob im Blute **intravasculäre Gerinnungen** aufgetreten sind, was z. B. bei agglutinierenden Giften (vergl. S. 161) leicht vorkommen kann, genügt es meist nicht, einen selbst sehr grossen Teil des Blutes aus der Ader zu

¹⁾ Wiener med. Jb. 1885, p. 425. — Vergl. ausser den schon S. 60 citierten Schriften auch die Arbeit über die Fehlerquellen dieses Apparates von K. H. Mayer, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 57, 1897. — Emm. Veillon, Arch. exp. P. Bd. 39, 1897, p. 385.

²⁾ Ueber den Hämoglobingehalt des Blutes unter verschiedenen Einflüssen. Inaug.-Diss. Erlangen 1890.

³⁾ Zur Kritik des Fleischschen Hämometers. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

⁴⁾ Arch. exp. P. Bd. 28, 1891, p. 61.

⁵⁾ Quantitative Hämoglobinbestimmungen nach Fleischl an Tieren unter der Einwirkung pharmakologischer Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1891, 116 pp.

⁶⁾ Skandinavisches Archiv für Physiologie Jg. 2, 1890, p. 134; Upsala Läkare förenings förhandlingar 24, p. 440; Nordiskt medicinskt Archiv Bd. 22, 1890, Ref. in Malys Jbt. 1889, p. 121 und 1890, p. 113. — R. v. Jaksch; Prager m. W. 1891, Nr. 17.

⁷⁾ Judson Daland, University medical Magazine 1891, nov. — H. Mallet, Gaz. hebd. de méd. et de chir. 1901, Nr. 5.

⁸⁾ Siehe ausführliche Beschreibung in Apotheker-Ztg. 1893, Nr. 76, p. 472.

⁹⁾ D. m. W. 1897, p. 769.

¹⁰⁾ Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen bei den Säugetieren und die wirklichen Blutplättchen des Frosches. Diss. Dorpat 1893 (mit weiterer Lit.).

¹¹⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 47, 1889, Heft 1—2; Schm. Jb. Bd. 229, 1891, p. 279.

¹²⁾ Kl. Cbl. 1891, Nr. 12, p. 217.

¹³⁾ Ztschr. f. Heilkunde Bd. 11, 1890, p. 175.

¹⁴⁾ Inn. Cbl. 1891, Nr. 44, p. 825. D. m. W. 1893, Nr. 6.

¹⁵⁾ British med. Journal 24. Jan. 1891.

¹⁶⁾ W. kl. W. 1891, Nr. 33.

entnehmen und sofort auf Gerinnsel zu untersuchen. Die Gerinnsel sitzen nämlich stets eingekeilt in kleinen Arterien, aus denen sie selbst beim Auswaschen des Gefäßsystems sich nicht entfernen lassen. Dies ist nach O. Silbermann¹⁾ der Fall bei Vergiftung mit methämoglobinbildenden Giften wie chloresaures Kali, Pyrogallol, ja selbst bei solchen, welche nur die Blutkörperchen lösen und dadurch — entsprechend den Anschauungen von Al. Schmidt — Fibrinferment freimachen, wie Glycerin. Silbermann hat empfohlen, in solchen Fällen stark färbende Anilinfarbstofflösungen, besonders das ganz unschädliche und an den Geweben sehr fest haftende Phloxinrot, dem noch lebenden Tier ins Blut zu bringen, wodurch bei Abwesenheit von Gerinnseln alle Organe gleichmässig sich färben, während bei Anwesenheit von Gerinnseln in kleinen Arterien eine diskontinuierliche fleckige Färbung der Organe eintritt. Die Gerinnungen erwiesen sich am umfangreichsten im Pulmonalgebiete, am konstantesten im Fundus des Magens, seltener im Darm, ziemlich häufig im rechten Herzen und am wenigsten ausgesprochen in der Leber. Falkenberg²⁾ hat (unter F. Marchand) gegen diese Versuchsart gewisse Bedenken erhoben, welche namentlich für chloresaures Kali Berücksichtigung verdienen.

e) Um festzustellen, ob die **extravasculäre Gerinnbarkeit** des Blutes — auch selbst für den Fall, dass noch keine Gefäßverlegungen vorhanden sind — zugenommen, oder ob sie abgenommen hat, lässt man natives Blut in Portionen von annähernd je 10 ccm direkt aus der Arterie in eine Anzahl von gleichgestalteten Reagiergläsern fließen (vergl. S. 158) und beobachtet die Zeitdauer bis zum völligen Erstarren des Glasinhaltes. Man weiss, dass im warmen Zimmer das Blut normaler Tiere unter solchen Umständen nach etwa 10 Minuten geronnen ist. Weicht die Gerinnungszeit des vergifteten Blutes erheblich davon ab und zwar bei mehreren Versuchen, so ist man zu dem Schlusse berechtigt, dass die Gerinnungstendenz des Blutes gesteigert resp. vermindert ist. Zu den gerinnungshemmenden Substanzen gehört vor allem das von Haycraft entdeckte und von Jacoby rein dargestellte Hirudin der Blutegelköpfe. Betreffs einiger die Fibringerinnung betreffenden Einzelheiten sei auf eine frühere Zusammenstellung von mir³⁾ sowie auf C. A. Pekelharing⁴⁾, R. v. Wistinghausen⁵⁾, R. v. zur Mühlen⁶⁾, Freund⁷⁾ und E. v. Vietinghoff-Scheel⁸⁾ verwiesen. Quantitative Fibrinbestimmungen sind nach A. Kossler & Th. Pfeiffer⁹⁾ zu machen. Betreffs der Erhöhung der Fibrinmenge durch Leukocytose finden sich Angaben bei Alb. Matthews¹⁰⁾.

f) Betreffs Messung der **Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen**, die durch viele Gifte erniedrigt wird, sei auf S. 161 und auf Edm. Buffa¹¹⁾ verwiesen.

