

beim Frosche kann es aber einen Reizzustand der Muskelsubstanz bei schon sehr gesunkener, nervöser Erregbarkeit ausdrücken und kommt z. B. bei Vergiftung mit Saponinsubstanzen zur Beobachtung.

3. Sensible Lähmung. Um zu prüfen, ob die Enden der sensibeln Nerven (bei Normalsein der motorischen) gelähmt sind, verfährt man nach der S. 191 erwähnten Türckschen Methode, indem man das Gift teils äusserlich auf die Haut einer Hinterpfote aufpinselt, teils unter die Haut der Pfote einspritzt und die Empfindlichkeit derselben gegen chemische Reize mittels Eintauchen in verdünnte Schwefelsäure misst. Später bestimmt man auch in ähnlicher Weise, ob die Empfindlichkeit gegen thermische und mechanische Reize herabgesetzt ist.

Alle in Bezug auf das Nervmuskelsystem gewonnenen Ergebnisse empfiehlt es sich, an teils künstlich erwärmten, teils mit Eiswasser abgekühlten Fröschen zu wiederholen. Nach Th. Kulenkamp¹⁾ kann man dabei drei Gruppen von Giften unterscheiden.

Bei denen der ersten Gruppe treten beim Warmfrosch die Symptome minder heftig auf resp. verlieren sich früher wieder als beim Kaltfrosch. Hierher gehören z. B. Morphin und Kurare.

Bei den Giften der zweiten Gruppe zeigen sich je nach der Temperatur Verschiedenheiten in der Zeit des Eintritts der Symptome. Hierher gehören z. B. Strychnin, Thebain, Pikrotoxin.

Bei den Giften der dritten Gruppe tritt die Vergiftung beim Warmfrosch heftiger auf als beim Kaltfrosch. Hierher gehören z. B. Apomorphin, Cyankalium, Muskarin, Veratrin und Nikotin.

Eine vierte, von Kulenkamp nicht berücksichtigte, von G. Gaglio²⁾ aufgestellte Gruppe bilden die digitalinartig wirkenden Stoffe, welche das Herz des Kaltfrosches bekanntlich zum systolischen Stillstand bringen, das des Warmfrosches aber unserem Autor zufolge zum diastolischen.

GG. Versuche an ganzen Warmblütern ohne vivisektorische Eingriffe und am Menschen.

Die Zahl der zu den nachstehenden Versuchen brauchbaren Tiere ist eine unbegrenzt grosse. Unter allen Umständen hüte man sich, nur auf eine Spezies sich zu beschränken, sondern verwende, wenn möglich, Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse, Ziegen, Igel, Tauben, Hühner. Bei allen diesen bringt man das Gift in einer ersten Versuchsreihe in steigender Dose in den Magen (resp. Kropf) und in einer zweiten in sterilem Zustand unter die Haut. Betreffs der Verschiedenheiten, welche bei einem und demselben Gifte je nach dem Applikationsort auftreten, sei auf S. 24 verwiesen. Betreffs der Verschiedenheiten, welche bei brechfähigen (Katzen, Hunde) und nicht brechfähigen Tieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten) auftreten, merke man, dass bei den letztgenannten Tieren häufig statt des Erbrechens Aufregung eintritt. Erst nach den Tierversuchen experimentiere man an sich selbst. Ich müsste hier eigentlich ein langes Kapitel über die sogen. graphischen Untersuchungsmethoden folgen

¹⁾ Wirkung von Giften auf erwärmte Kaltblüter. Diss. Rostock 1891. Mit Litt. — Vergl. auch W. Pascheles, Ztschr. f. Heilkunde 1892, Heft 3 (Wirkung der Wärme u. Kälte aufs Herz).

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

lassen. Ich muss mich jedoch aus Raummangel begnügen, auf J. Marey¹⁾, O. Langendorff²⁾ und L. Landois³⁾ zu verweisen.

I. Allgemeinerscheinungen.

An Tieren kann man, falls sie gefesselt und operiert sind, natürlich nur sehr ungenau Allgemeinerscheinungen beobachten, man studiere dieselben daher bei den Versuchen der vorliegenden Reihe möglichst genau, und zwar nicht etwa in einem dunklen Keller, sondern in hellen, warmen, wohl ventilierten Räumen.

Die ersten Symptome der Erkrankung bestehen meist darin, dass das Tier seine Munterkeit verliert, sich verkriecht und die gewohnte Mahlzeit verschmäht. Psychische Verstimmung nimmt man am besten an solchen Hunden und Katzen, welche gewöhnt sind, dass man mit ihnen spielt, wahr; sie äussern sich zunächst in Fehlen des Schwanzwedelns. Aufregungserscheinungen zeigen sich am besten am Kaninchen, da dies von Natur still und stumpf ist. Gesteigerter Durst ist bei Hund und Katze gut wahrnehmbar. Uebelkeit, Speichelfluss, Würgen, Erbrechen und Durchfall lassen sich ebenfalls an letztgenannten Thieren gut studieren. Weiter gehören hierher Trunkenheitserscheinungen, Schwanken, Benommenheit, Schlafsucht, Sopor, Koma, Zuckungen und Krämpfe klonischer sowie tonischer Natur. Die Reflexe können vermindert oder gesteigert sein; die Extremitäten können paretisch, ja vollständig gelähmt sein. Man beachte dabei, ob die Lähmung vom Kopfe nach dem Schwanze (descendierend) oder umgekehrt (ascendierend) fortschreitet. Falls Schlaf oder Lähmung längere Zeit anhalten, muss man die Tiere gut zudecken und in die Nähe eines Ofens legen. Dass sie fortwährend trocken gelegt werden müssen, falls Harn, Koth oder Mageninhalt entleert wird, ist selbstverständlich. Raserei deutet immer auf cerebrale Erregung, während Krämpfe ausser vom Gehirn auch vom Rückenmarke ausgehen können. Zuckungen und Muskelflimmern können sogar wie beim Frosch peripheren Ursprungs sein. Parese und Paralyse der Muskeln kann vom Gehirn, vom Rückenmark, von den peripheren Nerven, ja von den Muskeln ausgehen. Die Entscheidung darüber können erst die Versuche am vivisezierten Tiere geben. Eben diese können auch erst sicher entscheiden, ob das Erbrechen centralen Ursprungs ist oder vom Magen ausgeht; immerhin kann man aber doch daraus, dass eine Substanz vom subkutanen Gewebe aus rasch und stark, vom Magen aus aber langsam und schwach brechenerregend wirkt, mit einiger Wahrscheinlichkeit auf cerebralen Ursprung des Erbrechens schliessen. Enthält das Erbrochene die subkutan eingespritzte Substanz, so darf man auf deren Resorption und Ausscheidung durch die Magen- oder Magendarmschleimhaut mit Sicherheit schliessen. Bekanntlich ist dies bei Morphin der Fall. Veränderungen der Hautfarbe lassen sich am Tier schlechter als am Menschen studieren; immerhin wird man doch meist Cyanose, Ikterus, Blässe, Rötung, wenigstens an den Schleimhäuten des Auges, der Nase und des Mundes, sicher beobachten können. Veränderungen der Farbe und des spektroskopischen Verhaltens des Blutes kann man an den Ohren des ungefesselten Kaninchens oft ohne Mühe konstatieren.

