

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**<sup>1)</sup>, nachgeprüft und empfohlen auch von Röhm und Steinitz. Diese Methode erhitzt zunächst mit konz. Schwefelsäure und setzt dann noch Ammoniumnitrat abwechselnd mit  $\text{HNO}_3$  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**<sup>2)</sup>. 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**<sup>3)</sup>. 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  $\text{H}_2\text{S}$  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-

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

<sup>2)</sup> Journ. de Pharm. et Chim. 1902, Nr. 3, p. 67.

<sup>3)</sup> 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. Oppenheimer<sup>1)</sup>, Effront-Bücheler<sup>2)</sup> und G. Bredig<sup>3)</sup> verwiesen. Letzterer weist darauf hin, dass Lösungen kolloidaler Metalle manche Aehnlichkeit 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. Schaer<sup>4)</sup> mit Blausäure und von J. P. Morat<sup>5)</sup> 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

<sup>1)</sup> Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig 1900. Mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

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

<sup>3)</sup> Anorganische Fermente. Leipzig 1901.

<sup>4)</sup> Ueber Einwirkungen des Cyanwasserstoffes, des Chloralhydrates und des Chloralcyanhydrins auf Enzyme. Zürich 1893.

<sup>5)</sup> Compt. rend. soc. biolog. 45, 1893, p. 116.

ist, ist dies unwahrscheinlich, falls sie aber ein Toalbumin, ein Ferment, ein Ester oder ein Glykosid ist, ist dies sehr wohl möglich. Die bekanntesten Beispiele solcher Glykosidspaltungen sind die des Mandelnitrilglykosids<sup>1)</sup>, Amygdalins, Arbutins, Coniferins, Daphnins und Aesculins durch Emulsin, die des Sinigrins s. myronsauren Kaliums und des Sinalbins durch Myrosin, die des Gaultherins<sup>2)</sup> 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. Gonnermann<sup>3)</sup>.

## 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, aëroben, anaëroben, säureerzeugenden, kohlen säurerzeugenden<sup>4)</sup>, farbstoffbildenden, enzymbildenden<sup>5)</sup>, 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

<sup>1)</sup> E. Fischer, Chem. Ber. Jg. 28, 1895, p. 1508.

<sup>2)</sup> Schneegans u. Gerock, Arch. d. Pharmazie Bd. 232, 1894, p. 437.

<sup>3)</sup> Pflügers Arch. Bd. 89, 1902, p. 493.

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

<sup>5)</sup> 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. Neumann<sup>1)</sup> sowie von C. Flügge<sup>2)</sup>. Die zu allen diesen Versuchen notwendige Technik findet man beschrieben bei Hueppe<sup>3)</sup>, auf den ich hiermit verwiesen 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. Geppert<sup>4)</sup> und Behring<sup>5)</sup>.

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 Pruriewitsch<sup>6)</sup> 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 abgesonderten Emulsins nach A. Brunstein<sup>7)</sup> 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. Wehmer<sup>8)</sup> produzieren *Citromyces Pfefferianus* und

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

<sup>2)</sup> Die Mikroorganismen. Dritte völlig umgearbeitete Auflage mit Abb. Leipzig 1896.

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

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

<sup>5)</sup> D. m. W. 1891 Nr. 29—30.

<sup>6)</sup> Ber. d. Deutsch. Bot. Ges. 1899.

<sup>7)</sup> Beihefte zum bot. Cbl. Bd. 10, 1901, Heft 1.

<sup>8)</sup> 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 Gosio<sup>1)</sup> wandelt *Penicillium brevicaulis* 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 Riginelli<sup>2)</sup> in eine Quecksilberchloridlösung geleitet Krystalle von Quecksilberchlorid-Diäthylarsin  $\text{AsH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 + 2\text{HgCl}_2$  bildet.

Ausser *Penicillium brevicaulis* 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), *Eurotium 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. Meinecke<sup>3)</sup>. Ueber die lediglich zur Gewinnung alkoholischer Getränke benutzten Reinhefen sei auf L. Grünhut<sup>4)</sup> und Delbrück<sup>5)</sup> 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. Cremer<sup>6)</sup> 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 „fiebrernder Hefe“, wo man die von Max Herz<sup>7)</sup> darüber gemachten Versuche zu Grunde legt.

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Chem. Cbl. 1900 Bd. 2, p. 1067.

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

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

<sup>5)</sup> Chemikerztg. 1902, p. 201.

<sup>6)</sup> Ztschr. f. Biologie Bd. 31, 1894; p. 183.

<sup>7)</sup> 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. Schulz<sup>1)</sup> 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 Effront<sup>2)</sup> 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. Bokorny<sup>3)</sup> 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 verlangsamen, 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-Pailhade<sup>4)</sup> 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 Farne<sup>5)</sup> und die der Schwärmosporen vieler Kryptogamen;

b) die Zellteilung und Sporenbildung;

c) die Sauerstoffabscheidung der Algen am Licht;

<sup>1)</sup> Pflügers Arch. Bd. 42, 1888, p. 517.

<sup>2)</sup> Compt. rend. T. 117, 1894, p. 559.

<sup>3)</sup> Allgem. Brauer- u. Hopfenztg. Jg. 36, 1896, p. 1573.

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

<sup>5)</sup> 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 Höllestein. Man verfähre dabei nach den Angaben von O. Loew und Th. Bokorny<sup>1)</sup>.

Manche Stoffe sind für Algen viel giftiger als für Pilze. Dies konnte Bokorny<sup>2)</sup> 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 Pfeffer<sup>3)</sup>, sowie auf Marcacci<sup>4)</sup>. Interessante Angaben über die durch Gifte hervorgerufene Störung der Bewegung der Blätter insektenfressender Pflanzen stammen von Darwin<sup>5)</sup>. 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. Markowine<sup>6)</sup> 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. Hamburger<sup>7)</sup>, 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

<sup>1)</sup> 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).

<sup>2)</sup> Chemiker-Ztg. 1896, p. 963.

<sup>3)</sup> W. Pfeffer, Pflanzenphysiologie, zweite Aufl., Bd. 2.

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

<sup>5)</sup> Ch. Darwin, Insektenfressende Pflanzen. Deutsche Ausgabe (Leipzig 1876), p. 179.

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

<sup>7)</sup> 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. Tappeiner<sup>1)</sup> sowie seine Schüler Grethe<sup>2)</sup> und Raab<sup>3)</sup>.

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 Gifflösung 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. Loeb<sup>4)</sup>. Versuche an den Eiern von *Bombyx Mori* machte E. Perroncito.

2. Versuche an Bruchstücken von eventuell grösseren Avertebraten.

Diese Versuche ergänzen die der vorhergehenden 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 Kiemensausms 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.)

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

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

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

<sup>4)</sup> 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 gifthaltigem Wasser hält und auf ihre Weiterentwicklung hin alle 2—3 Tage prüft. So stellte z. B. J. Loeb<sup>1)</sup> 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 Oesophagus<sup>2)</sup> mit zu verwenden. Versuche an diesen Gebilden unter Einwirkung von Giften machten z. B. Engelmann sowie Rich. Jacobson<sup>3)</sup>.

## 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 Aleuronataufschwemmung<sup>4)</sup> 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. Hesse<sup>5)</sup> 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 (Insekten<sup>6)</sup>, Daphniden, Krebsen<sup>7)</sup>, 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

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

<sup>2)</sup> Curt Schmidt, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 20.

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

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

<sup>5)</sup> Virch. Arch. Bd. 167, 1902, p. 231 (unter Arnold).

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

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

Objektisch<sup>1)</sup>, 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. Bordet<sup>2)</sup> 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. Wachsberg<sup>3)</sup>. Diese Autoren nennen diese Untersuchungsmethode Bioskopie. Analoge Versuche sind auch an reduzierenden Bakterien möglich. Ausführliche Litteraturangaben darüber siehe bei Klett<sup>4)</sup>.

## 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

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Journ. de Bruxelles 90, mars 1890, Nr. 20.

<sup>3)</sup> M. m. W. 1900, Nr. 37.

<sup>4)</sup> 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 Fibringerinnung<sup>1)</sup> 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 Blutkörperchen<sup>2)</sup> 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

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

<sup>2)</sup> 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 Matthes<sup>1)</sup> 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 Antihämolyisin 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  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{Sr}^+$ ,  $\text{Ba}^+$ ,  $\text{Mg}^+$ , für Rohrzucker, Traubenzucker, Milchzucker, Arabit und Mannit sowie für die Salze der Alkaloide (Lau<sup>2)</sup>). Wenig permeabel sind sie für neutrale Amidosäuren wie Glykokoll und Asparagin; etwas besser dringt Acetamid ein. Als gut eindringend erwiesen sich die Alkohole und zwar in um so höherem Grade, je geringer die Zahl der Hydroxylgruppen im Molekül ist. Mit Ausnahme des Par-aldehyds dringen auch die Aldehyde gut ein, ebenso die Ketone, Aether und Ester, das Antipyrin, gewisse Amide, Harnstoff, Urethan und  $\text{NH}_4$ -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 Blutkörperchen<sup>3)</sup>.

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

<sup>2)</sup> Carl Lau, Ueber vegetabilische Blutagglutinine. Diss. Rostock 1901.

<sup>3)</sup> 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. Weingeroff<sup>1)</sup> das Pyocyaneus-Hämolytin am leichtesten die roten Blutkörperchen des Hundes, dann die des Pferdes und noch weniger die des Meerschweinchens und des Kaninchens. Das Blutserum 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. Morgenroth<sup>2)</sup> nachgelesen werden. Hier sei nur der Satz angeführt, dass nach diesen Autoren „gegen animalische Hämolytine nur solche Blutkörperchen empfindlich sind, welche im stande sind, Hämolytine 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 Arachnolysin<sup>3)</sup> des Kreuzspinnengiftes wirkt auf das Blut des Kaninchens, der Ratte, der Maus, des Ochsen noch bei mehr als 200 000facher Verdünnung hämolytisch; ich selbst<sup>4)</sup> 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 Pohl<sup>5)</sup> Cholesterin gegen Saponinsubstanzen und saures phosphorsaures Natrium gegen Solanin und Ichthyotoxin. Bakterien, welche Hämolytine produzieren, bilden meist daneben auch ein Antihämolytin. So findet sich nach Ehrlich<sup>6)</sup> 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. Madsen<sup>7)</sup> 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

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

<sup>2)</sup> 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.

<sup>3)</sup> H. Sachs, Hofmeisters Beiträge Bd. 2, 1902, p. 125.

<sup>4)</sup> R. Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Giftspinnen. Stuttgart 1901.

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

<sup>6)</sup> B. kl. W. 1898, Nr. 12.

<sup>7)</sup> 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 giftfrei, 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. Stewart<sup>1)</sup> 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  $\bar{a}$  verdünnten Blutes will Bunge<sup>2)</sup> quantitativ die vermehrte oder verminderte Resistenz messen. C. Laker<sup>3)</sup> füllt 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. Welch<sup>4)</sup> sowie bei J. Bernstein<sup>5)</sup>. 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. Stillmark<sup>6)</sup>, Hellin<sup>7)</sup>, Elfstrand<sup>8)</sup> und C. Lau<sup>9)</sup> weiter untersucht worden. Mit der Bakterienagglutination ist die Häm-agglutination durchaus nicht identisch. Dass auch gegen die Häm-agglutination wie gegen die Hämolyse eine Immunisierung möglich ist, hat Ehrlich<sup>10)</sup> 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

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

<sup>2)</sup> Eulenburg Realenc. Dritte Aufl. Bd. 3, p. 540.

<sup>3)</sup> Wiener med. Presse Jg. 31, 1890, Nr. 35.

<sup>4)</sup> Journ. of Physiology vol. 5, 1885, p. 255.

<sup>5)</sup> Tagebl. der Magdeburger Nat.-Forsch.-Vers., physiol. Sektion.

<sup>6)</sup> Arbeiten des pharmakol. Inst. zu Dorpat Bd. 3, 1889, p. 59.

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

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

<sup>9)</sup> Ueber vegetabilische Blutagglutinine. Diss. Rostock 1901.

<sup>10)</sup> D. m. W. 1891, Nr. 44, p. 1218.

Natrium nach Siegfried<sup>1)</sup> 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 Häutchen substanz, 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 Crotin 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 Ludwig<sup>2)</sup> neben einem Hämagglutin auch ein Hämolsin findet. Das Gleiche gilt nach S. Flexner und Hideyo Noguchi<sup>3)</sup> für das Gift der Schlangen. Ueber die feineren chemischen Vorgänge bei der Agglutination verweise ich auf Elfstrand (l. c.) und E. P. Pick<sup>4)</sup>.

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. Dittrich<sup>5)</sup> 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

<sup>1)</sup> Arch. intern. de Pharmacod. vol. 9, 1901, p. 225.

<sup>2)</sup> W. kl. W. 1902, Nr. 5.

<sup>3)</sup> Journ. of exp. Med. 6, 1902, p. 277.

<sup>4)</sup> Hofmeisters Beiträge Bd. 1, 1902, Heft 7—12.

<sup>5)</sup> 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. Morel<sup>1)</sup> 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 5 a und 5 b 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 O<sub>2</sub>Hb-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 fällende 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. Schmidt<sup>2)</sup> 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,

<sup>1)</sup> Compt. rend. T. 134, 1902, p. 621.

<sup>2)</sup> 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 Altenburg<sup>1)</sup> 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 Quincke<sup>2)</sup> 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 Wentscher<sup>3)</sup> 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. Göppert<sup>4)</sup> vor mehr als 70 Jahren angefangen hat, mit Hilfe exakter Methoden zu wiederholen und fortzusetzen. Der Gang derselben ist am besten folgender:

<sup>1)</sup> Arch. internat. Pharmacod. 8, 1901, p. 125.

<sup>2)</sup> Pflügers Arch. Bd. 57, 1895, p. 123.

<sup>3)</sup> Chir. Cbl. 1900, Nr. 1.

<sup>4)</sup> 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 Jodcyan 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 Bruttini<sup>1)</sup> noch abtötend; fast ebenso giftig war Eisenchlorid; dann folgte Platinchlorid. So gut wie ungiftig erwiesen sich Kobaltchlorid, Rhodankalium, Ferrocyankalium, Chlornatrium, Chlorcalcium, Chlorbaryum, Kaliumpermanganat und Kaliumnitrat. Analoge Versuche, welche Ugol. Mosso<sup>2)</sup> 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. Lehmann<sup>3)</sup> die Wurzelbildung beeinträchtigen. Nach F. W. Cord<sup>4)</sup> wirkten bei derartigen Versuchen Arsenik, Sublimat und freie Schwefelsäure sehr giftig; Alkohol, Akonitin und Strychnin erwiesen sich in kleinen Dosen als unwirksam. Die Giftwirkung des Arsens ist nach J. Stoklasa<sup>5)</sup> 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. Coupin<sup>6)</sup> 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 Suzuki<sup>7)</sup> 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. Marcacci<sup>8)</sup> 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 Tschirch<sup>9)</sup> 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

<sup>1)</sup> Staz. sperim. agrar. ital. **27**, 1894, p. 30.

<sup>2)</sup> Arch. ital. de Biologie **21**, 1894, p. 231.

<sup>3)</sup> M. m. W. 1902, Nr. 8. Vergl. dagegen auch A. Tschirch, Schweiz. Wehschr. Chem. Pharm. **33**, 1895, p. 113.

<sup>4)</sup> Americ. Journ. of Pharm. vol. **68**, 1896, p. 218.

<sup>5)</sup> Chem.-Ztg. 1896, Nr. 19.

<sup>6)</sup> Compt. rend. T. **130**, 1900, p. 791.

<sup>7)</sup> Chem. Cbl. 1900, Bd. **2**, p. 126.

<sup>8)</sup> Nuovo Giornale Botanico Italiano 1895, p. 222.

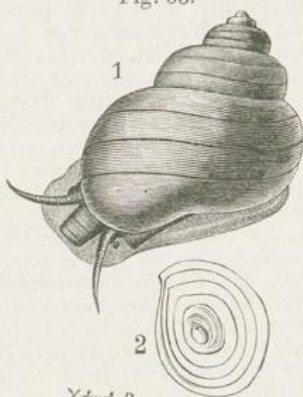
<sup>9)</sup> Das Kupfer vom Standpunkte der gerichtl. Chemie, Toxikologie u. Hygiene. Stuttgart 1893 (mit erschöpfenden Citaten).

gesprochen. Es giebt aber auch zahlreiche Versuche<sup>1)</sup>, 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 Loos<sup>2)</sup> 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. Bourcet<sup>3)</sup> 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. Krukenbergs<sup>4)</sup>, wegen Mangel an pharmako-

<sup>1)</sup> Die ältere Litteratur siehe angeführt in Tschirchs Monographie p. 12.

<sup>2)</sup> Virchow Jbt. 1876, Bd. 1, p. 407.

<sup>3)</sup> Compt. rend. T. 129, p. 768.

<sup>4)</sup> 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. Griesbach<sup>1)</sup> vor. Am freigelegten Krebsherzen prüft man die später zu besprechenden Froschherzversuche nach. Das Gleiche gilt vom Schneckenherzen<sup>2)</sup>. Betreffs der zu den Coelenteraten gehörigen Spongien liegen neuere hierher gehörige Versuche von K. v. Lendenfeld<sup>3)</sup> 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 Nesseläden.

**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, Cyclas.

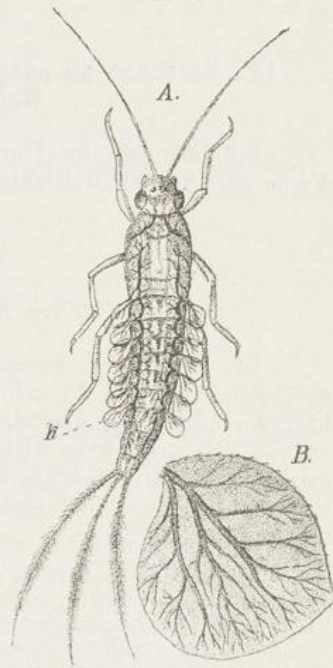
**Anneliden:** Von Blutegeln Nephelis und von Regenwürmern der ganz im Wasser lebende Lumbriculus.

**Insekten:** Gyrimus- 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.

<sup>1)</sup> Pflügers Arch. Bd. 50, 1892, p. 473.

<sup>2)</sup> 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.

<sup>3)</sup> 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 Seetiere<sup>1)</sup> 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 Muskeleerregbarkeit 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 Papiere 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

<sup>1)</sup> 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 Kreiselmyographion von Rosenthal untersuchen<sup>1)</sup>. Betreffs der ebenfalls hierher gehörigen Versuche mit dem Kronecker-Tiegelschen Apparate und mit dem Rosenthalschen Froschkarussell verweise ich auf die Angaben von Harnack<sup>2)</sup> und von Kobert<sup>3)</sup>. 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 Dresers<sup>4)</sup> 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. Schott<sup>5)</sup> sich anders verhalten als die des Frosches, die der Schildkröte, sowie auch die des Flusskrebses, welche sich noch anders verhalten. Auch an den Muskeln von Käfern (*Dytiscus*, *Hydrophilus*, *Lucanus*, *Melolontha*) lassen sich Versuche anstellen<sup>6)</sup>.

5. Man prüft an der Hand der Angaben von O. v. Fürth<sup>7)</sup> 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 Ischiadicusnerven 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

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

<sup>2)</sup> *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).

<sup>3)</sup> *Arch. exp. P.* Bd. 15, 1882, p. 22.

<sup>4)</sup> *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.

<sup>5)</sup> *Pfügers Arch.* Bd. 48, 1891, p. 354.

<sup>6)</sup> Eulenburg, *Realenc.*, dritte Aufl. Bd. 16, p. 175.

<sup>7)</sup> *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 un-erregbar 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 aufhebt<sup>1)</sup>. — 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 Gruenhagen<sup>2)</sup> 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 Buchholz<sup>3)</sup> sowie auf Rothberger (siehe oben).

2. Die Muskulatur der **Harnblase** des Frosches kontrahiert sich noch extra corpus im Thermotonometer rhythmisch, wie Gustav Pfalz<sup>4)</sup> 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 Rosenkranz-versuch), welche natürlich von Giften geändert werden<sup>5)</sup>.

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

<sup>1)</sup> Vergl. J. C. Rothberger, Pflügers Arch. Bd. 87, 1902.

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

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

<sup>4)</sup> 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).

<sup>5)</sup> Pflügers Arch. Bd. 6, 1872, p. 616.

Langendorff und R. Mahn<sup>1)</sup> 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. Grunmach<sup>2)</sup> 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 paari- gen 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. Thoma<sup>3)</sup> und seinen Schülern ausgearbeiteten Methode. Natürlich müssen die Ergebnisse später an den Gefässen vergifteter Tiere nach- geprüft werden.