3. Mikroskopische Blutuntersuchung. Dieselbe hat an der Hand der von R. Thoma¹²⁾ ausgearbeiteten, S. 62 bereits besprochenen Methode festzustellen

a) ob die **Menge der roten und der weissen Blutkörperchen** pro Kubikmillimeter Blut sich verändert hat, wobei vier Möglichkeiten vorkommen können: aa) Die Menge beider ist dieselbe geblieben wie vor dem Versuche. bb) Die Zahl beider Arten von Blutkörperchen hat zu- oder abgenommen. cc) Die Zahl der weissen¹³⁾ hat sich in anderem Verhältnis geändert als die der roten.

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 117, 1889, p. 288; D. m. W. 1891, Nr. 29, p. 899 (unter Filehne).

²⁾ Virch. Arch. Bd. 123, 1891, p. 567.

³⁾ Schm. Jb. Bd. 210, 1886, p. 217. Vergl. auch Bd. 270, 1901, p. 143.

⁴⁾ Untersuchungen über das Fibrinferment. Amsterdam 1892.

⁵⁾ Ueber einige die Faserstoffgerinnung befördernde Substanzen. Diss. Dorpat 1894.

⁶⁾ Ueber die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes. Diss. Dorpat 1894.

⁷⁾ Klin. Cbl. 1894, p. 373 (zitronensaures Natron hindert die Gerinnung).

⁸⁾ Arch. int. Pharm. 8, 1901, p. 225 u. 10, 1902, p. 145.

⁹⁾ Inn. Cbl. 1896, p. 1 u. 1897, Nr. 26—29; Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 33, 1897.

¹⁰⁾ Journ. of the Boston Soc. of Med. Science, June 1899.

¹¹⁾ Arch. int. Pharm. 8, 1901, p. 199.

¹²⁾ Virch. Arch. Bd. 84, 1881, p. 131. Vergl. W. Reinecke; Fortschritte der Medicin 1889, p. 408. — E. Reinert, Die Zählung der Blutkörperchen etc. Preisschrift. Tübingen 1902.

¹³⁾ Vergl. darüber G. Schulz, D. Arch. f. Kl. M. Bd. 51, Heft 2. — Holtzmann, Arch. d. sc. biol. de St. Petersburg 2, 1893, p. 633.

(Ueber die verschiedenen Arten der weissen siehe S. 61.) Alle diese drei Möglichkeiten kommen bei Vergiftungen vor. Derartige Zählversuche liegen z. B. vor von E. Hirt, Hugo Meyer¹⁾, R. Kobert²⁾, S. D. Markuson³⁾, J. Pohl⁴⁾ (unter Hofmeister) und von Wl. Ramm⁵⁾. Früher achtete man nur auf Zu- oder Abnahme der weissen Blutkörperchen, beachtete aber nicht, welche Formen derselben bei der Zunahme auftreten. Jetzt muss man auch dies angeben. Siehe derartige Angaben z. B. bei meinem Schüler H. G. Haupt⁶⁾. — Zum Zwecke der Zählung der roten Blutkörperchen nach der Thomaschen Methode empfiehlt Gürber ein Gemisch aus 1 Teil gesättigter Kaliumbichromatlösung und 6 Teile phys. Kochsalzlösung zur Verdünnung. Eine von Danilewski angegebene Modifikation der Thomaschen Zählmethode besteht darin, dass man die zu zählenden Blutkörperchen photographiert. Man bedenke jedoch, dass die aus beiden Arten der Zählungen sich ergebende Vermehrung oder Verminderung uns keineswegs ohne weiteres berechtigt, auf wirkliche absolute Vermehrung oder Verminderung zu schliessen, sondern dass lediglich Verbreiterung oder Verschmälerung des Strombettes schon genügt, um erhebliche Differenzen der Zählresultate zu bedingen. In dieser Beziehung sind lehrreich die Versuche von Nik. Heyl⁷⁾, Al. Andreesen⁸⁾, sowie von Ant. Lieven⁹⁾ und M. Michelsohn¹⁰⁾. Die von Andreesen konstatierte Thatsache, dass alle Substanzen, welche anhaltende Gefässerschaffung bedingen, auch temporär die Zahl der roten Blutkörperchen in grösseren Gefässen deshalb bedeutend herabsetzen, weil die Körperchen sich in den Kapillaren anstauen, benutzte Lieven zur Beurteilung des Blutdruckes bei Vergiftungen, besonders auch in prognostischer Beziehung, insofern eine sich hebende Blutkörperchenzahl einer Besserung des Zustandes entspricht. Bei Morphinvergiftung hob sich in der That durch Atropin und Digitalis die gesunkene Blutkörperchenanzahl entsprechend dem steigenden Blutdruck. Einen analogen Einfluss auf die weissen Blutkörperchen hat Michelsohn dargethan, indem er nachwies, dass z. B. Chloralhydrat und Kohlenoxyd die Leukocytenzahl zeitweise herabsetzt und Kampher sie zeitweise vermehrt. Untersuchungen über die Einwirkung von Zirkulationsstörungen auf die Leukocyten liegen auch von P. L. Omeliansky¹¹⁾ vor. Dass Atropin und Pilokarpin auf Leukocyten antidotarisch wirken, zeigte Morel¹²⁾. Für den Begriff des Verschwindens der Leukocyten hat Löwit die Worte Leukolyse und Leukopenie eingeführt. Bei ersterer verschwinden sie durch Auflösung, bei letzterer ohne Auflösung. Ueber die lymphagoge Leukopenie sei auf S. 272 verwiesen. Dass unter der Einwirkung von Mitteln, welche die Drüsensekretion erheblich anregen, wie Muskarin und Arekolin, das Blut an flüssigen Bestandteilen ärmer und daher an Körperchen verhältnismässig reicher wird, hat in meinem Institute Herr L. Michelson nachgewiesen. Dass Krampfgifte, wie z. B. Strychnin, ebenso wirken, haben Formánek & Hashovec¹³⁾ bewiesen. Sie konnten bei Hunden durch Strychnin die Zahl der roten Blutkörperchen auf 11 Millionen im Kubikmillimeter (von 5 Millionen) hinauftreiben.