Die Hautstellen, an welchen man subkutane Einspritzungen vorgenommen hat, muss man von Zeit zu Zeit besehen und befühlen, ob die Substanz resorbiert ist, ob Rötung, Schmerzhaftigkeit, Anschwellung oder gar Eiterung eingetreten ist. Ist letzteres der Fall, so wiederholt man den Versuch an einem anderen Tiere derselben Spezies, bei dem man aber vorher die Hautstelle nach den Regeln der Antisepsis gereinigt hat, und bei dem man nach Injektion der von neuem sterilisierten Lösung die Injektionswunde mit Kollodium verschliesst. Selbstverständlich

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

²⁾ Physiologische Graphik. Wien u. Leipzig 1891 (mit 249 Originalfiguren).

³⁾ Eulenburg, Realenc. Dritte Aufl., Bd. 9, p. 320.

muss sich dieselbe an einer Körperstelle befinden, welche das Tier weder mit dem Munde noch mit den Pfoten erreichen kann. Im Notfalle muss ein Verband angelegt und das Tier dauernd bewacht werden. Tritt auch jetzt noch Eiterung ein, so handelt es sich um eine Substanz, welche aseptische Eiterung zu erzeugen im stande 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 im stande, 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.

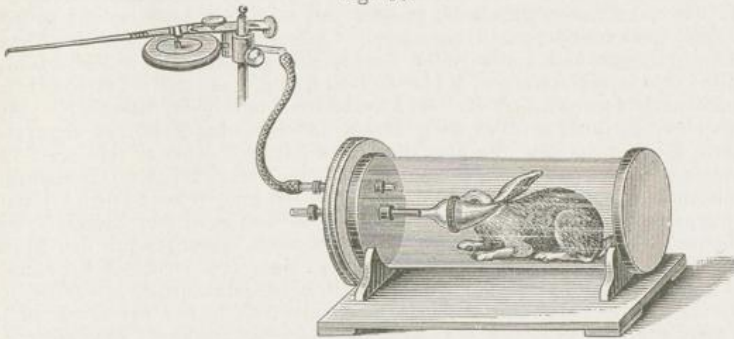
II. Erscheinungen von seiten der Respiration.

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. Basch¹⁾, von Riva-Rocci²⁾ und von A. v. Frey³⁾. Bei einer zweiten Gruppe von Apparaten zur Blutdruckmessung dient das Wiedererwerden der anämisch gemachten Haut als Kriterium für den richtigen Augen-

¹⁾ Zschr. f. klin. Med. Bd. 2, 1880, p. 93. — B. Rosen, Ueber die Verwendbarkeit des Baschschen Sphygmomanometers zu Blutdruckmessungen an Tieren. Arbeiten d. pharmak. Inst. zu Dorpat, hsgbn. von R. Kobert, Bd. 7, 1891, p. 1 (mit erschöpfender Litt.). — Basch, W. m. Blätter 1893, p. 755; 1894, p. 773; 1895, p. 71 u. 135; W. m. Presse 1896, p. 595; 1900, p. 1137 (Pulsführlhebel zum Sphygmomanometer).

²⁾ Gazzeta medica di Torino 1896 und La tecnica del sfigmomanometrio, Torino 1897.

³⁾ Zschr. f. diätet. u. physikal. Ther. Bd. 2, 1899.

blick der Ablesung. Hierher gehören Apparate von Marey, G. Gärtner¹⁾ und N. v. Kries²⁾. Bei einer dritten Gruppe von Blutmessungsmethoden am Menschen dienen die grössten Oscillationen als Kriterium. Hierher gehören Apparate von Marey, A. Mosso³⁾, L. Hill & H. Barnard⁴⁾. Einer vierten Gruppe endlich gehört der Apparat von K. Hürthle⁵⁾ an, bei welchem durch das in ein blutleer gemachtes Glied wieder eindringende Blut automatisch die Manometereinstellung erfolgt. Eine kritische Vergleichung aller Methoden lieferte H. v. Recklinghausen⁶⁾. Sie kommt zu dem Ergebnis, dass vermittelt der Beobachtung des Hindurchschlagens des Pulses durch eine komprimierende Manschette es möglich ist, den maximalen Pulsdruck grosser menschlicher Arterien mit grosser Zuverlässigkeit genau und schnell zu messen. Alle Einzelheiten sind in dieser ungemünzt sorgfältigen und umfassenden Arbeit nachzulesen. Der mittlere Blutdruck, mit Hilfe des Apparates von Hill & Barnard gemessen, beträgt beim Erwachsenen nach Jarotzky⁷⁾ in der Arteria brachialis beim Sitzen 110—130 mm; während eines Bleikolikfallendes stieg er auf 136 mm, bei Nephritis sogar bis auf 160 mm. In den letzten Stadien der Schwindsucht sank er bis auf 72 mm. S. Jellinek⁸⁾ fand mit dem Gaertnerschen Tonometer als Durchschnitt von 828 Bestimmungen an gesunden Soldaten 100—160 mm, Gumprecht⁹⁾ fand mit dem Sphygmomanometer von Riva-Rocci 100—180 mm; bei Bleikolik war der Druck bedeutend erhöht. H. Hensen¹⁰⁾ kommt nach Versuchen mit den Apparaten von Basch, Gaertner und Riva-Rocci zu dem ganz richtigen Ergebnis, dass wir aus solchen Messungen zwar direkt die Höhe des Blutdrucks, aber nicht ohne weiteres die Leistung des Herzens ersehen können, da ja der Blutdruck nicht nur vom Herzen, sondern auch von dem Tonus der Gefässe abhängt. Dies gilt natürlich auch für Tierversuche. Bei Menschen ergeben ferner die Messungen einen ganz unbrauchbaren und zwar viel zu hohen Wert, falls Arteriosklerose besteht. Eine Arbeit von K. Francke in München, welcher im Gegensatz zu v. Recklinghausen alle oben genannten Apparate zu Gunsten eines von ihm selbst konstruierten 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. Grützner¹¹⁾ und v. Frey¹²⁾ gegeben

