

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.

Werke von W. Krause¹⁾, W. Ellenberger & H. Baum²⁾, A. D. Onodi & F. Flesch³⁾, L. Franck⁴⁾ und anderen.

Weiter muss durchaus eine gewisse Kenntnis der Apparate und Untersuchungsmethoden, welche die Experimentalphysiologie benutzt, vorhanden sein, ehe man zum Zweck der Lösung pharmakologischer Fragen ein Tier quält. Ich verweise betreffs der Orientierung hierüber auf die Werke von L. Hermann⁵⁾, E. Cyon⁶⁾, R. Gscheidlen⁷⁾, O. Langendorff⁸⁾ etc.

I. Allgemeinerscheinungen und Nervensymptome bei Vergiftung vom Blute aus.

Man pflegt meist zu sagen, dass die Wirkung der Gifte vom subkutanen Gewebe und vom Blute aus der Art nach identisch sei und sich nur durch die Intensität etwas unterscheide. Dies ist jedoch für eine ganze Gruppe von Giften unrichtig, nämlich für die, welche Eiterung ohne Bakterien erregen und gleichzeitig schwer resorbierbar sind, wie Solvin, Sapotoxin, quillajasaures Natron etc. Bei diesen bekommt man generalisierte Wirkungen nur zu Gesicht, falls man direkt ins Gefäßsystem injiziert hat.

1. Technik. Man benutzt als Injektionsort am besten eine der Venen des Unterschenkels. Bei der meist benutzten Jugularvene treten sehr leicht Störungen des Versuches dadurch auf, dass das Gift zu konzentriert ins Herz gelangt und hier lokale Wirkungen hervorruft, die man gar nicht haben will. Betreffs der Injektionen direkt ins Gehirn sei auf James Bruno⁹⁾ verwiesen. Nach beendeter Injektion vernäht man die Wunde, welche möglichst sauber und klein sein soll, gut, so dass von seiten der Operation dem Tier nachher keine Schmerzen bereitet werden und keine Eiterung entsteht. Nachdem das Tier losgebunden und beruhigt ist, was meist sehr schnell der Fall ist, kann die Beobachtung der Allgemeinerscheinungen sowie alles dessen beginnen, was bei der Symptomatologie am Menschen (S. 49—52) und bei den Versuchen am 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 Soury¹⁰⁾

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

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

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

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

⁵⁾ Siehe die oben S. 10 citierten Werke.

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

⁷⁾ Physiologische Methodik. Handbuch der praktischen Physiologie. Braunschweig 1876. Leider unvollendet.

⁸⁾ Physiologische Graphik. Mit 249 Abb. Leipzig u. Wien 1893.

⁹⁾ D. m. W. 1899 Nr. 23.

¹⁰⁾ Le système nerveux central; structure et fonctions. Histoire critique des théories et des doctrines. 2 vol. Paris 1900.

verwiesen. Den Einfluss der bei solchen Versuchen oft unvermeidlichen traumatischen Entzündung auf die elektrische Erregbarkeit studierte W. v. Bechterew¹⁾. Sobald dann die Depression oder Excitation durch das Gift eingetreten ist, prüft man von neuem die Erregbarkeit der Rinde und findet dieselbe dann bei manchen Giften²⁾ erhöht (z. B. bei Atropin) und bei manchen erniedrigt resp. ganz aufgehoben (z. B. bei Bromkalium). Man kann daraus auf eine Reizung resp. Lähmung der motorischen Zone schliessen. Falls die Depressionserscheinungen so hochgradig werden, dass das Tier völlig bewegungslos daliegt und künstliche Atmung nötig hat, so wiederholt man den Versuch an einem Tiere, dessen Trachea man vor der Vergiftung eröffnet und durch eine Kanüle mit einem Blasebalg oder mit einem Apparat zu künstlicher Respiration verbunden hat, und legt, sobald die Lähmung vollständig geworden ist, einen Nervus ischiadicus frei. Giebt dieser bei Reizung mit dem sekundären Strome des Du Bois'schen Schlittens keine Zuckung der betreffenden Extremität, während die Muskeln direkt gereizt prompt zucken, so handelt es sich um kurareartige Lähmung der Enden der motorischen Nerven (vergl. unten S. 223). In allen Fällen muss man dieses Ergebnis nach den S. 170 besprochenen Froschversuchen bereits im voraus wissen, da es kein Gift giebt, welches am Warmblüter Kurarewirkung hervorbrächte, am Frosch aber nicht; wohl aber giebt es umgekehrt Stoffe, welche am Frosch typische Kurarewirkung hervorrufen, am Warmblüter aber nichts dem Aehnliches (z. B. Kampfer).

Falls das Tier Excitationserscheinungen mit ausgesprochenen Krämpfen und Zuckungen zeigt, so 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. Mayer³⁾ temporär aus dem Blutstrome ausgeschaltet hat, ins Blut, oder man wiederholt den Versuch an einem Tiere, bei dem man in der Gegend des sechsten Halswirbels das Rückenmark durchgeschnitten hat. Treten jetzt noch Krämpfe und Zuckungen der hinteren Extremitäten auf, so wirkt das Mittel auf das Rückenmark reizend, wie dies z. B. bei Kondurangin und bei Strychnin der Fall ist. Hören bei einem vergifteten Tiere nach der Halsmarkdurchschneidung die Krämpfe und Zuckungen auf, resp. lassen sie sich an einem vorher operierten Tiere gar nicht durch das Gift hervorrufen, so ist die Einwirkung eine die tieferen Teile des Gehirns resp. die Medulla oblongata reizende. Dies gilt z. B. für das Cinchonidin. In nicht seltenen Fällen haben die auftretenden Krämpfe, z. B. nach Cornutin, den Charakter der epileptischen. Um diese deuten zu können, müssen wir erst auf den Begriff der Krämpfe im allgemeinen und dann auf den der epileptischen im besondern etwas näher eingehen. Vorher sei nur noch bemerkt, dass das Kleinhirn das Centralorgan des Gleichgewichtes ist⁴⁾, und dass wir über seine Beeinflussung durch Gifte sehr wenig wissen.

2. Ueber Krämpfe im allgemeinen. Krämpfe kommen bei den verschiedensten Giften, welche wir an Warmblütern prüfen, kurz vor dem Tode vor. Nichts wäre aber unrichtiger, als daraus schliessen zu wollen, dass alle diese Gifte in die Gruppe der Krampfgifte gehörten. Wir müssen hier vielmehr scharf zwischen primär und sekundär erzeugten Krämpfen unterscheiden. Nur diejenigen Gifte, welche bei vorsichtiger Dosierung primär und lange, bevor das Tier am Sterben ist, die krampferregenden Organe reizen und dadurch langdauernde, charakteristische Krampfanfälle auslösen, sind in die Gruppe der echten Krampfgifte zu rechnen. Als krampferregende Organe sind nach dem oben Gesagten 1. die motorische Zone der Hirnrinde, 2. gewisse tiefer gelegene Teile des Gehirns, wie z. B. die Brücke, 3. die Medulla oblongata, 4. das Rückenmark anzusprechen. Nur sehr selten kommen krampfartige Erscheinungen 5. durch

¹⁾ Neurol. Cbl. 1895, Nr. 1.

²⁾ P. Albertoni, Ueber die Wirkung einiger Mittel auf die Erregbarkeit des Grosshirns. Arch. exp. P. Bd. 15, 1882, p. 248. Vergl. Rosenbach; Neurol. Cbl. 1884, Nr. 2 (Bromkalium).

³⁾ Prager m. W. 1895, Nr. 42.

⁴⁾ W. v. Bechterew; Neurol. Cbl. 1900, Nr. 20, p. 988. — Lewandowski; Physiol. Cbl. 1901, Nr. 8.

Reizung der peripheren Enden der motorischen Nerven (z. B. bei Guanidin) oder 6. der Muskelsubstanz zu stande. Als Beispiel einer krampferregenden Substanz, welche gleichzeitig zwei räumlich sehr verschiedene Angriffspunkte hat, nenne ich das Tetanustoxin. Dasselbe erregt nach L. Zupnik¹⁾ die Muskelsubstanz und macht sie tetanisch starr. Gleichzeitig aber erregt es die motorischen Ganglienzellen der grauen Körner des Rückenmarkes und macht dadurch erhöhte Reflexerregbarkeit und allgemeine Streckkrämpfe der Extremitäten. Indirekte Krämpfe können durch sehr viele andere Gifte kurz vor dem Tode ausgelöst werden, falls diese Gifte 1. die Atmung a) central oder b) peripher lähmen (Erstickungskrämpfe); 2. die Blut- bzw. Sauerstoffzufuhr zum Gehirn a) durch Blutdruckherabsetzung, oder b) durch Thrombosenbildung, oder c) durch Umwandlung des Hämoglobins sehr stark herabsetzen (anämische Krämpfe); 3. falls diese Gifte bei subakuter Wirkung den ganzen Körper so erschöpfen, dass dadurch die Reizschwelle, welche zur Auslösung von Zuckungen normalerweise erweckt werden muss, sehr niedrig gerückt wird (Inanitionskrämpfe), oder dass die Ausscheidung oder Umwandlung reizender Stoffwechselprodukte nicht mehr genügend von statten geht (Autintoxikationskrämpfe).

3. **Ueber epileptische Krämpfe.** Bevor die Entdeckung von Fritsch und Hitzig (1870) die direkte Erregbarkeit der Hirnrinde nachwies, hatte die medulläre Theorie der Epilepsie²⁾ von Kussmaul und Tenner (1857), welche als Ursprungsstätte der epileptischen Krämpfe die Medulla oblongata und als Ursache des Krampfes akute Anämie derselben annahm, sich die meisten Anhänger erworben, 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 Nothnagel³⁾ den Anfall von Pons und Medulla oblongata ausgehen. Ein strenger Vertreter letzterer Ansicht ist auch P. Albertoni⁴⁾, welcher behauptet, dass die Rinde bei der Erzeugung epileptischer Anfälle völlig entbehrlich sei und nur die Rolle eines beiläufigen Centrums spiele. Pitres und Franck⁵⁾ räumen der Hirnrinde eine Teilnahme bei der Entstehung des epileptischen Anfalls ein, insofern von ihr die Erregung ausgehen müsse; später, behaupten sie, werde die Erregung in infrakortikalen Ganglien selbständig und spiele sich ab ohne weitere erregende Einflüsse seitens der Rinde. Bubnoff und Heidenhain⁶⁾ geben zu, dass die künstlich verursachte Erregung sich zunächst in der Rinde verbreite, behaupten aber auch, dass dieselbe späterhin in subkortikalen Ganglien selbständig werden könne. Einen nicht ganz entschiedenen Standpunkt nimmt P. Rosenbach⁷⁾ ein. Bedingterweise lässt auch er eine selbständige Teilnahme der infrakortikalen Ganglien am epileptischen Anfall gelten. Im Gegensatz zu der von den eben genannten Autoren vertretenen infrakortikalen Theorie behauptete Luciani⁸⁾ auf

¹⁾ W. kl. W. 1902, Nr. 4.

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

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

⁴⁾ Moleschotts Untersuchungen zur Naturlehre Bd. 12, 1881, p. 473.

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

⁶⁾ Pflügers Arch. Bd. 26, 1881, p. 137.

⁷⁾ Virch. Arch. Bd. 97, 1882, p. 369. Neurol. Cbl. 1889, p. 249.

⁸⁾ Luciani, Sulla patogenesi dell' epilessia. 1878; Ref. in med. Cbl. 1881. p. 469.