b) Es ist festzustellen, ob die Form der roten und der weissen Blut-

¹⁾ Ueber den Einfluss einiger flüchtigen Stoffe auf die Zahl der farblosen Zellen im Kreislauf. Diss. Bonn 1874. (Unter Binz.)

²⁾ Beiträge zur Terpentinselwirkung. Inaug.-Diss. Halle 1877.

³⁾ Das Pfefferminzöl. Inaug.-Diss. Halle 1877.

⁴⁾ Arch. exp. P. Bd. 25, 1889, p. 51.

⁵⁾ Hist. Studien aus dem pharm. Inst. zu Dorpat, Bd. 2, 1890, p. 1.

⁶⁾ Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung. Diss. Rostock 1902. Vergl. auch Schm. Jb. Bd. 270, p. 141.

⁷⁾ Zählungsresultate, betreffend die farblosen und die roten Blutkörperchen. Diss. Dorpat 1882.

⁸⁾ Ueber die Ursache der Schwankungen im Verhältnis der roten Blutkörperchen zum Plasma. Diss. Dorpat 1883.

⁹⁾ Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf Blutkreislauf und Blutverteilung. Wesel 1889. Würzburger Inaug.-Diss. (Unter Kunkel.)

¹⁰⁾ Ein Beitrag zur Lehre von den weissen Blutkörperchen. Diss. Würzburg 1889. (Unter Kunkel.)

¹¹⁾ Arch. d. sc. biol. de St. Petersb. T. 3, 1894, p. 131. Vergl. auch B. Séma-
kine; ebenda T. 4, 1895, p. 115.

¹²⁾ W. m. Presse 1902, Nr. 27, p. 1289.

¹³⁾ Klin. Zeit- und Streitfragen Bd. 9, 1895, Heft 3, p. 96.

körperchen sich geändert hat, oder ob etwa gar andere morphotische Elemente im Blute aufgetreten sind. Derartige Versuche liegen für Kaltblüter und Warmblüter z. B. von P. Ehrlich, Dogiel und von R. Heinz¹⁾ vor. So wirken z. B. Ammoniaksalze, Diamin, Hydroxylamin, die Amine und Amidine der Fettreihe auf die Form und auf die Färbbarkeit der roten Blutkörperchen verändernd ein. — Hierher gehört auch die Entscheidung darüber, ob die Leukocyten die Fähigkeit verloren haben, sich auf dem geheizten Objektisch (vergl. S. 157) zu bewegen und eventuell auszuwandern. R. Thoma sowie Buchner²⁾ fassen die Emigration in vielen Fällen rein chemisch auf: die Leukocyten werden durch gewisse Stoffe angezogen. Ohne Zweifel ist an dieser Anschauung viel Richtiges.

4. Chemische Blutuntersuchung. Dieselbe hat festzustellen

a) ob die **Blutgase** des über Quecksilber aufgefangenen Blutes in qualitativer und quantitativer Hinsicht normal sind. In quantitativer Hinsicht kann es sich um Vermehrung oder Verminderung der Kohlensäure sowie um Abnahme oder Zunahme des Sauerstoffes handeln. Abnahme des Kohlensäuregehaltes des Arterien- und Venenblutes wurde von Hans Meyer³⁾ und seinen Schülern für die Vergiftung mit Phosphor, Eisen, Jod, jodsaures Natron, Quecksilber, salicylsaures Natron, salpetrigsaures Natron, Toluyldiamin und oxalsaures Natron sowie von mir⁴⁾ für die letzten Stadien der Manganvergiftung nachgewiesen. Mit dieser Abnahme der Kohlensäure geht meist Zunahme der Milchsäure im Blute Hand in Hand. Bei einigen dieser Vergiftungen war auch der Sauerstoffgehalt des Arterienblutes erheblich herabgesetzt. Die Bestimmung des Sauerstoffes geschieht am besten nicht nur gasometrisch, sondern auch durch Titration. Man beachte betreffs vieler Einzelheiten die Angaben von R. v. Limbeck⁵⁾ und die von A. Freudberg⁶⁾. In qualitativer Hinsicht hat man auf Uebergang gasförmiger Gifte in das Blut zu achten. Wir wissen, dass z. B. alle flüchtigen Anästhetica ins Blut übergehen. Vom Chloroform wissen wir, dass es namentlich in den Blutkörperchen enthalten ist. Auch das Kohlenoxyd findet sich meist nur in letzteren.