¹⁾ Ueber einen neuen Blutdruckmesser. W. m. W. 1899, Nr. 30, p. 1412 und M. m. W. 1900, Nr. 35, p. 1195 (mit Litt.). — H. Weiss, M. m. W. 1900, Nr. 3. — Doering, D. Aerzte-Ztg. 1900, p. 333. — L. Sommerfeld, Ther. Mh. 1901, p. 72. — K. Hirsch, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 70, 1901, p. 219. — Berth. Schleisiek, Unters. mit dem Gaertnerschen Tonometer. Diss. Rostock 1901. Nach Hirsch, Schleisiek und anderen, verdient der Gaertnersche Apparat vor dem Baschschen den Vorzug. — Schm. Jb. Bd. 268, p. 241, Zusammenstellung.

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

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

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

⁵⁾ Ueber eine Methode zur Registrierung des arteriellen Blutdruckes beim Menschen. D. m. W. 1896, Nr. 36. — Tschkenoff, Zschr. f. diät. u. phys. Ther. Bd. 1, 1898, p. 232.

⁶⁾ Arch. exp. P. Bd. 46, 1901, Abdruck (Diss.).

⁷⁾ Zur Methodik der klin. Blutdruckmessung. Inn. Cbl. 1901, p. 599.

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

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

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

¹¹⁾ D. m. W. 1890, p. 695.

¹²⁾ Die Untersuchung des Pulses und ihre Ergebnisse in gesunden und kranken Zuständen. Berlin 1892, 280 pp. (Kardiogramm und Sphygmogramm betreffend).

haben. Das Sphygmogramm, d. h. die Pulscurve der Radialarterie kann mittels verschiedener Apparate aufgenommen werden, und fällt danach etwas verschieden aus. Zur weiteren Orientierung verweise ich auf die Zusammenstellungen von Landois¹⁾ und von K. Francke²⁾. Der älteste noch jetzt in Betracht kommende Apparat, dessen Bild ich schon S. 47 gegeben habe, ist der 1856 von E. J. Marey³⁾ konstruierte Sphygmograph, der im Laufe der Zeit sehr verbessert und allmählich sehr brauchbar geworden ist. Neben ihm ist bei den Praktikern namentlich noch der von Dudgeon⁴⁾ in Aufnahme gekommen und zwar in vier Modifikationen. Die erste, von Dudgeon selbst herrührende Form ist ein Feder-sphygmograph; die zweite von Richardson angegebene ist ein Gewicht-sphygmograph; die dritte ist der von A. Jaquet erfundene und eingeführte sogen. Sphygmochronograph⁵⁾ und die vierte die von Jaquet⁶⁾ selbst auf die Einwände von Joh. Bätke⁷⁾ hin verbesserte Form desselben.

a) Welche Formen die Pulscurve unter Gifteinwirkung annehmen kann, dafür habe ich schon S. 48 typische Beispiele im Bild wiedergegeben. Das Erkennen der einzelnen Formen mit dem tastenden Finger ist namentlich dem Anfänger recht schwer, während das mit einem der genannten Apparate aufgenommene Kurvenbild jedermann leicht verständlich ist. 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 Gerhardt⁸⁾ verwiesen.

b) Hinsichtlich seiner Frequenz kann der Puls am ungefesselten Tier oft viel richtiger bestimmt werden als am gefesselten und vivisezierten, wo er durch den Schmerz und den Knebel in unberechenbarer Weise beeinflusst werden kann. Man fühlt denselben am besten in der Herzgegend mit der sanft aufgelegten Hand, während das Tier ruhig liegt oder sitzt. Wird er anhaltend und auffallend verlangsamt, während das Tier gleichzeitig Speichelfluss, Erbrechen, Durchfall und Trachealrasseln bekommt, so thut man gut, Atropin in milligrammatischen Dosen subkutan zu verabreichen. Schwinden daraufhin alle Erscheinungen wie bei einem 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.

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

²⁾ Die Sphygmographie in der Praxis. München 1900. Mit 64 Abb.

³⁾ La méthode graphique. Paris 1870. — La circulation du sang. Paris 1881.

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

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

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

⁷⁾ Exp. Prüfung des Jaquetschen Sphygmochronographen. Diss. Rostock 1901.

⁸⁾ Arch. exp. P. Bd. 47, 1902, p. 250.

— Falls die Störungen der Pulsintensität hochgradig sind, so empfiehlt es sich, den Augenhintergrund mit dem Augenspiegel zu betrachten, da man die mit dem Finger gefühlte Abnormität hier häufig sehen kann, indem jetzt 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 Wert¹⁾.

1. Bei geeigneten Käfigen lässt sich der **Harn**, selbst ohne dass man den Katheter anwendet, quantitativ gewinnen und auf alle S. 56 u. 58 erwähnten abnormen Stoffe hin untersuchen. Aber auch, falls solche nicht vorhanden sind, lohnt sich die Untersuchung, da manche Arzneien und Gifte zunächst lediglich die quantitativen Verhältnisse der Harnsekretion ändern. Bei Substanzen, welche in die Klasse der Fiebermittel oder in die der Diuretika gehören, hat diese Untersuchung besonderes Interesse.