#### IV. Versuche an durchströmten Organen kalt- und warm- blütiger Tiere mit Ausschluss des Herzens.

Seit 1862 E. Bidder<sup>4)</sup> mit seinem Vater, dem bekannten Physio- logen Fr. Bidder zuerst versucht hat, mittels Durchströmung ein aus- geschnittenes 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. Thom- son<sup>5)</sup> und Al. Paldrock<sup>6)</sup>. Wohl den vollkommensten derartigen Apparat hat C. Jacobj<sup>7)</sup> konstruiert und unter dem Namen Hämatis- ator beschrieben. Siehe Beschreibung und Abbildung unten S. 174—175. Mit Hilfe desselben sind die verschiedensten toxikologischen Fragen ver- mutlich 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 benutzen, gelöst werden. Für Kaltblüterdurchströmungen genügt ein Stativ mit Trichter und Schlauch und eine flache Schale mit Abfluss- öffnung. Die bei derartigen Versuchen vorkommenden Möglichkeiten sind folgende:

a) Die aus der Vene ausfliessende Blutmenge nimmt bei den verschie- densten 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 verschie- densten Organen unbeeinflusst. Dann hat das Mittel auf die peripheren

<sup>1)</sup> Pflügers Arch. Bd. 72, 1898, p. 273; Untersuchungen über das physiol. Ver- halten des Schleiendarmes. Bonn 1900 (Rostocker Diss.).

<sup>2)</sup> Berliner Akad. Sitz.-Ber. 1887, p. 275.

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

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

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

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

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



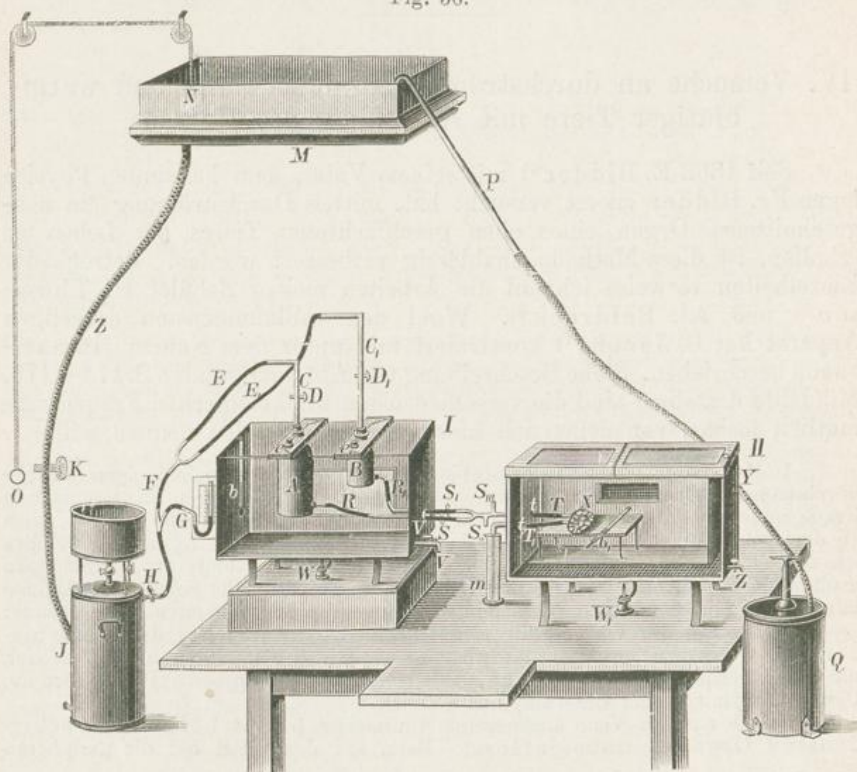
Vasomotoren keinen Einfluss, womit natürlich aber keineswegs gesagt ist, dass es nicht etwa das vasomotorische Hauptzentrum lähmt.

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 E<sub>1</sub> und führt zu zwei verschieden grossen, mit je 3 Tubulis versehenen Glasflaschen A und B, welche durch Brettchen e und e<sub>1</sub> 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 R<sub>1</sub>, welche bei S und S<sub>1</sub> mit Klemmen versehen sind, werden durch ein gläsernes Gabelrohr zu einem vereinigt, welches einen nach oben und einen nach unten führenden Ast S<sub>2</sub> und S<sub>3</sub> 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 Gummirohres 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 E<sub>1</sub> führen mittels der zwei Glasröhren C und C<sub>1</sub> durch je einen der beiden oberen Tubuli der Blutflaschen und lassen durch Drehen der Hähne D und D<sub>1</sub> 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 e<sub>1</sub> 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 D<sub>1</sub> 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 W<sub>1</sub> 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**<sup>1)</sup> 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

<sup>1)</sup> 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 Glaszylinder 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  $40^\circ$  C. erhalten werden. Das aus der Vene kommende Blut gelangt zuerst in den Masscylinder P, an dem ein Manometer Q angebracht ist. Aus diesem Masscylinder 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

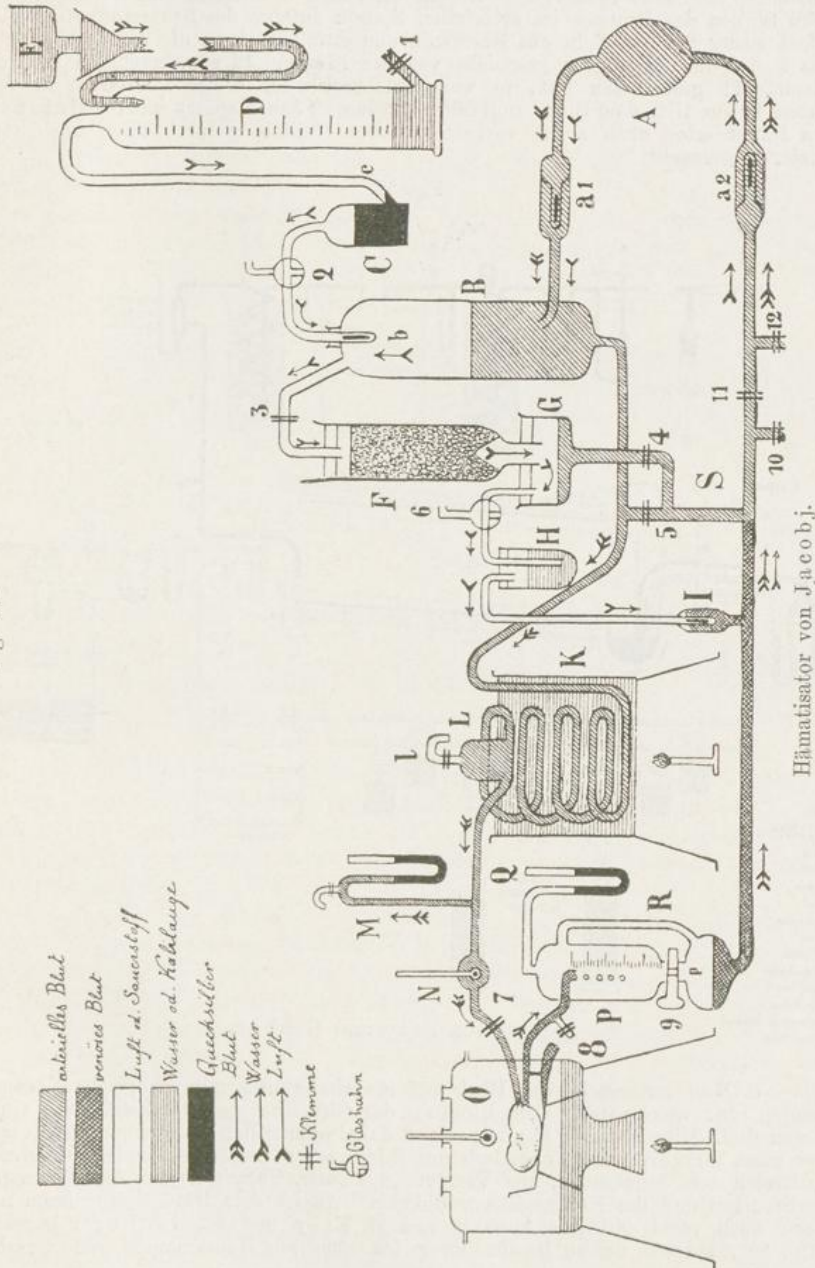


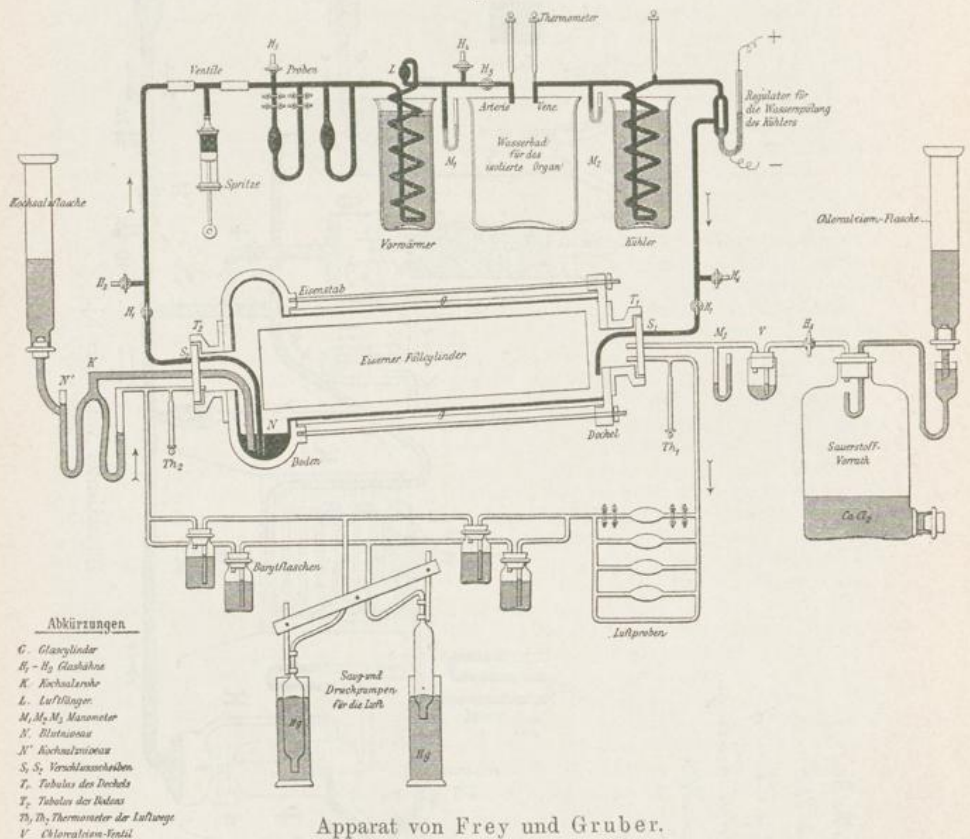
Fig. 57.

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 Masecylinder 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.



6. Man untersucht das **Blut** auf chemische und mikroskopische Veränderungen hin, welche unter dem Einflusse des Giftes bei der Durchströmung eingetreten 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. Gruber<sup>1)</sup> benutzen (Fig. 58), betreffs dessen Beschreibung ich aber aus Raummangel aufs Original verweisen muss.

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

<sup>1)</sup> 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 Martius<sup>1)</sup> kann man das verdünnte Blut durch serumalbuminhaltige Flüssigkeit ersetzen. Stienon<sup>2)</sup> und Gaule<sup>3)</sup> wollten das Blut durch alkalische Kochsalzlösung ersetzen; S. Ringer<sup>4)</sup> setzt noch Kali und Kalk zu (Ringersche Lösung). A. Heffter<sup>5)</sup> hat im Gegensatz zu Martius in 2%iger neutralisierter Gummiarabikumlösung suspendierte rote Blutkörperchen als Nährlösung empfohlen und sah dabei das Herz vorzüglich arbeiten. Mfr. Albanese<sup>6)</sup> 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. Locke<sup>7)</sup> 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-Kanüle<sup>8)</sup> 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. Röther<sup>9)</sup>.

<sup>1)</sup> Ebenda Jg. 1882. — v. Ott, ebenda Jg. 1883.

<sup>2)</sup> Ebenda Jg. 1878.

<sup>3)</sup> Ebenda Jg. 1878.

<sup>4)</sup> Journal of Physiol. vol. 4, 1878, p. 29 und vol. 19, 1896, p. 344.

<sup>5)</sup> Arch. exp. P. Bd. 29, 1891, p. 41.

<sup>6)</sup> Ebenda Bd. 33, 1893, p. 297.

<sup>7)</sup> Journal of Physiol. vol. 18, 1895, p. 332.

<sup>8)</sup> Arthur White, Ztschr. f. Biol. Bd. 35, 1896, p. 1.

<sup>9)</sup> 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 Langendorffs<sup>1)</sup>. 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 Klemmeinrichtung<sup>2)</sup> 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 Graupner<sup>3)</sup> 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 verstatten, benutzen die Physiologen gewöhnlich den von Kronecker, während die Pharmakologen mit Recht den einen vollständigeren Kreislauf verstattenden Apparat von Williams<sup>4)</sup> bevorzugen unter Benutzung der von Maki<sup>5)</sup> und von Perles<sup>6)</sup> 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 Dreser<sup>7)</sup> und von

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

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

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

<sup>3)</sup> Wiener med. Blätter 1894, Nr. 44, p. 654.

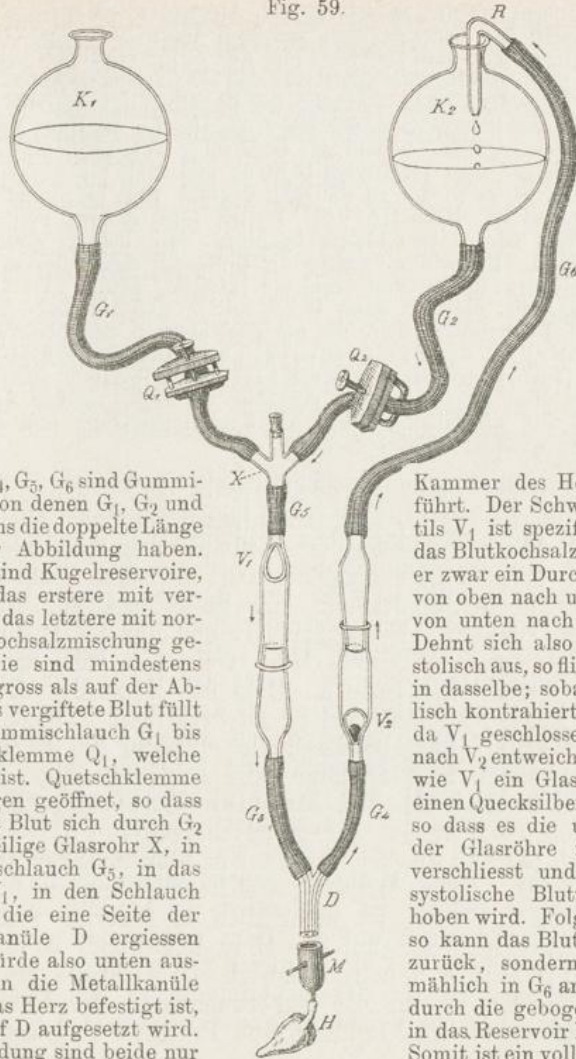
<sup>4)</sup> Fr. Williams, Ueber die Ursache der Blutdrucksteigerung bei der Digitalinvergiftung. Arch. exp. P. Bd. 13, 1881, p. 1. Mit Abbildung des Apparates und der von demselben gelieferten Kurven.

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

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

<sup>7)</sup> 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 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 Nährflüssigkeit ein solcher von vergiftetem Blute besteht. Sollte dabei ein Luftbläschen bei  $Q_1$  sitzen geblieben sein, so gelingt es leicht, dieses durch die vierte Oeffnung 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 Verengerung des Schlauches  $G_6$  bis auf einen engen Spalt (mittelst 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.

Williamscher Apparat.

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 Oeffnung 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  $Q_1$ ,



Durdufi<sup>1)</sup>. Häufig empfiehlt es sich, an den Apparat nicht nur das blosse Herz zu bringen, sondern den Nervenapparat der Vagi daran zu lassen. Man verfährt dann nach Harnack und Hafemann<sup>2)</sup>, 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 Heubel<sup>3)</sup> 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 O<sub>2</sub> 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 Tschistowitsch<sup>4)</sup> und Feoktistow<sup>5)</sup>, 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 Heinrichius<sup>6)</sup> bewiesen, der dasselbe am Kroneckerschen Froschherzmanometer 1—2 Stunden lang schlagen sah. Weiter hat Martin<sup>7)</sup> 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.<sup>8)</sup>. Ungleich viel wichtiger als alle bisher genannten Methoden ist für das Experimentieren der Pharmakologen und Physiologen aber das Verfahren von Professor O. Langendorff<sup>9)</sup>

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

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

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

<sup>4)</sup> Cbl. f. Physiol. Bd. 1, 1887, p. 133; Med. Cbl. 1887, p. 513.

<sup>5)</sup> Mündliche Mitteilung.

<sup>6)</sup> 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.

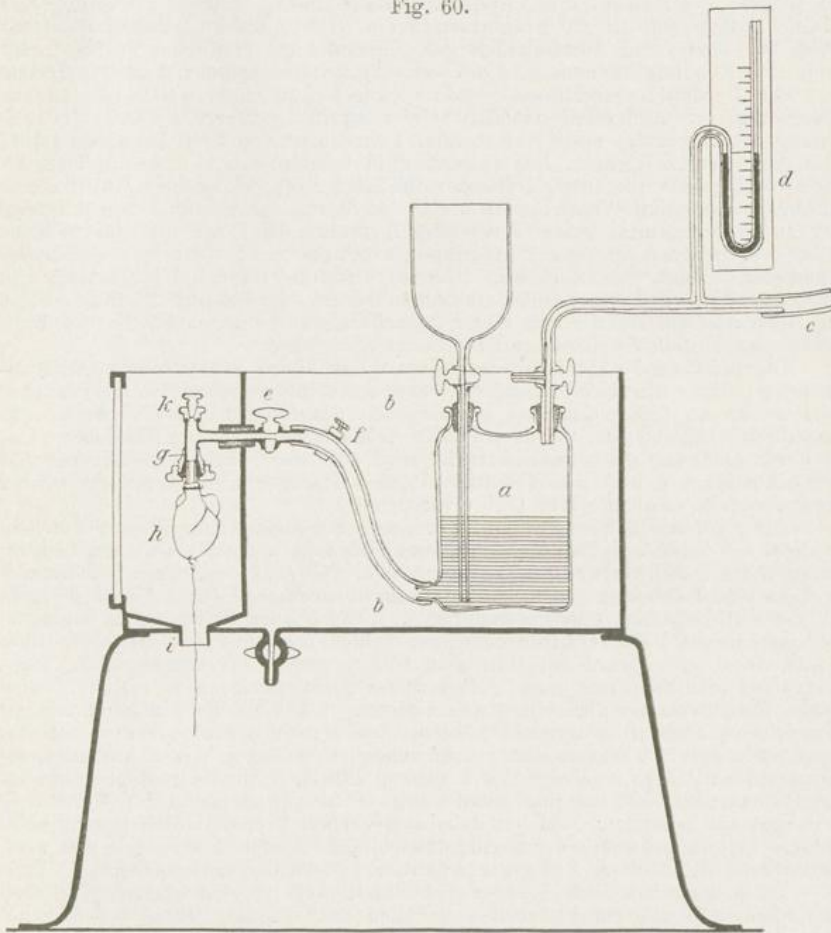
<sup>7)</sup> H. N. Martin, Observations on the direct influence of variations of arterial pressure upon the beat of the mammalian heart. Studies from the biolog. Laboratory of the John Hopkins University, vol. 2 (Baltimore 1881), p. 213.

<sup>8)</sup> Arch. f. Anat. u. Phys. Jg. 1887, p. 584.

<sup>9)</sup> 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 ausgschnitten 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 Vorhofe 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 Blutzufluss 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 Öffnung i ausfliessende Blut wird in einer Schale aufgefangen und nach Schütteln mit Luft und Filtration immer wieder von neuem zur Speisung benutzt, wofern 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 verstopfsten oder ein Thermometer aufnehmenden Öffnung 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 %  $\text{CaCl}_2$ , 0,02—0,042 % KCl und 0,01—0,03 %  $\text{NaHCO}_3$ , 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. Kuliabko<sup>1)</sup>. Er benutzte eine Flüssigkeit, welche von  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{KCl}$  und  $\text{NaHCO}_3$  je 0,02%, ferner 0,9%  $\text{NaCl}$  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 Harnack<sup>2)</sup> 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,  $\alpha$ ) nachdem vorher die Schläge kontinuierlich schwächer und schwächer wurden;  $\beta$ ) nachdem vorher sogen. Herzperistaltik bestand;  $\gamma$ ) nachdem vorher ein Stadium bestand, in welchem die Vorhöfe (falls sie nicht ausser Zirkulation sind) eine andere Frequenz zeigten als der Ventrikel; oder  $\delta$ ) nachdem vorher lange Zeit hindurch Perioden des Schlagens mit Perioden zeitweisen völligen Herzstillstandes abwechselten;  $\epsilon$ ) 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 Kanäle (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. Romberg<sup>3)</sup>, von Gaskell, Engelman

<sup>1)</sup> Physiol. Cbl. 4. Jan. 1902, Heft 20.

<sup>2)</sup> Die Bedeutung pharmakologischer Thatsachen für die Physiologie des Froschherzens. Antrittsvorlesung. Halle 1881.