b) Man hat festzustellen, ob die **Alkaleszenz des Blutes** der des normalen Blutes gleich ist. Die ersten derartigen Versuche, welche allerdings nur physiologischen Zwecken dienten, stammen von Landois. Durch Hans Meyer ist dann dargethan worden, dass selbst an sich neutrale Gifte das Blut in seiner Alkaleszenz herabsetzen können, indem sie, wie schon erwähnt wurde, zum Auftreten von Milchsäure in demselben Anlass geben. Dass fieberhafte Prozesse sowie gewisse Formen des Diabetes mellitus die Blutalkaleszenz herabsetzen, haben Geppert⁷⁾, Minkowski⁸⁾ und v. Jaksch⁹⁾ gezeigt. Zum Zweck pharmakologischer Untersuchungen halte man sich an die Angaben von Fr. Kraus¹⁰⁾. Er zeigte unter anderem, dass die blutkörperchenlösenden Gifte, wie Arsenwasserstoff, Pyrogallol, Aether, Glycerin, cholalsaures Natron, die Blutalkaleszenz herabsetzen, da aus dem Lecithin der gelösten Blutkörperchen Glycerinphosphorsäure sich bildet. Weitere wichtige Arbeiten über die Alkaleszenz des Blutes stammen von A. Löwy¹¹⁾, Zuntz & C. Lehmann¹²⁾, Löwy & Richter¹³⁾, R. v. Limbeck¹⁴⁾, N. Berend¹⁵⁾, J. Hladik¹⁶⁾, Barmin¹⁷⁾, A. Lumière, L. Lumière & Barbier¹⁸⁾, Branden-

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 122, 1890, p. 112.

²⁾ Berl. kl. W. 1890, Nr. 47. Vergl. Baumgarten, B. kl. W. 1900, Nr. 39—40.

³⁾ Arch. ex. P. Bd. 13, 1881, p. 70; Bd. 14, 1881, p. 313; Bd. 17, 1883, p. 304.

⁴⁾ Ebenda Bd. 16, 1883, p. 388.

⁵⁾ Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 57. (Unter Fr. Hofmeister).

⁶⁾ Virch. Arch. Bd. 125, 1891, p. 566.

⁷⁾ Zschr. f. klin. Med. Bd. 2, p. 355.

⁸⁾ Arch. exp. P. Bd. 19, 1885, p. 209. Ferner: Mitteilungen aus der med. Klinik zu Königsberg, hsgbn. von Naunyn, 1888, p. 174.

⁹⁾ Zschr. f. klin. Med. Bd. 13, Heft 3.

¹⁰⁾ Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 186. (Unter Fr. Hofmeister).

¹¹⁾ Inn. Cbl. 1892, Nr. 34, p. 713. Arch. An. u. Phys. Jg. 1893, p. 555.

¹²⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1893, p. 556.

¹³⁾ D. m. W. 1895, Nr. 33.

¹⁴⁾ W. m. Blätter 1895, Nr. 19, p. 295.

¹⁵⁾ Zschr. f. Heilkunde Bd. 17, 1896.

¹⁶⁾ Zschr. f. kl. M. Bd. 39, 1900, p. 194.

¹⁷⁾ Ebenda Bd. 39, 1900, p. 365. ¹⁸⁾ Compt. rend. T. 133, 1901, p. 692.

burg¹⁾ und anderen. Die von diesen Autoren angewandten Methoden differieren unter einander wesentlich und demgemäss auch die Ergebnisse. Dies erklärt sich daher, dass je nachdem man die Blutkörperchen intakt lässt oder auflöst oder gar verascht, die Alkaleszenz eine ganz andere wird. Auch im intakten Blute muss man mindestens zwei hier in Betracht kommende Arten von Alkali unterscheiden, nämlich an CO₂ gebundenes und an Eiweiss gebundenes. Bei der Diffusion geht die erste Art ins Dialysat; Aussalzen mit Ammonsulfat bringt fast nur die zweite zum Ausfallen. Unter **Alkalispannung des Blutes** versteht man nach Brandenburg den Prozentgehalt einer alkalischen physiologischen Kochsalzlösung, mit welcher in dialytischer Berührung ein Blut weder reicher noch ärmer an Alkali wird. Diese Alkalispannung hängt natürlich nur von dem diffusibeln Alkali des Blutes, d. h. von dem an CO₂ gebundenen, und nicht von dem an Eiweiss gebundenen ab. Brandenburg fand von der Gesamtalkaleszenz des Blutes vier Fünftel an Eiweiss gebunden und ein Fünftel an CO₂. Demgemäss betrug auch die Alkalispannung nur den fünften Teil dessen, was man nach der Gesamtalkaleszenz des Blutes hätte erwarten sollen. Wie weit diese Faktoren unter der Einwirkung von Giften sich verschieben, ist noch ungenügend untersucht. Dass bakterielle Infektionen die Alkaleszenz des Blutes zeitweise herabsetzen, zeigte G. v. Rögler²⁾. Das Gleiche gilt vom Fieber. Ueber die Alkaleszenz des Blutes sei auf Friedenthal³⁾ verwiesen. Ueber die normalen Verhältnisse der Blutalkaleszenz verschiedener Tierarten finden sich Angaben bei R. Drouin⁴⁾. Beim Menschen ist im Kindesalter die Blutalkaleszenz nach Berend⁵⁾ wenigstens gleich nach der Geburt sehr hoch; Drouin fand umgekehrt die Alkaleszenz des Kinderblutes geringer als die der Erwachsenen.

c) Man prüft die **quantitativen Verhältnisse von Plasma, Fibrin, Blutkörperchen, Hämoglobin, Trockenrückstand und Aschenbestandteilen des Blutes zu einander**. Man kann zum Teil dabei nach Fr. Mobitz⁶⁾ verfahren. Ebenso ist festzustellen, ob das Gift im Blute enthalten ist.