Grund von drei Versuchsergebnissen, dass auch im späteren Ablauf des Anfalls die Zuckungen von der Rinde ausgingen. H. Unverricht¹⁾ hat 1883 die kortikale Theorie der Epilepsie zu begründen versucht und in späteren Publikationen gegen mehrfache dagegen erhobene Einwände verteidigt und weiter ausgebaut. Nach seiner Ansicht muss man annehmen, dass die Erregung beim epileptischen Anfall kortikal entsteht und kortikal weiter verläuft, dass also nur durch Rindenerregung die motorischen Erscheinungen des epileptischen Anfalls, Tonus und Klonus, bewirkt würden, und dass eine selbständige Erregung infrakortikaler Ganglien nicht existiere. Dieser Annahme schien zu widersprechen, dass bei einseitiger Exstirpation der motorischen Rindenregion noch beiderseitige Anfälle auftraten, was von den Anhängern der infrakortikalen Theorie zu Gunsten der selbständigen Teilnahme der infrakortikalen Ganglien am epileptischen Anfall gedeutet wurde. Unverricht²⁾ zeigte nun, dass die Krämpfe, die auf der Körperseite auftraten, deren zugehörige Rindenregion entfernt worden war, einen anderen Charakter besaßen als die der anderen Seite, nämlich dass sie von diesen abhängig und nicht selbständig seien. Er nannte sie deshalb „sekundäre Krämpfe“ und wies nach, dass sie keineswegs infrakortikalen Ursprungs seien, sondern bei Exstirpation der noch 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. Ziehen³⁾, der die motorischen Erscheinungen des epileptischen Anfalls dem Ursprunge nach sonderte und behauptete, die „klonische Komponente“ des epileptischen Anfalls werde durch die in der Rinde verlaufende Erregung, die „tonische Komponente“ durch Erregung infrakortikaler Ganglien bewirkt. Nachdem Unverricht⁴⁾ darauf hingewiesen, dass eine derartige Teilung durchaus unzulässig und das Beweismaterial Ziehens nicht stichhaltig sei, suchte Ziehen⁵⁾ seiner Ansicht eine weitere experimentelle Stütze zu verleihen und veröffentlichte eine zweite Arbeit, in der er behauptet, im hinteren Vierhügelgebiet jene Centren gefunden zu haben, welche im stände seien, tonische, die Reizung überdauernde Krämpfe zu unterhalten. Weiter ist die von Johannson⁶⁾ vertretene Ansicht zu erwähnen, welcher auf Grund zahlreicher, unter Openchowski ausgeführter Experimente behauptet, dass von der Hirnrinde aus Anfälle sich erzielen lassen, dass aber unabhängig von der Rinde auch von infrakortikalen Teilen des Gehirns, so von dem Linsen- und Schweifkern und den Pedunculi cerebri aus ebenfalls Anfälle von typischer Epilepsie ausgehen können, eine Annahme, die in der That vieles für sich hat, und die also kurz gesagt die kortikale Theorie neben der infrakortikalen zu Recht bestehen lässt. Ihm gegenüber hat Theod. Wieting⁷⁾ sich bemüht, die rein kortikale Theorie der Epilepsie von neuem experimentell zu erhärten.

Ich selbst möchte mich dahin aussprechen, dass der Sitz der Veränderung bei Kranken mit Epilepsie das ganze Gehirn ist, denn nur mittels dieser Annahme lassen sich alle klinischen, pathologisch-anatomischen und experimentellen That-sachen erklären. Welcher Art diese pathologische Gehirnveränderung ist, ist unbekannt; ohne Frage ist sie aber mit gesteigerter Erregbarkeit verbunden. Gewisse Gifte bedingen nun ebenfalls solche gesteigerte Erregbarkeit und wirken unter Umständen sogar gleichzeitig als auslösender Reiz. Die daraufhin auftretenden Krampfanfälle können denen bei echter Epilepsie täuschend ähnlich sein; ob sie wie echte Epilepsie mit völligem Bewusstseinschwund verbunden sind, ist nicht sichergestellt. Die bekanntesten Gifte, nach denen bei Menschen Epilepsie beobachtet ist, sind Mutterkorn, Alkohol, Fuselbestandteile, Absinthöl, urämisches Gift, Santonin, Ammoniaksalze, Kokain. An Tieren ist der Einfluss von Giften auf die Hirnrinde und speziell auch die Frage der toxischen Epilepsie z. B. von

¹⁾ Arch. f. Psychiatr. Bd. 14, 1883, Heft 2.

²⁾ Verh. d. VI. Kongresses für innere Medizin zu Wiesbaden. 1887.

³⁾ Arch. f. Psychiatr. Bd. 17, 1886, p. 99—117.

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

⁵⁾ Arch. f. Psychiatr. Bd. 21, 1890, p. 863.

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

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

Wl. Ramm¹⁾, Berkholz²⁾, H. Unverricht³⁾ und P. Turtschaninow⁴⁾ studiert worden. Berkholz behauptet, dass alle klonischen Krampfformen in der Hirnrinde entstehen und nach Abtragung derselben wegfallen; tonische Krämpfe dagegen sollen aus subkortikalen Centren ihren Ursprung nehmen. Unverricht und mein Schüler Ramm bestreiten mit Recht diese grundsätzliche Verschiedenheit der Entstehung zweier so nahe verwandten Krampfformen. Santonin und santoninsaures Natrium machen nach Turtschaninow Rindenepilepsie, reizen gleichzeitig aber neben der Rinde auch die Nothnagelschen tiefen Epilepsiecentren. Karbolsäure reizt die Hirnrinde gar nicht, denn Abtragung der motorischen Zone ändert an den tremorartigen Karbolkrämpfen nichts. Da jedoch Durchschneidung der Hirnschenkel diese Krämpfe sofort aufhebt, so muss der Angriffspunkt dieses Giftes im Grosshirn unterhalb der Rinde liegen. Davon abgesehen, macht Karbolsäure aber auch noch Rückenmarksreizung und dadurch Zuckungen. Auch die Ammoniaksalze⁵⁾ reizen die Hirnrinde, machen aber auch an Tieren ohne Hemisphären noch starke Reflexsteigerung, greifen also auch unterhalb der Hemisphären noch an.

Schon diese wenigen Beispiele zeigen, wie verwickelt diese Fragen sind. Dieselben würden ohne Zweifel viel häufiger experimentell studiert werden, wenn die Versuche nicht so inhuman wären. — Die geeignetsten Versuchstiere für das Studium der sogen. **Reflexepilepsie**, d. h. einer durch relativ geringfügige mechanische Reize auslösbaren epilepsieartigen Krampfform, sind Meerschweinchen. Durch Rückenmarksverletzung, Ischiadicusdurchschneidung, Gehirntraumen, Ohrentzündung etc. lässt sich bei diesen Tieren nach Brown Séquard, H. Ito⁶⁾, Max Sommer⁷⁾ und anderen eine sehr grosse Disposition für Reflexepilepsie erzeugen. Während der Anfälle ist die Hirnrinde dieser Tiere wie die aller epileptischen Tiere⁸⁾ und Menschen stark hyperämisch und der intrakranielle Druck ist vermehrt. Man kann an solchen Tieren leicht prüfen, ob ein zu untersuchendes Mittel das Zustandekommen der Anfälle und der Hirnhyperämie begünstigt oder erschwert.

Als eine besondere Art von Reizerscheinungen des Gehirns müssen wir zum Schluss noch diejenige Form stärkster Excitation und Raserei ansehen, welche nur bei Tieren auftreten, die nicht erbrechen können, während bei brechfähigen statt dessen Reizung des Brechcentrums und heftiges Erbrechen eintritt. Offenbar handelt es sich auch hier um Reizung der tieferen Ganglien des Gehirns und der Medulla oblongata.

4. **Ueber Lähmungserscheinungen.** Ob die motorischen Rindencentren gelähmt sind, prüft man durch den S. 218 besprochenen Versuch. Um festzustellen, ob ein Narkotikum auch die Centra der Sinnesorgane lähmt resp. einschläfert, leitet man die zwei symmetrischen Punkte der freigelegten Hemisphärenoberfläche, welche das Centrum derselben bilden, mittels unpolarisierbarer Elektroden ab, z. B. das Munksche Centrum für die Gesichtswahrnehmung. Man bekommt beim normalen Tiere in der Ruhe keinen Strom; sobald man aber das eine Auge belichtet, tritt ein Strom auf. Narkotisiert man jetzt z. B. durch Chloroform, so wird die Belichtung erfolglos. Ist also an einem Tier mit der fraglichen Vergiftung die Reizung erfolglos, so kann mit einiger Wahrscheinlichkeit auf Lähmung des Centrums für die Gesichtswahrnehmung geschlossen werden. Der Versuch gelingt selbst durch die Dura und den periost-

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

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

³⁾ Zur Lehre von den toxischen Krämpfen. Inn. Cbl. 1895, p. 4.

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

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

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

⁷⁾ Zieglers Beiträge Bd. 27, 1900, Sep.-Abdr.

⁸⁾ v. Bechterew, Ueber die Blutzirkulation im Gehirn während der Anfälle experimenteller Epilepsie. Neurol. Cbl. 1894, Nr. 23. — Vergl. auch H. Grashey, Exp. Beitr. zur Lehre von der Blutzirkulation in der Schädelrückgratshöhle. München 1892, mit sieben Abb.

freien Knochen hindurch. — Hinsichtlich des Zustandekommens von Schlaf durch ein Gift empfiehlt es sich, die Theorien, welche über das Zustandekommen des normalen Schlafes existieren, in Bezug auf ihre Verwertbarkeit für den vorliegenden Fall zu prüfen. Ich kann darauf hier nicht eingehen, verweise aber auf die Arbeiten von J. Mauthner¹⁾ und von Leo Breisacher²⁾. — Hinsichtlich der mit dem Schlafe oft in Zusammenhang gebrachten Beeinflussung der Hirngefäße durch Gifte verweise ich auf die Angaben von Karl Hürthle³⁾. — Die Narkotika wirken auf Tiere ohne Hemisphären nach P. A. Baratynsky⁴⁾ intensiv lähmend ein und zwar ohne primäre Excitation.

5. **Mikroskopische und chemische Prüfung.** Zunächst hat man zu prüfen, ob ein zu untersuchendes pharmakologisches Agens die Aufnahmefähigkeit der grauen Substanz der Hirnrinde für diejenigen Farbstoffe makroskopisch beeinflusst, welche nach Ehrlich⁵⁾ vom normalen Gehirn aufgenommen werden. Man kann daraus auf Aenderung der Reaktion und Zusammensetzung der Hirnsubstanz schließen. Man hat alsdann auf dem Wege der Mikrofärbung nach Nissl an einem anderen Tiere nach den S. 117 besprochenen Degenerationserscheinungen zu suchen und endlich auf dem Wege der gewöhnlichen chemischen Analyse festzustellen, 1. ob das Gift reichlich im Gehirn abgelagert ist; 2. ob sich die Zusammensetzung des Gehirns erheblich verändert hat.

II. Wirkung auf die Muskeln und deren Nerven.

Wir haben hier die Muskulatur in Bezug auf ihre Leistung, ihre Struktur und ihre chemische Zusammensetzung zu besprechen.

1. **Aenderungen der Funktion.** Die die motorischen Nerven betreffenden Erscheinungen sind bereits S. 169 u. 198 zum Teil mitbesprochen. Will man sich orientieren, ob Muskelzuckungen centralen oder peripheren Ursprungs sind, so schneidet man den motorischen Nerven eines besonders stark zuckenden Muskels durch. Tritt jetzt sofort Stillstand des Muskels ein, so war eine centrale Erregung schuld; dauert das Zucken fort, so handelt es sich um periphere Reize. Diese peripheren Reize können, wie früher ausgeführt wurde, muskulärer oder nervöser Natur sein. Kurarisierung führt die Entscheidung herbei, denn Reizzustände der Muskelsubstanz werden durch Kurare nicht aufgehoben, Reizzustände der Enden der motorischen Nerven aber wohl.

Wir haben S. 198 gesehen, dass man an Kaltblütern sehr genau studieren kann, ob die Form der einzelnen Muskelzuckung und die der Ermüdungskurve sich geändert haben. Versuche analoger Art an Muskeln lebender Warmblüter hat M. J. Rossbach⁶⁾ angestellt, die jedoch ziemlich grausam sind. Ueber Entartungsreaktion sei auf S. 51 verwiesen. Neuerdings hat Gréhant ein Myographion dynamometricum konstruiert, welches ähnliche Messungen gestattet. Versuche damit liegen von Gréhant & Quinquaud⁷⁾ vor. Es unterliegt keinem Zweifel, dass

¹⁾ W. m. W. 1890, Nr. 23—28.

²⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1891, p. 334.

³⁾ Pflügers Arch. Bd. 44, 1889, p. 596.

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

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

⁶⁾ Rossbach & Th. Clostermeyer, Einwirkung des Kurare, Guanidin und Veratrin auf den lebenden Warmblütermuskel. Rossbachs pharm. Unters. Bd. 3 (Würzburg 1879), p. 1. — Rossbach & K. Harteneck, Ermüdung und Erholung des quergestreiften Muskels der Warm- und Kaltblüter. Ibid. p. 21.