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

und anderen<sup>1)</sup> 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 Ganglienlähmung<sup>2)</sup> 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 Williamsschen 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. Verh. 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 Säugtiers. Arch. exp. P. Bd. 30, 1892, p. 49. Vergl. auch D. m. W. Ver. Beil. zu Nr. 21, 1898 u. 1902, p. 34.

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

<sup>2)</sup> 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 Langendorff<sup>1)</sup>, Kobert<sup>2)</sup> und Lucowicz<sup>3)</sup>. 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 Herzstücke 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-Rombergischen Versuch** machen, d. h. die Ganglien exstirpieren<sup>4)</sup> 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-Wiedersheim<sup>5)</sup> 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

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

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

<sup>3)</sup> C. v. Lucowicz, Unters. physiol. Inst. zu Halle, Heft 2, 1890.

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

<sup>5)</sup> 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 Eisensalzen<sup>1)</sup> Fische abtöten, während sie auf Frösche überhaupt keine Einwirkung haben. Es giebt immer noch Experimentatoren, welche diese altbekannten Thatsachen von neuem entdecken. Für Saponinsubstanzen<sup>2)</sup> 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 Schlammputzger (*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. **Sehorgan.** 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 extirpierten Froschiris beeinflussen, haben Luchsinger und seine Schüler<sup>3)</sup>

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

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

<sup>3)</sup> 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. Goltz<sup>1)</sup> bei Fröschen sehr genau studiert. Man prüft es, indem man den Frosch auf eine schiefe Ebene setzt oder auf einem Buchrücken balancieren lässt. Gehirnlähmende 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 Goltz<sup>2)</sup> 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. Spitzer<sup>3)</sup> sicher zu Bewegungen veranlassen und die Störung derselben durch Gifte (z. B. Opium) studieren. Weiter kann man untersuchen, ob durch ein Gift die perschnurartigen 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. Swirski<sup>4)</sup> 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 Subkutaneinjektion

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

<sup>2)</sup> Ibid. p. 20.

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

<sup>4)</sup> Pflügers Arch. Bd. 85, 1901, p. 226.



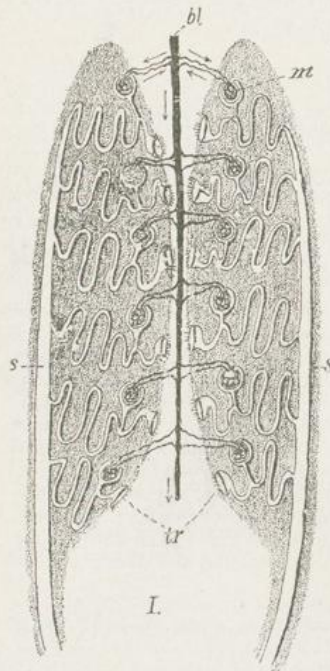
entzündungserregender Stoffe hervorgerufen werden können. Mikroskopisch zeigen die Mund- und Rachenschleimhaut, die Magen- und Darmschleimhaut, das Herz, die Muskeln, die Leber und die Nieren gelegentlich degenerative Veränderungen. Falls Eisen, Quecksilber-, Blei- oder Wismutsalze subkutan eingespritzt 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

Fig. 61.



Schematische Darstellung der Niere des Frosches und Haifisches.

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

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

<sup>2)</sup> 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 geblendet 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. Graber<sup>1)</sup> 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 Ranvier<sup>2)</sup> und in Bezug auf die lokale Beeinflussung auf E. Schütz<sup>3)</sup> verwiesen. Dass an Hautgebilden selbst noch nach Aufhebung des Kreislaufes eine Sekretion möglich ist, zeigen die Versuche von O. Drasch<sup>4)</sup> an der Nickhaut der

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

<sup>2)</sup> Union médicale 1894 Nr. 17, Jan. Cbl. 1894, p. 524.

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

<sup>4)</sup> 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. Jordan<sup>1)</sup>, Kobert<sup>2)</sup> und O. Seek<sup>3)</sup>. Einige der mikroskopischen Bilder des letzteren werden uns im speziellen Teile dieses Buches noch begeben.

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 Alkaloidsalze 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. Setschenow<sup>4)</sup>, Setschenow und B. Paschutin<sup>5)</sup>, Fr. Goltz<sup>6)</sup>, Nothnagel<sup>7)</sup> und

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

<sup>2)</sup> Ueber Giftabsonderung der Kröten. Sitz.-Ber. der Dorpater Naturforschergesellschaft. Bd. 9, 1889, Heft 1.

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

<sup>4)</sup> Physiologische Studien über die Hemmungsmechanismen für die Reflexthätigkeit des Rückenmarkes im Gehirn des Frosches. Berlin 1863.

<sup>5)</sup> Neue Versuche am Hirn und Rückenmark des Frosches. Berlin 1865.

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

<sup>7)</sup> Bewegungshemmende Mechanismen im Rückenmark des Frosches. Med. Cbl. 1869, Nr. 14.

Max E. G. Schrader<sup>1)</sup>. Betreffs der allgemeinen Gesetze über Reflexe überhaupt verweise ich auf Funke-Grünhagen<sup>2)</sup> und auf Gad<sup>3)</sup>.

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 Freusberg<sup>4)</sup> 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, unterminimal, d. h. ohne Erfolg, während länger dauernde, auch wenn sie viel schwächer sind, Zuckungen auslösen. Am Reflexfrosch bezw. 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 Türk-Setschenowschen Versuch<sup>5)</sup>. Derselbe wurde neuerdings namentlich von Alms<sup>6)</sup> studiert

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

<sup>2)</sup> Lehrbuch der Physiol. Bd. 3, p. 57.

<sup>3)</sup> Eulenburgs Realenc. Dritte Aufl. Bd. 20, p. 268.

<sup>4)</sup> Pflügers Arch. Bd. 10, 1875, p. 190.

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

<sup>6)</sup> 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 Abtötung 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 Meihuizen<sup>1)</sup> und A. Freusberg<sup>2)</sup>.

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

<sup>2)</sup> 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 Schrader<sup>1)</sup> besprochen.

3. **Der Goltzsche Klopfversuch<sup>2)</sup>.** 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. Sabbatini<sup>3)</sup> 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 Versuchs 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 Redi<sup>4)</sup> durch Enthauptung Reflexschildkröten herstellen, welche monatelang am Leben bleiben.

## VII. Erscheinungen von seiten der Zirkulationsorgane.

Wir haben hier das Blutherz, 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. Cushny<sup>5)</sup> 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-

<sup>1)</sup> Siehe das Citat auf S. 191.

<sup>2)</sup> Vagus und Herz. Virchows Arch. Bd. 26, 1863.

<sup>3)</sup> Schm. Jb. Bd. 238, p. 88.

<sup>4)</sup> De animalculis vivis (Amstelodami 1708), p. 208.

<sup>5)</sup> 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 vorübergegangener 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 Weinbergschnecke, 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 Klopversuch 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 Muskaringruppe 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 Weiter schlagen 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 eingetretenem 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 verschieben 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 Martius<sup>1)</sup> 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 (Wasserstoffsperoxyd und Diazobenzosalze), 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 (O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>) 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. Krellwitz<sup>2)</sup>. Ranvier<sup>3)</sup> 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. Thoma<sup>4)</sup> 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 cc 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 Holmgren<sup>5)</sup> 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

<sup>1)</sup> Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1883, p. 257.

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

<sup>3)</sup> Leçons d'anatomie générale. Paris 1880.

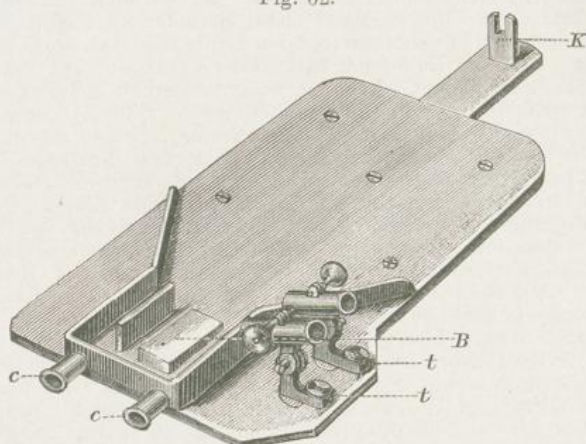
<sup>4)</sup> Lehrbuch der allgem. pathologischen Anatomie (Stuttgart 1894, p. 327). Beiträge zur mikrosk. Technik. Virchows Arch. Bd. 65, 1875, p. 36. Mit einer Tafel. Vergl. auch die Froschhalter bei Rollett in Hermanns Handb. d. Phys. Bd. 4, erster Theil, p. 309.

<sup>5)</sup> Methode zur Beobachtung des Kreislaufs in der Froschlunge, Leipzig 1871.



subkutan und in einem dritten lokal appliziert. Endlich macht man Entzündungsversuche nach Cohnheim<sup>1)</sup> und studiert den Einfluss des Mittels auf Diapedese und auf die Entzündungsvorgänge, wie dies z. B. Binz und L. Schumacher<sup>2)</sup> für das Chinin gethan haben. Die Veränderungen können a) die Gefässwänden, 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 verweisen<sup>3)</sup>.

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

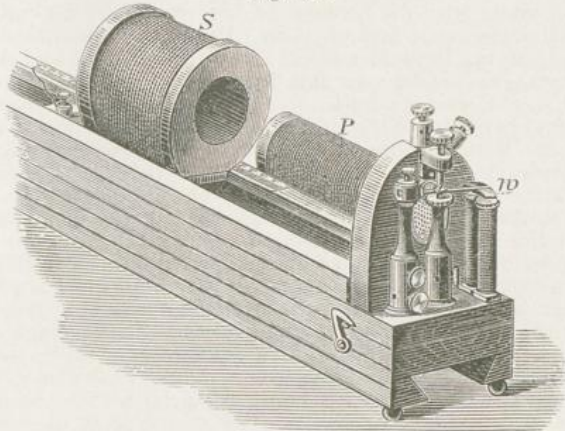
<sup>1)</sup> Virchows Arch. Bd. 40, 1867, p. 1. Man vergleiche auch die Angaben bei Rollett l. c. p. 326.

<sup>2)</sup> 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.).

<sup>3)</sup> 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

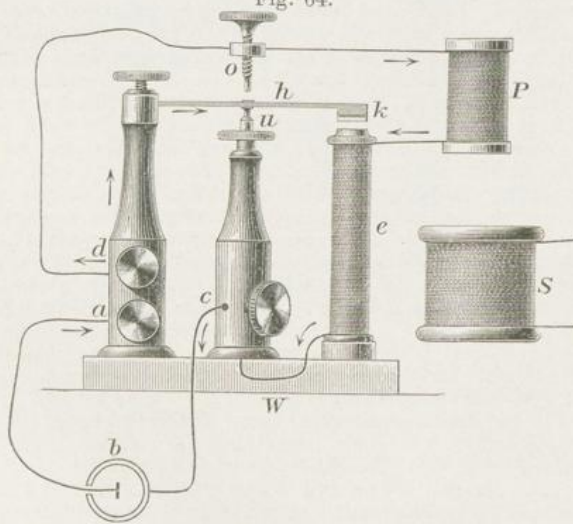
Fig. 63.



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 Helmholtz'schen 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-Reymond'schen Schliesseninduktoriums kann man nicht nur feststellen, ob ein motorischer Nerv und der dazu gehörige Muskel noch reizbar und tetanisierbar ist, sondern auch, bei welchem Rollenabstande 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 Helmholtz'schen 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, wofür man nur das obere Ende des Unterschenkels unbeweglich fixiert, die Achillessehne frei präpariert, von ihrer Insertion ablöst und a in dieselbe fest einhakt. 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 Glascylinder 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 Öffnungsinduktionsschlages 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 Kronecker-Tiegelschen Apparates<sup>1)</sup> 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 Froschkarussells<sup>2)</sup> 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

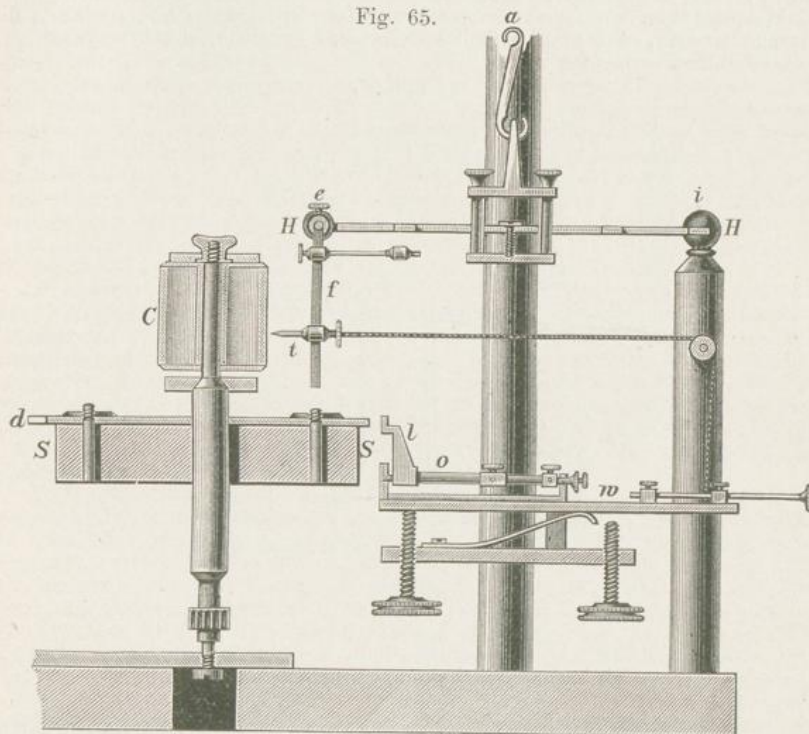
<sup>1)</sup> Arch. exp. Path. Bd. 15, 1882, p. 22.

<sup>2)</sup> 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  $H^1$  die Scheibe mit. Eine zweite Klemmsperrung  $H^2$  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.



Helmholtz'sches 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 Kato<sup>1)</sup> sich vom Gehirn normaler Frösche aus stets erzeugen lassen.

<sup>1)</sup> Versuche am Grosshirn des Frosches. Inaug.-Diss. Berlin 1886.

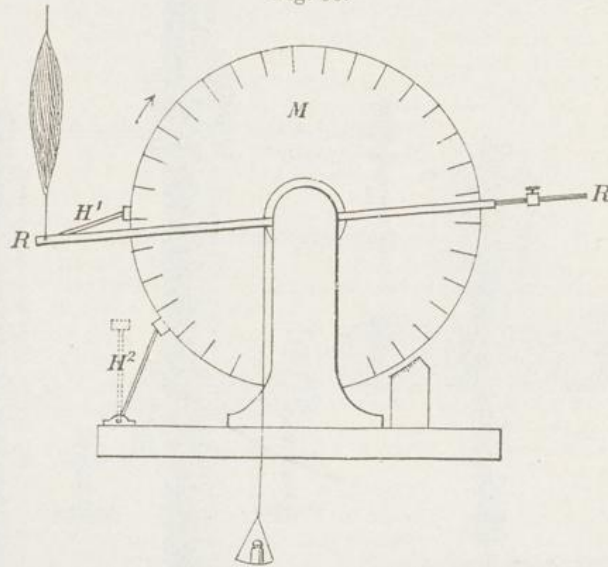
Ein zweiter Grad der Lähmung (aufgehobene Querleitung) besteht darin, dass ein an das centrale Ende des durchschnittenen Nervus ischiadicus applizierter faradischer Strom keine Abwehrbewegungen im anderen Beine hervorruft, während derselbe Strom, auf das Rückenmark oder auf den Stamm des genannten Nerven 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 Rückenmark 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. Bernardischer Versuch). Physostigmin wirkt nach Rothberger<sup>1)</sup> 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

<sup>1)</sup> Pflügers 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 Krampfcetra 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 Gottlieb<sup>1)</sup> 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 fortauern, 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 fortauern, 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,

<sup>1)</sup> 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. Kulenkamp<sup>1)</sup> 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. Gaglio<sup>2)</sup> 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

<sup>1)</sup> 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).

<sup>2)</sup> Riforma medica 1890, Nr. 124; Inn. Cbl. 1891, Nr. 10, p. 188.

lassen. Ich muss mich jedoch aus Raummangel begnügen, auf J. Marey<sup>1)</sup>, O. Langendorff<sup>2)</sup> und L. Landois<sup>3)</sup> 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 Antisepsis gereinigt hat, und bei dem man nach Injektion der von neuem sterilisierten Lösung die Injektionswunde mit Kollodium verschliesst. Selbstverständlich

<sup>1)</sup> La méthode graphique dans les sciences expérimentales. Physiologie expérimentale, travaux du laboratoire de Marey. Tome 1—2, Paris 1875—76.

<sup>2)</sup> Physiologische Graphik. Wien u. Leipzig 1891 (mit 249 Originalfiguren).

<sup>3)</sup> 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 umrechnet. 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 anbietenden 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.

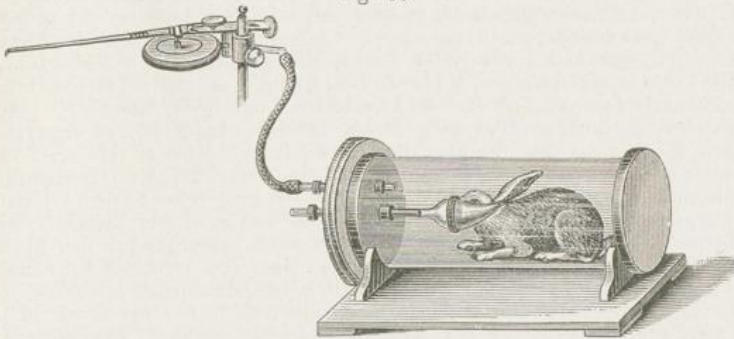
## II. Erscheinungen von seiten der Respiration.

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 wiedergiebt. 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. Basch<sup>1)</sup>, von Riva-Rocci<sup>2)</sup> und von A. v. Frey<sup>3)</sup>. Bei einer zweiten Gruppe von Apparaten zur Blutdruckmessung dient das Wiedererwerden der anämisch gemachten Haut als Kriterium für den richtigen Augen-

<sup>1)</sup> 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).

<sup>2)</sup> Gazzeta medica di Torino 1896 und La tecnica del sfigmomanometrio, Torino 1897.

<sup>3)</sup> Zschr. f. diätet. u. physikal. Ther. Bd. 2, 1899.

blick der Ablesung. Hierher gehören Apparate von Marey, G. Gärtner<sup>1)</sup> und N. v. Kries<sup>2)</sup>. Bei einer dritten Gruppe von Blutmessungsmethoden am Menschen dienen die grössten Oscillationen als Kriterium. Hierher gehören Apparate von Marey, A. Mosso<sup>3)</sup>, L. Hill & H. Barnard<sup>4)</sup>. Einer vierten Gruppe endlich gehört der Apparat von K. Hürthle<sup>5)</sup> an, bei welchem durch das in ein blutleer gemachtes Glied wieder eindringende Blut automatisch die Manometereinstellung erfolgt. Eine kritische Vergleichung aller Methoden lieferte H. v. Recklinghausen<sup>6)</sup>. 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 ungemünzt sorgfältigen und umfassenden Arbeit nachzulesen. Der mittlere Blutdruck, mit Hilfe des Apparates von Hill & Barnard gemessen, beträgt beim Erwachsenen nach Jarotzky<sup>7)</sup> in der Arteria brachialis beim Sitzen 110—130 mm; während eines Bleikolikafalles 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. Jellinek<sup>8)</sup> fand mit dem Gaertnerschen Tonometer als Durchschnitt von 828 Bestimmungen an gesunden Soldaten 100—160 mm, Gumprecht<sup>9)</sup> fand mit dem Sphygmomanometer von Riva-Rocci 100—180 mm; bei Bleikolik war der Druck bedeutend erhöht. H. Hensen<sup>10)</sup> 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 verwirft, 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. Grützner<sup>11)</sup> und v. Frey<sup>12)</sup> gegeben

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Ueber den Druck in den Blutkapillaren der menschlichen Haut. Ber. d. Sächs. Ges. d. Wissenschaften 1875, p. 149.

<sup>3)</sup> Sphygmomanomètre. Archives italiennes de biologie T. 23. 1895. Vergl. Hoorweg, Pflügers Arch. Bd. 46, 1890, p. 184.

<sup>4)</sup> A simple pocket sphygmometer for estimating arterial pressure in man. Journ. of Phys. vol. 23, 1898; Lancet 1898, 1, p. 282. — Jarotzky (siehe unten) lobt diesen Apparat sehr.

<sup>5)</sup> 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.

<sup>6)</sup> Arch. exp. P. Bd. 46, 1901, Abdruck (Diss.).

<sup>7)</sup> Zur Methodik der klin. Blutdruckmessung. Inn. Cbl. 1901, p. 599.

<sup>8)</sup> Ueber den Blutdruck des gesunden Menschen. Zschr. f. klin. Med. Bd. 39, 1900, p. 447.

<sup>9)</sup> Exp. u. klin. Prüfung des Sphygmomanometers von Riva-Rocci. Ibid. Bd. 39, 1900, p. 377.

<sup>10)</sup> Beiträge zur Physiologie des Blutdruckes. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 67, 1900, p. 436.