5. Physiologische Blutuntersuchung. Die einfachste Form einer derartigen Prüfung ist der Williamssche Froschherzversuch und die Transfusion. Wirkt das Blut des Versuchstieres auf das am Williamschen Apparate schlagende Froschherz, sowie auf ein Tier derselben Art und desselben Alters giftig, so sind entweder noch sehr reichliche Mengen des Giftes im Blute enthalten, oder es sind durch die Vergiftung im Blute des ersten Tieres so schwere Veränderungen gesetzt worden, dass auch noch beim zweiten Tiere grobe Störungen, z. B. durch Hämolyse, Agglutination, Fibringerinnung etc., eintreten. Gerade dieser Fall ist toxikologisch von grossem Interesse und noch viel zu wenig untersucht. Sollte aber auch das zweite Tier scheinbar normal bleiben, so empfiehlt es sich doch, nach den Regeln der modernen Serumforschung zu prüfen, ob das Serum des Blutes beider Tiere nicht etwa z. B. an baktericider Kraft wesentlich eingebüsst hat. Ebenso sind die roten Blutkörperchen beider Tiere auf ihr Verhalten gegenüber verschiedenen Sorten von Serum zu prüfen.

6. Blutverteilung im Tierkörper. Gscheidlen⁷⁾ hat seiner Zeit festgestellt, wie viel Prozent des Gesamtblutes sich bei Kaninchen normalerweise z. B. in den Bauchorganen finden, und hat damit die

¹⁾ D. m. W. 1902, Nr. 5, p. 78.

²⁾ Bakt. Cbl. Bd. 30, Nr. 25.

³⁾ Zschr. f. allgem. Physiol. Bd. 1, 1901.

⁴⁾ Hémocalcalimétrie, hémacidimétrie; étude des variations de la réaction du sang etc. Thèse de Paris 1892.

⁵⁾ W. kl. Rundschau 1896, Nr. 7, p. 117.

⁶⁾ Exp. Studien über die quant. Veränderungen im Blute bei septischem Fieber. Diss. Dorpat 1883, mit 14 Kurventafeln.

⁷⁾ Unters. aus dem physiol. Laborat zu Würzburg Bd. 2, 1869, p. 158.

bei Vergiftungen sich in diesen Organen findende Blutmenge verglichen. Kohlensäurevergiftung z. B. trieb diese Menge in die Höhe, während Physostigmin sie erniedrigte. Derartige Versuche an Hund, Katze, Kaninchen wären für jedes einzelne Organ recht wünschenswert.

XXII. Wirkung auf die Temperatur.

Wir haben schon S. 210—212 diejenigen Temperaturversuche besprochen, welche am unverletzten und ungefesselten Tiere zu machen sind. Hier haben wir nur noch solche Versuche zu besprechen, welche operative Eingriffe zum Zweck der Ausschaltung oder Reizung der Temperaturcentra erfordern.

Nachdem Tscheschichin 1866 die Existenz eines Wärmecentrums oberhalb der Varolsbrücke, Horatio Wood 1880 im Grosshirn, Rochet 1884 im Vorderhirn vermutet hatten, glaubte J. Ott 1884 seine Lage in der Umgebung der Corpora striata und am vorderen inneren Rande des Thalamus opticus bei Kaninchen nachgewiesen zu haben und fand unabhängig von den gleichzeitig über denselben Gegenstand arbeitenden deutschen Autoren Sachs & Aronsohn¹⁾, dass es eine Art der Temperatursteigerung auch bei nicht septischen Tieren giebt, welche nicht durch verringerte Wärmeabgabe, sondern durch vermehrte Wärmeproduktion zu stande kommt. Solche Temperatursteigerung lässt sich nach den genannten drei Autoren durch Verletzung des genannten Centrums herbeiführen. Später (1889) hat aber Ott noch 5 andere Centra gefunden, deren Verletzung zu Temperatursteigerung führt, und Mosso wieder noch andere (am Hund). Genug, es giebt vom Gehirn ausgehende nervöse Einflüsse, welche bedeutende Temperatursteigerung machen, und zwar kann man durch ziemlich grobe chirurgische Eingriffe solche Steigerung hervorrufen. Alle Einzelheiten der Versuchstechnik und der auf diesem Gebiete erlangten bisherigen Ergebnisse auch in Bezug auf Anwendung pharmakologischer Agentien an solchen operierten Tieren sehe man ein bei U. Mosso²⁾, R. Gottlieb³⁾ und P. Richter⁴⁾, deren Ergebnisse sich aber zum Teil widersprechen. Das Wesen des Fiebers besteht nach Ed. Aronsohn⁵⁾ „in einer krankhaft gesteigerten Reizung der Wärmecentra, wodurch der motorisch-trophische Apparat der Körpermuskeln und der Gefässmuskeln zu erhöhter Wärmeproduktion gesteigertem Stoffverbrauch und Veränderung in der Wärmeabgabe angeregt wird“. Diese Reizung der Centra kann aber ausser durch das Fieber auch mechanisch bezw. traumatisch, elektrisch und pharmakologisch bezw. chemisch vor sich gehen. Die fiebermachenden Mikroben produzieren Toxine, welche die Centra auf rein pharmakologische Art reizen, d. h. gerade so wie Strychnin die Rückenmarkscentra. Unverrichtet (siehe unten) bezeichnet daher das Fieber im Sinne der Experimentatoren geradezu als einen „Krampf des Wärmeregulationszentrums“. Eine andere Ansicht haben Vulpian, Bernheim & Delavoux⁶⁾, wonach die ganze graue Substanz der Medulla oblongata und spinalis auf die Thermogenese wirkt und zwar teils durch die Nerven, welche der Gewebsernährung vorstehen, und teils durch Vasodilatoren. Fieber ist diesen Autoren nichts anderes als „Steigerung der thermogenetischen Aktion der grauen Substanz“, welche natürlich auch durch traumatische künstliche Einflüsse hervorgerufen werden kann.