2. Beim **Kot** kommt es zunächst auf die Häufigkeit der Entleerungen und auf die Konsistenz an. Weiter ist dann festzustellen, wie weit die Nahrung ausgenutzt ist, und wie viel vom Mittel im Kot wieder erscheint. Dass es selbst bei subkutaner Injektion in den Kot übergehen kann (Metalle, Morphin), wurde früher schon erwähnt. Falls es sich um eine den Darm reizende Substanz handelt, muss der Kot auch mikroskopiert und chemisch auf Blut untersucht werden. Falls es sich um ein Darmantiseptikum handelt, ist der Kot bakteriologisch zu prüfen.

3. Zum Zweck der Untersuchung des **Gasstoffwechsels** muss man einen Respirationsapparat zur Verfügung haben, der, ohne das Tier zu quälen die Menge des verbrauchten Sauerstoffs sowie die der produzierten Kohlensäure zu bestimmen erlaubt. Quantitative Angaben über die Sauerstoffaufnahme und über die Kohlensäureausscheidung unter normalen Verhältnissen und nach Vergiftungen finden sich z. B. bei W. Heerlein²⁾, Ant. Obermeier³⁾, Al. Gritzka⁴⁾, K. Petzold⁵⁾ und Jul. Rogler⁶⁾. Betreffs des Gasstoffwechsels des Hundes sei auf die zahlreichen Arbeiten der 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-

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

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

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

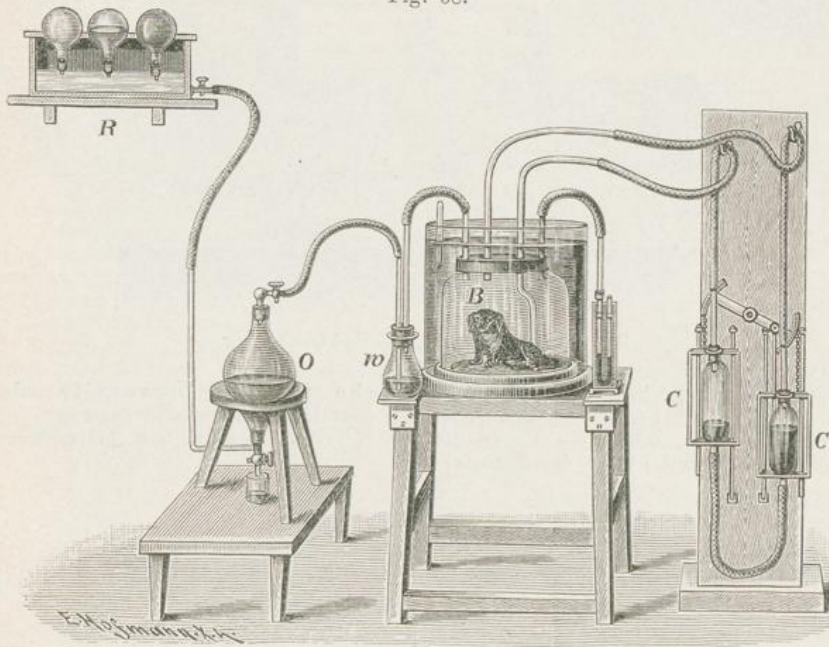
⁴⁾ Ueber den Einfluss von Bromkalium, Sulfonal, Chloralhydrat, Morphin und Chloralamid auf die Kohlensäureausscheidung des Tierkörpers. Diss. Erlangen 1891. (Versuche an Kaninchen).

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

⁶⁾ Ueber den Einfluss von Koffein, Kampfer und Strophanthus auf die Kohlensäureausscheidung. Diss. Erlangen 1891. (Versuche am Kaninchen).

wechselnd gehoben und gesenkt werden, um unablässig Luft anzusaugen und von CO_2 zu befreien. Die auf diese Weise entstehende Luftverdünnung in B wird dadurch ausgeglichen, dass entsprechend der CO_2 -Absorption aus dem Ballon O durch die Waschflasche w reiner Sauerstoff nachströmt. Der Ballon O ist unten durch ein Rohr mit einem Druckreservoir R verbunden, aus welchem gesättigte Chlorkaliumlösung nachströmt und den Sauerstoff unter stets gleichem Drucke hält. — Der zweite berühmte Respirationsapparat, den ich wie den vorigen einer Abbildung von Bernstein entnehme, ist der von Pettenkofer, welcher schematisch in Fig. 69 wiedergegeben ist. Er konnte Dank der Freigebigkeit König Ludwigs I. von Bayern so gross angelegt werden, dass selbst Menschen darin bequem Platz haben, und zwar in dem aus Glas und Eisen hergestellten Kabinett C. Dasselbe soll keineswegs hermetisch verschlossen sein; vielmehr soll durch Spalten am Boden, an der Thür und den Fenstern Luft eindringen können, da durch zwei dicke Röhren unablässig während des Versuches Luft aus dem

Fig. 68.



Respirationsapparat von Regnault und Reiset.