<sup>11)</sup> D. m. W. 1890, p. 695.

<sup>12)</sup> 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 Pulskurve der Radialarterie kann mittels verschiedener Apparate aufgenommen werden, und fällt danach etwas verschieden aus. Zur weiteren Orientierung verweise ich auf die Zusammenstellungen von Landois<sup>1)</sup> und von K. Francke<sup>2)</sup>. Der älteste noch jetzt in Betracht kommende Apparat, dessen Bild ich schon S. 47 gegeben habe, ist der 1856 von E. J. Marey<sup>3)</sup> 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 Dudgeon<sup>4)</sup> in Aufnahme gekommen und zwar in vier Modifikationen. Die erste, von Dudgeon selbst herrührende Form ist ein Feder-sphygmograph; die zweite von Richardson angegebene ist ein Gewicht-sphygmograph; die dritte ist der von A. Jaquet erfundene und eingeführte sogen. Sphygmochronograph<sup>5)</sup> und die vierte die von Jaquet<sup>6)</sup> selbst auf die Einwände von Joh. Bätke<sup>7)</sup> hin verbesserte Form desselben.

a) Welche Formen die Pulskurve 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. Uebrigens bezieht sich alles bisher Gesagte natürlich auf arterielle Pulscurven. Betreffs des nur nach einzelnen Giften auftretenden Venenpulses und der graphischen Aufnahme desselben sei auf Gerhardt<sup>8)</sup> 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 Schläge, 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 Froschherzen 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.

<sup>1)</sup> Eulenburs Realenc. Dritte Aufl. Bd. 20, 1899, p. 1—42. Mit viel Litt.

<sup>2)</sup> Die Sphygmographie in der Praxis. München 1900. Mit 64 Abb.

<sup>3)</sup> La méthode graphique. Paris 1870. — La circulation du sang. Paris 1881.

<sup>4)</sup> Schliep, Dudgeons Sphygmograph; B. kl. W. 1880, Nr. 52, p. 741. — Illustr. Vierteljahrsh. f. ärztl. Polytechnik 1881, p. 176.

<sup>5)</sup> Zschr. f. Biologie Bd. 28, 1891, p. 29. — P. von der Mühl, Die quantitative Pulsanalyse mit dem Sphygmochronographen von Jaquet. Diss. Leipzig 1892.

<sup>6)</sup> M. m. W. 1902, p. 63. Der Apparat wird bezogen vom Mechaniker Runne in Basel.

<sup>7)</sup> Exp. Prüfung des Jaquetschen Sphygmochronographen. Diss. Rostock 1901.

<sup>8)</sup> 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 Gefäßspuls 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 Wert<sup>1)</sup>.

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. Heerlein<sup>2)</sup>, Ant. Obermeier<sup>3)</sup>, Al. Gritzka<sup>4)</sup>, K. Petzold<sup>5)</sup> und Jul. Rogler<sup>6)</sup>. Betreffs des Gasstoffwechsels des Hundes sei auf die zahlreichen Arbeiten der Münchner 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-

<sup>1)</sup> v. Noorden, Grundriss einer Methodik der Stoffwechseluntersuchungen. Enthalten in v. Noorden, Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel. Berlin 1892.

<sup>2)</sup> Das Koffein und Kaffeedestillat in Beziehung zum Stoffwechsel. Pflügers Arch. Bd. 52, 1893.

<sup>3)</sup> Ueber den Einfluss von Strychnin auf die Kohlensäureausscheidung im Tierkörper. Diss. Erlangen 1891.

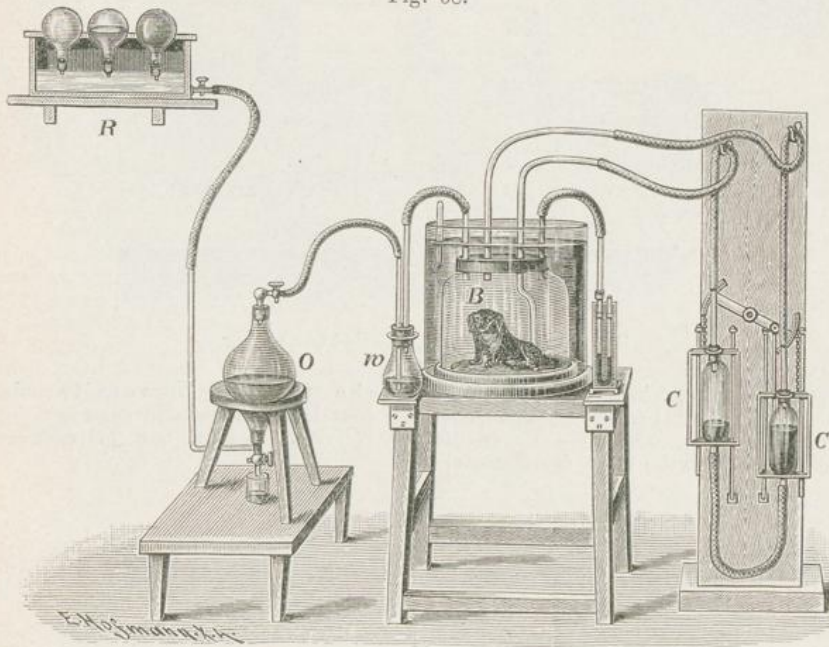
<sup>4)</sup> Ueber den Einfluss von Bromkalium, Sulfonal, Chloralhydrat, Morphin und Chloralamid auf die Kohlensäureausscheidung des Tierkörpers. Diss. Erlangen 1891. (Versuche an Kaninchen).

<sup>5)</sup> Ueber den Einfluss verschiedenartiger Ernährung auf die Kohlensäureausscheidung des Tierkörpers. Diss. Erlangen 1891. (Versuche an der Katze).

<sup>6)</sup> 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  $\text{CO}_2$  zu befreien. Die auf diese Weise entstehende Luftverdünnung in B wird dadurch ausgeglichen, dass entsprechend der  $\text{CO}_2$ -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.

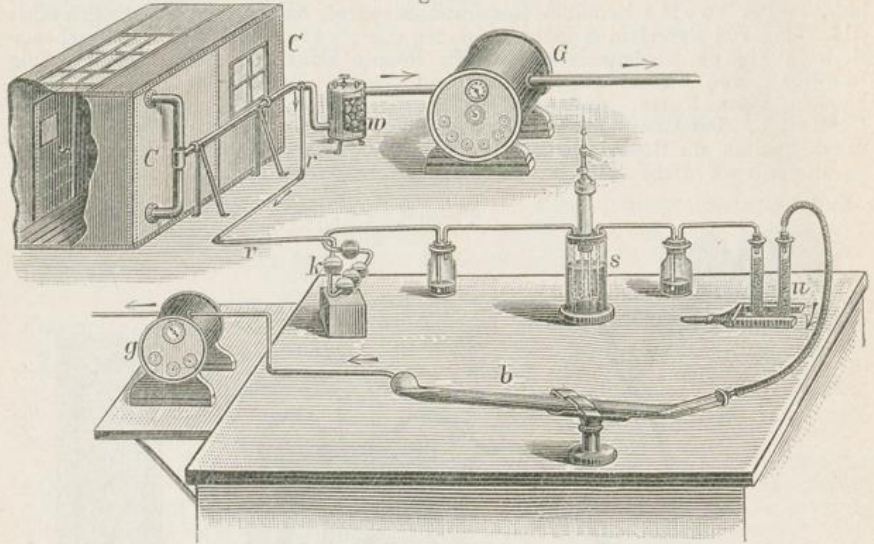
Kabinett durch eine Maschine abgesaugt wird. Diese abgesaugte Luft wird in w mit Wasserdampf gesättigt und in der Gasuhr G gemessen. Durch ein Seitenrohr r des Hauptrohres kann von Zeit zu Zeit ein kleiner Bruchteil der ausströmenden Luft zur Analyse entnommen werden. Er strömt zur Bestimmung des Wassergehaltes 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 Piutti<sup>1)</sup>, ein vierter, für grössere Tiere geeigneter von Geppert und Zuntz<sup>2)</sup>. Von Agentien, welche den Stoff-

<sup>1)</sup> Atti della R. Accad. dei Georgofili 1888, vol. 9. — Rugg. Oddi, Sperimentale T. 64, 1889, p. 133.

<sup>2)</sup> Pflügers Arch. Bd. 43, 1888, p. 515; Bd. 45, p. 625; Bd. 46, 1889, p. 189.

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, bezw. 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,  $\beta$ -Naphtylamin, sterilen Glycerinauszug aus Eiter (Senator), steriles Heuinfus (Zuntz, Ed. Aronsohn), stark eingedampftes Heuinfus, mit Alkohol gefällt (Jottkowitz und Hildebrandt<sup>1</sup>), Pyocyaneusextrakt, abgetötete Kolikulturen oder Typhusbacilluskulturen (R. Kraus<sup>2</sup>) etc. Septisches Fieber lässt sich durch Einspritzung von septischem Eiter erzielen. Weitaus 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 Kunkel<sup>3</sup>) 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 Winternitz<sup>4</sup>), Rosenthal<sup>5</sup>), d'Arsonval<sup>6</sup>), Rubner<sup>7</sup>) und Mosso<sup>8</sup>) verstatten 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,

<sup>1</sup>) Virch. Arch. Bd. 131, 1893, p. 3.

<sup>2</sup>) Arch. internat. d. Pharm. 6, 1899, p. 345.

<sup>3</sup>) 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.

<sup>4</sup>) W. Winternitz, Zur Pathologie und Therapie des Fiebers. Drittes Heft, 1888, p. 52. Mit Abbildung seines Kalorimeters.

<sup>5</sup>) 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. Dürrbeck, 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.

<sup>6</sup>) 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.

<sup>7</sup>) 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).

<sup>8</sup>) 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. Rosenthal<sup>1)</sup> und Imm. Munk<sup>2)</sup>.

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 Maragliano<sup>3)</sup> 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 Gottlieb<sup>4)</sup> 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.

---

<sup>1)</sup> Hermanns Handb. d. Physiol. Bd. 4, zweiter Teil, p. 289—452.

<sup>2)</sup> Eulenburgs Realenc. Dritte Aufl. Bd. 6, 1895, p. 315.

<sup>3)</sup> 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.

<sup>4)</sup> 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 erregbar<sup>1)</sup>. 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. Leese<sup>2)</sup>, N. Kovalewsky<sup>3)</sup>, L. Königstein<sup>4)</sup>, Dogiel<sup>5)</sup>, E. Heese<sup>6)</sup> und A. Gruenhagen<sup>7)</sup>, wo weitere Litteratur angeführt ist. Ueber die Reptilien- und Vogeliris hat H. Meyer<sup>8)</sup> 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 Morphingiftung 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 Verengungsnerven, 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

<sup>1)</sup> Magnus, Zschr. f. Biologie Bd. 38, 1899, p. 567. — H. Wolff, B. kl. W. 1900, p. 613.

<sup>2)</sup> Die Pupillarbewegung in physiol. und pathol. Beziehung. Wiesbaden 1881.

<sup>3)</sup> Influence du système nerveux sur la dilatation de la pupille. Archives slaves de biologie 1886, p. 92.

<sup>4)</sup> Physiologie und Pathologie der Pupillarreaktion. Bums Samml. Wiener klin. Vorträge Nr. 4, 1888.

<sup>5)</sup> 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.

<sup>6)</sup> Ueber die unter dem Einflusse des Sympathicus stehenden Bewegungserscheinungen am Auge. Diss. Halle 1891. Pflügers Arch. Bd. 52, 1892, p. 535.

<sup>7)</sup> Ueber die Mechanik der Irisbewegung. Pflügers Arch. Bd. 53, 1893, Heft 7.

<sup>8)</sup> 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 Hals-sympathicus 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  $\beta$ -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 Verengerungsnerven, 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 Stechapfelsamenvergiftung<sup>1)</sup> beobachtet. — Alle Tiere mit totaler Sehnervenkreuzung besitzen nach Eug. Steinach<sup>2)</sup> eine lediglich auf das Versuchsauge beschränkte Pupillarreaktion auf Lichteinfall, ermangeln also der sogen. konsensuellen Pupillarreaktion. Dahin gehören die Fische, Amphibien, Reptilien, Vögel, Einhufer, Zweihufer 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-

<sup>1)</sup> Virch. Jbt. 1888, 1, p. 390.

<sup>2)</sup> 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 Mendel<sup>1)</sup> 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 Geschwürsbildung auf der Cornea. Uebrigens wirken wiederholte Einträufelungen von konzentrierten Kokainlösungen auch direkt nekrotisierend.

2. Manche Gifte, wie z. B. das Furfurol<sup>2)</sup>, 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 Kornealmikroskop<sup>3)</sup>, 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**<sup>4)</sup> 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 Lezenius<sup>5)</sup> Naphtalin-katarakt eintreten. *Silex*<sup>6)</sup> sah bei Nitronaphtalarbeitern Trübung der Kornea eintreten; ob darauf Kataraktbildung folgt, ist unbekannt. Bei Ergotismusepidemien ist Mutterkornstar mehrfach beobachtet worden. Durch Autintoxikationen scheint Ähnliches bewirkt werden zu können. Dafür sprechen nicht nur der mehrfach be-

<sup>1)</sup> B. kl. W. 1889, N. 47.

<sup>2)</sup> Rud. Cohn, Arch. exp. P. Bd. 31, 1893, p. 40.

<sup>3)</sup> Klin. Mbl. Bl. für Augenheilk. Mai 1893.

<sup>4)</sup> 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.

<sup>5)</sup> Kl. Mbl. f. Augenhk. 1902, Febr.

<sup>6)</sup> B. kl. W. 1900, p. 1191.

obachtete Diabetesstar sondern auch Untersuchungen von Peters<sup>1)</sup>, 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 eingepfiffen 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 Baumgarten<sup>2)</sup>. 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. Achonion) 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.

<sup>1)</sup> Kl. Mbl. f. Augenhk. 1901, Mai-Juni.

<sup>2)</sup> 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. Stark<sup>1)</sup> 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. Ehrlich<sup>2)</sup>, 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. Frenzel<sup>3)</sup> 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 Diphtheritisgift, 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

<sup>1)</sup> Untersuchungen über die Gewöhnung des tierischen Organismus an Gifte etc. Diss. Erlangen 1887, 25 pp.

<sup>2)</sup> D. m. W. 1891, Nr. 32 und 44.

<sup>3)</sup> Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1891, p. 293.

Werke von W. Krause<sup>1)</sup>, W. Ellenberger & H. Baum<sup>2)</sup>, A. D. Onodi & F. Flesch<sup>3)</sup>, L. Franck<sup>4)</sup> 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. Hermann<sup>5)</sup>, E. Cyon<sup>6)</sup>, R. Gscheidlen<sup>7)</sup>, O. Langendorff<sup>8)</sup> 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 Bruno<sup>9)</sup> 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 ungefesselten 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 Soury<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup> Die Anatomie des Kaninchens in topographischer und operativer Rücksicht. Zweite Auflage, mit 161 Fig. Leipzig 1884.

<sup>2)</sup> Systematische und topographische Anatomie des Hundes. Mit 37 lithogr. Tafeln und 208 Holzschnitten. Berlin 1891. — W. Ellenberger, Handbuch der vergleichenden Histiologie und Physiologie der Haussäugetiere, Berlin 1884.

<sup>3)</sup> Leitfaden zu Vivisektionen am Hunde. I. Theil (Hals). Mit 8 lithogr. Tafeln. Stuttgart 1884. Leider unvollendet.

<sup>4)</sup> Handbuch der Anatomie der Haustiere mit besonderer Berücksichtigung des Pferdes. Dritte Aufl. Stuttgart 1892.

<sup>5)</sup> Siehe die oben S. 10 citierten Werke.

<sup>6)</sup> Methodik der physiologischen Experimente und Vivisektionen. Mit Atlas von 64 Tafeln. Giessen 1876.

<sup>7)</sup> Physiologische Methodik. Handbuch der praktischen Physiologie. Braunschweig 1876. Leider unvollendet.

<sup>8)</sup> Physiologische Graphik. Mit 249 Abb. Leipzig u. Wien 1893.

<sup>9)</sup> D. m. W. 1899 Nr. 23.

<sup>10)</sup> 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. Bechterew<sup>1)</sup>. 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 Giften<sup>2)</sup> 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 extirpiert 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. Mayer<sup>3)</sup> 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 ist<sup>4)</sup>, 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

<sup>1)</sup> Neurol. Cbl. 1895, Nr. 1.

<sup>2)</sup> 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).

<sup>3)</sup> Prager m. W. 1895, Nr. 42.

<sup>4)</sup> 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. Zupnik<sup>1)</sup> 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 Epilepsie<sup>2)</sup> 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, wengleich 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 Epilepsitheorie, indem sie die Centren, in denen die Erregung beim epileptischen Anfall sich abspielt, in infrakortikale Teile des Gehirns verlegen (infrakortikale Theorie). So lässt Nothnagel<sup>3)</sup> den Anfall von Pons und Medulla oblongata ausgehen. Ein strenger Vertreter letzterer Ansicht ist auch P. Albertoni<sup>4)</sup>, welcher behauptet, dass die Rinde bei der Erzeugung epileptischer Anfälle völlig entbehrlich sei und nur die Rolle eines beiläufigen Centrums spiele. Pitres und Franck<sup>5)</sup> 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 Heidenhain<sup>6)</sup> 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. Rosenbach<sup>7)</sup> 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 Luciani<sup>8)</sup> auf

<sup>1)</sup> W. kl. W. 1902, Nr. 4.

<sup>2)</sup> Siehe ausführliche Angaben und ein erschöpfendes Litteraturverzeichnis von Binswanger in Eulenburg Realenc. Dritte Aufl. Bd. 7, 1895, p. 126—214.

<sup>3)</sup> Virch. Arch. Bd. 44, 1868. Ueber den epileptischen Anfall. Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1872, Nr. 39.

<sup>4)</sup> Moleschotts Untersuchungen zur Naturlehre Bd. 12, 1881, p. 473.

<sup>5)</sup> Le Progrès médic. 1878, p. 10; Arch. de physiol. norm. et path. 1883, p. 1.

<sup>6)</sup> Pflügers Arch. Bd. 26, 1881, p. 137.

<sup>7)</sup> Virch. Arch. Bd. 97, 1882, p. 369. Neurol. Cbl. 1889, p. 249.

<sup>8)</sup> 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. Unverricht<sup>1)</sup> 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. Unverricht<sup>2)</sup> 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 stehenden 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. Ziehen<sup>3)</sup>, 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 Unverricht<sup>4)</sup> darauf hingewiesen, dass eine derartige Teilung durchaus unzulässig und das Beweismaterial Ziehens nicht stichhaltig sei, suchte Ziehen<sup>5)</sup> 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 stände seien, tonische, die Reizung überdauernde Krämpfe zu unterhalten. Weiter ist die von Johannson<sup>6)</sup> 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 Schweißkern 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. Wieting<sup>7)</sup> 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

<sup>1)</sup> Arch. f. Psychiatr. Bd. 14, 1883, Heft 2.

<sup>2)</sup> Verh. d. VI. Kongresses für innere Medizin zu Wiesbaden. 1887.

<sup>3)</sup> Arch. f. Psychiatr. Bd. 17, 1886, p. 99—117.

<sup>4)</sup> Arch. f. klin. Med. Bd. 44, 1889, Heft 1; Bd. 46, 1890, p. 413.

<sup>5)</sup> Arch. f. Psychiatr. Bd. 21, 1890, p. 863.

<sup>6)</sup> Hermann Johannson, Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Ursprungsstätte der epileptischen Anfälle. Diss. Dorpat 1885. 113 pp. mit Tafel.

<sup>7)</sup> Zur Physiologie der infrakortikalen Ganglien. Diss. Dorpat 1891. Abgedruckt in Unverricht, Ges. Abhandlungen aus der med. Klinik zu Dorpat. Wiesbaden 1894.

Wl. Ramm<sup>1)</sup>, Berkholz<sup>2)</sup>, H. Unverricht<sup>3)</sup> und P. Turtschaninow<sup>4)</sup> 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 Ammoniaksalze<sup>5)</sup> 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, Gehirntraumen, Ohrentzündung etc. lässt sich bei diesen Tieren nach Brown Séquard, H. Ito<sup>6)</sup>, Max Sommer<sup>7)</sup> und anderen eine sehr grosse Disposition für Reflexepilepsie erzeugen. Während der Anfälle ist die Hirnrinde dieser Tiere wie die aller epileptischen Tiere<sup>8)</sup> 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-

<sup>1)</sup> Der Einfluss einiger Gifte auf die Reizbarkeit der Hirnrinde. Diss. Dorpat 1893. Russisch.

<sup>2)</sup> Exp. Studien über die Wirkung des Physostigmins, Santonins, Codeins, Strychnins und der Karbolsäure auf die psychomotorische Zone. Diss. Dorpat 1893.

<sup>3)</sup> Zur Lehre von den toxischen Krämpfen. Inn. Cbl. 1895, p. 4.

<sup>4)</sup> Experimentelle Studien über den Ursprungsort einiger klinisch wichtigen toxischen Krampfformen. Diss. Dorpat. Arch. exp. P. Bd. 34, 1894, p. 208.