¹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 37, 1885, p. 232. Verhdl. d. Vereine f. inn. Med. vom 1. Dez. 1884.

²⁾ Die Lehre vom Fieber in Bezug auf cerebrale Wärmecentren. Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 316.

³⁾ Ueber die Wirkungsweise temperaturherabsetzender Mittel. Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 419.

⁴⁾ Ueber Antipyrese und Pyrese, nervöse und künstliche Hyperthermie. Virchows Arch. Bd. 123, 1891, p. 118.

⁵⁾ Das Wesen des Fiebers. D. m. W. 1902, Nr. 5, p. 76.

⁶⁾ Gazz. degli Ospit. 1891, Nr. 4.

Die ersten Versuche an Tieren, welche durch Verletzungen des Centralnervensystems in künstliches Fieber versetzt waren, stammen von Girard¹⁾, weitere von Mosso und Gottlieb. Man hat zu untersuchen, ob die an sich die Temperatur steigernden Mittel, wie β -Naphthylamin und Kokain, dies auch noch thun, wenn die Fiebercentra vorher durch Exstirpation ausgeschaltet sind. Weiter hat man zu untersuchen, ob die an sich die Temperatur septisch fiebernder Tiere erniedrigenden Substanzen dies auch noch an Tieren mit mechanisch-traumatisch durch den sogen. Fieberstich gereizten Centren thun. Im Kalorimeter ist dann an gesunden und an fiebernden Tieren festzustellen, ob die Erniedrigung durch Vermehrung der Wärmeabgabe oder Verminderung der Wärmebildung stattfindet. So wies z. B. Gottlieb nach, dass Antipyrin die Temperatur durch Lähmung der Fiebercentra herabsetzt. Chinin wirkt nach C. Binz²⁾ dadurch, dass es nicht nur auf die fieberverursachenden Plasmodien, sondern auch auf die wärmeproduzierenden Zellen hemmend einwirkt. Darum wirkt es beim Kalorimeterversuch nicht nur auf den Menschen im Malariaanfall, sondern auch auf das septisch fiebernde Tier, auf das Tier mit Fieberstich und endlich auch auf das gesunde Tier (Gottlieb) stoffwechselbeschränkend. Riegel³⁾ zeigte, dass Kurare alle Fieberarten bei intravenöser Injektion aufhebt. Dies erklärt sich durch die Muskellähmung und widerspricht der Ansicht von Ito⁴⁾, welcher die Wärmebildung in das Pankreas und in die Dünndarmdrüsen verlegt.

Einen Apparat, welcher selbständig die Temperatur eines vergifteten oder nichtvergifteten, operierten oder intakten Kaninchens graphisch stundenlang aufzuschreiben im stande ist, hat Verdin in Paris verfertigt. Nach Aussage von Prof. Bogoslawski in Moskau, bei dem ich den Apparat sah, funktioniert derselbe befriedigend. Es ist wünschenswert, denselben allseitig zu prüfen.

XXIII. Wirkung auf die Pupillen.

Wir haben schon S. 213 diejenigen Pupillenversuche kennen gelernt, welche sich am ungefesselten Tiere anstellen lassen. Wir haben hier jedoch einiges, was dort gar nicht oder nur kurz angedeutet wurde, ausführlicher zu besprechen, da es am gefesselten Tier vorgenommen werden muss. Es sei mir ferner erlaubt, noch nachträglich auf die die Weltliteratur umfassende Zusammenstellung von W. Uhthoff⁵⁾ über die Augenveränderungen bei Vergiftungen hinzuweisen.

1. Mässige Kurarisierung lässt die Pupillen der Säugetiere unbeeinflusst, ja sie hebt nicht einmal die Reflexe auf dieselben auf. Bei Vögeln unterliegen jedoch die Pupillen der Willkürbewegung und werden daher durch Kurare wie alle willkürlichen Muskeln gelähmt. Dadurch kommt es wie bei Vögeln zu einer mässigen Mydriasis paralytica peripherica. Alle den Musculus sphincter pupillae an sich, d. h. ohne Nervenbeteiligung angreifenden Gifte, müssen jetzt natürlich noch wirken.

2. Durchschneidung des Hals-sympathicus der einen Seite hebt die Verbindung der entsprechenden Pupille mit dem mydriatischen Centrum im Gehirn auf, Gifte, welche dieses reizen, können daher jetzt nur noch die andere Pupille er-

¹⁾ De l'action de l'antipyrine sur l'un des centres thermiques encéphaliques. Revue de la Suisse romande 1887, nov.; Arch. de physiol. 1886, p. 281 und 1888, p. 312.

²⁾ Kast, Binz, Unverricht, Ueber das Fieber und den Wert arzneilicher Antipyretika. Verhdl. d. Kongr. f. innere Med. 1896, p. 37—84.

³⁾ Med. Cbl. 1871, Nr. 26.

⁴⁾ Ueber den Ort der Wärmebildung nach Gehirnstich. Zschr. f. Biol. N. F. Bd. 20, 1899, p. 63.