⁷⁾ N. Gréhant et Ch. Quinquaud, Mesure de la puissance musculaire chez les animaux soumis à une certaine nombre d'intoxications. Compt. rend. de

auf diesem Gebiete noch sehr viel zu leisten ist. Hoffentlich wird sich der 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 Rossi¹⁾. — Die auf die Muskulatur der Atemapparate sich beziehenden Untersuchungsmethoden sind in Langendorffs Graphik (p. 251—269) einzusehen, da sie ohne die dort gegebenen Abbildungen schwer verständlich sind.

Im Anschluss an die Beeinflussung der Muskelfunktionen durch Gifte mögen an dieser Stelle auch einige Worte über die Beeinflussung der Reflexe durch Gifte ihren Platz finden und dasjenige ergänzen, was S. 191 bei Besprechung der Reflexfrösche bereits gesagt ist. Diejenigen Gifte, welche die Reflexerregbarkeit der Frösche erhöhen 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 Sherrington²⁾; sie würden bei pharmakologischen Untersuchungen über die Beeinflussung der Reflexe höherer Tiere durch Gifte zu Grunde zu legen sein. — Wichtiger noch sind die nur bei Menschen genau messbaren, im Gegensatz zu den bisher besprochenen nicht durch das Rückenmark, sondern durch das Gehirn vermittelten Reflexe, welche von einem Sinnesorgan aus wahrgenommene Reize in Bewegung umsetzen und zur Bestimmung der sogen. Reaktionszeit oder der persönlichen Gleichung dienen. Man benützt zur Messung derselben z. B. das Neuramöbimeter von Sigm. Exner & H. Obersteiner³⁾. Alle Narkotika verlängern die Reaktionszeit.

2. **Aenderungen der histologischen Struktur** sind namentlich bei länger dauernden, die Muskulatur mitbetreffenden Vergiftungen zu erwarten, namentlich bei solchen, wo etwa Entartungsreaktion nachgewiesen werden konnte. Die häufigsten Befunde bei schwer veränderten Muskeln sind albuminöse Trübung, sogen. fettige Degeneration, Fragmentation und Muskelschwund. Siehe Fig. 38 (S. 110) und Fig. 41 (S. 116). Auch Blutaustritte aus den Muskelgefäßen kommen vor.

3. **Aenderungen der chemischen Zusammensetzung** unter Einwirkungen von Giften kommen gewiss viel häufiger vor, als man denkt, harren aber noch eingehenderen Studiums. Bis jetzt kennen wir davon nur Abnahme bezw. Zunahme des Wasser- und des Fettgehaltes, Schwund des Glykogens, Bildung von Milchsäure, aber auch Abnahme derselben⁴⁾, endlich Uebergang des Myosins in die geronnene Form. Zu den unter Einwirkung von Giften eintretenden Aenderungen der chemischen Zusammensetzung der Muskeln gehört auch Uebergang der alkalischen Reaktion in saure.

4. **Aenderungen in anderen Organen** durch die Muskelvergiftung⁵⁾ kommen auch vor. So ist die Lymphbildung und der Lymphfluss in erheblichem Grade von der normalen Muskelthätigkeit abhängig und wird bei gestörter Muskelthätigkeit mit abnorm. Ebenso hat die Muskelthätigkeit einen Einfluss auf die Blutalkalescenz⁶⁾ und kann bei heftigen Krämpfen dieselbe sehr herabsetzen, namentlich bei Pflanzenfressern.

l'Acad. d. sc. T. 113, 1891, p. 213. Dieselben, *Mesure de la puissance musculaire dans l'alcoolisme et dans l'empoisonnement par le curare*. *Compt. rend. de la soc. de Biol.* 18 avril 1891, p. 243 und 30 mai 1891, p. 45.

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

²⁾ *Neurol. Cbl.* 1900, p. 979.

³⁾ *Pflügers Arch.* Bd. 7, 1872, p. 601.

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

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

⁶⁾ W. Cohnstein; *Virch. Arch.* Bd. 130, 1892, p. 332.

III. Wirkung auf den Blutdruck.

1. Technische Erläuterungen.

Obwohl jeder Mediziner in der Physiologie alles, was zur Anstellung eines Blutdruckversuches mit Eröffnung eines arteriellen Gefässes gehört, kennen gelernt haben soll, scheint es mir auf Grund vielfacher Erfahrungen im Examen doch nicht überflüssig, hier wenigstens einige Punkte nochmals kurz zu besprechen.

1. Ueber Kurarisieren. Wir haben schon bei gewissen Froschversuchen (S. 170) davon gesprochen, dass die Tiere dazu kurarisiert werden sollen. Da dies Kurarisieren gerade zu Blutdruckversuchen besonders wünschenswert ist, sei unbeschadet der Besprechung dieses Giftes im speziellen Teile dieses Buches hier im voraus bemerkt, dass die verschiedenen Sorten des Handelskurare sehr verschieden zusammengesetzt sind und daher nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Verschiedenheiten der Wirkung zeigen. Es empfiehlt sich daher das von R. Boehm daraus rein dargestellte Alkaloid Kurarin zu verwenden. Es ist in Wasser leicht löslich und wird in einer 0,1%igen Lösung intravenös injiziert, nachdem alle vivisektorischen Vorbereitungen beendet sind. Die dann sehr rasch eintretende, von einigen leichten Zuckungen eingeleitete Wirkung besteht in völliger Lähmung der äussersten Enden der Nerven aller willkürlichen Muskeln. Diese Wirkung tritt schon bei 0,34 mg Kurarin pro Kilogramm Kaninchen ein. Bei etwas grösseren Gaben werden auch die peripheren Enden der vasomotorischen Nerven gelähmt und der Blutdruck sinkt dann stark ab. Weiter werden dann auch die peripheren Enden des Herzvagus gelähmt und der Puls wird daher, wenigstens beim Hund, auffallend beschleunigt. Ein dritter übler Umstand ist, dass Kurarin die reflektorische Erregbarkeit des vasomotorischen Systems stark erhöht, so dass leichte Berührung des Tieres oder Geräusche plötzliche Drucksteigerungen veranlassen können. Endlich ist zu beachten, dass im Harn Zucker auftreten kann. Kurarisierte Tiere müssen warm eingepackt liegen, da sie sich sonst tödlich abkühlen. Die faradische und galvanische Erregbarkeit der Muskeln bleibt nach Donath & Lukacz¹⁾ unbeeinflusst, die der motorischen Nerven sinkt auf Null, kann aber durch Einspritzen von Physostigmin nach Pal, nach J. C. Rothberger und nach A. Durig²⁾ selbst nach Stunden wieder hergestellt werden. Ueber die Wirkung des Kurare auf den Stoffwechsel finden sich sehr widersprechende Angaben. Nach neuen Untersuchungen von O. Frank und F. v. Gebhard³⁾ in München bleiben Sauerstoffaufnahme, Kohlensäureabgabe und Eiweisszersetzung ziemlich ungeändert, nur werden die stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukte der Eiweissstoffe aus den Muskeln mangelhaft entfernt, weil die Glieder still liegen.

2. Ueber die vivisektorische Vorbereitung. Das Tier (Katze, Hund, Kaninchen) wird geknebelt, aufgebunden, am Halse geschoren und dann narkotisiert. Sobald Empfindungslosigkeit eingetreten ist, werden die Arteria carotis der einen Seite, die Vena jugularis der anderen Seite und die Trachea freigelegt. In die Trachea kommt eine möglichst weite Kanüle zum Zweck der Einleitung künstlicher Atmung. In die Jugularvene kommt, nach dem Herzen zu gerichtet, eine Injektionskanüle, welche mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und mittels Hahn oder Stöpsel verschlossen ist. Bei grossen Versuchstieren kann man sie auch z. B. in die Metatarsalvene einführen; für stark wirkende Herzgifte ist dies sehr empfehlenswert. Die Carotis wird möglichst weit oben unterbunden, ein Stück weiter unten abgeklemmt und dazwischen, dicht unterhalb der Ligatur, eröffnet und mit einer Glaskanüle versehen, die zum Manometer führt und mit einer indifferenten Sperrflüssigkeit gefüllt ist. Sobald sie festgebunden ist, kann die Klemme entfernt werden. Falls das Manometer schon vorher auf den zu erwartenden Blutdruck eingestellt war, tritt weder viel Blut in die Kanüle, noch viel Sperrflüssigkeit in das Gefässsystem. Meist ist es wünschenswert, auch die Stämme der beiden Nervi

¹⁾ Ztschr. f. kl. M. Bd. 41, 1901, Heft 5—6.

²⁾ Phys. Cbl. Bd. 15, p. 751.

³⁾ Ztschr. f. Biologie Bd. 43, p. 117.

vagosympathici aufzusuchen und in Fadenschlingen zu legen, um sie, falls der Versuch es erfordert, sofort durchschneiden zu können. Sobald man sich über die Höhe des normalen Blutdruckes orientiert hat, injiziert man langsam in die Vene die berechnete Dosis Kurarin und beginnt gleichzeitig die künstliche Atmung. Das Gift wird später ebenfalls durch die Jugularvene dem Körper einverleibt. Es sei mir gestattet, an dieser Stelle die Frage mit zu besprechen, ob es angebracht ist, die zu untersuchenden Gifte, namentlich, falls man bei ihnen eine Wirkung auf das Centralnervensystem erwartet, statt intravenös etwa intracerebral zu injizieren. James Bruns¹⁾, welcher diese Frage eingehend studiert hat, kommt bei seinen Versuchen zu dem Ergebnis, dass die direkte Einspritzung in das Gehirn ganz unrichtige Vergiftungsbilder giebt. So bewirkten Morphin, Kurarin, Chinin und 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. Rosenthal²⁾ hat einen recht brauchbaren angegeben. Man richtet derartige Apparate jetzt meist so her, dass sie sowohl zur Einblasung beliebiger Gase und Gasmische (Sauerstoff, Sauerstoff und Chloroformdampf, Sauerstoff und Kohlenoxyd etc.) benutzt werden können, als auch eine quantitative Abschätzung der zugeführten Volumina 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. Ludwig³⁾ wandelte es 1847 in ein selbstregistrierendes Instrument um und nannte es Kymographion. Das Schreibwerk besitzt einen Foucaultschen Regulator am Uhrwerk. Ich setze diese Apparate, welche in der Physiologie besprochen werden, als bekannt voraus. Fick⁴⁾ führte das Federmanometer von Bourdon zur Blutdruckmessung ein, welches mit Schreibvorrichtung Federkymographion genannt wird. Die Form desselben wurde von Hering modifiziert. Marey beschrieb vor mehr als 20 Jahren ein Kautschukmembranmanometer, welches aus einem auf die Arterienkanüle aufgebundenen Gummibeutel besteht. Dieser Beutel befindet sich in einer starren Kapsel, deren Raum er um so mehr ausfüllt, je höher der Druck ist. Die aus der Kapsel verdrängte Luft geht durch starre Röhren zu einer Mareyschen Registriertrommel, und die dadurch veranlasste verschiedene Spannung der Trommel wird graphisch notiert. 1876 hat Marey den Gummibeutel durch eine Metallbüchse, deren Deckel vorgewölbt wird, ersetzt. Gad und Cowl haben ein ähnliches Prinzip neuerdings wieder in Anwendung gezogen. In den letzten Jahren hat sich namentlich Karl Hürthle⁵⁾ eingehend

¹⁾ D. m. W. 1899, Nr. 23.

²⁾ Arch. Anat. u. Phys. 1889, p. 64.

³⁾ Arch. Anat. u. Phys. 1864, p. 583.

⁴⁾ Arch. Anat. u. Phys. 1847, p. 242, mit 5 Tafeln.

⁵⁾ Beiträge zur Hämodynamik. I. Abh. Zur Technik der Untersuchung des Blutdrucks; mit 2 Tafeln und 6 Holzschnitten. Pflüg. Arch. 43, 1888, p. 399. — II. Abh. ibid. p. 428. — III. Abh. ibid. Bd. 44, 1889, p. 561. — IV.—V. Abh. Ueber eine neue Form des Kymographions; Abänderung am Federmanometer und am Gummimanometer; Prüfung der Manometer. Ibid. Bd. 47, 1890, p. 1 (mit 3 Tafeln und 4 Holzschnitten) und Bd. 55, 1893, Heft 7—8. — Ludmilla Schilina, Vergleich von Ludwigs Kymographion mit Hürthles Tonographen. Diss. Bern 1899 (H.s Apparat soll den mittleren Blutdruck zu hoch angeben).

mit manometrischen Versuchen beschäftigt und unter anderem ein sehr brauchbares Gummimanometer konstruiert, sowie ein Federmanometer, ein Maximum- und Minimummanometer etc. Auch auf Arbeiten von Th. W. Engelmann¹⁾ und von W. Straub²⁾ sei hingewiesen.