<sup>5)</sup> N. O. Yourinsky, Archives de Physiol. d. St. Pétersbourg 3, 1894, p. 260.

<sup>6)</sup> Exp. Beiträge zur Aetiologie u. Therapie der Epilepsie. D. Zschr. f. klin. Chir. Bd. 52, 1899, p. 225 mit sehr reichhaltiger Litteratur.

<sup>7)</sup> Zieglers Beiträge Bd. 27, 1900, Sep.-Abdr.

<sup>8)</sup> 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 Verwertbarkeit für den vorliegenden Fall zu prüfen. Ich kann darauf hier nicht eingehen, verweise aber auf die Arbeiten von J. Mauthner<sup>1)</sup> und von Leo Breisacher<sup>2)</sup>. — Hinsichtlich der mit dem Schlafe oft in Zusammenhang gebrachten Beeinflussung der Hirngefäße durch Gifte verweise ich auf die Angaben von Karl Hürthle<sup>3)</sup>. — Die Narkotika wirken auf Tiere ohne Hemisphären nach P. A. Baratynsky<sup>4)</sup> 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 Ehrlich<sup>5)</sup> 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. Rossbach<sup>6)</sup> 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 & Quinquaud<sup>7)</sup> vor. Es unterliegt keinem Zweifel, dass

<sup>1)</sup> W. m. W. 1890, Nr. 23—28.

<sup>2)</sup> Arch. An. u. Phys. Jg. 1891, p. 334.

<sup>3)</sup> Pflügers Arch. Bd. 44, 1889, p. 596.

<sup>4)</sup> Archives de Phys. d. St. Pétersbourg 3, 1894, p. 167 und Diss. Petersburg 1893.

<sup>5)</sup> P. Ehrlich, Ueber das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1883. — Derselbe, Zur ther. Bedeutung der substituierenden Schwefelsäuregruppe. Ther. Monatshefte Jg. 1, 1887, p. 88.

<sup>6)</sup> 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.

<sup>7)</sup> 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 Jacobjsche Hämatikator (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 Rossi<sup>1)</sup>. — 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 bezw. 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 Sherrington<sup>2)</sup>; 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 benützt zur Messung derselben z. B. das Neuramöbimeter von Sigm. Exner & H. Obersteiner<sup>3)</sup>. 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 bezw. Zunahme des Wasser- und des Fettgehaltes, Schwund des Glykogens, Bildung von Milchsäure, aber auch Abnahme derselben<sup>4)</sup>, 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 Muskelvergiftung<sup>5)</sup> 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 Blutalkalescenz<sup>6)</sup> 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.

<sup>1)</sup> Arch. ital. de biol. 23, 1895, p. 49; *Schm. Jb.* Bd. 248, p. 127.

<sup>2)</sup> *Neurol. Cbl.* 1900, p. 979.

<sup>3)</sup> *Pflügers Arch.* Bd. 7, 1872, p. 601.

<sup>4)</sup> A. Heffter, *Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels mit Berücksichtigung der Totenstarre und einiger Vergiftungen*. *Arch. exp. P.* Bd. 31, 1893, p. 225.

<sup>5)</sup> H. J. Hamburger; *Zschr. f. Biol.* Bd. 30, 1893, Heft 2.

<sup>6)</sup> 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 & Lukacz<sup>1)</sup> unbeeinflusst, die der motorischen Nerven sinkt auf Null, kann aber durch Einspritzen von Physostigmin nach Pal, nach J. C. Rothberger und nach A. Durig<sup>2)</sup> 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. Gebhard<sup>3)</sup> 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

<sup>1)</sup> Ztschr. f. kl. M. Bd. 41, 1901, Heft 5—6.

<sup>2)</sup> Phys. Cbl. Bd. 15, p. 751.

<sup>3)</sup> 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 Bruns<sup>1)</sup>, 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 Ferrocyanatium 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. Rosenthal<sup>2)</sup> 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 verstaten. — 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. Ludwig<sup>3)</sup> 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. Fick<sup>4)</sup> 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 Hürthle<sup>5)</sup> eingehend

<sup>1)</sup> D. m. W. 1899, Nr. 23.

<sup>2)</sup> Arch. Anat. u. Phys. 1889, p. 64.

<sup>3)</sup> Arch. Anat. u. Phys. 1864, p. 583.

<sup>4)</sup> Arch. Anat. u. Phys. 1847, p. 242, mit 5 Tafeln.

<sup>5)</sup> 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. Engelmann<sup>1)</sup> und von W. Straub<sup>2)</sup> 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 & Tscherenow<sup>3)</sup> verwiesen.

bb) Es beruht auch noch auf Reizung der vasomotorischen Rückenmarkscentra, zu denen auch ein Splanchnicuscentrum mit gehört. Dieses liegt nach A. Biedl<sup>4)</sup> 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 Nebennierengift<sup>5)</sup>. Man wiederholt zweitens die Einspritzung an einem Tier mit ausgeschalteten Rückenmarksgefässen<sup>6)</sup>. 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**

<sup>1)</sup> Das Pantokymographion. Pflüg. Arch. Bd. 60, 1895, p. 28 (mit Abb.).

<sup>2)</sup> Ein neues Kymographion mit elektromotorischem Antrieb. Pflüg. Arch. Bd. 81, 1901, p. 574.

<sup>3)</sup> Wratsch 1889, Nr. 26; russisch. Erlenmeyers Cbl. 1889, Nr. 17, p. 515.

<sup>4)</sup> W. kl. W. 1895, Nr. 52 (anatomischer Nachweis des Centrums).

<sup>5)</sup> 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.

<sup>6)</sup> 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 steigend 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 Gad<sup>1)</sup> 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,

<sup>1)</sup> 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 Vermittelung 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 Vogt<sup>1)</sup> 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 Reizung<sup>2)</sup> der Nervi splanchnici sehr erhebliche Drucksteigerung in den Abdominalgefässen. Diese Steigerung beruht nach F. Mall<sup>3)</sup> 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 Splanchnici<sup>4)</sup> 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

<sup>1)</sup> Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1899, p. 399.

<sup>2)</sup> Zur Ausführung dieser Reizung empfiehlt sich der Hüflersche Apparat. Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1889, p. 295.

<sup>3)</sup> Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1893, H. 5—6.

<sup>4)</sup> 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 Erblässen 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 Gehirns<sup>1)</sup> 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-Treu<sup>2)</sup> 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 tiefstehenden 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. Knoll<sup>3)</sup> verwiesen und auf J. B. Esslemont<sup>4)</sup>. 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

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> 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.

<sup>3)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 57, 1898, p. 587 und Bd. 58, 1898, p. 339.

<sup>4)</sup> 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. Tschirwinsky<sup>1)</sup>. 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. Macleod<sup>2)</sup> 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 indifferenten 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 Mithelhunde nicht über 0,7 ccm 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 Baschschens Sphygmomanometers messen kann. Es ist selbstverständlich, dass man diesen Apparat auch an der frei-

<sup>1)</sup> Zur Frage über die Funktion des Nervus depressor bei Einwirkung pharmakologischer Agentien. Diss. Moskau 1891. Russisch. Ferner Phys. Cbl. Bd. 9, 1896, p. 777 (auch anatomische Notizen über die Aufsuchung des Nerven beim Kaninchen).

<sup>2)</sup> 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. Knoll<sup>1)</sup>, Th. v. Openchowski<sup>2)</sup> und bei Gerhardt jun.<sup>3)</sup>. Openchowski berücksichtigt besonders die Digtalingruppe.

#### 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 verhalten 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

<sup>1)</sup> Ueber Wechselbeziehungen zwischen dem grossen und kleinen Kreislauf. Wiener Akad. Sitz.-Ber. Bd. 99, III. Abt., Januar.

<sup>2)</sup> 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.

<sup>3)</sup> 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 Einflüsse 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**<sup>1)</sup>, 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 Rüttenhain<sup>2)</sup> und W. Volkmann<sup>3)</sup> mit dem Hämodromometer von Volkmann angestellt. Vierordt<sup>4)</sup> 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 Rollett<sup>5)</sup>. Einen auf dem Prinzipie der Pitotschen Röhre beruhenden registrierenden Geschwindigkeitsmesser des arteriellen Blutstroms hat Marey<sup>6)</sup> angegeben. Besser als

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Observationes de sanguinis circulatione haemodromometri ope institutae. Diss. inaug. Halis Saxonum 1846.

<sup>3)</sup> W. Volkmann, Hämodynamik (Leipzig 1850), p. 185.

<sup>4)</sup> Vierordt, Erscheinungen und Gesetze der Stromgeschwindigkeit des Blutes. Frankfurt 1858; zweite Aufl. Berlin 1862.

<sup>5)</sup> Hermanns Handb. d. Phys. Bd. 4, p. 302.

<sup>6)</sup> 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 Stromuhr<sup>1)</sup>. 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 Hemmeter<sup>2)</sup>, 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 Hesse<sup>3)</sup> 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 Pick<sup>4)</sup> 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. Gärtner<sup>5)</sup>, indem er die aus der Hauptvene des betreffenden Organs in der Zeiteinheit abfliessende Blutmenge mass.

<sup>1)</sup> Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. Bd. 20, 1867, p. 200 (Dogiel). Der Apparat ist auch abgebildet bei Rollett, l. c. p. 303.

<sup>2)</sup> John C. Hemmeter, On the effect of certain drugs on the velocity of blood-current. Medical Record 12 sept. 1891.

<sup>3)</sup> Der Blutflussmesser. Inaug.-Diss. Strassburg 1889.

<sup>4)</sup> Arch. exp. P. Bd. 42, 1899, p. 398.

<sup>5)</sup> 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 Pal<sup>1)</sup> 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. Wagner<sup>2)</sup> 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 Amylnitritdämpfe 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. Verhoogen<sup>3)</sup>, 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 Atmens (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 Flammentachograph von v. Kries benutzen. Siehe darüber bei O. Langendorff, Physiologische Graphik, p. 249.

5. Die Stromgeschwindigkeit im **kleinen Kreislauf** wurde namentlich von de Jager<sup>4)</sup> 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 aufgefunden 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.

<sup>1)</sup> Ueber die Kreislaufverhältnisse in den Unterleibsorganen. Wiener med. Presse 1887, Nr. 20, p. 696.

<sup>2)</sup> Ueber den Hirnkreislauf. Wiener med. W. 1887, Nr. 19—20, p. 602 u. 640.

<sup>3)</sup> Contribution à l'étude de la circulation cérébrale. Journ. de méd. Jg. 18, 1890, Nr. 21.

<sup>4)</sup> 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** giebt 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 Rollett<sup>1)</sup>. 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 geöhrte 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 Volumschwankungen 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. Cowl<sup>2)</sup>, der die geringsten Eigenschwingungen giebt. Vergl. S. 206.

2. **Physiologisches** über Form, Frequenz und nervöse Beeinflussung des Pulses. Engelmann unterscheidet vier Arten von Einflüsse, welche den Puls ändern können, nämlich chronotrope, dromotrope, inotrope und bathmotrope.

a) Um die Einflüsse, welche die **Form** des Pulses<sup>3)</sup> beeinflussen können, richtig deuten zu können, muss man sich erst über die Deutung der normalen Pulscurve Klarheit verschaffen. Leider ist dieselbe beim Menschen und den verschiedenen Versuchstieren keineswegs identisch, so dass grosse Vorsicht in der Uebersetzung der Schlüsse geboten ist. Uns interessiert hier hauptsächlich der

<sup>1)</sup> Hermanns Handbuch der Physiol. Bd. 4, erster Teil, p. 149.

<sup>2)</sup> Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1890, p. 564.

<sup>3)</sup> 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. Frey<sup>1)</sup> eingehend untersucht wurde, zum Teil in Verbindung mit L. Krehl<sup>2)</sup>. Betreffs der Deutung des Kardiogramms sei auf Martius, Haycraft und Hilbert<sup>3)</sup> 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 Pulswelle 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. Fick<sup>4)</sup> 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. Ziemssen<sup>5)</sup> und v. Maximowitsch<sup>6)</sup>, sowie von François Frank<sup>7)</sup>. 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 Fredericq<sup>8)</sup>. 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 Couplérhythmus (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

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Schm. Jb. Bd. 225, 1890, p. 185; Bd. 229, 1891, p. 193 u. 275.

<sup>3)</sup> 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).

<sup>4)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 49, 1891, p. 105.

<sup>5)</sup> Verh. des VIII. Kongresses für innere Medizin 1889, p. 325. — Schm. Jb. Bd. 225, 1890, p. 185.

<sup>6)</sup> D. Arch. f. klin. Med. Bd. 45, 1889, Heft 1—2.

<sup>7)</sup> Schm. Jb. Bd. 223, 1889, p. 179.

<sup>8)</sup> 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 bzw. Herabsetzung des Blutdruckes hin sich ändert. — Im oberen Drittel der Kammercheidewand 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. Laborde<sup>1)</sup> ein Beschleunigungs- und ein Verlangsamungscentrum konstatiert hat, laufen zum Herzen des Menschen und der Säugetiere vier Arten von Fasern, betreffs deren ich namentlich auf Pawlow<sup>2)</sup> und Esslemont<sup>3)</sup> 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. Vas<sup>4)</sup> bestreitet ihren Ursprung aus dem Accessorius. Dieser Meinung sind soeben auch M. Schaternikoff & H. Friedenthal<sup>5)</sup> 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. Grob<sup>6)</sup> 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. Schmiedeberg<sup>7)</sup> für den Hund und von R. Boehm & Nussbaum<sup>8)</sup> für die Katze anatomisch genau untersucht. Bowditch<sup>9)</sup> und Baxt<sup>10)</sup> zeigten dann

<sup>1)</sup> Arch. de phys. norm. et path. 1888, Nr. 4.

<sup>2)</sup> Arch. An. u. Phys. Jg. 1887, p. 452 u. 498. Mit 2 Tafeln.

<sup>3)</sup> Arch. exp. P. Bd. 46, 1901, p. 197.

<sup>4)</sup> Inn. Cbl. Jg. 1895, p. 422.

<sup>5)</sup> Arch. An. u. Phys. Jg. 1902, p. 53.

<sup>6)</sup> D. Arch. f. klin. Med. Bd. 42, 1888, p. 574.

<sup>7)</sup> Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1871, p. 148.

<sup>8)</sup> Arch. exp. P. Bd. 4, 1875, p. 255.

<sup>9)</sup> Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1872, p. 195.

<sup>10)</sup> 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 William<sup>1)</sup>, 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 durchschnittlichen Vagis 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 auszusetzen, 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 durchschnittlichen Vagus zeitweise pulsverlangsamernd wirkt, handelt es sich um Reizung der im Herzen gelegenen excito-motorischen Apparate.

<sup>1)</sup> 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 verlangsamernd 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. Grunmach<sup>1)</sup> 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-salicylicum, C. natro-benzoicum und C. natro-cinnamylcum. Chloroform, Chloralhydrat und Morphinum wirkten umgekehrt, d. h. sie verminderten die Puls geschwindigkeit. Ueberhaupt setzt jede Blutdruckerniedrigung die Puls geschwindigkeit herab und jede Blutdruckssteigerung erhöht sie.

4. Der **Eigenpuls einzelner Gefässsysteme** wird beeinflusst. Dieser nicht mit dem vom Herzen ausgehenden Arterienpulse 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 Mosso<sup>2)</sup> für die Gefässe der ausgeschnittenen Niere. Ich fand besonders die Pferdeniere zu derartigen Versuchen sehr geeignet. Luchsinger<sup>3)</sup> 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 Gottwalt<sup>4)</sup>, den pathologischen namentlich Riegel<sup>5)</sup> und unabhängig von ihm Post<sup>6)</sup> 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

<sup>1)</sup> Arch. An. u. Phys. Jg. 1879, Heft 5—6; Virch. Arch. Bd. 102, 1885, p. 574.

<sup>2)</sup> Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. Bd. 26, 1874, p. 305.

<sup>3)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 26, 1881, p. 445.

<sup>4)</sup> Gottwalt, Pflüg. Arch. Bd. 25, 1881. Mit Abb.

<sup>5)</sup> Fr. Riegel, Ueber die diagnostische Bedeutung des Venenpulses. Leipzig 1883. Mit Holzschnitten. Vergl. auch D. Arch. f. kl. Med. Bd. 34, 1883, p. 233.

<sup>6)</sup> 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 Zuntz<sup>1)</sup> eine Methode der Arbeitsberechnung angebahnt. Falls zu erwarten ist, dass das Gift die Herzarbeit steigert, kann sie vorher durch Gifte nach Hürthle<sup>2)</sup> 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 Respirationsimpulse durchgehen. Gelegentlich wird es wohl auch als das *Gad-Marinescuscus* dominierende Atemcentrum bezeichnet. Ein Versuch, den Sitz dieses Centrums am lebenden Menschen zu bestimmen, liegt nur von F. A. Kehler<sup>3)</sup> vor. John Seemann<sup>4)</sup> 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 Vierhügeln<sup>5)</sup> 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. Rothmann<sup>6)</sup> von den Centren aus zumeist im ventralen Abschnitt des Seiten-

<sup>1)</sup> D. m. W. 1892, Nr. 6.

<sup>2)</sup> Arch. exp. P. Bd. 30, 1892, p. 141.

<sup>3)</sup> Ztschr. f. Biol. Bd. 28, 1892, p. 450.

<sup>4)</sup> Ueber die Kombination expiratorisch wirksamer Atemreflexe. Habilitationsschrift. Marburg 1902.

<sup>5)</sup> Ich verweise auf M. Marckwald, Bedeutung des Mittelhirns für die Atmung. Mit 14 Tafeln. Ztschr. f. Biol. Bd. 26, 1889, p. 259.

<sup>6)</sup> Arch. An. u. Phys. Jg. 1902, p. 11.

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 Respirationscentren 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. Meltzer<sup>1)</sup> 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 Pawlow<sup>2)</sup> 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. Löwy<sup>3)</sup>, 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. Ewald<sup>4)</sup>. Henry Head<sup>5)</sup> hat eine andere graphische Aufzeichnungsweise der Atmung eingeführt, bei welcher die Bauchhöhle eröffnet werden muss, bei der man aber über die Zwerchfellsbewegungen die genaueste Auskunft erhält. Mit Hilfe der Headschen Methode kann man z. B. Versuche darüber anstellen, ob bei elektrischer Reizung der schon erwähnten von Unverricht<sup>6)</sup> und von Preobraschensky<sup>7)</sup> gefundenen Hirnrindenstelle (dritte äussere Windung Ferriers, nach aussen vom Orbikulariscentrum) 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. Kreps<sup>8)</sup> 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 Brown<sup>9)</sup> mit Erfolg angewandt.

<sup>1)</sup> Arch. An. u. Phys. Jg. 1892, Heft 3—4.

<sup>2)</sup> Ratschkowsky, Pflüg. Arch. Bd. 84, 1901, p. 6. Vergl. unten S. 248.

<sup>3)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 47, 1891, p. 601.

<sup>4)</sup> Der normale Atmungsdruck und seine Kurve. Diss. Strassburg 1880.

<sup>5)</sup> Journ. of Physiology, vol. 10, 1889, p. 1 und 279. Mit 9 Tafeln.

<sup>6)</sup> Inn. Cbl. 1888, Kongressbericht p. 18.

<sup>7)</sup> W. kl. W. 1890, Nr. 41 und 43.

<sup>8)</sup> Ueber die Atmungsbewegungen bei den verschiedenen Formen des Pneumothorax. Diss. Dorpat 1891, 70 pp. Mit Abbildung des betreffenden Apparates und einigen Kurven.

<sup>9)</sup> 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 Basch<sup>1)</sup> 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 Kampfergruppe 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-Stokessche Atmungsphänomen<sup>2)</sup>. Anatomische Lungenveränderungen brauchen dabei, wenigstens im Anfang, nicht vorhanden zu sein. Mittel, welche dasselbe unter allen Umständen beseitigen, giebt es nicht. In klinischen Fällen halfen bald Excitantien, bald Pilokarpin, bald Atropin, bald Amylnitrit. Vergl. die Angaben von G. A. Gibson und von Unverricht<sup>3)</sup>.

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 nicht<sup>4)</sup>. 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 Franck<sup>5)</sup>. — Falls beiderseitige Vagusdurchschneidung ohne Einwirkung ist und auch Atropininjektion ins Blut nichts ändert, handelt es sich um eine direkte Reizung der Bronchialmuskeln oder ihrer motorischen Nerven durch das Gift. Eine Beseitigung der Nervenregung ist durch Kurare leicht herbeizuführen, eine Beseitigung des Spasmus der Muskelsubstanz an sich lässt sich nur unbequem 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).

<sup>1)</sup> E. Basch, Klinische und exp. Studien. Erster Band. Lungenödem und kardiale Dyspnoe. Berlin 1891.

<sup>2)</sup> Vergl. auch Dixon Mann, A contribution to the study of Cheyne-Stokes' breathing. Brain, summer number 1890.

<sup>3)</sup> Gibson, Practitioner 1887, p. 85. — Unverricht, Inn. Cbl. 1891, Nr. 45.

<sup>4)</sup> Gr. Brown, Edinb. med. Journ. 1885, Sept. — G. Sandmann, Arch. An. u. Phys. 1890. — Th. Beer, ebenda 1892, Suppl. p. 101.