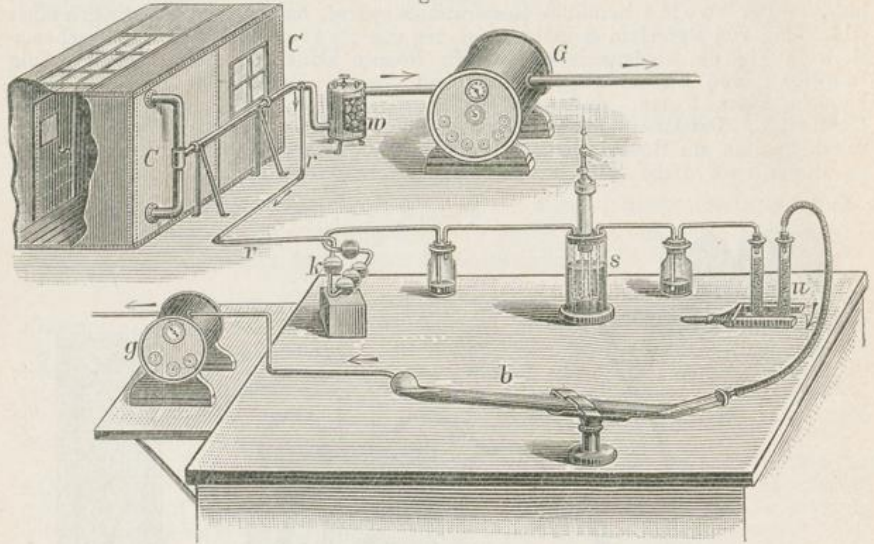
Kabinett durch eine Maschine abgesaugt wird. Diese abgesaugte Luft wird in w mit Wasserdampf gesättigt und in der Gasuhr G gemessen. Durch ein Seitenrohr r des Hauptrohres kann von Zeit zu Zeit ein kleiner Bruchteil der ausströmenden Luft zur Analyse entnommen werden. Er strömt zur Bestimmung des Wassergehaltes durch den mit konzentrierter Schwefelsäure gefüllten Kugelapparat k, durch den die Aspiration besorgenden Saugcylinder s, er wird in u wieder mit Wasserdampf gesättigt und giebt in dem mit Barytwasser gefüllten Rohre b seine Kohlensäure ab, um endlich in der kleinen Gasuhr g auf sein Volumen hin gemessen zu werden. Der verbrauchte Sauerstoff wird bei dieser Methode also nicht direkt gemessen. Ein dritter Respirationsapparat, welcher für kleine Tiere gut brauchbar ist, stammt von Luciani und Piutti¹⁾, ein vierter, für grössere Tiere geeigneter von Geppert und Zuntz²⁾. Von Agentien, welche den Stoff-

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

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

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, β -Naphtylamin, sterilen Glycerinauszug aus Eiter (Senator), steriles Heuinfus (Zuntz, Ed. Aronsohn), stark eingedampftes Heuinfus, mit Alkohol gefällt (Jottkowitz und Hildebrandt¹), Pyocyaneusextrakt, abgetötete Kolikulturen oder Typhusbacilluskulturen (R. Kraus²) etc. Septisches Fieber lässt sich durch Einspritzung von septischem Eiter erzielen. 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 Kunkel³) und seinen Schülern angegebenen Methode auch die Hauttemperatur der verschiedensten Körperteile während des Versuches von Zeit zu Zeit zu messen, da man aus einem Steigen derselben meist auf Erweiterung der Hautgefäße schliessen darf. Bestimmungen der normalen Hauttemperatur von Katze, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen, Maus, Taube liegen bereits vor.

2. Versuche mit dem **Kalorimeter**. Die Apparate von Winternitz⁴), Rosenthal⁵), d'Arsonval⁶), Rubner⁷) und Mosso⁸) 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,

¹) Virch. Arch. Bd. 131, 1893, p. 3.

²) Arch. internat. d. Pharm. 6, 1899, p. 345.

³) A. J. Kunkel, Ueber die Temperatur der menschlichen Haut. Z. f. Biologie Bd. 25, 1889, p. 55. — Geigel, Die Hauttemperatur im Fieber und bei Darreichung von Antipyreticis. Verh. d. Würzburg physic. med. Ges. N. F. Bd. 22, 1889, Sep.-Abdr. — Karl Kellermann, Ueber Hauttemperatur einiger Tiere. Inaug.-Diss. Würzburg 1888, 21 pp.

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

⁵) J. Rosenthal, Arch. An. u. Phys. Jg. 1888, p. 349; Jg. 1889, p. 1, 23, 39; Jg. 1894, p. 223 (mit Fig.); M. m. W. 1889, Nr. 53, p. 927; Biolog. Cbl. Bd. 8, 1889, Nr. 21, p. 657; Ber. d. Berliner Akad. d. Wiss. 1888, p. 1309 und 1890 vom 17. März; B. kl. W. 1891, Nr. 22 und 27; 1893, Nr. 38; Raimund Zenetti, Kalorim. Untersuchungen über Wärmeproduktion und Wärmeabgabe der Kaninchen unter verschiedenen Umständen. Inaug.-Dissert. Erlangen 1888. — Jak. 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.

⁶) A. d'Arsonval, Recherches de calorimétrie animale. Arch. de physiol. [5 sér.] t. 2, 1890, p. 610 und 781. Vergl. auch Journal de l'anat. 1886, p. 114.

⁷) M. Rubner, Ztschr. f. Biologie Bd. 25, 1889, p. 400; Bd. 30, 1893 Hft. 1 (mit Besprechung auch anderer Kalorimeter). Derselbe, Lehrbuch der Hygiene p. 69; B. kl. W. 1891, Nr. 25. — Rumpel, Ueber den Wert der Bekleidung und ihre Rolle bei der Wärmeregulation. Arch. f. Hyg. Bd. 9, 1889, p. 51; cf. ibid. Bd. 11, p. 255 (Rubner).

⁸) Ugolino Mosso, Die Lehre vom Fieber in Bezug auf die cerebralen Wärmecentren. Eine Studie über die Wirkung der Antipyretica. Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 316. Mit Abbildung des Kalorimeters.

beim Meerschweinchen 7 Kalorien, bei der Ratte 11 Kalorien, bei der Maus 19 Kalorien und beim Sperling 34,5 Kalorien. Im übrigen verweise ich zur Orientierung über tierische Wärme und über Kalorimetrie auf J. Rosenthal¹⁾ und Imm. Munk²⁾.

3. Ob eine Erweiterung der Hautgefäße beim Fieber oder auch ohne vorhandenes Fieber durch das Mittel herbeigeführt wird, lässt sich mit Hilfe der Methode von Maragliano³⁾ bestimmen, welche den **Wasserplethysmographen** von Mosso benutzt und an Menschen und Tieren zur Verwendung kommen kann.