2. Die verschiedenen Möglichkeiten im Verhalten des Blutdruckes.

Nachdem man eine Zeit lang den normalen Blutdruck beobachtet, gemessen und graphisch aufgezeichnet hat, injiziert man das Gift in recht kleinen, allmählich steigenden Mengen, wobei folgende Fälle eintreten können.

1. **Der Blutdruck bleibt** noch bei einer an unkurarisierten Tieren als giftig erkannten Dose **normal** und fällt erst bei einer noch größeren oder erst nach Stunden letal ab. Das Mittel hat dann in nicht tödlichen Dosen keine direkte sofortige Einwirkung auf den Blutdruck, sondern ändert denselben erst in der Agone sekundär.

2. **Der Blutdruck steigt** nach jeder Injektion deutlich. Dies kann drei Ursachen haben:

a) Das Ansteigen beruht auf **Reizung der vasomotorischen Centralapparate**, und zwar

aa) auf Reizung der Grosshirnhemisphären oder häufiger des vasomotorischen Hauptcentrums in der Medulla oblongata. Ist dies der Fall, so darf das Steigen an einem Tiere, welchem vorher das Halsmark durchschnitten wurde, nicht eintreten. So wirkt z. B. das Cytisin. Betreffs der pharmakologisch noch sehr wenig untersuchten Blutdrucksteigerung von den Grosshirnhemisphären aus sei auf die Arbeit von Danilewski & Tscherenow³⁾ verwiesen.

bb) Es beruht auch noch auf Reizung der vasomotorischen Rückenmarksentra, zu denen auch ein Splanchnicuscentrum mit gehört. Dieses liegt nach A. Biedl⁴⁾ im oberen Brustmark. Ist dies der Fall, so wird nach der Halsmarkdurchschneidung noch immer durch das Gift Blutdrucksteigerung hervorgerufen, jedoch nicht mehr, wenn auch noch das Rückenmark durch Ausbohren ausgeschaltet ist. So wirkt z. B. das Strychnin. Gifte, welche nur die vasomotorischen Rückenmarksentra reizen, giebt es nicht.

b) Das Ansteigen beruht auf **Reizung der in die Gefässwandungen eingelagerten peripheren vasomotorischen Nervenapparate**, d. h. auf einer vom Centrum unabhängigen Gefässkontraktion. Ist dies der Fall, so muss erstens am Tiere, dessen Halsmark durchschnitten und dessen Rückenmark ausgebohrt ist, die Steigerung bei Giftinjektion ins Blut eintreten. In diese Gruppe gehört das Nebennierengift⁵⁾. Man wiederholt zweitens die Einspritzung an einem Tier mit ausgeschalteten Rückenmarksgefässen⁶⁾. Der Erfolg muss derselbe sein. Man kann sich von der Thatsache, dass ein Gift die Gefässe unabhängig vom Centrum kontrahiert, zum Glück aber drittens in viel humanerer Weise auch bei Durchströmung überlebender Organe überzeugen, wie S. 171—176 bereits besprochen worden ist. Nebennierengift wirkt demgemäss auch hier verengend.

c) Das Ansteigen beruht auf **Reizung der Muskulatur der Gefässe ganz**

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

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

³⁾ Wratsch 1889, Nr. 26; russisch. Erlenmeyers Cbl. 1889, Nr. 17, p. 515.

⁴⁾ W. kl. W. 1895, Nr. 52 (anatomischer Nachweis des Centrums).

⁵⁾ Arth. Biedl, W. kl. Rundschau 1896, Nr. 10, p. 170. Die Bezeichnung des Nebennierengiftes ist bei verschiedenen Autoren verschieden. J. Takamine nennt es Adrenalin, Abel Epinephrin, Fürth Suprarenin etc.

⁶⁾ Asher & Arnold, Z. f. Biol. Bd. 40, 1900, p. 271. Bei Kaninchen und jungen Hunden betrug der Blutdruck nach Ausschaltung des Rückenmarks mittels Abklemmung seiner Gefässe noch 30—48 mm Quecksilber.

unabhängig vom Nervensysteme. In diese Gruppe gehören sämtliche Stoffe der Digitalingruppe. Auch diese Wirkung muss schon bei den Durchströmungsversuchen erkannt worden sein. Ich gebe gern zu, dass die Unterscheidung, ob ein Gift die peripheren Vasomotoren oder die Gefässmuskulatur an sich (also ohne ihre Nerven) reizt, schwer ist und in manchen Fällen überhaupt nicht geführt werden kann.

d) Das Ansteigen beruht weder auf Reizung der vasomotorischen Centra, noch auf Reizung der peripheren Vasomotoren, noch auf der der Gefässmuskulatur, sondern geht vom Herzen aus. Diese **Steigerung der Leistungsfähigkeit des Herzens**, welche schon am Williamschen und am Langendorffschen Apparate erkannt sein kann (vergl. S. 177—184), gilt am Warmblüter als nachgewiesen, wenn man nach Lähmung der vasomotorischen Centralorgane, der peripheren Vasomotoren und der Gefässmuskulatur (durch Amylnitrit oder Chloralhydrat) noch Steigerung des Blutdrucks durch das Gift hervorrufen kann. Freilich ist diese Beweisführung keine schlagende, weil die genannten zwei Substanzen erst dann eine völlige Lähmung der vasomotorischen Apparate herbeiführen, wenn man sie in Dosen anwendet, welche auch das Herz schädigen. In die Gruppe dieser vom Herzen aus den Blutdruck steigernden Mittel gehört das Digitalin und das Adrenalin. Ich betone jedoch, dass beide gleichzeitig, wie schon gesagt wurde, auch auf die Gefässwandungen kontrahierend und dadurch auf den Blutdruck 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 Gad¹⁾ halte. Für die den Blutgefässen, dem Herzen, dem Verdauungsrohr, der Leber, der Milz, den Nieren, dem Uterus, der Harnblase und der Iris zustrebenden Nervenfasern ist es charakteristisch, dass in ihre Bahn Nervenzellen eingeschaltet sind, welche sich durch ihre Lage, Anhäufungsart und Struktur als nicht zum cerebros spinalen Nervensystem gehörig kennzeichnen. Solcher nicht zu diesem, sondern zum sympathischen System gehörigen Nervenzellenanhäufungen giebt es im wesentlichen zwei Kategorien. Die der einen Kategorie angehörigen Nervenzellenanhäufungen liegen längs der Wirbelsäule bilateral symmetrisch angeordnet. Es sind dies die durch den sogen. Grenzstrang untereinander verbundenen sympathischen Ganglien, welche Gaskell als laterale bezeichnet. Die Ganglienzellenanhäufungen der zweiten Kategorie, welche Gaskell als kollaterale oder distale bezeichnet, liegen zum Teil in der Nähe der betreffenden Eingeweide, für welche ihre Fasern bestimmt sind (Ganglion coeliacum, Ganglien des Plexus hypogastricus); zum Teil liegen sie in den Wandungen der betreffenden Eingeweide selbst (Herzganglien, Auerbachscher und Meissnerscher Plexus, Kardialganglien, Uterusganglien). Nach Gaskell sollen nun zwei funktionell antagonistische Gruppen visceraler Nervenfasern in ihren Beziehungen zu den genannten sympathischen Nervenzellenanhäufungen einen Gegensatz zeigen. Die der Vasokonstriktion, der Herzbeschleunigung und der Kontraktion der Ringmuskeln der Hohlorgane (Darm, Harnblase, Uterus) vorstehenden Fasern sollen zu dem System der lateralen Ganglien in nähere Beziehung treten; die Fasern der anderen Gruppe, welche Vasodilatation, Herzhemmung und Längsmuskelkontraktion bewirken,

¹⁾ Eulenburgs Realenc. Bd. 23, 1900, p. 601.

sollen zu den kollateralen oder distalen Ganglien in Beziehung stehen. — Der Nervus splanchnicus major erhält durch die Rami communicantes des 4.—9. Dorsalnerven Fasern (und zwar myelinhaltige) aus dem Rückenmarke; der Nervus splanchnicus minor entwickelt sich gewöhnlich mit zwei Wurzeln aus dem Grenzstrange im Gebiete der beiden letzten Dorsalganglien. Die beiderseitigen Splanchnici vereinigen sich mit Vaguszweigen zur Formation des an Nervenzellen ungemein reichen Plexus solaris. Die umfangreichste Zellenanhäufung dieses Plexus ist das Ganglion coeliacum, von dem aus Fäden zu Magen, Darm, Leber, Pankreas, Milz und Nieren gehen. Durch Verbindungen eines Teiles dieser Fäden mit Vagusfäden entsteht der Plexus mesentericus superior, welcher Pankreas, Duodenum, Jejunum, Coecum, Colon ascendens und Colon transversum (beim Menschen) versorgt. Am Mesenterialrande angekommen, treten die Nerven zunächst unter der Serosa in geflechtartige Verbindungen und gelangen dann in den Plexus myentericus externus von Auerbach und durch dessen 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 Vogt¹⁾ aber nicht immer. Selbstverständlich setzt diese Durchschneidung den arteriellen Druck der Eingeweidegefäße, wenigstens für einige Zeit, sehr stark herab, denn es fallen die vasokonstriktorischen tonischen Impulse, welche von dem S. 227 erwähnten Splanchnicuscentrum im Rückenmarke ausgehen, jetzt weg. Umgekehrt bewirkt elektrische Reizung²⁾ der Nervi splanchnici sehr erhebliche Drucksteigerung in den Abdominalgefässen. Diese Steigerung beruht nach F. Mall³⁾ nicht nur auf Zusammenziehung der Eingeweidearterien, sondern auch auf Zusammenziehung des gesamten Pfortadersystems, d. h. der Eingeweidevenen und der Portalgefäße der Leber. Dadurch wird eine grosse Menge Blut, welches sonst im Abdomen sich befindet, in das Herz gedrängt. Diese stärkere Speisung von der unteren Hohlvene aus beantwortet das rechte und dann auch das linke Herz durch Erhöhung seines Pulsvolumens. Erhöhung des Pulsvolumens vermehrt aber ebenfalls den Blutdruck. Erst nach allen diesen Vorbemerkungen über den Sympathicus und die Splanchnici⁴⁾ können wir in der Betrachtung der Ursachen des Absinkens des Blutdruckes bei Einspritzung gewisser Gifte fortfahren.

b) Das Absinken des Blutdruckes beruht auf einer vom Centrum ganz unabhängigen **Lähmung der peripheren Enden der Nervi splanchnicus major und minor**. Da, wie gesagt, diese beiden Nerven die Vasomotoren eines sehr bedeutenden Gefässgebietes des Körpers, nämlich der Unterleibsorgane sind, so bewirkt ihre Lähmung wie ihre Durchschneidung bedeutenden Druckabfall, während die Darmgefäße sich gleichzeitig stark erweitern. Reizt man die peripheren Stümpfe, so steigt der Druck nicht wieder an, falls die peripheren Enden gelähmt sind, während bei Tieren mit durchschnittenen, aber nicht gelähmten Splanchnicis dies wohl der Fall ist. Solche Gifte, welche die peripheren Enden dieser Nerven lähmen, sind arsenige Säure und Schlangengift. Trotz erhaltener Reizbarkeit der

¹⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1899, p. 399.

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

³⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1893, H. 5—6.