<sup>5)</sup> 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 Apnoë 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-Heringsche Perioden<sup>1)</sup>. Nach Gruenhagen<sup>2)</sup> 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 Fuld<sup>3)</sup>, 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

<sup>1)</sup> L. Traube, Allgem. med. Central-Ztg., Jg. 31, 1862. — E. Hering, Wiener Akad. Sitz.-Ber. Bd. 60, 1869, p. 829.

<sup>2)</sup> Lehrbuch der Physiologie. Siebente Aufl. (Hamburg 1886), Bd. 3, p. 306.

<sup>3)</sup> 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 einfließenden 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. Marinescu<sup>1)</sup> 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-

<sup>1)</sup> 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 Reize<sup>1)</sup> 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 Gruenhagen<sup>2)</sup> und bei J. Munk<sup>3)</sup>. 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 Speicheldrüsencentrums**, 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. Guinard<sup>4)</sup> intravenöse oder subkutane Morphin-einspritzung die Speichelabsonderung bedeutend, während bei Pferd und Esel statt dessen Schwitzen eintritt. Beim Menschen ist die speichelreibende 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

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Lehrbuch der Physiologie, VII. Aufl., Bd. 1, 1885, p. 138—151.

<sup>3)</sup> 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.

<sup>4)</sup> Lyon méd. 27, 1895, Nr. 35; Schm. Jb. Bd. 249, 1896, p. 124.

**periphere Lähmung der Speichelnerven**, wie sie namentlich von Atropin hervor- gebracht wird.

e) **Andersartige Einwirkungen.** Zum Schluss mikroskopiert man die ge- härteten Drüsen, da sich an denselben zum mindesten sehr deutlich erkennen lässt, ob sie thätig gewesen sind oder nicht. Manche Gifte verändern die Speichel- drüsen 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 Speichel- menge keinen Einfluss zu haben, während sie die Konsistenz des Speichels allerdings beeinflussen. Die den Speichel vermehrenden Gifte pflegen ihn gleich- zeitig zu verdünnen und unwirksamer zu machen<sup>1)</sup>.

Den aufgefangenen Speichel untersucht man in allen Fällen chemisch auf das Gift resp. auf Umwandlungsprodukte desselben. So ist z. B. bekannt, dass chlorsaures Kalium, Jodide, Bromide, Quecksilbersalze, Morphin etc. darin über- gehen. Auch die Reaktion des Speichels kann sich bei Vergiftungen ändern. Falls keine gröberen chemischen Veränderungen des Speichels nachweisbar sind, kann man noch untersuchen, ob etwa das Eintreten der beiden Rosenbachschen Reaktionen<sup>2)</sup> durch die Vergiftung beeinflusst worden ist. Ob es Gifte giebt, welche die Rhodanabsonderung im Speichel ändern, ist unbekannt, während Krank- heiten dies unter Umständen wohl thun. Zum Schluss möchte ich noch darauf hinweisen, dass zum Nachweis des Rhodans im Speichel nicht nur die Jod- säurereaktion (Bläuung von Jodsäurestärkekleister), sondern auch die Eisenchlorid- reaktion (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 Rhodanwasser- stoffsäure zu entgiften.

6. Anhangsweise sei betreffs der **Absonderung der Kropfdrüsen** (Kropfmilch der Tauben) auf M. Teichmann<sup>3)</sup> verwiesen. Ver- suche 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. Rjasanzew (1894) die Katze gleichwertig. Pflan- zenfresser verhalten sich ganz anders. Betreffs der brechfähigen Tiere sei auf C. Mellinger<sup>4)</sup> verwiesen.

1. Die **Sekrete** des Magens können qualitativ und quantitativ sich ändern. Der die Magensekretion für gewöhnlich bedingende Nerv ist nach Pawlow<sup>5)</sup> der Vagus.

a) **Qualitative Aenderungen** können eintreten, wenn das Gift selbst oder ein Umwandlungsprodukt desselben durch die Magenschleimhaut ausgeschieden

<sup>1)</sup> Ellenberger, Der Pilokarpinspeichel des Pferdes. Arch. f. Tierheil- kunde Bd. 8, 1882, p. 233.

<sup>2)</sup> O. Rosenbach, Ueber einige Farbenreaktionen des Mundspeichels. Inn. Cbl. 1891, Nr. 8, p. 145.

<sup>3)</sup> Waldeyers Arch. Bd. 34, 1889, p. 235.

<sup>4)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 24, 1881, p. 232.

<sup>5)</sup> 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 Pepsinabscheidung<sup>1)</sup>, treten nach Einführung der Gifte namentlich per os ungemein häufig auf und können teils am Magen fistelhund, 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 antiperistaltische Bewegungen und Erbrechen eintritt. Letzteres studiert man am besten nach der von Th. v. Openchowski<sup>2)</sup> und seinen Schülern Knaut, Dobbert, Hlasko und Frantzen<sup>3)</sup> in Dorpat ausgebildeten Methode, bei welcher am kurarisierten Tiere Bauchhöhle und Magen eröffnet und in die Kardie 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 Nikolaides<sup>4)</sup> 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 centralem Angriffspunkt. Das sogenannte Brechcentrum, welches diesen Angriffspunkt bildet, wurde von einigen Autoren, wie Grimm und Greve, als identisch mit dem Atemcentrum erklärt. Nach Thomas<sup>5)</sup> 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 Kardie** 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. Pönsgen<sup>6)</sup> verwiesen. Der normale mit Speisen gefüllte Magen liegt nur

<sup>1)</sup> L. v. Aldor, Ztschr. f. kl. Med. Bd. 40, 1900, p. 248.

<sup>2)</sup> Ueber die Innervation der Kardie durch die Nervi pneumogastrici. Med. Cbl. 1883, Nr. 31. — Automatie, Reflex- und Hemmungsvorgänge an der Kardie. 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.

<sup>3)</sup> 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.

<sup>4)</sup> Phys. Cbl. Bd. 14, 1900, p. 197. — L. Krehl, Arch. An. u. Phys. 1892, Suppl. p. 278. — Vergl. auch oben S. 242 Ratschkowsky.

<sup>5)</sup> Virchows Arch. Bd. 123, 1891, p. 44.

<sup>6)</sup> 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. Oser<sup>1)</sup> keineswegs ganz auf. Wir haben also zweierlei Kontraktionen der Magenwandungen zu unterscheiden: die vom Gehirn ausgehenden, von Brechmitteln ausgelöst, 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. fortdauern. 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 Rossbach<sup>2)</sup> kommt als motorischer Magennerv nur der Vagus in Betracht. Die motorischen Fasern des Vagus für Magen und Speiseröhre stammen nach M. Consiglio<sup>3)</sup> aus dem N. accessorius. Atropin lähmt sie. Zur Beobachtung der Magenbewegungen mit dem Auge empfiehlt sich die breite Eröffnung der Bauchhöhle des im Wärmekasten<sup>4)</sup> liegenden kurarisierten Tieres. Weniger gut ist die Beobachtung des ausgeschnittenen Magens nach Hofmeister und Schütz<sup>5)</sup>.

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 Commissur. 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, besprachen 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. Lüderitz<sup>6)</sup> 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 & Arnozan<sup>7)</sup>. Auch der Gastrograph von Max Einhorn<sup>8)</sup>, welcher zunächst

<sup>1)</sup> Ztschr. f. klin. Med. Bd. 20, 1893, Heft 4—6.

<sup>2)</sup> Ueber die motorischen Verrichtungen des Magens, Pylorus und Duodenums. Inn. Cbl. 1885, Kongressbericht p. 36.

<sup>3)</sup> Sperimentale 1894, sez. biol. p. 95.

<sup>4)</sup> 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.

<sup>5)</sup> Ueber die automatischen Bewegungen des Magens. Mit 25 Abb. Arch. exp. P. Bd. 20, 1886, p. 1.

<sup>6)</sup> Pfügers Arch. Bd. 49, 1891, p. 158.

<sup>7)</sup> 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.

<sup>8)</sup> 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 Paira-Mall<sup>1)</sup> 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 & Brandl<sup>2)</sup>, indem man am Magenfistelhund die Ueberführung der Magenigesta in den Dünndarm durch einen obturierenden Gummiballon verhindert. Von Nahrungsstoffen 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. Mucilaginoso 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 Drüsen<sup>3)</sup> 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 Methoden<sup>4)</sup> 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 Pendelbewegungen<sup>5)</sup> 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-

<sup>1)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 80, 1900, p. 600 (unter Grützner).

<sup>2)</sup> Ztschr. f. Biol. N. F. Bd. 11, 1893, Heft 3.

<sup>3)</sup> Vergl. die Bilder bei Langendorff & Laserstein, Pflüg. Arch. Bd. 55, 1894, p. 578.

<sup>4)</sup> 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.

<sup>5)</sup> 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, Blutaustritte, 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 Houckgeest<sup>1)</sup> wird das narkotisierte Tier nach Eröffnung der Bauchhöhle in auf 38° C. erwärmte physiologische Kochsalzlösung versenkt. Obwohl Nothnagel<sup>2)</sup>, A. Bokai<sup>3)</sup>, Jacobj<sup>4)</sup>, Schillbach<sup>5)</sup> und Lüderitz<sup>6)</sup> mit dieser Methode zufrieden waren, ist sie doch verwerflich, denn sie macht Dyspnoe, 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. Pohl<sup>7)</sup> 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 Wegener<sup>8)</sup> angegebene und von H. Buchbinder<sup>9)</sup> 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. Tappeiner<sup>10)</sup> gearbeitet. Eine zweite Methode, welche z. B. von Bechterew & N. Mislawski<sup>11)</sup> 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

<sup>1)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 6, 1872, p. 266.

<sup>2)</sup> Virch. Arch. Bd. 89, 1882.

<sup>3)</sup> Arch. exp. P. Bd. 23, 1887, p. 209.

<sup>4)</sup> Ebenda Bd. 29, 1891, p. 171. Mit 8 Abb.

<sup>5)</sup> Virch. Arch. Bd. 109, 1887, p. 278.

<sup>6)</sup> Ebenda Bd. 119, 1890, p. 168.

<sup>7)</sup> Arch. exp. P. Bd. 34, 1894, Sep.-Abdr.

<sup>8)</sup> Arch. f. klin. Chir. Bd. 20, Heft 1.

<sup>9)</sup> D. Ztschr. f. Chir. Bd. 55, 1900, p. 458.

<sup>10)</sup> Arch. exp. P. Bd. 26, 1889, p. 177.

<sup>11)</sup> 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 & Basch<sup>1)</sup> benutzt haben, eröffnet in der Linea alba das Abdomen kurarierter 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 Randleile 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 (Thyrische Fistel<sup>2)</sup>) oder beide Enden (Vellasche Fistel<sup>3)</sup>) desselben offen in die Bauchwunde ein. Bei der Thyrischen 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. Munk<sup>4)</sup> verwiesen. Wo Menschen mit Darmfisteln zur Verfügung stehen, kann man medikamentöse Substanzen auch an solchen prüfen, wie ich dies z. B. mit W. Koch<sup>5)</sup> 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. Mendel<sup>6)</sup> 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. Cohnheim<sup>7)</sup> und betreffs der Theorie der Darmresorption überhaupt auf denselben Autor<sup>8)</sup> und auf R. Höber<sup>9)</sup> verwiesen. Nach Cohnheim setzt sich die Dünndarmresorption aus zwei Faktoren zusammen, aus der Undurchlässigkeit der Darmwand gegenüber den Körperflüssigkeiten und aus der aufsaugenden Fähig-

<sup>1)</sup> W. m. Jb. 1885, p. 111.

<sup>2)</sup> Wiener akad. Sitz.-Ber. Bd. 50, 1864, Nr. 6.

<sup>3)</sup> Moleschotts Unters. z. Naturlehre Bd. 13, p. 40.

<sup>4)</sup> Eulenburgs Realenc. Dritte Aufl. Bd. 5, p. 415.

<sup>5)</sup> D. m. W. 1894, Nr. 47.

<sup>6)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 63, 1896, p. 425. Vgl. Leubuscher & Tecklenburg, Virch. Arch. 138, 1894, Heft 2.

<sup>7)</sup> Ztschr. f. Biol. Bd. 38, 1899, p. 419.

<sup>8)</sup> Ebenda Bd. 37, 1899, p. 443.

<sup>9)</sup> 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 Interzellularsubstanz 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 Dünndarmring<sup>1)</sup>. Diese Methode kommt namentlich in Frage, wo man die sehr langsam vor sich gehende Ausscheidung eines Giftstoffes in den Darmring studieren will. Mit K. Kletzki<sup>2)</sup> 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. Cohnheim<sup>3)</sup> 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 Ehrmann<sup>4)</sup> 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. Pal<sup>5)</sup> ist der Splanchnicus der motorische Nerv der Längs- und Ringmuskulatur des Dünndarms. Trotzdem kann dieser Nerv die Fortbewegung des Dünndarminhaltes 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. Fellner<sup>6)</sup> 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 Pal<sup>7)</sup> finden sich ferner an verschiedenen Stellen des unteren Rückenmarkes Hemmungscentren für die Darmbewegung. Nach Jacobj<sup>8)</sup> 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. Nothnagelsche Symptom<sup>9)</sup>, d. h. eine nach oben zu sich fortpflanzende Welle, während

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Anzeiger der Krakauer Akad. d. Wiss. Okt. 1893, p. 287.

<sup>3)</sup> Ztschr. physiol. Ch. Bd. 33, 1901, p. 451 und Bd. 35, 1902, p. 134.

<sup>4)</sup> Siehe das Citat auf S. 252.

<sup>5)</sup> Arch. d. Verdauungskrrhthn. Bd. 5, 1899, Heft 3.

<sup>6)</sup> Wiener med. Jb. 1883, p. 571; Pflüg. Arch. Bd. 56, 1894, p. 542.

<sup>7)</sup> Sitz.-Ber. d. Wiener Aerztesgesellschaft vom 8. März 1895.

<sup>8)</sup> Arch. exp. P. Bd. 29 1891, p. 171.

<sup>9)</sup> Nothnagel, Virch. Arch. Bd. 88, 1882, Heft 1. — Derselbe, Beiträge zur Phys. u. Path. des Darmes 1884, p. 51. — Floëil, 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 exstirpiert, 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 Nebennierenexstirpation 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 satten Kaninchen entstandener Darmbewegungen. Die durch kleine Muscarin- oder Physostigmindosen 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 Langendorff 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 & Berggrün<sup>1)</sup>, sowie von Wilhelm Spitzer<sup>2)</sup>, von J. Pohl (l. c.) und von L. Guinard<sup>3)</sup> 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 Froschdarm) 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 Vollsein 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. Stensonscher Versuch), so treten Störungen der Ernährung im

<sup>1)</sup> Arbeiten aus dem Institute für allgem. und exp. Pathologie zu Wien 1890, p. 38. — J. Pal, W. m. Presse 1900, Nr. 45, p. 2041.

<sup>2)</sup> Experimentaluntersuchungen über die Darmwirkung des Opiums und Morphins. Inaug.-Diss. Berlin 1891. Virchows Arch. Bd. 123, 1891.

<sup>3)</sup> Lyon méd. Bd. 27, 1895, p. 419.

unteren Rückenmarke und dadurch vorübergehend Lähmung der Hinterbeine ein. Nach Schwund dieser Lähmung kommt es nach G. Gaglio<sup>1)</sup> 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. Schillbach<sup>2)</sup> 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 Buchbinder<sup>3)</sup> 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 Rückenmarkzerstörung 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 sattem 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 sattem 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 Harnack sowie nach Jacoby 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 sattem 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 Darmschlinge zunächst nur diese, bringt aber bei sehr grossen Dosen nach einiger Zeit

<sup>1)</sup> Riforma medica Anno 10, 1894, Nr. 118.

<sup>2)</sup> Virch. Arch. Bd. 109, 1887, p. 278.

<sup>3)</sup> 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. Hiller<sup>1)</sup>;

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. Heidenhain<sup>2)</sup>. In diese Gruppe gehört z. B. das Natriumsulfat.

## XI. Wirkung auf den Uterus.

Die Versuche, welche am schwangeren ungebundenen 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 kurarisierten Tieres beobachtet werden kann. Die älteren hierher gehörigen Arbeiten finden sich aufgezählt bei A. Röhrig<sup>3)</sup> sowie bei Basch und Hofmann<sup>4)</sup>, wo auch die Methodik der Versuche besprochen ist. Die später von Frommel<sup>5)</sup> und von Marckwald<sup>6)</sup> auf Veranlassung von Kronecker eingeführte Methode, die Bewegungen der Scheide<sup>7)</sup> oder des Uterus nach künstlicher Aufblähung aufzuzeichnen, erscheint mir nicht für alle Fälle einwandfrei.

<sup>1)</sup> Ztschr. f. kl. Med. Bd. 4, p. 481.

<sup>2)</sup> Neue Versuche über die Aufsaugung im Dünndarme. Pflüg. Arch. Bd. 56, 1894, p. 785.

<sup>3)</sup> Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Uterusbewegung. Virch. Arch. Bd. 76, 1879. Mit einer Tafel. (Siehe auch oben S. 253 Fellner.)

<sup>4)</sup> Untersuchungen über die Innervation des Uterus und seiner Gefäße. Wiener med. Jb. 1877, Heft 4. — Vgl. auch Onimus, Gaz. hebdom. de méd. 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.

<sup>5)</sup> Ztschr. f. Geburtshilfe u. Gynäk. Bd. 8, 1882, p. 205. Arch. An. u. Phys. 1883, p. 259.

<sup>6)</sup> M. Marckwald, Ueber die Wirkung von Ergotin, Ergotinin und Sklerotinsäure auf Blutdruck, Uterusbewegung und Blutungen. Arch. An. u. Phys. Jg. 1884, p. 434.

<sup>7)</sup> Swiecicki, Ueber den Einfluss von Koniin und einzelner Präparate von *Secale 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 Stensonschen 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. Kóssa<sup>1)</sup> 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 bzw. -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. Dembo<sup>2)</sup> im oberen vorderen Scheidengewölbe und nach Knüpfer 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 bzw. lähmendes Gift**.

5. Am Schluss prüft man, ob sich das **Gift im Fötus und im Schafwasser** findet. In ersterem erfolgt der Uebergang 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. Roy<sup>3)</sup> 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 Milzshrumpfung kommt unabhängig von den Milzgefässen und unabhängig von den extralialenen Centren der zutretenden Nerven zu stande. Sie ist 1846

<sup>1)</sup> Ungarisches Arch. f. Med. Bd. 1, 1892, p. 252.

<sup>2)</sup> Compt. rend. de la soc. de Biologie [7. série] tome 3, 1882, p. 832 u. 4, 1883, p. 12.

<sup>3)</sup> Virch. Arch. Bd. 92, 1883, p. 424; mit 2 Tafeln.

von Pagés entdeckt und von Mosler<sup>1)</sup> und Landois eingehend studiert worden. Betreffs des Einflusses der Splanchnici auf das Milzvolumen gilt das S. 229 Gesagte.

2. **Anatomische Veränderungen der Milz<sup>2)</sup>** durch Gifte treten häufig ein. Es kann sich dabei entweder nur um Ablagerung des Giftes handeln, wie dies z. B. E. Stender<sup>3)</sup> 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<sup>4)</sup>** der Milz durch Gifte kennen wir kaum. Exstirpation der Milz verhindert nach Pugliese<sup>5)</sup> das Eintreten der Gallenfarbstoffvermehrung der Galle nach blutzerstörenden Giften (Pyrocin).

### 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. Limbeck<sup>6)</sup> und eine von G. Tammann<sup>7)</sup>, 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. Sobieranski<sup>8)</sup> 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-

<sup>1)</sup> Mosler, Pathologie u. Therapie der Leukämie (Berlin 1872), p. 252.

<sup>2)</sup> 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.

<sup>3)</sup> Mikr. Untersuchungen über die Verteilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus. Dorp. Arb. 7, 1891, p. 100. Mit Abb.

<sup>4)</sup> 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.).

<sup>5)</sup> Arch. An. u. Phys. Jg. 1899, p. 60.

<sup>6)</sup> 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.

<sup>7)</sup> 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.

<sup>8)</sup> 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 derselben<sup>1)</sup> zu erwähnen. Mit der sogen. inneren Sekretion der Niere hat sich namentlich C. H. Crosmarie<sup>2)</sup> 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. Schwarz<sup>3)</sup> 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 Angaben<sup>4)</sup> absehen, im wesentlichen um den Splanchnicus major, dessen elektrische Reizung nach der Jakobyschen Methode<sup>5)</sup> 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. Philips<sup>6)</sup> vor. Neuere stammen von Gottlieb und Magnus<sup>7)</sup>. 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, essigsäures 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, Terpentinöl, 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-

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Recherches expérimentales sur la sécrétion interne des reins; phénomènes circulatoires. Nancy 1902. Mit 17 Abb.

<sup>3)</sup> Arch. exp. P. Bd. 43, 1899, p. 2—3.

<sup>4)</sup> Ebenda p. 14.

<sup>5)</sup> 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).

<sup>6)</sup> The action of certain drugs on the circulation and secretion of the kidney. Therapeutic Gazette vol. 11, 1887, p. 633.