4. Versuche im **Wärmekasten**. Gleichgültig, ob sich ein Mittel als Fiebermittel herausgestellt hat oder nicht, empfiehlt es sich, das Versuchstier nach der Vergiftung in der Weise von Gottlieb⁴⁾ im Wärmekasten bei 31—32 °C. Kasten-temperatur zu halten. Während nämlich normale Kaninchen in diesem Falle ihre Wärmeproduktion so weit herabsetzen, dass ihre Körpertemperatur normal bleibt, tritt nach Darreichung einiger Mittel, z. B. von Morphin in grossen Dosen, Temperatursteigerung ein. Dies kann nur so gedeutet werden, dass diese Mittel den Nerveneinfluss lähmen, welcher eigentlich die Wärmebildung auf ein niedrigeres Niveau einstellen sollte.

VI. Erscheinungen von seiten der Haut.

Die eben besprochenen Versuche über die Erweiterung der Hautgefäße gehören auch mit hierher. Betreffs weiterer Symptome sei auf das S. 49 und 50 Gesagte verwiesen.

VII. Erscheinungen von seiten der Atmung.

Die oben (S. 209) besprochenen Versuche mit dem Respirationsapparat könnten auch hierher mitgerechnet werden. Betreffs weiterer Symptome sei auf das S. 52—55 Gesagte verwiesen.

VIII. Erscheinungen von seiten des Mundes, Magens und Darms.

Das S. 208 über den Kot Gesagte ist zu ergänzen unter Berücksichtigung der S. 46 gemachten Angaben.

IX. Erscheinungen von seiten des Centralnervensystems.

Hier sind die S. 49—52 gemachten Angaben zu berücksichtigen.

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

²⁾ Eulenburgs Realenc. Dritte Aufl. Bd. 6, 1895, p. 315.

³⁾ E. Maragliano, Ueber das Verhalten der Blutgefäße im Fieber und bei der Antipyrese. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 14, Heft 4 und Bd. 17, 1890, Heft 3—4. Archivio italiano di clinica medica 1888, Sep.-Abdr.

⁴⁾ R. Gottlieb, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise temperaturherabsetzender Arzneimittel. Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 419. Mit Holzschnitten (Kurven).

X. Erscheinungen von seiten der Augen und insonderheit der Pupillen.

1. Versuche an der Pupille.

Die Iris der Amphibien und Fische ist im Gegensatz zu der der Warmblüter nicht nur reflektorisch, sondern auch direkt durch Licht erregbar¹⁾. Von allen Säugetieren eignet sich die Katze am besten zu Versuchen über die Einwirkung der Gifte auf die Pupille. Vögel haben bekanntlich eine Iris mit quergestreifter Muskulatur, die bis zu einem gewissen Grade der Willkürbewegung unterliegt und daher auch von Giften gerade so wie die quergestreifte Muskulatur der Extremitäten beeinflusst wird. Die Pupille der Katze nimmt bei mässiger Zimmerbeleuchtung eine mittlere Stellung ein, d. h. sie kann durch Gifte sowohl zur Erweiterung (Mydriasis) als zur (spaltförmigen) Verengung (Myosis, Meiosis oder Miosis) gebracht werden. Betreffs der die Pupillarbewegung vermittelnden Nerven verweise ich auf J. Leese²⁾, N. Kovalewsky³⁾, L. Königstein⁴⁾, Dogiel⁵⁾, E. Heese⁶⁾ und A. Gruenhagen⁷⁾, wo weitere Litteratur angeführt ist. Ueber die Reptilien- und Vogeliris hat H. Meyer⁸⁾ Angaben gemacht. Wir haben hier nur die pharmakologisch häufiger vorkommenden Fälle der Pupillarveränderung kurz zu besprechen.

1. **Toxische Myose.** Von dieser kommen folgende Formen in Betracht:

a) Nach subkutaner oder innerer Verabfolgung von toxischen Dosen eines Giftes erfolgt Pupillenverengung, die bis zum Tode anhält; bei lokaler Einträufelung in den Konjunktivalsack tritt sie aber nicht ein. Ferner schwindet sie, wenn dem subkutan vergifteten Tiere ein Auge ausgeschnitten wird, an dem enukleierten Bulbus sofort. In diesem Falle handelt es sich um eine Lähmung des Erweiterungscentrums, d. h. um eine Myosis paralytica centralis. Eine solche dürfte bei der 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

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

²⁾ Die Pupillarbewegung in physiol. und pathol. Beziehung. Wiesbaden 1881.

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

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

⁵⁾ N. Zeglinski, Exp. Untersuchungen über die Irisbewegung. Arch. An. u. Phys. 1885. J. Jegorow, Ueber den Einfluss der langen Ciliarnerven auf die Erweiterung der Pupille. Ebenda 1886.

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

⁷⁾ Ueber die Mechanik der Irisbewegung. Pflügers Arch. Bd. 53, 1893, Heft 7.

⁸⁾ Arch. exp. P. Bd. 32, 1893, p. 101.

aber dann in Erweiterung übergehen. Auf die Vogelpupille wirkt Pilzmuscarin nicht; die künstlichen Muscarine wirken wie Kurare lähmend auf alle Willkürnerven und erweitern daher die Vogelpupille im Gegensatz zur Säugerpupille.

c) Nach subkutaner Einspritzung mässiger Dosen bleibt die Pupille normal, nach tödlichen Dosen wird sie hochgradig verengt. Bei Einträufelung in den Konjunktivalsack tritt schon nach sehr kleinen Dosen auffallend starke Verengung ein, die durch sehr kleine Atropinmengen nicht beeinflusst, durch grosse aber in Erweiterung umgewandelt wird. In diesem Falle, der den beim Physostigmin zu beobachtenden Erscheinungen entspricht, soll es sich nach Harnack um eine Reizung des *Musc. sphincter iridis* handeln, d. h. um eine *Myosis spastica muscularis*.