⁴⁾ Aeltere wichtige hierher gehörige Arbeiten über diese Nerven stammen von Fr. Bidder (Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1869, p. 472), sowie von C. Ludwig und seinen Schülern Thiry, Cyon, J. E. Johanson (ebenda Jg. 1891, p. 103).

vasomotorischen Centra ist bei diesen Giften auf der Höhe der Wirkung die Reizung der peripheren Enden dieser Nerven völlig ohne Einfluss auf den Blutdruck. Bei der Sektion finden sich die Bauchorgane und speziell der Darm so stark blutüberfüllt, dass man von einer Darmentzündung reden kann. Mechanische Bauchkompression mit beiden Händen mindert diese Blutüberfüllung und treibt gleichzeitig den Blutdruck in der Aorta in die Höhe.

c) Das Absinken des Blutdrucks beruht auf einer vom Centrum ganz unabhängigen **Lähmung aller peripheren Vasomotoren**. Man sieht dann keine so ausgesprochene Darmentzündung zu stande kommen, obwohl die Splanchnici natürlich mitgelähmt sind. Der Unterschied besteht eben darin, dass auch die anderen Vasomotoren, wie z. B. der die Gefäße des Ohres innervierende Halsympathicus, 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 Gehirns¹⁾ kann man reizen (central und peripher) durch Kohlensäurevergiftung, wie sie bei Suspension der künstlichen Atmung des kurarisierten Tieres eintritt. Sind die Vasomotoren noch erregbar, so erfolgt unter Kontraktion aller Gefäße Ansteigen des Blutdruckes bis zur Norm, ja über dieselbe; sind sie gelähmt, so ändert sich nichts. — Circumskripte Gefäßgebiete, wie z. B. das der Ohrmuschel, soll man auf die Erregbarkeit ihrer peripheren Vasomotoren nach der Engelskjönschen Methode untersuchen können. Diese beruht auf der Annahme, dass der faradische Strom, lokal appliziert, die Gefäße erweitert und der konstante sie verengt, solange die Vasomotoren ungelähmt sind. Dass man auch noch an überlebenden Organen mit Hilfe elektrischer Reize vasomotorische Wirkungen hervorbringen kann, und zwar selbst bei Benutzung eines ziemlich mangelhaften Durchströmungsapparates, habe ich mit Fromhold-Treu²⁾ nachgewiesen. Es empfiehlt sich, mit Hilfe dieser Methode zu konstatieren, ob ein Mittel wirklich die peripheren Vasomotoren lähmt oder nicht.

d) Das Absinken des Blutdrucks beruht auf einer vom Centrum und von den peripheren Vasomotoren ganz unabhängigen **Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des Herzens**. Man erkennt dies mit Hilfe der schon zweimal erwähnten sogen. Bauchkompression, unter deren Einflusse der Blutdruck, falls die Splanchnici oder die peripheren Vasomotoren gelähmt sind, ansteigt, während bei Herzschwäche diese Form der mechanischen Strombetteinschränkung den tiefstehenden Blutdruck nicht mehr emporzutreiben vermag. Man kann die Bauchkompression auch durch Abklemmung der Bauchaorta ersetzen.

4. Komplizierende Einflüsse einiger Nerven auf den Blutdruck.

a) **Nervi vagi**. Alle bisher genannten Versuche über den Blutdruck wurden an Tieren angestellt, deren Halsvagus durchschnitten war. Man hat nun weiter auch an Tieren mit intakten Vagis den Versuch zu wiederholen und kann andere Ergebnisse bekommen, falls das Mittel den Vagus reizt oder lähmt. Falls es den Vagus reizt, wird man eine vorher nicht beobachtete Drucksenkung bekommen, und falls es ihn lähmt, eine vorher nicht beobachtete Drucksteigerung. Betreffs der Erklärung der Druckabnahme bei Vagusreizung sei auf Ph. Knoll³⁾ verwiesen und auf J. B. Esslemont⁴⁾. Falls das Mittel den Vagus gelähmt hat, darf nachträgliche Vagusdurchschneidung den Blutdruck nicht ändern. Um zu erkennen, ob die Lähmung des Vagus eine centrale oder periphere ist, reizt man jetzt den peripheren Stumpf mit dem Schlitten. Falls dabei plötzliche

¹⁾ Ph. Knoll, Ueber die Druckschwankungen in der Cerebrospinalflüssigkeit und den Wechsel in der Blutfülle des centralen Nervensystems. Wiener Akad. Sitz.-Ber. Bd. 93, 1886, III. Abt., Mai.

²⁾ W. Fromhold-Treu, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch Hautreizung und den elektrischen Strom. Inaug.-Diss. Dorpat 1887. Virch. Jbt. 1887, I, p. 196.

³⁾ Pflüg. Arch. Bd. 57, 1898, p. 587 und Bd. 58, 1898, p. 339.

⁴⁾ Ueber die Innervation des Frosch- und Kaninchenherzens. Arch. exp. P. Bd. 46, 1901, p. 197.

starke Drucksenkung eintritt, ist das periphere Ende erregbar; das Gift hat somit das Vaguscentrum gelähmt. Falls das Gift die peripheren Vagusendigungen gelähmt hat, ist die elektrische Reizung derselben erfolglos. Falls das Mittel den Vagus central gereizt hat, muss die darauf beruhende Drucksenkung durch Vagusdurchschneidung beseitigt werden; falls es ihn peripher gereizt hat, ändert die Durchschneidung nichts am Verhalten des Blutdrucks, wohl aber tritt nach Einspritzen einiger Milligramme Atropin Lähmung der peripheren Vagusendigungen und dadurch Ansteigen des Blutdrucks ein. Bei allen Warmblütern ist der Vagus normalerweise central im mässigen Grade erregt, bei den Kaltblütern aber nicht. Ueber die Wirkungen des Vagus auf den Puls wird später gesprochen werden.

b) Weiter hat man sich über den Einfluss des Giftes auf den **Nervus depressor** zu orientieren. Betreffs Technik und Litteratur verweise ich auf S. Tschirwinsky¹⁾. Der Depressor hat, wenn er peripher gereizt wird, die Fähigkeit, durch einen centralen Reflex den Blutdruck herabzusetzen. Man erklärt dies gewöhnlich so, dass man annimmt, er setze den Tonus des vasomotorischen Centrums herab. Tschirwinsky lässt ihn reizend auf ein hypothetisches vasodilatatorisches Centrum einwirken. Atropin und Kurare sind nach dem genannten Autor ohne Einwirkung auf unsern Nerven; Chloralhydrat und Aether sollen ihn lähmen, Morphin und Nikotin aber seine Erregbarkeit steigern. Bei Reizung des vasomotorischen Centrums durch Strychnin oder Erstickung, sowie nach Vagusdurchschneidung ist seine Erregbarkeit herabgesetzt. Auf die Gefässe des Gehirns ist der Depressor nach Hürthle ohne Einwirkung, denn das Gehirn hat nach L. Hill & R. Macleod²⁾ überhaupt keine eigentlichen Vasomotoren.

c) Neben dem Nervus depressor verläuft in der Vagusscheide am Halse noch ein dritter Nerv, der **Nervus sympathicus colli**, welcher bei manchen Tierarten mit dem Vagus zu einem Vagosympathicus verschmolzen ist. Da der Sympathicus der vasomotorische Nerv einer Kopfhälfte ist, so wird seine Durchschneidung die Gefässe namentlich des Ohres zur Erweiterung bringen (vergl. S. 230) und dadurch den Druck erniedrigen, falls nicht etwa das zu untersuchende Gift die Vasomotoren sämtlich gelähmt hat. Die Sympathicusdurchschneidung lähmt übrigens die Ohrgefässe nur vorübergehend, da noch ein Hilfsvasomotor dieser Gefässe vorhanden ist in Gestalt des Nervus auricularis magnus. Will man also eine dauernde Gefässerweiterung dieser Gegend haben, so muss man diesen Nerven gleich von Anfang an mit durchschneiden.

5. Einfluss eingespritzter 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 Mittelhunde 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-

¹⁾ 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).

²⁾ Journ. of Phys. 26, 1901, p. 394.

gelegten, aber nicht eröffneten Carotis und Femoralarterie anwenden kann. Man vergl. darüber die Angaben von Rosen (l. c.).

Alle bisher gemachten Angaben beziehen sich auf den Blutdruck im grossen Kreislauf. Die Verhältnisse des **kleinen Kreislaufs** sind aber von denen des grossen etwas verschieden, ja es schien als fast sicher zu gelten, dass viele Gifte, welche die Gefässe des grossen verengen, die des kleinen unbeeinflusst lassen oder sie gar erweitern. In letzter Zeit ist man von dieser Ansicht aber wieder abgekommen. Man lese darüber nach bei Ph. Knoll¹⁾, Th. v. Openchowski²⁾ und bei Gerhardt jun.³⁾. Openchowski berücksichtigt besonders die 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 sich aber keinen sicheren Schluss auf die des Körperinnern, da sie sich oft eigenartig verhalten.

c) Die Gefässe des Gehirns geben bei vorsichtiger Eröffnung der Schädelkapsel und Einfügung eines passenden Glasverschlusses Gelegenheit, die Zirkulationsverhältnisse des Gehirns mit der Lupe vortrefflich zu beobachten. Der starren Kapsel wegen aber dürfen die Verhältnisse der Gehirngefässe nicht als mit denen des übrigen Körpers identisch bezeichnet werden. Ausserdem haben, wie schon früher erwähnt wurde, die Gehirngefässe keine eigentlichen Vasomotoren und verhalten sich daher anders als die des übrigen Körpers. Vergl. S. 231.

d) Die Gefässe des Mesenteriums kann man am kurarisierten Tier, dessen Abdomen in einem mit Wasserdämpfen gefüllten Wärmekasten mit Glasdach vortrefflich beobachten. Weniger gut geht dies bei Eintauchen des Tieres in ein Bad aus physiologischer erwärmter Kochsalzlösung. Will man die Strömungsverhältnisse in den Kapillaren beobachten, so kann man auch ein Mikroskop zu Hilfe nehmen. Man hüte sich nur, aus dem Befunde an den Mesenterialgefässen auf die des ganzen Körpers zu schliessen, falls das Mittel den Splanchnicus lähmt oder ein spezifisches Darmgift ist.

2. **Durchströmungsversuche** an aus dem Körperkreislauf ausgeschalteten, aber nicht herausgeschnittenen Organen lebender Tiere

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

²⁾ Ueber die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf. Pflüg. Arch. Bd. 27, 1882, p. 233. Ders., Das Verhalten des kleinen Kreislaufs gegen einige pharmakologische Agentien. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 16, 1889, Heft 3—4, p. 201. Ferner: Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin vom Jahre 1889.

³⁾ Einwirkung von Arzneimitteln auf den kleinen Kreislauf. Vortrag geh. auf dem 20. Kongr. f. inn. Med. 1902.

analog denen an Organen geschlachteter Tiere (vergl. oben S. 171) habe ich mehrfach auszuführen versucht, ohne jedoch dabei ein so befriedigendes Ergebnis zu bekommen, wie es wünschenswert wäre. Filehne hat auf diesem Wege festgestellt, ob die bei Amylnitrit eintretende Gefässerweiterung des Kaninchenohrs periphere oder centrale Ursachen hat. Mich hat dabei immer die in den durchströmten Gefässen eintretende Nachgerinnung sehr gestört. Immerhin verdient diese Methode Beachtung, welche in zweierlei Weise auszuführen ist. Einmal vergiftet man das Tier, durch dessen aus dem Kreislauf ausgeschaltetes Organ (Ohr, Extremität, Niere, Milz etc.) man unvergiftetes Blut unter konstantem Druck strömen lässt, und beobachtet, ob die Strombreite sich ändert, was auf centrale vasomotorische 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**¹⁾, welches die Volumschwankungen einzelner Organe des lebenden Tieres (Niere, Milz) sehr genau zu messen erlaubt und auf demselben Prinzipie beruht, wie der schon S. 205 erwähnte Luftplethysmograph und der durchaus hierher gehörige **Wasserplethysmograph**, welcher z. B. bei Fiebermitteln die Erweiterung der Hautgefässe durch die Zunahme des Volumens einer Gliedmasse zu messen erlaubt.

V. Wirkung auf die Blutgeschwindigkeit.

Messungen der Geschwindigkeit der Strömung in den Gefässen haben zuerst Rüttenhain²⁾ und W. Volkmann³⁾ mit dem Hämodromometer von Volkmann angestellt. Vierordt⁴⁾ wiederholte dieselben mit dem von ihm erfundenen Hämotachometer. Auf demselben Prinzipie wie das letztgenannte Instrument beruht auch das Hämodromometer von Chauveau, der Hämodromograph von Lortet, sowie der von Chauveau. Betreffs aller dieser Apparate verweise ich auf die Angaben von Rollett⁵⁾. Einen auf dem Prinzipie der Pitotschen Röhre beruhenden registrierenden Geschwindigkeitsmesser des arteriellen Blutstroms hat Marey⁶⁾ angegeben. Besser als

¹⁾ J. Cohnheim und Ch. Roy, Untersuchungen über die Zirkulation in den Nieren. Virch. Arch. Bd. 92, 1883, p. 424, mit 2 Tafeln. Ch. Roy, Journ. of Physiol. vol. 3, p. 205.