<sup>7)</sup> Arch. exp. P. Bd. 45, 1901, p. 228.



lieb & Magnus<sup>1)</sup> 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. Schröder<sup>2)</sup> 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 Phloridzin<sup>3)</sup>, 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 anderen. In diese Gruppe von Substanzen gehören nach J. Kóssa<sup>4)</sup> 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 abgebunden 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 Levaditi<sup>5)</sup> 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. Luchsinger<sup>6)</sup> und betreffs des Abschlusses der Ureteren der Blase gegenüber auf L. Lewin & K. Goldschmidt<sup>7)</sup> 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 Geschwulstbildung<sup>8)</sup> äussern.

b) Die Wirkung kann die **Innervation** der Blase betreffen. Beim Hund enthalten nach M. v. Zeissl<sup>9)</sup> die Nervi erigentes motorische Fasern für den

<sup>1)</sup> Ebenda Bd. 45, 1901, p. 257.

<sup>2)</sup> W. v. Schröder, Ueber die Wirkung des Koffeins als Diuretikum. Ibid. Bd. 22, 1887, p. 39.

<sup>3)</sup> 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.).

<sup>4)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 88, 1901, p. 627.

<sup>5)</sup> Arch. internat. Pharm. Vol. 8, 1901, p. 45 (unter Weigert). Vgl. J. Rehns, ebenda p. 199.

<sup>6)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 26, 1881, p. 464.

<sup>7)</sup> B. kl. W. 1893, Nr. 32.

<sup>8)</sup> O. Leichtenstern, Ueber Harnblasenentzündung und Harnblasengeschwülste bei Farbfabrikarbeitern. D. m. W. 1898, Nr. 45.

<sup>9)</sup> 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. Hanč<sup>1)</sup>. 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. Grünstein<sup>2)</sup> 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. Exstirpation der Nebennieren soll nach Jacobj<sup>3)</sup> Vermehrung der Darmbewegungen zur Folge haben. Diese Wirkung wird aber durch uns unbekanntere Regulationsvorrichtungen des Organismus rasch ausgeglichen; jedenfalls konnte W. G. Thompson<sup>4)</sup> nach beiderseitiger behutsamer Nebennierenexstirpation 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 Peiper<sup>5)</sup> kann übrigens selbst die beiderseitige Exstirpation des Plexus coeliacus von Kaninchen überstanden werden, ohne dass dauernde Harnveränderungen eintreten.] J. Pal<sup>6)</sup> hat am Hund nach beiderseitiger vorsichtiger Nebennierenexstirpation ebenfalls keinerlei Störungen auftreten sehen und also auch keine Diarrhöe. Die Behauptung von L. Szymonowicz & N. Cybulski (siehe unten), dass nach beiderseitiger Exstirpation der Nebennieren stets binnen 24 Stunden der Tod einträte, muss als unrichtig zurückgewiesen werden. Berdach & Pal<sup>7)</sup> 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 Maragliano<sup>8)</sup> enthalten die Nebennieren Neurin, und man könne solche abnorme Pigmentationen auch durch Neurineinspritzungen hervorrufen. Dass die Nebenniere eine andere giftige Substanz<sup>9)</sup> 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. Fränkel<sup>10)</sup> zeigte, dass die Wirk-

<sup>1)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 73, 1899, p. 453.

<sup>2)</sup> Waldeyers Arch. Bd. 55, 1899, p. 1.

<sup>3)</sup> Arch. exp. P. Bd. 29, 1892, p. 187.

<sup>4)</sup> Transact. of the Assoc. of Americ. Physiol. 1893.

<sup>5)</sup> Ztschr. f. kl. M. Bd. 17, 1890.

<sup>6)</sup> W. kl. W. 1894, Nr. 48.

<sup>7)</sup> W. m. W. 1894, Nr. 51.

<sup>8)</sup> Riforma medica 1894 Nr. 280.

<sup>9)</sup> 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.

<sup>10)</sup> 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 Verengerung aller Arterien auch noch an überlebenden Organen und dementsprechend bedeutende Blutdrucksteigerung<sup>1)</sup> 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 Erblässen 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 Kampf 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. Blum<sup>2)</sup> Glykosurie selbst nach mehrtägigem Hungern hervor, ist jedoch keineswegs etwa mit dem von Alfr. C. Croftan<sup>3)</sup> 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), Moore<sup>4)</sup>, Mühlmann<sup>5)</sup>, namentlich aber J. J. Abel<sup>6)</sup> in Baltimore, O. v. Fürth<sup>7)</sup> in Strassburg (z. T. mit Hofmeister) und Jokichi Takamine<sup>8)</sup> 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 Rindernebnieren an unserer Substanz beträgt nach v. Fürth 0,10—0,17%. Eine von ihm und Hofmeister dargestellte Eisenverbindung<sup>9)</sup> des Suprarenins soll besonders haltbar sein.

## XV. Wirkung auf die Leber.

Da die Leber verschiedene Funktionen<sup>10)</sup> 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,

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> D. Arch. f. kl. M. Bd. 71, 1901, p. 146.

<sup>3)</sup> 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.

<sup>4)</sup> Journ. of Physiol. Vol. 17, 1895, march.

<sup>5)</sup> D. m. W. 1896, 25. Juni.

<sup>6)</sup> Bullet. of the John Hopkins Hospital July 1897, Sept.—Oct. 1898, Nov. 1901, Febr.—March 1902. Ztschr. physiol. Ch. Bd. 28, 1899, p. 318.

<sup>7)</sup> Ztschr. physiol. Ch. Bd. 24, 1898, p. 142; Bd. 26, 1898, p. 15; Bd. 29, 1900, p. 105.

<sup>8)</sup> Therap. Gazette 1901, p. 221.

<sup>9)</sup> Chem. Cbl. 1900, Bd. II, p. 799.

<sup>10)</sup> 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 Toluylendiaminvergiftung oft beobachtet worden und beruht nicht nur auf Vermehrung der normalen Gallenbestandteile bis zur Abscheidung von Körnchen aus der übersättigten Lösung, sondern nach L. Brauer<sup>1)</sup> auch auf Cylinderbildung in den Gallenwegen. Diese Gallengangscylinder ähneln in vielen Beziehungen den Harnscylindern. Viele Einzelheiten über die uns hier angehende Versuchstechnik und über die hierher gehörigen Gifte finden sich bei W. Rutherford, Roehrig<sup>2)</sup>, T. L. Prévost & P. Binet<sup>3)</sup>, Dario Baldi<sup>4)</sup>, Fr. Pfaff & A. W. Balch<sup>5)</sup>, namentlich aber bei E. Stadelmann<sup>6)</sup> und seinen Schülern H. Gorodecki<sup>7)</sup>, W. Nissen<sup>8)</sup>, J. Glass, Osc. Müller<sup>9)</sup>, E. Mandelstamm<sup>10)</sup>, A. Löwenton<sup>11)</sup> und J. Dombrowski<sup>12)</sup>. 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 & Stubbe<sup>13)</sup>, Hofmeister & E. Pick<sup>14)</sup>, sowie V. Lieblein<sup>15)</sup> gethan haben.

b) Man unterbindet nach L. Senff<sup>16)</sup> und Slosse<sup>17)</sup> die grossen Darmarterien, eine Operation, welche freilich nach wenigen Stunden den Tod zur Folge hat.

<sup>1)</sup> Vortrag geh. auf der Aachener Nat.-Forsch.-Vers. 1900.

<sup>2)</sup> Wiener med. Jb., hsg. von Stricker, Jg. 1873.

<sup>3)</sup> Compt. rend. de l'Acad. d. sc. T. 106, 1888; Revue de la Suisse rom. T. 8, 1888, p. 249, 313 u. 377.

<sup>4)</sup> Arch. ital. de Biol. T. 3, p. 389.

<sup>5)</sup> Journ. of exp. Med. Vol. 2, 1897, Nr. 1 (Versuche am Menschen mit Eingeben von Galle).

<sup>6)</sup> Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart 1891, bei F. Enke.

<sup>7)</sup> Ueber den Einfluss des exp. in den Körper des Hundes eingeführten Pferdehämoglobins auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle. Diss. Dorpat 1889.

<sup>8)</sup> Ueber den Einfluss von Alkalien auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle. Diss. Dorpat 1889.

<sup>9)</sup> Ueber den Einfluss einiger Mittel auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle. Diss. Dorpat 1889. J. Glass, über dasselbe. Diss. Dorpat 1892.

<sup>10)</sup> Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle. Diss. Dorpat 1890.

<sup>11)</sup> 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.

<sup>12)</sup> Ueber den Einfluss einiger Abführmittel auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle, sowie über deren Wirkung bei Gallenabwesenheit im Darne. Diss. Dorpat 1891.

<sup>13)</sup> Path. Cbl. Bd. 4, 1893, Nr. 3, p. 102.

<sup>14)</sup> Arch. exp. P. Bd. 32, 1893, p. 382 und Bd. 33, 1894, p. 305.

<sup>15)</sup> Ebenda Bd. 33, 1894, p. 318.

<sup>16)</sup> Ueber den Diabetes nach Kohlenoxydatmung. Diss. Dorpat 1889, p. 46.

<sup>17)</sup> Arch. An. u. Phys. Jg. 1891, p. 482.

c) Man verbindet am Hund die Pfortader mit einer Vene des grossen Kreislaufs. Eck, Stolnikow & Pawlow<sup>1)</sup> 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 Jacobson<sup>2)</sup> 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 & Minkowski<sup>3)</sup> in die Wissenschaft eingeführt worden und später z. B. von W. Kausch<sup>4)</sup> 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. Schroeder<sup>5)</sup> aus auf oxydativem Wege entstandenem karbaminsäurem Ammon in der Leber. Unter Einfluss von Operationen<sup>6)</sup>, 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 Münzer<sup>7)</sup> und Magnanini<sup>8)</sup> 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. Schroeder<sup>9)</sup> selbst dargethan. Die andere Portion des Harnstoffs der Säugetiere, welche wir die Drechselsche nennen wollen, entsteht nach E. Drechsel<sup>10)</sup> 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** bzw. **-aufspeicherung** in der Leber schädigt<sup>11)</sup>. 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, Colchicin. 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.

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> 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.

<sup>3)</sup> Arch. exp. P. Bd. 19, 1885, p. 39; Bd. 21, 1886, p. 1 u. 41; Bd. 31, 1893, p. 214.

<sup>4)</sup> Ebenda Bd. 39, 1897, p. 226.

<sup>5)</sup> 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.

<sup>6)</sup> B. E. v. Meister, Wratsch 1891, Nr. 41.

<sup>7)</sup> Winterberg & Münzer, Die harnstoffbildende Funktion der Leber, eine kritische Uebersicht. Arch. exp. P. Bd. 33, 1894, p. 164.

<sup>8)</sup> Schm. Jb. Bd. 252, 1896, p. 109; vgl. auch Kaufmann, Compt. rend. de l'Ac. d. sc. T. 118, 1894, p. 937.

<sup>9)</sup> Ztschr. physiol. Ch. Bd. 14, 1890, p. 576.

<sup>10)</sup> Chem. Ber. Jg. 23, 1890, p. 3096 und Schm. Jb. Bd. 228, 1890, p. 271.

<sup>11)</sup> Siehe die Aufzählung der Litt. bei Kunkel, Handb. p. 57. — G. Cavazzani, 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 & Baum<sup>1)</sup> 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. Neumann<sup>2)</sup> liegen Beobachtungen über den Einfluss von Giften auf die Grösse der Leberzellen vor. Weiter kann **ikterische Pigmentation**<sup>3)</sup>, schwärzliche Verfärbung, trübe Schwellung, sogen. **Verfettung**, **Amyloidentartung** (siehe unten), **cirrhotische Schrumpfung** und **Verkalkung** der Leber vorkommen (vgl. oben S. 113). Auch **Blutaustritte** in das Lebergewebe sind häufig. Cavazzani<sup>4)</sup> 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. Binet<sup>5)</sup> darin chloresaures Kali, Brom, Quecksilber, Blei und Arsen wiedergefunden haben. Eisen wurde darin weder nach innerlicher Eingabe noch nach subkutaner Einspritzung von R. Anselm<sup>6)</sup> 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 Leo<sup>7)</sup>, G. Rosenfeld<sup>8)</sup>, Polimanti<sup>9)</sup> und Athanasiu<sup>10)</sup> nur noch als **Fettinfiltration** gedeutet werden. Betreffs Aenderung des Cholesterin-, des Wasser- und des Lecithingehaltes der Leber bei Vergiftungen sei auf Anna Chrustschowa<sup>11)</sup> 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. Pugliese<sup>12)</sup> 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.

<sup>1)</sup> Ueber die Erforschung der Lokalwirkungen der Arzneimittel durch das Mikroskop etc. Arch. f. wissensch. und prakt. Tierheilk. Bd. 13, 1887, Heft 4—5.

<sup>2)</sup> Ueber den Einfluss von Giften auf die Grösse der Leberzellen. Inaug.-Diss. Berlin 1888.

<sup>3)</sup> Vgl. T. Browicz, Bull. de l'Ac. d. sc. de Cracovie 1902, Fév.

<sup>4)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 57, 1894, p. 181.

<sup>5)</sup> Siehe das Zitat auf S. 263. Vgl. auch Meder, Ueber die Ausscheidung von Stoffen durch die Galle. Diss. Würzburg 1893.

<sup>6)</sup> Dorp. Arb. Bd. 8, 1892.

<sup>7)</sup> Ztschr. physiol. Ch. Bd. 9, 1885, p. 469.

<sup>8)</sup> Kongress f. innere Med. 1897; Inn. Cbl. 1900, p. 1060 und 1901, p. 477; Allgem. med. Centralzeitung 1900, Nr. 89.

<sup>9)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 70, 1898, p. 349.

<sup>10)</sup> Ebenda Bd. 74, 1899, p. 511.

<sup>11)</sup> Ueber das Verhalten des Leberlecithins. Diss. Bern 1901 (unter Heffter).

<sup>12)</sup> 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 Gottlieb<sup>1)</sup> 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, welche sich allerdings mehr auf Physiologie beziehen, stammen von Pawlow<sup>2)</sup> 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. Popielski<sup>3)</sup>, sowie nach E. Wertheimer & Lepage<sup>4)</sup> in nächster Nähe der Drüse. Eine viel kompliziertere Deutung der Erscheinungen, welche W. M. Bayliss & E. H. Starling<sup>5)</sup> 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 Pawlow<sup>6)</sup> der Vagus erkannt, denn nach seiner Durchschneidung sinkt und bei Reizung seines peripheren Stumpfes steigt die Saftabsonderung wesentlich an. Atropin, welches alle Vagusäste lähmt, setzt die Absonderung stark herab (also contra Gottlieb). Reizung der Splanchnici wirkt nach S. G. Mett<sup>7)</sup> hemmend auf die Absonderung des Pankreas. Trotzdem sind nach Kudrewetzky<sup>8)</sup> 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. Walter<sup>9)</sup> 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. Minkowski<sup>10)</sup> 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 Sandmeyer<sup>11)</sup> kommt es jedoch nach längerer Zeit doch noch zu letal ausgehendem Diabetes. Damit ist bewiesen, dass das Pankreas eine

<sup>1)</sup> Arch. exp. P. Bd. 33, 1894, p. 261.

<sup>2)</sup> Die Arbeit der Verdauungsdrüsen (Wiesbaden 1898), p. 147.

<sup>3)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 86, 1901, p. 215.

<sup>4)</sup> Journ. de Physiol. 3, 1902, p. 689 u. 708.

<sup>5)</sup> Phys. Cbl. Bd. 15, 1902, p. 682.

<sup>6)</sup> 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.

<sup>7)</sup> Arch. An. u. Phys. Jg. 1894, p. 58.

<sup>8)</sup> Ebenda p. 83.

<sup>9)</sup> Arch. des sc. biol. de St. Pétersb. T. 7, 1899, p. 1.

<sup>10)</sup> 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.).

<sup>11)</sup> 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 thyreoidea** im letzten Jahrzehnt ungeahnte Bedeutung gewonnen, indem man fand, dass auch die Extirpation dieses Organes wenn nicht immer, so doch meist die schwersten Störungen nach sich zieht. Von diesen Störungen werden nach A. F. Akopenko<sup>1)</sup> 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. Blum<sup>2)</sup> nur einzelne Tiere (Hunde) die Entfernung der Schilddrüse überstehen sah und für diese ein allmähliches Immunwerden annimmt, will J. Katzenstein<sup>3)</sup> 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. Cyon<sup>4)</sup> 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. Cyon<sup>5)</sup> 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.

<sup>1)</sup> Neurologischer Westnik Bd. 6, 1898, Heft 3 (russisch).

<sup>2)</sup> Virch. Arch. Bd. 162, 1900, p. 375.

<sup>3)</sup> D. m. W. 1899, Nr. 48.

<sup>4)</sup> D. m. W. 1897, Nr. 30, p. 218.

<sup>5)</sup> 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**<sup>1)</sup>. 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 Knäeldrüsen 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 Blutsrum 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 Schweißhand 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 & Gioffredi<sup>2)</sup> 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,

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> 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 Nervenstämmen der Extremitäten löst in diesen Schwitzen aus und zwar selbst noch 5 Stunden nach Abklemmung der grossen Gefässe mittels des Esmarchschen Schlauches<sup>1)</sup>, 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 bezw. 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

<sup>1)</sup> 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 Agaricinsäure<sup>1)</sup>. 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 Scheweisse ausgeschieden worden ist, und ob der Scheweiss wesentlich anders zusammengesetzt ist als der normale<sup>2)</sup>. Betreffs der Untersuchung des Scheweisses mittels Gefrierpunktniedrigung sei auf Ardin-Delteil<sup>3)</sup> 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. Heidenhain<sup>4)</sup> zahlreiche Arbeiten erschienen, von denen hier wenigstens die von M. Löwit<sup>5)</sup>, L. Michelson<sup>6)</sup>, Starling<sup>7)</sup>, S. Tschirwinsky<sup>8)</sup>, H. J. Hamburger<sup>9)</sup>, Spiro<sup>10)</sup>, Leon Asher<sup>11)</sup>, D. J. Timofejewski<sup>12)</sup>, L. B. Mendel<sup>13)</sup>, Cohnstein<sup>14)</sup>, E. Gley<sup>15)</sup> und Alex. Ellinger<sup>16)</sup> 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

<sup>1)</sup> Fr. Hofmeister, Ueber den schweissmindernden Bestandteil des Lärchenschwammes. Arch. exp. P. Bd. 25, 1889, p. 189.

<sup>2)</sup> Vgl. auch Kast, Ztschr. physiol. Ch. Bd. 11, 1887, p. 485. — J. Aman, Revue méd. de la Suisse rom. 1900, Nr. 6 (Indikanhidrose).

<sup>3)</sup> Compt. rend. de l'Acad. d. sc. T. 81, 1900, p. 844.

<sup>4)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 49, 1891, p. 209.

<sup>5)</sup> Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena 1892.

<sup>6)</sup> Exp. Studien über Lymphagoga. Diss. Dorpat 1893.

<sup>7)</sup> 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.

<sup>8)</sup> Arch. exp. P. Bd. 33, 1894, p. 155.

<sup>9)</sup> Arch. An. u. Phys. Jg. 1895, p. 364.

<sup>10)</sup> Arch. exp. P. Bd. 38, 1897, p. 113.

<sup>11)</sup> Ztschr. f. Biol. Bd. 36 [N. F. Bd. 18], 1897, p. 154; Bd. 37, 1898, p. 261; Bd. 40, 1900, p. 179.

<sup>12)</sup> Ebenda Bd. 38, 1899, p. 618.

<sup>13)</sup> Americ. Journ. of Physiol. Vol. 2, 1899, p. 137.

<sup>14)</sup> 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.

<sup>15)</sup> 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.

<sup>16)</sup> 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 Brustorta 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 officinellen 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 Hühner-eiweiss. 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 Brustorta. Hierher gehören Traubenzucker<sup>1)</sup>, 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. Aehnlich 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

<sup>1)</sup> 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. Tschirwinsky<sup>1)</sup> 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 hat<sup>2)</sup>. 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 Muttersubstanzen<sup>3)</sup> 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. Mironow<sup>4)</sup> 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.

<sup>1)</sup> Phys. Cbl. Bd. 9, 1895, p. 49.

<sup>2)</sup> E. Röhmman & M. Bial, Pflüg. Arch. Bd. 55, 1893, p. 469.

<sup>3)</sup> Vergl. H. Thierfelder, Zur Physiologie der Milchbildung. Pflüg. Arch. Bd. 32, 1883, p. 619.

<sup>4)</sup> 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 milchvermehreren 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, kristallographisch 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 Spektrum<sup>1)</sup> 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 verlangsamen. 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. Vierordt<sup>2)</sup>, Glan, G. Hüfner<sup>3)</sup> und E. Lambling<sup>4)</sup> vor-

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Anwendung des Spektralapparates zur Photometrie der Absorptionsspektren und zur quantitativen Analyse. Tübingen 1873 und 1876.

<sup>3)</sup> 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.