2. **Toxische Mydriasis.** Dabei kommen folgende Fälle in Betracht:

a) Nach subkutaner oder stomachaler Verabfolgung von toxischen Dosen eines Giftes erfolgt sehr starke Erweiterung, die aber schon vor dem Tode schwindet und in mässige Verengung übergeht. Bei Einträufelung in den Konjunktivalsack tritt gar keine Wirkung ein. Hier handelt es sich um vorübergehende Reizung des Pupillenerweiterungscentrums, die später in Lähmung übergeht, d. h. um eine *Mydriasis spastica centralis*. Sie ist bei der Santonin- und Aconitinvergiftung sehr gut wahrnehmbar. Durchschneidung des 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 β -Tetrahydronaphtylamin und Kokain charakteristisch ist, um eine Reizung des den Dilator pupillae versorgenden Astes des N. sympathicus, während nach Gruenhagen und nach Gaskell der Iris-sympathicus mehr die Bedeutung eines Hemmers für den Sphinkter als die eines Dilatationsnerven hat. Nach der ersten Ansicht handelt es sich also um eine *Mydriasis spastica peripherica*.

c) Nach subkutaner sowie namentlich nach lokaler Applikation schon minimaler Dosen erfolgt hochgradige Erweiterung, die auch nach dem Tode noch fort-dauert. Einträufelung von Muskarin oder Pilocarpin beeinflussen sie nicht, höchstens grosse Dosen von Physostigmin. Hier handelt es sich um Lähmung der peripheren Enden der 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 Stechapfelsamenvergiftung¹⁾ beobachtet. — Alle Tiere mit totaler Sehnervenkreuzung besitzen nach Eug. Steinach²⁾ eine lediglich auf das Versuchsauge beschränkte Pupillarreaktion auf Lichteinfall, ermangeln also der sogen. konsensuellen Pupillarreaktion. Dahin gehören die Fische, Amphibien, Reptilien, Vögel, Einhufer, 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-

¹⁾ Virch. Jbt. 1888, 1, p. 390.

²⁾ Pflügers Arch. Bd. 47, 1890, p. 289.

gressiver Paralyse (in 46% der Fälle) und hat daher auch für uns hier Interesse, obwohl man sie an Tieren bisher nicht hat erzeugen können. Ueber ihr Zustandekommen sei auf Mendel¹⁾ verwiesen.

2. Andere Versuche am Auge.

Gifte können sowohl die äusseren als die inneren Teile des Auges beeinflussen und sogar grob anatomisch verändern.

1. Gifte, welche die peripheren Enden der sensibeln Nerven lähmen, wie Kokain, machen bei totaler Anwendung ohne vorherige Reizung Conjunctiva und Cornea gegen Berührung unempfindlich, veranlassen also **primäre Anästhesie**. Infolge dieser Unempfindlichkeit merkt das Versuchstier nicht, wenn es das Auge mechanischen Schädigungen aussetzt, und darum kommt es meist bald nachher zur Trübung und Geschwürsbildung auf der Cornea. Uebrigens wirken wiederholte Einträufelungen von konzentrierten Kokainlösungen auch direkt nekrotisierend.

2. Manche Gifte, wie z. B. das Furfurol²⁾, machen bei lokaler Anwendung erst Reizung, dann Lähmung der peripheren Enden der Empfindungsnerven, also **sekundäre Anästhesie**. Die hierher gehörigen Stoffe fasst man unter dem Namen Anaesthetica dolorosa zusammen.

3. Eine sehr grosse Gruppe von Stoffen macht bei lokaler Anwendung auch in verdünnter neutralisierter Lösung **entzündliche Reizung** der Bindehaut. Hierher gehören Abrin, Ricin, Kantharidin, Emetin, Krötengift, Senföl. Zur Beobachtung sehr schwacher derartiger Veränderungen empfiehlt sich das Schanzsche stereoskopische Kornealmikroskop³⁾, welches gleichzeitig intensiv beleuchtet und 10—50fache Vergrößerung giebt. Soll umgekehrt die absolute Reizlosigkeit einer Substanz nachgewiesen werden, so prüft man, ob selbst nach Einspritzung eines Tropfens der Lösung in die vordere Kammer keine Entzündungserscheinungen auftreten.

4. **Netzhautblutungen**, mit dem Augenspiegel leicht wahrnehmbar, kommen nach Mitteln, welche entweder die Intima der Gefässe direkt schädigen, wie z. B. Phosphor, oder den Druck im Gefässsystem stark verändern, nicht selten vor. Berüchtigt sind in dieser Beziehung Chinin und salicylsaures Natrium.

5. **Amblyopie** und **partiell Skotom** sind Symptome, die natürlich nur bei Menschen sicher zu konstatieren sind. Sie kommen namentlich bei Tabaksmisbrauch vor.

6. **Schnervendegeneration** kommt namentlich bei chronischen Intoxikationen z. B. mit Alkohol und Nikotin vor. Ausreichende Tierversuche über die Frage, welche sonstigen Mittel in dieser Weise wirken, liegen noch nicht vor. Akute Schnervendegeneration ist selten, scheint aber nach Vergiftung durch Extractum Filicis maris vorzukommen.

7. **Kataraktbildung**⁴⁾ kann durch innerliches Darreichen von Naphtalin bei Kaninchen binnen weniger Tage erzeugt werden. Die Krankheit beginnt mit einer zum Aequator senkrecht verlaufenden Faltung der Linsenkapsel, woran sich nach kurzer Zeit Corticalstrübungen anschliessen. Füttert man jetzt das Gift noch weiter, so tritt Totalkatarakt ein. Bei Menschen sah Lezenius⁵⁾ Naphtalin-katarakt eintreten. Silix⁶⁾ sah bei Nitronaphtalarbeitern Trübung der Kornea eintreten; ob darauf Kataraktbildung folgt, ist unbekannt. Bei Ergotismusepidemien ist Mutterkornstar mehrfach beobachtet worden. Durch Autintoxikationen scheint Ähnliches bewirkt werden zu können. Dafür sprechen nicht nur der mehrfach be-

¹⁾ B. kl. W. 1889, N. 47.

²⁾ Rud. Cohn, Arch. exp. P. Bd. 31, 1893, p. 40.

³⁾ Klin. Mbl. Bl. für Augenheilk. Mai 1893.

⁴⁾ Purcas; Archives d'Ophthalm. 149, p. 12. — Hess; 14. Vers. der ophth. Ges. zu Heidelberg. — Bouchard & Charvin; Recueil d'Ophth. 1887. — Dor; Revue gén. d'Ophth. 1887. — Kolinski; Graefes Arch. Bd. 35. — Magnus; ebenda Bd. 36. — Favarelli; Annali di Ottalmol. 22. — Klingmann; Virch. Arch. Bd. 149, p. 12. — Helbron; Zschr. f. Augenhk. Bd. 2. — Peters; Kl. Mbl. f. Augenhk. Jg. 39, 1901, Mai-Juni.