²⁾ Observationes de sanguinis circulatione haemodromometri ope institutae. Diss. inaug. Halis Saxonum 1846.

³⁾ W. Volkmann, Hämodynamik (Leipzig 1850), p. 185.

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

⁵⁾ Hermanns Handb. d. Phys. Bd. 4, p. 302.

⁶⁾ Marey, Travaux du laboratoire 1875, p. 347; La Méthode graphique 1878, p. 238. — Auch Cybulski hat auf diesem Gebiete gearbeitet.

alle vorgenannten Instrumente ist die von C. Ludwig erfundene Stromuhr¹⁾. Es werden damit die in bestimmten Zeiten durch einen Gefässquerschnitt strömenden Blutvolumina gemessen. Aus dem für die Zeiteinheit bestimmten Stromvolumen, dividiert durch den Gefässquerschnitt, ergibt sich dann die Geschwindigkeit. Die neuesten hierher gehörigen Versuche stammen von Hemmeter²⁾, der bei Hunden und Katzen mit diesem Instrument unter dem Einfluss von Digitalis in grossen Dosen die Stromgeschwindigkeit sinken, unter der von Alkohol sie aber steigen sah. Ebenfalls hierher gehörig ist der von J. R. Ewald erfundene und von Arthur Hesse³⁾ beschriebene und abgebildete Blutflussmesser, welcher das in der Zeiteinheit aus der eröffneten Arterie durch eine Kanüle frei hervorstürzende, nicht defibrinierte Blut Sekunde für Sekunde zu messen erlaubt. Leider ergab sich dabei von neuem, was man schon vorher öfter konstatiert hatte, dass viel weniger Blut aus dem eröffneten Gefässe ausfliesst, als im uneröffneten Zustande durch dasselbe durchfliessen würde (bei der Carotis des Hundes und des Kaninchens 33% der berechneten Menge). Eine Reihe weiterer Versuche, bei denen jedoch das Blut des ganzen Tieres (durch wiederholtes Defibrinieren) gerinnungsunfähig gemacht worden war, und bei denen es auch nicht aus einer Arterie, sondern aus einer Vene ausströmte, machte Friedel Pick⁴⁾ an Hunden. Digitalin, Helleborein und Strophanthin bewirkten auf der Höhe der Blutdrucksteigerung deutliche Verminderung der Ausflussmenge aus der Vena femoralis, was zu den von mir und meinen Schülern beim Durchströmungsversuch gefundenen Ergebnissen (vergl. S. 171) stimmt; Atropin wirkte vermehrend, was ebenfalls sehr gut zu unseren Ergebnissen stimmt. Hydrastinin setzte die Ausflussmenge aus der Vena femoralis, aus der Vena mesaraica und aus der Vena jugularis herab, da es die Gefässe aller Körperabschnitte verengt. Chlorbaryum verminderte bei enormer Blutdrucksteigerung die Ausflussmenge im Mesenterialgebiete und in der Femoralvene, während es gleichzeitig im Jugulargebiete die Ausflussmenge vermehrte. Nebennierenextrakt, Nikotin und Piperidin wirkten blutdrucksteigernd, gefässverengend und ausflussvermindernd. Amylnitrit erweiterte alle drei Gefässgebiete unabhängig vom vasomotorischen Centrum, Kohlenoxyd nur das Jugularsystem. Fasst man die Ergebnisse aller dieser Versuche Picks in einen Satz zusammen, so lautet dieser: Für die Ausflussgeschwindigkeit ist unter obigen Bedingungen nicht der Druck, sondern die Gefässweite das Ausschlaggebende. Natürlich gilt dies aber nur innerhalb gewisser Grenzen. — Von Versuchen über die Blutgeschwindigkeit in einzelnen Organen sei wenigstens folgendes bemerkt:

1. Mit der Bestimmung der Blutbewegung in der Niere und anderen Organen beschäftigte sich Gust. Gärtner⁵⁾, indem er die aus der Hauptvene des betreffenden Organs in der Zeiteinheit abfliessende Blutmenge mass.

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

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

³⁾ Der Blutflussmesser. Inaug.-Diss. Strassburg 1889.

⁴⁾ Arch. exp. P. Bd. 42, 1899, p. 398.

⁵⁾ Ueber die Geschwindigkeit der Blutbewegung in der Niere und anderen Organen. Allgem. Wiener med. Ztg. 1887, Nr. 11, p. 121.

2. Durch ihn angeregt, haben C. Ikalowicz und Pal¹⁾ ähnliche Versuche an der **Milz** etc. angestellt und von uns hier interessierenden Ergebnissen gefunden, dass Reizung der Splanchnici (vergl. S. 229) den Blutkreislauf aller Unterleibsorgane mit Ausnahme der Milz hemmt. Für letztere ergab sich im Gegensatz zu Darm, Magen und Niere, dass Splanchnicusreizung die venöse Stromgeschwindigkeit in der Milz um ein Vielfaches steigert und zwar nicht deswegen, weil die Gefässe der Milz keine Vasokonstriktoren vom Splanchnicus empfangen, sondern weil die Muskeln der Milztrabekel sich zusammenziehen und bei dem grossen Blutgehalt der Milz ein vermehrter Abfluss auch bei vermindertem Zufluss einige Zeit bestehen kann.

3. Gärtner hat später mit Jul. Wagner²⁾ an Hunden zum Zweck der Bestimmung der Stromgeschwindigkeit im **Gehirn** den Abfluss des Gehirnblutes aus der Jugularvene, deren andere Aeste unterbunden waren, gemessen und gefunden, dass die Abflussmenge des Hirnblutes meist proportional dem Carotidendruck steigt und fällt. Aus der Strombeschleunigung jedoch, welche die mittelbare oder unmittelbare Reizung des Gefässnervencentrums hervorrief, schlossen schon diese Autoren, dass die Hirngefässe den vasokonstriktorischen Einflüssen jenes Centrums nicht unterliegen, was zu den S. 231—232 gemachten Angaben stimmt. Dementsprechend war auch die Reizung des Hals sympathicus (vergl. S. 231) ohne vermindernden Einfluss auf die Abflussmenge. Chloroform und 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. Verhoogen³⁾, indem gleichzeitig die Retinalgefässe beobachtet und in Hirnrinde und Hirnbasis vergleichende thermoelektrische Wärmebestimmungen vorgenommen wurden. Dabei gelang es festzustellen, dass während der — ja auch zu pharmakologischen Zwecken so oft vorgenommenen — Erstickung Rinde und Basis gleichmässig mit Blut überfüllt werden. Aber diese Erstickungshyperämie deckt sich keineswegs zeitlich mit der „asphyktischen“ Blutdrucksteigerung der Kliniker, sondern geht ihr voran und überdauert sie, hat also ihren selbständigen Ursprung in allgemeiner Dilatation der Hirngefässe. Morphin in blutdruckerniedrigenden Dosen liess die Abflussmenge des venösen Hirnblutes unverändert, erzeugte aber in der Hirnrinde Anämie und in der Hirnbasis Hyperämie. Für die Erklärung des durch dieses Mittel erzeugten Cheyne-Stokesschen 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 Jager⁴⁾ untersucht, indem die aus der Lungenvene abfliessenden Blutmengen aller 15 Sekunden gemessen wurden. Die Einzelheiten seiner interessanten Ergebnisse gehören nicht hierher.

VI. Wirkung auf Herzthätigkeit und Puls.

Um die Wirkung eines Mittels auf den Puls zu kontrollieren, muss man die Methoden kennen, welche in der Physiologie zur Prüfung der Frequenz und des Charakters des Pulses 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.

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

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

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

⁴⁾ Der Blutstrom in den Lungen. Pflüg. Arch. Bd. 20, 1879, p. 426. Ferner derselbe, Die Lungenzirkulation und der arterielle Blutdruck. Ibid. Bd. 27.

1. **Technik.** Zur Beobachtung des Pulses kann man entweder das Herz oder eine grosse Arterie benutzen.

a) Für das **Herz** 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 Rollett¹⁾. Pharmakologisch hat diese Methode besonderen Wert bei Mitteln, welche eventuell die Pulsfrequenz des rechten und linken Herzens verschieden beeinflussen könnten. Derartige Untersuchungen liegen z. B. von Th. v. Openchowski vor über die Wirkung der Digitalinsubstanzen.

Die zweite Methode, welche weniger grausam ist, benutzt nach dem Vorgehen von Jung (1836) Explorativnadeln, welche durch die Brustwandung in das Herz eingestochen werden und bei jeder Bewegung desselben je nach ihres äusseren Teiles verschieden ausgiebige Bewegungen machen. Siehe darüber bei Rollett (ibid. p. 150).

Die dritte Methode, welche nur bei grösseren Tieren (Pferden) anwendbar ist, benutzt kardiographische Sonden, welche am freien Ende mit Kautschukblasen überbunden sind und ohne Eröffnung des Thorax von der Carotis aus in den linken Ventrikel und von der Jugularvene aus in den rechten Ventrikel geschoben werden. Sie sind luftdicht mit je einer Mareyschen Registriertrommel verbunden und liefern auf einer rotierenden Trommel Kurven der Bewegung des betreffenden Herzens (Chauveau & Marey). Siehe darüber bei Rollett (ibid. p. 151), wo sich auch Abbildungen finden. Später haben die genannten zwei Autoren auch dadurch Herzkurven gewonnen, dass sie nicht in die Herzkammer, sondern zwischen Thoraxwand und Herz den Kautschukballon eines Registrierkatheters einschoben. Hürthle und Frey benutzten 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 Trommel-explorateur 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. Cowl²⁾, 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 Pulses³⁾ 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 Uebertragung der Schlüsse geboten ist. Uns interessiert hier hauptsächlich der

¹⁾ Hermanns Handbuch der Physiol. Bd. 4, erster Teil, p. 149.

²⁾ Arch. Anat. u. Phys. Jg. 1890, p. 564.

³⁾ Man lese zum besseren Verständnis des Nachfolgenden zunächst die schon S. 226 erwähnten Arbeiten von Hürthle, soweit sie hierher gehören, sowie die Zusammenstellung von P. Grützner (D. m. W. 1890, Nr. 31, p. 695).

Hund, dessen normale Pulscurve kürzlich durch M. v. Frey¹⁾ eingehend untersucht wurde, zum Teil in Verbindung mit L. Krehl²⁾. Betreffs der Deutung des Kardiogramms sei auf Martius, Haycraft und Hilbert³⁾ verwiesen. In der Aorta des Hundes und in den benachbarten Gefässen verzeichnet das Manometer in der Regel einen Druckpuls, welcher nach der gebräuchlichen Nomenklatur als katadikrot zu bezeichnen ist. Wird das Rückenmark gereizt, so rückt mit dem Steigen des Blutdrucks der zweite (dikrote) Gipfel immer näher an den ersten oder Hauptgipfel heran, der Puls wird anakrot und schliesslich durch Verschmelzung der beiden Druckmaxima monokrot. Ein zweiter Weg, den Puls anakrot zu machen, ist die Reizung des Vagus. Der dikrote Gipfel ändert dabei weniger seine zeitliche Lage, als seine Höhe. Nach einer langen Schlagpause wird er gewöhnlich höher als der Hauptgipfel. Durch gleichzeitige Aufzeichnung der Druckschwankungen in dem linken Ventrikel lässt sich dann nachweisen, dass der erste, niedrigere Gipfel von der Kontraktion des Herzens herrührt, der zweite, höhere aber zu einer Zeit eintritt, in welcher die Aortenklappe schon geschlossen und das Herz in Erschlaffung ist. Die Erscheinungen werden verständlich unter der Annahme, dass die dikrote Erhebung der 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. Fick⁴⁾ dem Dikrotismus des normalen Pulses gegeben hat, verweise ich auf die betreffende Abhandlung und betreffs der Deutung der menschlichen Pulscurve auf die Arbeiten von v. Ziemssen⁵⁾ und v. Maximowitsch⁶⁾, sowie von François Frank⁷⁾. Diese drei Autoren waren in der Lage, an Menschen mit freiliegenden Herzen Beobachtungen anzustellen. Von grossem Interesse ist für die Deutung der Pulscurve ferner auch die schon erwähnte Arbeit von Martius, sowie die von Léon Fredericq⁸⁾. Durch Gifte kann die Form der Pulscurve sowohl im Sinne einer Zunahme der Spannung als einer Abnahme der Spannung beeinflusst werden; der Dikrotismus kann zunehmen, ja in Trikotismus übergehen, es kann aber auch abnehmen. Weiter kann es zu 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

¹⁾ Schm. Jb. Bd. 224, 1889, p. 217. — Verh. des IX. Kongresses für innere Medizin (Wiesbaden 1890): Vortrag von v. Frey über die Beziehungen zwischen Pulsform und Klappenverschluss.