⁵⁾ Gräfe-Sämisch, Handbuch der ges. Augenheilkunde, zweite Aufl. Lief. 32—34, Leipzig 1901.

weitem, während die der durchschnittlichen Seite in Mittelstellung verhartet. Dies ist, wie schon S. 214 angeführt wurde, bei Akonitin und Santonin der Fall. Nach in meinem Institute ausgeführten Versuchen von Viktor Müller wirken bei Katzen auch das Morphin sowie einige andere Opiumalkaloide ebenso, beim Menschen aber umgekehrt. Beim Menschen bedingt also Morphin eine Myosis paralytica centralis, bei der Katze aber eine Mydriasis spastica centralis. Die Morphinmyose des Menschen wird durch elektrische Reizung des peripheren Teils des Hals-sympathicus sowie durch peripher wirkende Mydriatica, wie Atropin, natürlich beseitigt. Nach Langley & Anderson¹⁾ hat das Nikotin schon bei kleinen Dosen vom Blute aus eine lähmende Wirkung auf das Ganglion ciliare und das Ganglion cervicale superius des Sympathicus. Betupft man letzteres auf einer Seite direkt mit einer Nikotinsalzlösung, so wirkt dies wie Sympathicus-durchschneidung, d. h. die vom Erweiterungscentrum kommenden Reize werden nicht mehr weiter befördert. Hat man auf der einen Seite das obere Halsganglion einer Katze völlig extirpiert, so gehen nach O. Langendorff²⁾ die auf dieser Seite anfangs vorhandenen Erscheinungen einer sympathischen Lähmung, d. h. einer Pupillenverengung, allmählich vorüber und an ihre Stelle treten Zeichen einer mässigen Sympathicusreizung (paradoxe Pupillenerweiterung), die beim Narkotisieren (z. B. durch Chloralhydrat, Chloroform, Aether, Bromäthyl) noch wesentlich zunimmt.

3. **Exstirpation eines Auges** am lebenden Tier hebt alle centralen Einflüsse auf die Pupille auf, während die peripheren noch eine Zeit lang ausgeübt werden können, wie z. B. Verengung durch Physostigmin. Natürlich darf man nicht ausser acht lassen, dass der intraokuläre Druck nach der Enukleation im Bulbus rasch sinkt, wodurch das Gelingen mancher Experimente beeinflusst wird. — Die Todesstellung ist bei den meisten Tieren eine mässige Mydriasis.

4. **Exstirpations- und Reizungsversuche am Gehirn.** Abtragung der Hirnrinde am lebenden Tier hebt nicht alle centralen Einflüsse, sondern nur die Rindeneinflüsse auf. Man richte sich bei derartigen Versuchen nach den Angaben von M. E. G. Schrader³⁾. Betreffs der Lage der Verengungs- und Erweiterungscentren der Pupille verweise ich auf Tropolanski⁴⁾, St. Bernheimer⁵⁾, J. Prus⁶⁾ und auf v. Bechterew⁷⁾. Nach Prus macht elektrische Reizung der vorderen Vierhügel Pupillenverengung, Reizung der hinteren aber Pupillenerweiterung; ferner liegt im Sehhügel ein Dilatorcentrum. Aus den an Affen (*Macacus*) angestellten Versuchen v. Bechterews ergibt sich das Vorhandensein je zweier in der Rinde der hinteren Hemisphären gelegenen Centren, deren Reizung deutliche Verengung, und je zweier weiteren Centren, deren Erregung eine Erweiterung der Pupillen zur Folge hat. Das erste dieser vier Centren liegt unmittelbar vor dem unteren Teile der Affenspalte; die Reizung desselben löst ausser Verengung der Pupille noch Bewegung der Bulbi nach unten und innen aus, und zwar wird das gleichseitige Auge etwas stärker beeinflusst als das entgegengesetzte. Das zweite, etwas mehr nach der Medianspalte zu gelegene Centrum hat bei Reizung ausser starker Pupillenerweiterung noch Ab-

¹⁾ Journ. of Phys. Vol. 13, 1892, p. 560.

²⁾ Ueber die Beziehungen des oberen sympathischen Halsganglions zum Auge und zu den Blutgefässen des Kopfes. Kl. Monbl. f. Augenhk. Jg. 38, 1900. — Derselbe, Zur Deutung der paradoxen Pupillenerweiterung. Ebenda. — Vergl. auch G. Mulert, Ueber elektrische Reizung des Halssympathicus. Pflüg. Arch. Bd. 55, 1894, p. 550. — K. Baas, Die Seh- und Pupillenbahnen. Breslau 1898 (mit 2 farb. Tafeln). — Pfister, Die diagnostischen Merkmale an der Pupille. Schweizer ärztl. Korresp.-Bl. 1900, Nr. 2. — Ldg. Bach, Exp. Unters. und Studien über den Verlauf der Pupillar- und Sehfasern, nebst Erörterungen über die Pupillarbewegung. Deutsche Z. f. Nervenhk. Jg. 1900. — Levinsohn & Arndt, Ueber Einwirkung der gebräuchlichen Pupillarreagentien auf pathologische Pupillen. Ebenda Bd. 20, 1902, H. 5—6. — O. Schirmer, Eulenburgs Realencyklop. Bd. 16, 1898, p. 263.

³⁾ Arch. exp. P. Bd. 29, 1891, p. 55.

⁴⁾ Graefes Arch. Bd. 46, 1897, p. 452.

⁵⁾ Wiener Akad. Sitz.-Ber. Jg. 1899, 4. Mai; W. kl. W. Jg. 1889, Nr. 52.

⁶⁾ W. kl. W. Jg. 1899, Nr. 45 u. 52.