⁵⁾ Kl. Mbl. f. Augenhk. 1902, Febr.

⁶⁾ B. kl. W. 1900, p. 1191.

obachtete Diabetesstar sondern auch Untersuchungen von Peters¹⁾, der bei Tetanie wie beim Naphtalinstar Veränderungen der Ciliarepithelien fand, welche dadurch Katarakt erzeugen, dass sie die Zusammensetzung des von diesen Epithelien gelieferten Kammerwassers in Bezug auf den Salzgehalt ändern und dadurch osmotische Druckschwankungen veranlassen.

XI. Erscheinungen von seiten des Uterus und der männlichen Genitalien.

1. **Uterus.** Versuche über die ekbolische Wirkung eines Giftes haben ausserordentlich viel mehr Wert, wenn sie an nicht gefesselten Tieren ausgeführt werden als an aufgebundenen oder gar an vivisezierten. Sie müssen ferner, wenn irgend möglich, nicht nur an Kaninchen und Katzen, sondern auch an grossen Hunden, Schafen, Kühen etc. wiederholt werden, wenn ihr Ergebnis verallgemeinert werden soll. Es giebt zahlreiche Gifte, welche auf den nicht schwangeren Uterus so gut wie gar nicht einwirken, auf den schwangeren aber um so intensiver, je näher das Tier dem Ende der Geburt ist. Hierher gehört das Mutterkorn. Kommen die Föten unreif und tot zur Welt, so ist dies für die Wirksamkeit des Mittels um so beweisender. Man achte ferner darauf, ob das Muttertier von der Vergiftung mit betroffen wird oder gar bei der Geburt stirbt. Falls die Föten zur Sektion kommen, so achte man namentlich auf Blutergüsse.

2. **Männliche Genitalien.** Bei Kaninchen hat man auf Descensus testicularum, bei Hunden auf Turgor der Testikel, Erectio penis und Ejaculatio seminis zu achten. In dieser Weise soll das Yohimbin wirken. Erregung des psychischen Geschlechtscentrums lässt sich nur bei Menschen beobachten.

XII. Erscheinungen an Tieren mit 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 Baumgarten²⁾. Eine bakterielle Krankheit kann erst dann als durch ein Mittel beseitigt angesehen werden, wenn das Tier wieder ganz normal geworden ist und beim Schlachten keinerlei kranke Herde aufweist oder nur in Rückbildung begriffene, mit deren Inhalt keine erfolgreiche Impfung auf andere Tiere mehr vorgenommen werden kann.

2. Aehnliche Versuche können auch mit den leicht übertragbaren **parasitären Hautkrankheiten** an Tieren angestellt werden, mögen diese Parasiten tierischer (z. B. Räudemilben) oder pflanzlicher Natur (z. B. 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.

¹⁾ Kl. Mbl. f. Augenhk. 1901, Mai-Juni.

²⁾ P. Baumgarten, Lehrbuch der pathologischen Mykologie. 2 Bde. mit 101 Abb. und einer Tafel. 1890.

XIII. Erscheinungen von seiten chronisch vergifteter Tiere.

Das Kapitel der chronischen Vergiftungen ist ein bisher von unserer Wissenschaft stiefmütterlich behandeltes. Wir haben dabei namentlich nach folgenden Richtungen hin Beobachtungen anzustellen.

1. Das Gift gewährt, wenn vorsichtig mit kleinen Dosen angefangen wird, schliesslich eine **Unempfindlichkeit gegen grosse Dosen desselben Giftes**, welche ein Individuum von gleicher Art, das nicht daran gewöhnt ist, unfehlbar töten würden. Solche Gewöhnung ist bei Tieren wie Menschen möglich. Die bekanntesten Beispiele sind Arsenik, Alkohol, Morphin, Kokain. Dass eine Gewöhnung selbst an Atropin und an Cyankalium möglich ist, will E. Stark¹⁾ an Kaninchen bewiesen haben. Irgend welche Schutzstoffe bildet der Organismus gegen diese Gifte, selbst wenn sie ein Jahrzehnt lang in immer grösseren Dosen eingeführt werden, nicht; wohl aber empfindet der Mensch die plötzliche Entziehung dieser „Giftnahrung“ sehr unangenehm, ja es kann dabei zu den schwersten Kollapsen kommen. Ganz anders verhält sich der Organismus bei chronischer subkutaner Vergiftung mit einer weiteren Gruppe von Giften, welche im Organismus die Bildung von Gegengiften anregen, und deren Entziehung keine Kollapse, ja überhaupt keine Störungen hervorruft. Hierher gehören die Schlangengifte, Spinnengifte, Skorpiongifte und wohl noch viele andere tierische Gifte. Die bahnbrechenden Versuche stammen von P. Ehrlich²⁾, welcher weisse Mäuse an sehr grosse Dosen von Ricin und Abrin gewöhnen konnte. Er wies nach, dass sich im Organismus der gewöhnten Tiere zwei Gegengifte, Antiricin und Antiabrin genannt, bilden, welche den Organismus immun machen. In ähnlicher Weise nimmt J. Frenzel³⁾ an, dass die Darmparasiten (Spulwürmer, Bandwürmer etc.) nur dadurch der verdauenden Einwirkung der Darmenzyme entgehen, dass sie infolge einer ererbten Gewöhnung ein Antienzym produzieren, welches fortwährend von ihrer Haut abgegeben wird und die Verdauung hindert. Hierher gehört auch die Unempfindlichkeit der Schlangen und Kröten gegen ihr eigenes Gift.

2. Das Gift gewährt, falls vorsichtig mit kleinen Dosen angefangen wird, schliesslich eine **Immunität gegen maligne Bakterien**, welche gerade dieses Gift produzieren. So kann man mit 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

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

²⁾ D. m. W. 1891, Nr. 32 und 44.

³⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1891, p. 293.