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

³⁾ Schm. Jb. Bd. 233, 1892, p. 185 und Bd. 238, 1893, p. 85. — Frank, Die Dynamik des Herzmuskels. Ztschr. f. Biol. Bd. 32; Sitz.-Ber. der Ges. f. Morphol. u. Phys. in München Jg. 1897, Heft 2 (Digitaliswirkung).

⁴⁾ Pflüg. Arch. Bd. 49, 1891, p. 105.

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

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

⁷⁾ Schm. Jb. Bd. 223, 1889, p. 179.

⁸⁾ Phys. Cbl. 1888, Nr. 1.

Hamburger Naturforscherversammlung 1901 teilte Friedenthal mit, dass es ihm gelungen ist, bei Hunden und Kaninchen alle extrakardialen Herznerven vom Herzen abzutrennen, und dass die Frequenz des Herzschlages dieser Tiere trotzdem noch auf Steigerung 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. Laborde¹⁾ ein Beschleunigungs- und ein Verlangsamungscentrum konstatiert hat, laufen zum Herzen des Menschen und der Säugetiere vier Arten von Fasern, betreffs deren ich namentlich auf Pawlow²⁾ und Esslemont³⁾ verweise.

Die erste Art von Fasern, welche die Herzthätigkeit (Auslösung des Systole) bis zum völligen Stillstand zu hemmen im stande sind, entstammen der bisher gültigen Ansicht nach fast ausschliesslich dem Nervus accessorius, vereinigen sich dann mit dem Nervus vagus und treten mit dessen Ramus cardiacus zum Herzen. Vas⁴⁾ bestreitet ihren Ursprung aus dem Accessorius. Dieser Meinung sind soeben auch M. Schaternikoff & H. Friedenthal⁵⁾ beigetreten. Sie erklären diese Fasern gleichzeitig auch für gefässerweiternde. Wir nennen sie alten Herkommen gemäss **Hemmungsfasern**. Sie sind von Ernst Heinrich Weber und Eduard Weber 1845 als solche erkannt worden. Ihre Endigungen im Herzen sind entweder zweierlei Art, so dass die einen Endigungen direkt zu Muskelfasern treten, die anderen dagegen zu Ganglienzellen (des Vorhofs und des Atrioventrikularseptums); oder alle Fasern sind einerlei Art und treten zuerst zu den Ganglienzellen (Schmiedeberg'sches Schaltstück) und dann nach dem Austritt aus diesen zu Muskelfasern. In der Pharmakologie hat man sich meist für die letztere Annahme entschieden und redet demgemäss von vorletzten und letzten Endigungen des Herzvagus, die von einigen Giften verschieden affiziert werden. Unter den vorletzten Endigungen möchte ich im nachfolgenden die (bereits der Scheide entbehrenden) Fasern des Vagus, welche zu den Ganglienzellen treten, und unter den letzten Endigungen die Ganglien selbst inklusive ihrer zu den Muskelfasern tretenden Ausläufer verstanden wissen. Das Symptom der Pulsverlangsamung, gleichgültig ob es vom Centralnervensystem oder vom Herzen selbst verursacht ist, bezeichnet man in klinischen Büchern mit Bradykardie (*βραδύς* langsam). F. Grob⁶⁾ nimmt, abgesehen von der toxischen, beim Menschen eine physiologische, idiopathische und eine symptomatische Form der Bradykardie an. Das extremste Stadium der Bradykardie ist der schon S. 183 und S. 194 abgehandelte Reizungsstillstand in Diastole. Dort wurde auch bereits erwähnt, dass neuere Autoren ihn ohne Zuhilfenahme von Herzganglien, also rein muskulär glauben erklären zu können.

Die zweite Art von Fasern, welche die Herzthätigkeit (Auslösung der Systole) schneller erfolgen lassen, nennt man **Beschleunigungsfasern**. Sie entstammen dem verlängerten Marke, verlaufen aber von diesen aus auf zwei Wegen zum Herzen. Ein Teil verläuft im Vagus, d. h. mit den Hemmungsfasern von der Vereinigung mit dem Accessorius ab zusammen zum Herzen, wo ihr weiteres Verhalten unbekannt ist. Der andere Teil der Beschleunigungsfasern macht einen etwas längeren Weg durch das Halsmark und den Grenzstrang zum Ganglion thoracicum primum und Ganglion cervicale infimum und von da durch den Nervus accelerans zum Herzen. So kommt es, dass Reizung des Rückenmarkes Pulsbeschleunigung zur Folge haben kann. Der **Nervus accelerans** wurde von O. Schmiedeberg⁷⁾ für den Hund und von R. Boehm & Nussbaum⁸⁾ für die Katze anatomisch genau untersucht. Bowditch⁹⁾ und Baxt¹⁰⁾ zeigten dann

¹⁾ Arch. de phys. norm. et path. 1888, Nr. 4.

²⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1887, p. 452 u. 498. Mit 2 Tafeln.

³⁾ Arch. exp. P. Bd. 46, 1901, p. 197.

⁴⁾ Inn. Cbl. Jg. 1895, p. 422.

⁵⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1902, p. 53.

⁶⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 42, 1888, p. 574.

⁷⁾ Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1871, p. 148.

⁸⁾ Arch. exp. P. Bd. 4, 1875, p. 255.

⁹⁾ Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss. 1872, p. 195.

¹⁰⁾ Ibid. 1875, p. 323.

weiter, dass Vagus und Accelerans im Herzen wesentlich verschiedene Angriffspunkte haben müssen, da der Vagus in seiner Hemmungswirkung nicht durch den Accelerans und der Accelerans in seiner Beschleunigungswirkung nicht durch Vagus beeinträchtigt wird. Weiteres über die Beschleunigungsfasern möge man bei dem oben genannten Esslemont nachlesen. — Das Symptom der Pulsbeschleunigung, gleichgültig ob es vom Centralnervensystem oder vom Herzen selbst verursacht ist, bezeichnet der Kliniker mit Tachykardie (*ταχύς* schnell).

Die dritte und vierte Art von Fasern, welche aber pharmakologisch wenig erforscht sind, sind die **schwächenden** und die **verstärkenden Fasern**, welche für Hund, Frosch und Schildkröte sicher nachgewiesen sind. Sie laufen in der Bahn des Vagus. Ich verweise betreffs derselben auf Pawlow und auf Esslemont. Ueber das sogen. Herzhemmungsfeld von Mc William¹⁾, von dem aus selbst noch nach stattgehabter Atropineinspritzung auf elektrischem Wege Herzstillstand ausgelöst werden kann, weiss die exakte Pharmakologie noch nichts auszusagen. Ueber den Nervus depressor ist schon S. 231 gesprochen worden.

Nach diesen Vorbemerkungen wird das Nachstehende verständlich sein.

3. Ueber die **verschiedenen Arten des toxischen Pulses**. Unter der Einwirkung eines Giftes kann der Puls sich folgendermassen verhalten.

a) Die Pulsfrequenz bleibt bei kleinen Dosen **dauernd unbeeinflusst** und bei grossen wenigstens bis kurz vor dem Tode. Dann gehört das Mittel weder zur Muskaringruppe, noch zur Pilokarpingruppe, noch zur Atropingruppe, noch zur Digitalingruppe; kurz es ist kein Pulsgrift. 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.

¹⁾ John A. Mc. William, Journ. of Physiol. vol. 9, 1888, p. 345. Mit 2 Tafeln.

3) Falls Durchschneidung und elektrische Reizung beider Halsvagi und zwar der peripheren Stümpfe die Pulsfrequenz gar nicht herabzudrücken vermag, wohl aber Muskarin noch wirksam ist, handelt es sich um pilokarpinartige Lähmung der vorletzten Endigungen des Herzvagus. Beim entsprechenden Froschversuch muss dann ausser Muskarin auch Sinusreizung 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. Grunmach¹⁾ Untersuchungen an Tieren und Menschen vor. Danach ist bei Bleikolik entsprechend der erhöhten Spannung im Aortensystem die Puls geschwindigkeit deutlich gesteigert. Ebenso wirkt Digitalin in kleinen Dosen, sowie Coffeinum natro-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 Mosso²⁾ für die Gefässe der ausgeschnittenen Niere. Ich fand besonders die Pferdeniere zu derartigen Versuchen sehr geeignet. Luchsinger³⁾ hat später gezeigt, dass der Gefässpuls an abgeschnittenen Stücken der Flughaut der Fledermäuse an den Venen noch 20 Stunden lang erhalten werden kann.

5. Kurz zu erwähnen haben wir hier endlich den **Venenpuls**. Man unterscheidet dabei gewöhnlich eine normale und eine pathologische Form. Den normalen Venenpuls hat unter J. R. Ewald namentlich Gottwalt⁴⁾, den pathologischen namentlich Riegel⁵⁾ und unabhängig von ihm Post⁶⁾ studiert. Nach Riegel ist der normale Venenpuls nichts anderes als der Ausdruck des bald erschwerten, bald erleichterten Abflusses des Venenblutes in das Herz, abhängig von den einzelnen Herzphasen: bei der Systole ist der Abfluss am leichtesten. Post nennt diese Art des Pulses, welche übrigens ausser Gottwalt auch Mosso, Fr. Franck und Knoll beobachtet haben, **negativen Venenpuls**. Der pathologische Venenpuls, welcher prä systolisch-systolisch ist, beruht auf einer rückläufigen Welle bei der

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

²⁾ Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. Bd. 26, 1874, p. 305.

³⁾ Pflüg. Arch. Bd. 26, 1881, p. 445.

⁴⁾ Gottwalt, Pflüg. Arch. Bd. 25, 1881. Mit Abb.

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

⁶⁾ S. E. Post, The med. Record vol. 23, 1883, Nr. 7.

Systole. So lange die Halsvenen schliessen, erstreckt sich der Puls nur bis in diese. Interessanter für uns hier ist, dass auch der normale Venenpuls pathologisch werden kann durch abnorme Füllung der Venen bei Stauung, s. B. infolge einer Vergiftung.

6. Das Gift kann die **Herzarbeit** beeinflussen. Am Froschherzen lässt sich die Beeinflussung der Herzarbeit durch Gifte mit Hilfe des Williamsschen Apparates unter Zuhilfenahme der Angaben von Dreser leicht berechnen. Am ausgeschnittenen Warmblüterherzen verstatet der Langendorffsche Apparat eine analoge Berechnung. Für das nicht ausgeschnittene Herz des Hundes und Pferdes hat zuerst Zuntz¹⁾ eine Methode der Arbeitsberechnung angebahnt. Falls zu erwarten ist, dass das Gift die Herzarbeit steigert, kann sie vorher durch Gifte nach Hürthle²⁾ geschwächt werden.

VII. Wirkung auf die Atmung.

Auch hier scheinen mir gewisse Vorbemerkungen am Platze zu sein. Man vergleiche übrigens zunächst das S. 204 Gesagte.

1. **Physiologisches.** Es schien früher kaum einem Zweifel unterliegen zu können, dass die in der Spitze des Calamus scriptorius der Rautengrube zu beiden Seiten der Mittellinie gelegene Stelle des verlängerten Markes, welche Flourens Lebensknoten (*noeud vital*) benannt hatte, das Hauptcentrum der Respiration darstellt, auf welches zahlreiche Gifte einwirken. Neuere anatomische Untersuchungen machen diese Anschauung jedoch etwas zweifelhaft, da man Ganglienzellen an dieser Stelle vermisst. Immerhin ist es mindestens eine wichtige Station, durch welche die 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. Kehrer³⁾ vor. John Seemann⁴⁾ will dasselbe in ein Koordinations- und in ein Rezeptionscentrum zerlegt wissen. Siehe dort auch über die auf dieses Centrum wirkenden Reflexe.