⁷⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1900, H. 1—2; Neurol. Cbl. Jg. 1900, Nr. 9, p. 386.

weichung der Augäpfel nach der entgegengesetzten Seite und nach unten zur Folge. Aehnliche Bewegungen der Bulbi können auch durch Reizung anderer Teile des Hinterhauptlappens und der parietalen Rinde hervorgerufen werden; indessen ist eine Wirkung auf die Pupillen in diesen Fällen kaum nachweisbar. Das dritte und vierte Centrum liegen in der Parietalrinde unmittelbar vor dem oberen Ende der Fissura Sylvii. Auch bei diesen beiden Centren löst das eine derselben, nämlich das mehr nach aussen gelegene, bei Reizung Erweiterung, das mehr nach innen gelegene Verengerung der Pupillen aus. Ausserdem erfolgt auf Erregung des äusseren dieser Centren eine Divergenz der Augenachsen in ähnlicher Weise wie beim Sehen in die Ferne; die Reizung des nach der Medianlinie zu gelegenen Centrums hat neben Verengerung der Pupille eine Drehung des Augapfels nach oben und etwas nach der entgegengesetzten Seite zur Folge. Die verschiedene Lage dieser beiden Paare von Centren, von denen also jedes eine Erweiterung und eine Verengerung der Pupillen verursacht, deutet darauf hin, dass ihre Funktion verschiedenen psychischen Vorgängen entspricht. Die Lage des ersten Paares im Occipitallappen macht die unmittelbare Beziehung zur Sehfunktion wahrscheinlich, während die Lage des zweiten, im Scheitellappen in der Gegend des hinteren Associationscentrums, von flechtig gelegenen Paars nach der Ansicht v. B.s für seine Bedeutung als Centrum derjenigen psychischen Vorgänge spricht, welche sich in der Beeinflussung der Pupillenweite durch die Vorstellung heller oder dunkler, naher oder ferner Gegenstände kund geben. Diese Auffassung der funktionellen Bedeutung dieser Centren bezieht sich auf die von Haab¹⁾ und von Piltz²⁾ gemachte Entdeckung, dass die verschiedene Weite der Pupillen nicht nur durch verschieden starke Beleuchtung, durch Akkommodation, sowie auch durch energischen Lidschluss beeinflusst wird, sondern dass die Schwankung der Pupillenweite auch von rein psychischen Vorgängen in der Weise abhängig ist, dass die Vorstellung eines hellen oder dunklen, eines nahen oder entfernten Gegenstandes eine Verengerung bzw. Erweiterung der Pupille hervorruft (sogen. Vorstellungsreflex). Diese rein psychische, associative Pupillenbewegung zeigt sich auch, sobald die Aufmerksamkeit auf helle oder dunkle, seitlich von der Blickrichtung im Sehfeld gelegene Gegenstände gerichtet wird, ohne dass diese selbst fixiert werden. Auch in diesem Falle tritt beim Lenken der Aufmerksamkeit auf ein seitlich von der Blickrichtung gelegenes helles Objekt Verengerung, beim Lenken der Aufmerksamkeit auf ein seitlich von der Blickrichtung gelegenes dunkles Objekt Erweiterung der Pupillen auf (Aufmerksamkeitsreflex von Piltz, Hirnrindenreflex von Haab). Diese rein willkürlichen und deshalb nicht zu den eigentlichen Reflexbewegungen zu rechnenden Pupillenbewegungen, die nicht nur bei Normalen, sondern auch an Blinden beobachtet werden, sind nach v. Bechterew von der Funktion der vier erwähnten pupillenverengernden und pupillenerweiternden Centren in der Weise abhängig, dass die Erregung des ersten, vor der Affenspalte gelegenen Paares von Centren den Rinden- oder Aufmerksamkeitsreflex der Pupillen auslöst, das zweite, vor dem oberen Ende der Fissura Sylvii gelegene Paar aber den Vorstellungsreflex der Pupillen zur Folge hat. — Diejenige Pupillenerweiterung endlich, welche durch Reizung der vor dem oberen Ende der aufsteigenden Stirnfurche gelegenen Rindenpartieen des Affen entsteht, wird von Bechterew auf Reizung des Hals-sympathicus, die Pupillenerweiterung infolge von Erregung mehrerer Punkte an der oberen Grenze des Schläfenlappens längs der Fissura Sylvii, wo letztere von der verlängerten Centralfurche getroffen wird, auf Beziehungen zum Gehörzentrum und zur akustischen Aufmerksamkeit zurückgeführt. Ob diese Bechterew'schen Centren pharmakologisch jemals irgend welche Bedeutung erlangen werden, ist zur Zeit noch unklar. — Ueber diejenigen Gifte, welche die Sehcentren vernichten und sekundär Degeneration des Nervus opticus veranlassen, sei auf Uhthoff (l. c.) verwiesen.

5. Elektrische Reizversuche der Pupillarnerven sowie der Muskulatur der Pupille lassen sich am kurarisierten Tier sowie am extirpierten Bulbus vornehmen, sind aber schwierig und für rein pharmakologische Zwecke noch

¹⁾ Der Hirnrindenreflex der Pupille. Zürich 1891.

²⁾ Weitere Mitteilungen über Vorstellungsreflexe der Pupillen bei Blinden. Neurol. Cbl. 1899, Nr. 11 u. Nr. 16.

wenig verwendet. Reizung des Ciliarganglions und der Nervi ciliares breves macht Myose.

6. **Versuche über die Resorptionsverhältnisse des Auges** unter der Einwirkung von Giften macht man nach dem Vorgange von Bellarminoff¹⁾, indem man Fluoreszeinlösungen in den Konjunktivalsack träufelt und dann den Konzentrationsgrad dieses Farbstoffes im Kammerwasser spektrophotometrisch oder kolorimetrisch bestimmt. Kokain begünstigte die Resorption der Fluoreszeinlösungen, Nikotin setzte sie herab.

7. **Versuche über die Thränensekretion** sind deshalb zur Zeit schwer zu deuten, weil beim Menschen der Nervus facialis die Thränenabsonderung besorgt, nach Gg. Köster²⁾ bei Hund, Katze und Affe (Rhesus) aber nicht.

¹⁾ Med. Cbl. 1892, Nr. 45—46.

²⁾ Neurol. Cbl. 1900, Nr. 22.