<sup>4)</sup> 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-Seyler<sup>1)</sup>, modifiziert von Worm-Müller<sup>2)</sup>, die das Kolorimeter von Duboscq<sup>3)</sup> benutzende von Jolyet & Laffont<sup>4)</sup>, modifiziert von E. Lambling<sup>5)</sup>, die das Globulimeter benutzende von Mantegazza, die von Bizzozero<sup>6)</sup>, welche das von diesem Autor erfundene Chromocytometer benutzt, die von H. Welcker, verbessert von Heidenhain, Gscheidlen, Preyer, Steinberg und Nawrocki<sup>7)</sup>, die von Zangemeister<sup>8)</sup>, die von Hayem<sup>9)</sup>, die mittels des Hämochromometers von Quincke<sup>10)</sup>, die mittels des Hämochromometers von L. Malassez<sup>11)</sup>, die mittels des S. 60 abgebildeten Hämatoskops von Hénoque<sup>12)</sup>, später von ihm selbst in eine rein spektroskopische umgewandelt<sup>13)</sup>, die S. 60 ebenfalls schon genannte mit dem Hämoglobinometer von Gowers<sup>14)</sup>, neu empfohlen von Sahli, R. Stierlin<sup>15)</sup> und Schüle, die mittels des Hämochromoskops von G. E. Rindfleisch, die mittels des Hämatographs von G. Gärtner<sup>16)</sup> und

<sup>1)</sup> Ztschr. physiol. Chem. Bd. 16, 1892, Heft 6 (Verbesserung von Hoppe-Seyler selbst).

<sup>2)</sup> Arch. for Med. og Naturvidenskap 1876. Ref. in V. H. Jbt. 1879, Bd. 1, p. 125.

<sup>3)</sup> Siehe bei Krüss, Kolorimetrie und quantitative Spektralanalyse (Hamburg 1891), p. 7.

<sup>4)</sup> Variations de la capacité respiratoire du sang, avant et après son passage au travers des divers organs. Gaz. méd. de Paris 1877, p. 298; Compt. rend. de la soc. de biologie 1877.

<sup>5)</sup> Des procédés de dosage de l'hémoglobine. Thèse de Nancy 1882, 173 pp.

<sup>6)</sup> Atti d. R. Acad. d. scienze di Torino 1879.

<sup>7)</sup> Die Citate für diese Autoren siehe bei Gruenhagen, Lehrb. d. Physiol., VII. Aufl., Bd. 1, p. 11—12.

<sup>8)</sup> M. m. W. 1897, Nr. 14; Ztschr. f. Biol. Bd. 33, 1896, p. 72.

<sup>9)</sup> Arch. de physiol. norm. et path. 1877, p. 946—970.

<sup>10)</sup> B. kl. W. 1878, Nr. 32.

<sup>11)</sup> 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.

<sup>12)</sup> Compt. rend. de l'Acad. d. sc. T. 103, 1886, p. 12; Ztschr. f. Instrumentenkunde 1887, Heft 6.

<sup>13)</sup> 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.

<sup>14)</sup> Lancet 1877, vol. 2, p. 797. Vergl. Schüle, D. m. W. 1902, Nr. 32, Verh. p. 252.

<sup>15)</sup> Blutkörperchenzählungen und Hämoglobinbestimmungen bei Kindern. Inaug.-Diss. Zürich 1889. Deutsches Arch. f. kl. Med. Bd. 45, 1889, p. 75.

<sup>16)</sup> 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. Fleischl<sup>1)</sup>, welche auf ihre Brauchbarkeit für Versuche an Menschen von E. Tietze<sup>2)</sup> und von Konr. Tomberg<sup>3)</sup>, sowie speziell für Tierversuche von J. Raum<sup>4)</sup> und von Reinh. Leepin<sup>5)</sup> 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 & Hedin<sup>6)</sup>, wonach die beim Centrifugieren des mit Müllerscher Flüssigkeit verdünnten undefibrinirten 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 Hämatokrit<sup>7)</sup>, in Deutschland und Oesterreich häufig auch den Gärtnerschen<sup>8)</sup>. Ueber die spontane Blutsedimentierung als Untersuchungsmethode sei auf E. Biernacki<sup>9)</sup> verwiesen.

b) Zum Zweck der **Bestimmung der Gewichtsmenge der Blutplättchen** und zur Untersuchung derselben unter dem Mikroskope verfährt man nach Sim. Druebin<sup>10)</sup>.

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 Schmaltz<sup>11)</sup> mit Hilfe des Kapillarpyknometers, welche von E. Peiper<sup>12)</sup> 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. Devoto<sup>13)</sup> liegen zahlreiche derartige Bestimmungen an Kranken vor. A. Hammerschlag<sup>14)</sup> benutzt Gemische aus Chloroform und Benzol, M. Copeman<sup>15)</sup> ein solches aus Glycerin, Boroglyzerid, Magnesiumsulfat und Sublimat. Siegl<sup>16)</sup> 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

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Ueber den Hämoglobingehalt des Blutes unter verschiedenen Einflüssen. Inaug.-Diss. Erlangen 1890.

<sup>3)</sup> Zur Kritik des Fleischlschen Hämometers. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

<sup>4)</sup> Arch. exp. P. Bd. 28, 1891, p. 61.

<sup>5)</sup> Quantitative Hämoglobinbestimmungen nach Fleischl an Tieren unter der Einwirkung pharmakologischer Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1891, 116 pp.

<sup>6)</sup> 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.

<sup>7)</sup> Judson Daland, University medical Magazine 1891, nov. — H. Mallet, Gaz. hebdomadaire de méd. et de chir. 1901, Nr. 5.

<sup>8)</sup> Siehe ausführliche Beschreibung in Apotheker-Ztg. 1893, Nr. 76, p. 472.

<sup>9)</sup> D. m. W. 1897, p. 769.

<sup>10)</sup> Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen bei den Säugetieren und die wirklichen Blutplättchen des Frosches. Diss. Dorpat 1893 (mit weiterer Lit.).

<sup>11)</sup> D. Arch. f. klin. Med. Bd. 47, 1889, Heft 1—2; Schm. Jb. Bd. 229, 1891, p. 279.

<sup>12)</sup> Kl. Cbl. 1891, Nr. 12, p. 217.

<sup>13)</sup> Ztschr. f. Heilkunde Bd. 11, 1890, p. 175.

<sup>14)</sup> Inn. Cbl. 1891, Nr. 44, p. 825. D. m. W. 1893, Nr. 6.

<sup>15)</sup> British med. Journal 24. Jan. 1891.

<sup>16)</sup> 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. Silbermann<sup>1)</sup> 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. Falkenberg<sup>2)</sup> 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 mir<sup>3)</sup> sowie auf C. A. Pekelharing<sup>4)</sup>, R. v. Wistinghausen<sup>5)</sup>, R. v. zur Mühlen<sup>6)</sup>, Freund<sup>7)</sup> und E. v. Vietinghoff-Scheel<sup>8)</sup> verwiesen. Quantitative Fibrinbestimmungen sind nach A. Kossler & Th. Pfeiffer<sup>9)</sup> zu machen. Betreffs der Erhöhung der Fibrinmenge durch Leukocytose finden sich Angaben bei Alb. Matthews<sup>10)</sup>.

f) Betreffs Messung der **Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen**, die durch viele Gifte erniedrigt wird, sei auf S. 161 und auf Edm. Buffa<sup>11)</sup> verwiesen.

**3. Mikroskopische Blutuntersuchung.** Dieselbe hat an der Hand der von R. Thoma<sup>12)</sup> 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 weissen<sup>13)</sup> hat sich in anderem Verhältnis geändert als die der roten.

<sup>1)</sup> Virch. Arch. Bd. 117, 1889, p. 288; D. m. W. 1891, Nr. 29, p. 899 (unter Filehne).

<sup>2)</sup> Virch. Arch. Bd. 123, 1891, p. 567.

<sup>3)</sup> Schm. Jb. Bd. 210, 1886, p. 217. Vergl. auch Bd. 270, 1901, p. 143.

<sup>4)</sup> Untersuchungen über das Fibrinferment. Amsterdam 1892.

<sup>5)</sup> Ueber einige die Faserstoffgerinnung befördernde Substanzen. Diss. Dorpat 1894.

<sup>6)</sup> Ueber die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes. Diss. Dorpat 1894.

<sup>7)</sup> Klin. Cbl. 1894, p. 373 (zitronensaures Natron hindert die Gerinnung).

<sup>8)</sup> Arch. int. Pharm. 8, 1901, p. 225 u. 10, 1902, p. 145.

<sup>9)</sup> Inn. Cbl. 1896, p. 1 u. 1897, Nr. 26—29; Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 33, 1897.

<sup>10)</sup> Journ. of the Boston Soc. of Med. Science, June 1899.

<sup>11)</sup> Arch. int. Pharm. 8, 1901, p. 199.

<sup>12)</sup> 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.

<sup>13)</sup> 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 Meyer<sup>1)</sup>, R. Kobert<sup>2)</sup>, S. D. Markuson<sup>3)</sup>, J. Pohl<sup>4)</sup> (unter Hofmeister) und von Wl. Ramm<sup>5)</sup>. 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. Haupt<sup>6)</sup>. — 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. Heyl<sup>7)</sup>, Al. Andreesen<sup>8)</sup>, sowie von Ant. Lieven<sup>9)</sup> und M. Michelsohn<sup>10)</sup>. Die von Andreesen konstatierte Thatsache, dass alle Substanzen, welche anhaltende Gefässerschließung 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. Omeliansky<sup>11)</sup> vor. Dass Atropin und Pilokarpin auf Leukocyten antidotarisch wirken, zeigte Morel<sup>12)</sup>. 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 regen, 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 & Hashovec<sup>13)</sup> 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-

<sup>1)</sup> Ueber den Einfluss einiger flüchtigen Stoffe auf die Zahl der farblosen Zellen im Kreislauf. Diss. Bonn 1874. (Unter Binz.)

<sup>2)</sup> Beiträge zur Terpentinölvirkung. Inaug.-Diss. Halle 1877.

<sup>3)</sup> Das Pfefferminzöl. Inaug.-Diss. Halle 1877.

<sup>4)</sup> Arch. exp. P. Bd. 25, 1889, p. 51.

<sup>5)</sup> Hist. Studien aus dem pharm. Inst. zu Dorpat, Bd. 2, 1890, p. 1.

<sup>6)</sup> Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung. Diss. Rostock 1902. Vergl. auch Schm. Jb. Bd. 270, p. 141.

<sup>7)</sup> Zählresultate, betreffend die farblosen und die roten Blutkörperchen. Diss. Dorpat 1882.

<sup>8)</sup> Ueber die Ursache der Schwankungen im Verhältnis der roten Blutkörperchen zum Plasma. Diss. Dorpat 1883.

<sup>9)</sup> Ueber den Einfluss einiger Arzneimittel auf Blutkreislauf und Blutverteilung. Wesel 1889. Würzburger Inaug.-Diss. (Unter Kunkel.)

<sup>10)</sup> Ein Beitrag zur Lehre von den weissen Blutkörperchen. Diss. Würzburg 1889. (Unter Kunkel.)

<sup>11)</sup> Arch. d. sc. biol. de St. Petersb. T. 3, 1894, p. 131. Vergl. auch B. Séma-

kine; ebenda T. 4, 1895, p. 115.

<sup>12)</sup> W. m. Presse 1902, Nr. 27, p. 1289.

<sup>13)</sup> 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. Heinz<sup>1)</sup> 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 Buchner<sup>2)</sup> 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 Meyer<sup>3)</sup> und seinen Schülern für die Vergiftung mit Phosphor, Eisen, Jod, jodsäures Natron, Quecksilber, salicylsaures Natron, salpetrigsaures Natron, Toluyldiamin und oxalsaures Natron sowie von mir<sup>4)</sup> 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. Limbeck<sup>5)</sup> und die von A. Freudberg<sup>6)</sup>. 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 Geppert<sup>7)</sup>, Minkowski<sup>8)</sup> und v. Jaksch<sup>9)</sup> gezeigt. Zum Zweck pharmakologischer Untersuchungen halte man sich an die Angaben von Fr. Kraus<sup>10)</sup>. Er zeigt unter anderem, dass die blutkörperchenlösenden Gifte, wie Arsenwasserstoff, Pyrogallol, Aether, Glycerin, cholsäures Natron, die Blutalkaleszenz herabsetzen, da aus dem Lecithin der gelöststen Blutkörperchen Glycerinphosphorsäure sich bildet. Weitere wichtige Arbeiten über die Alkaleszenz des Blutes stammen von A. Löwy<sup>11)</sup>, Zuntz & C. Lehmann<sup>12)</sup>, Löwy & Richter<sup>13)</sup>, R. v. Limbeck<sup>14)</sup>, N. Berend<sup>15)</sup>, J. Hladik<sup>16)</sup>, Barmin<sup>17)</sup>, A. Lumière, L. Lumière & Barbier<sup>18)</sup>, Branden-

<sup>1)</sup> Virch. Arch. Bd. 122, 1890, p. 112.

<sup>2)</sup> Berl. kl. W. 1890, Nr. 47. Vergl. Baumgarten, B. kl. W. 1900, Nr. 39—40.

<sup>3)</sup> Arch. ex. P. Bd. 13, 1881, p. 70; Bd. 14, 1881, p. 313; Bd. 17, 1883, p. 304.

<sup>4)</sup> Ebenda Bd. 16, 1883, p. 388.

<sup>5)</sup> Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 57. (Unter Fr. Hofmeister).

<sup>6)</sup> Virch. Arch. Bd. 125, 1891, p. 566.

<sup>7)</sup> Zschr. f. klin. Med. Bd. 2, p. 355.

<sup>8)</sup> Arch. exp. P. Bd. 19, 1885, p. 209. Ferner: Mitteilungen aus der med.

Klinik zu Königsberg, hsgbn. von Naunyn, 1888, p. 174.

<sup>9)</sup> Zschr. f. klin. Med. Bd. 13, Heft 3.

<sup>10)</sup> Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 186. (Unter Fr. Hofmeister).

<sup>11)</sup> Inn. Cbl. 1892, Nr. 34, p. 713. Arch. An. u. Phys. Jg. 1893, p. 555.

<sup>12)</sup> Arch. An. u. Phys. Jg. 1893, p. 556.

<sup>13)</sup> D. m. W. 1895, Nr. 33.

<sup>14)</sup> W. m. Blätter 1895, Nr. 19, p. 295.

<sup>15)</sup> Zschr. f. Heilkunde Bd. 17, 1896.

<sup>16)</sup> Zschr. f. kl. M. Bd. 39, 1900, p. 194.

<sup>17)</sup> Ebenda Bd. 39, 1900, p. 365. <sup>18)</sup> Compt. rend. T. 133, 1901, p. 692.

burg<sup>1)</sup> 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 CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub>. 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. Rigler<sup>2)</sup>. Das Gleiche gilt vom Fieber. Ueber die Alkaleszenz des Blutes sei auf Friedenthal<sup>3)</sup> verwiesen. Ueber die normalen Verhältnisse der Blutalkaleszenz verschiedener Tierarten finden sich Angaben bei R. Drouin<sup>4)</sup>. Beim Menschen ist im Kindesalter die Blutalkaleszenz nach Berend<sup>5)</sup> 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. Mobitz<sup>6)</sup> verfahren. Ebenso ist festzustellen, ob das Gift im Blute enthalten ist.

**5. Physiologische Blutuntersuchung.** Die einfachste Form einer derartigen Prüfung ist der Williams'sche Froschherzversuch und die Transfusion. Wirkt das Blut des Versuchstieres auf das am Williams'schen 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.** Gscheidlen<sup>7)</sup> hat seiner Zeit festgestellt, wie viel Prozent des Gesamtblutes sich bei Kaninchen normalerweise z. B. in den Bauchorganen finden, und hat damit die

<sup>1)</sup> D. m. W. 1902, Nr. 5, p. 78.

<sup>2)</sup> Bakt. Cbl. Bd. 30, Nr. 25.

<sup>3)</sup> Zschr. f. allgem. Physiol. Bd. 1, 1901.

<sup>4)</sup> Hémocalcimétrie, hémocidimétrie; étude des variations de la réaction du sang etc. Thèse de Paris 1892.

<sup>5)</sup> W. kl. Rundschau 1896, Nr. 7, p. 117.

<sup>6)</sup> Exp. Studien über die quant. Veränderungen im Blute bei septischem Fieber. Diss. Dorpat 1883, mit 14 Kurventafeln.

<sup>7)</sup> 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 Phosostigmin 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 & Aronsohn<sup>1)</sup>, 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. Mosso<sup>2)</sup>, R. Gottlieb<sup>3)</sup> und P. Richter<sup>4)</sup>, deren Ergebnisse sich aber zum Teil widersprechen. Das Wesen des Fiebers besteht nach Ed. Aronsohn<sup>5)</sup> „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. Unverrückt (siehe unten) bezeichnet daher das Fieber im Sinne der Experimentatoren geradezu als einen „Krampf des Wärmeregulationszentrums“. Eine andere Ansicht haben Vulpian, Bernheim & Delavoux<sup>6)</sup>, 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.

<sup>1)</sup> Pflüg. Arch. Bd. 37, 1885, p. 232. Verhdl. d. Vereine f. inn. Med. vom 1. Dez. 1884.

<sup>2)</sup> Die Lehre vom Fieber in Bezug auf cerebrale Wärmecentren. Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 316.

<sup>3)</sup> Ueber die Wirkungsweise temperaturherabsetzender Mittel. Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 419.

<sup>4)</sup> Ueber Antipyrese und Pyrese, nervöse und künstliche Hyperthermie. Virchow's Arch. Bd. 123, 1891, p. 118.

<sup>5)</sup> Das Wesen des Fiebers. D. m. W. 1902, Nr. 5, p. 76.

<sup>6)</sup> Gazz. degli Ospit. 1891, Nr. 4.

Die ersten Versuche an Tieren, welche durch Verletzungen des Centralnervensystems in künstliches Fieber versetzt waren, stammen von Girard<sup>1)</sup>, weitere von Mosso und Gottlieb. Man hat zu untersuchen, ob die an sich die Temperatur steigernden Mittel, wie  $\beta$ -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. Binz<sup>2)</sup> dadurch, dass es nicht nur auf die fieberversachenden 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. Riegel<sup>3)</sup> zeigte, dass Kurare alle Fieberarten bei intravenöser Injektion aufhebt. Dies erklärt sich durch die Muskellähmung und widerspricht der Ansicht von Ito<sup>4)</sup>, 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. Uhthoff<sup>5)</sup> 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 Halssympathicus** 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-

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> Kast, Binz, Unverricht, Ueber das Fieber und den Wert arzneilicher Antipyretika. Verhdl. d. Kongr. f. innere Med. 1896, p. 37—84.

<sup>3)</sup> Med. Cbl. 1871, Nr. 26.

<sup>4)</sup> Ueber den Ort der Wärmebildung nach Gehirnstich. Zschr. f. Biol. N. F. Bd. 20, 1899, p. 63.

<sup>5)</sup> Gräfe-Sämisch, Handbuch der ges. Augenheilkunde, zweite Aufl. Lief. 32—34, Leipzig 1901.

weitem, während die der durchschnittlichen Seite in Mittelstellung verharret. 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 & Anderson<sup>1)</sup> 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 Sympathicusdurchschneidung, d. h. die vom Erweiterungscentrum kommenden Reize werden nicht mehr weiter befördert. Hat man auf der einen Seite das obere Halsganglion einer Katze völlig exstirpiert, so gehen nach O. Langendorff<sup>2)</sup> 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 Euklektion 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. Schrader<sup>3)</sup>. Betreffs der Lage der Verengungs- und Erweiterungscentren der Pupille verweise ich auf Tropolanski<sup>4)</sup>, St. Bernheimer<sup>5)</sup>, J. Prus<sup>6)</sup> und auf v. Bechterew<sup>7)</sup>. 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-

<sup>1)</sup> Journ. of Phys. Vol. 13, 1892, p. 560.

<sup>2)</sup> 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, Eulenburs Realencyklop. Bd. 16, 1898, p. 263.

<sup>3)</sup> Arch. exp. P. Bd. 29, 1891, p. 55.

<sup>4)</sup> Graefes Arch. Bd. 46, 1897, p. 452.

<sup>5)</sup> Wiener Akad. Sitz.-Ber. Jg. 1899, 4. Mai; W. kl. W. Jg. 1889, Nr. 52.

<sup>6)</sup> W. kl. W. Jg. 1899, Nr. 45 u. 52.

<sup>7)</sup> 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 Verengung 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 Verengung 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 Verengung 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 Flechsig gelegenen Paares 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 Haab<sup>1)</sup> und von Piltz<sup>2)</sup> 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 Verengung 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 Verengung, 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 Rindenpartien 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 Gehörcentrum 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 Uthoff (l. c.) verwiesen.

5. Elektrische Reizversuche der Pupillarnerven sowie der Muskulatur der Pupille lassen sich am kurarisierten Tier sowie am exstirpierten Bulbus vornehmen, sind aber schwierig und für rein pharmakologische Zwecke noch

<sup>1)</sup> Der Hirnrindenreflex der Pupille. Zürich 1891.

<sup>2)</sup> 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 Bellarminoff<sup>1)</sup>, 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. Köster<sup>2)</sup> bei Hund, Katze und Affe (Rhesus) aber nicht.

---

<sup>1)</sup> Med. Cbl. 1892, Nr. 45—46.

<sup>2)</sup> Neurol. Cbl. 1900, Nr. 22.