Mit derselben stehen jedoch eine Reihe von wirklichen Centren in inniger Verbindung, welche sich im Innern der Sehhügel nahe dem Boden des dritten Ventrikels in der Seitenwand desselben (sogen. Inspirationscentrum von Christiani), in der Substanz der vorderen Vierhügel dicht unter und neben dem *Aquaeductus Sylvii* (sogen. Expirationscentrum von Christiani), in den hinteren Vierhügeln⁵⁾ etc. etc., in der Grosshirnrinde (Hemmungscentrum von H. Unverricht und Preobraschensky), sowie nach einigen Autoren (Rokitansky, v. Schroff, Langendorff) auch im Rückenmark (sogen. untergeordnete Respirationcentra) finden. Die Atmungsbahnen verlaufen nach A. Rothmann⁶⁾ von den Centren aus zumeist im ventralen Abschnitt des Seiten-

¹⁾ D. m. W. 1892, Nr. 6.

²⁾ Arch. exp. P. Bd. 30, 1892, p. 141.

³⁾ Ztschr. f. Biol. Bd. 28, 1892, p. 450.

⁴⁾ Ueber die Kombination expiratorisch wirksamer Atemreflexe. Habilitationsschrift. Marburg 1902.

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

⁶⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1902, p. 11.

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. Meltzer¹⁾ besteht der alte Satz, dass bei Vagusreizung alle Phasen, welche zwischen der tiefsten Inspiration und der höchsten Expiration möglich sind, vorkommen, noch heute. Nach ihm beruhen diese individuellen Verschiedenheiten der Ergebnisse bei schwacher und mittelstarker Reizung des Vagus bei verschiedenen Tieren auf Verschiedenheiten in der Erregbarkeit der Inspirationsfasern und auf vikarierender Beimengung von Hemmungsfasern des Nervus laryngeus superior zum Vagusstamme. Beiderseitige Vagusdurchschneidung verlangsamt die Atmung und macht sie gleichzeitig dyspnoisch. Früher galt diese Operation für tödlich, seit Pawlow²⁾ aber nicht mehr. Um die Erregbarkeit des Atmungscentrums zu messen, was für pharmakologische Zwecke sehr oft wünschenswert ist, verfährt man nach der Methode von A. Löwy³⁾, welche im Original eingesehen werden muss. Die früher gewöhnliche Methode, aus der Grösse der Exkursionen der Schreibfeder eines Mareyschen Registrierapparats, der der Trachealkanüle ohne besondere Vorsichtsmassregeln seitlich angefügt ist, auf die Intensität der Atmung zu schliessen, ist ungenau, während man die Frequenz der Atmung damit allerdings bestimmen kann. Das Gleiche gilt für den S. 205 besprochenen Spirographen von Bernstein. Genauer bestimmt man die Intensität der Atmung dadurch, dass man das Volumen der eingeatmeten Luft mittelst Gasometer oder Gasuhr misst. Zahlreiche solche Versuche hat z. B. C. Binz angestellt, um die Einwirkung von Atropin und Morphin auf die Atmung festzustellen; auch von H. C. Wood & D. Cerna liegen solche über Chloralhydrat, Morphin, Strychnin, Atropin vor.

Eine genaue Untersuchung über die Form der normalen Atmungskurve stammt von J. R. Ewald⁴⁾. Henry Head⁵⁾ hat eine andere graphische Aufzeichnungsweise der Atmung eingeführt, bei welcher die Bauchhöhle eröffnet werden muss, bei der man aber über die 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 Unverricht⁶⁾ und von Preobraschensky⁷⁾ 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. Kreps⁸⁾ beschreiben lassen. Falls die Kaliberschwankungen der Bronchien unter der Einwirkung von Giften studiert werden sollen, so muss in einen Bronchus ein mit einem Gummibeutel überbundener Katheter eingeführt, der Beutel aufgeblasen und das ganze System mit einem Mareyschen Registrierapparat verbunden werden. Diese Methode hat namentlich Graham Brown⁹⁾ mit Erfolg angewandt.

¹⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1892, Heft 3—4.

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

³⁾ Pflüg. Arch. Bd. 47, 1891, p. 601.

⁴⁾ Der normale Atmungsdruck und seine Kurve. Diss. Strassburg 1880.

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

⁶⁾ Inn. Cbl. 1888, Kongressbericht p. 18.

⁷⁾ W. kl. W. 1890, Nr. 41 und 43.

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

⁹⁾ Edinburgh med. Journ. 1885, Sept.

2. Nach diesen Vorbemerkungen dürften die nachstehenden kurzen Notizen über die **Form der Atmung** verständlich sein. Man arbeitet an nicht kurarisierten, gut fixierten Tieren mit eingeführter Trachealkanüle, um im Notfall künstliche Atmung einleiten zu können.

a) Die Atmung bleibt bis zum Eintritt des Todes normal, ja sie tritt noch nach eingetretenem Herzstillstand einige Male auf. Dann handelt es sich überhaupt um kein Respirationsgift, sondern um ein Herzgift, was schon bei den Versuchen der vorigen Reihe erkannt sein muss.

b) Die Atmung wird bei ziemlich gleich bleibender Frequenz unter der Einwirkung des Giftes rasselnd und sehr bald kommt Schaum aus Nase und Mund resp. aus der Kanüle. Dann handelt es sich um ein peripher wirkendes, Lungenödem verursachendes Gift. Ueber die 3 Arten desselben und ihre Ursachen ist schon S. 55 berichtet worden. Ausserdem sei auf Basch¹⁾ verwiesen.

c) Die Atmung wird periodisch in ihrem Charakter geändert. Dies kann in zweierlei Weise möglich sein.

Periodisch tritt enorme Beschleunigung und Verstärkung der Atembewegungen ein, ohne dass in der Lunge anatomisch irgend eine Veränderung vorhanden wäre. Dies ist z. B. bei den Giften der 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 Atmungsphänomen²⁾. Anatomische Lungenveränderungen brauchen dabei, wenigstens im Anfang, nicht vorhanden zu sein. Mittel, welche dasselbe unter allen Umständen beseitigen, giebt es nicht. In klinischen Fällen halfen bald Excitantien, bald Pilokarpin, bald Atropin, bald Amylnitrit. Vergl. die Angaben von G. A. Gibson und von Unverricht³⁾.

d) Die Atmung wird kontinuierlich intensiver. Dabei können die Bronchien sich entweder als abnorm zusammengezogen oder als normal erweisen.

Falls die Bronchien sich als kontrahiert erweisen, hat man zu untersuchen, ob diese Kontraktion reflektorisch vom Lungenvagus veranlasst ist oder nicht⁴⁾. Falls beiderseitige Vagusdurchschneidung die Bronchien sofort zur Erweiterung bringt, war entweder Reizung der peripheren Enden des Lungenvagus oder Reizung der Intima des Herzens und der grossen Gefässe durch das Gift die Ursache. Betreffs der letzteren Ursache verweise ich auf François Franck⁵⁾. — Falls beiderseitige Vagusdurchschneidung ohne Einwirkung ist und auch 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).

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

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

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

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

⁵⁾ Archives de physiologie (5. sér.) tome 10, 1890, fasc. 3. Ref. in Schm. Jb. Bd. 229, 1891, p. 201.

Falls die Nervi phrenici nicht gelähmt sind, kann es sich um Reizung des S. 241 erwähnten Hemmungscentrums handeln. Man stellt in diesem Falle auf elektrischem Wege nach der Methode von Unverricht fest, dass dieses sich in gereiztem Zustande befindet. Nach Exstirpation desselben muss dieser Reizzustand wegfallen.

Falls die Nervi phrenici nicht gelähmt und das Hemmungscentrum nicht gereizt ist, kann es sich in vereinzelt Fällen um 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 Perioden¹⁾. Nach Gruenhagen²⁾ sind sie der Ausdruck einer in mehr oder weniger regelmässigem Rhythmus auftretenden centralen Reizung gefässverengender Nerven, welche mit den respiratorischen Schwankungen des Blutdrucks nichts zu thun haben, sondern auf rein mechanischem Wege durch die während der In- und Expiration stattfindende Beeinflussung des Blutlaufs in Brust- und Baueingeweiden eingeleitet werden. Die darauf bezügliche Litteratur findet man ausführlich besprochen bei Alphons Fuld³⁾, welcher unter J. R. Ewald die Atemschwankungen der Blutdruckkurve eingehend studierte. Von seinen Ergebnissen dürften die nachfolgenden auch für pharmakologische Versuche von Wert sein.

Wird die künstliche Atmung durch rhythmisches — von J. K. Ewald zuerst empfohlenes — Aussaugen der Lunge bewerkstelligt, so ist der mittlere Blutdruck höher als bei normaler Athmung; er ist dagegen niedriger als bei der

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

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

³⁾ Die Atemschwankungen der Blutdruckkurve. Diss. Strassburg 1889. Mit Abb.

letzteren, wenn die Atmung durch rhythmisches Einblasen von Luft erfolgt, wie dies gewöhnlich bei künstlicher Atmung gethan zu werden pflegt. Am niedrigsten ist der mittlere Blutdruck, wenn nach Eröffnung des Thorax Luft rhythmisch in die Lunge geblasen wird. — Je höher der durch die Atmung bewirkte mittlere Blutdruck ist, desto grösser wird die mittlere Höhe der einzelnen Pulse. — Die Differenz des intrathorakalen Druckes und des mittleren Blutdruckes der in den Thorax einmündenden Venen bedingt die Menge des in den Thorax 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. Marinescu¹⁾ fand, dass Pilocarpin und Nikotin in kleinen Dosen auf diese Drüsen wie Glossopharyngeusreizung wirken, d. h. sie vermehren die Sekretion. Grosse Dosen Nikotin, sowie schon relativ kleine von Atropin heben die Sekretion auf. Man hat sich dann noch zu überzeugen, dass nachherige Glossopharyngeusreizung ebenfalls erfolglos ist.

4. Auf die **Papillae fungiformes** der menschlichen Zunge kann man nach dem Vorgange von Oehrwall unter Beleuchtung mittelst des Mundspiegels charakteristisch schmeckende Flüssigkeiten und Lösungen pinseln und feststellen, ob der richtige Geschmack dabei entsteht, auch wenn man vorher diese Drüsen durch Betupfen mit dem zu untersuchenden Agens vergiftet hat.

5. Wirkung auf die **Speichelsekretion** haben viele Arzneien, Gifte und Genussmittel. Bei allen Speicheldrüsen unterscheidet man nach Heidenhain zwei Arten von Nerven. Die erste Art beeinflusst die Absonderung des Wassers und der darin gelösten anorganischen Salze; die zweite Art bedingt die Bildung bzw. Absonderung der spezifischen organischen Bestandteile des Speichels. Heidenhain nennt nur die erste Art Nerven Sekretionsnerven; die zweite be-

¹⁾ Ueber die Innervation der Drüsen der Zungenbasis. Arch. An. u. Phys. Jg. 1891, p. 357.

zeichnet er als trophische Speicheldrüsenerven. Pawlow schliesst sich dieser Nomenklatur an. Die einzelnen Speicheldrüsen, d. h. die Parotis, die Submaxillaris und Sublingualis sind weder in Bezug auf die sie in Thätigkeit setzenden Reize¹⁾ noch in Bezug auf ihre Sekrete gleichwertig und müssen daher einzeln untersucht werden, was leider bisher nur ungenügend geschehen ist. Ferner muss der dünnflüssige „Chordaspeichel“ vom dickflüssigen „Sympathikuspeichel“ wohl unterschieden werden. Zum Studium der Einwirkung von Giften auf die Speichelsekretion ist eben eine genaue Kenntnis vieler sich auf die normale Speichelsekretion beziehenden Arbeiten Erfordernis. Die dabei zu berücksichtigende Litteratur findet sich zusammengestellt bei Gruenhagen²⁾ und bei J. Munk³⁾. Man vergesse bei den Versuchen niemals, dass hinsichtlich der Speichelsekretion zwischen den einzelnen Tierspezies Verschiedenheiten stattfinden, selbst zwischen Katze und Hund. Zur Gewinnung des Speichels benutzt man am besten nicht zu kleine narkotisierte oder kurarisierte Hunde, denen man Heidenhainsche Speichelkanülen in die Ausführungsgänge der Speicheldrüsen einführt. Bei der Vergiftung können nun folgende Fälle eintreten.

a) Das Gift vermehrt die Speichelsekretion nur, falls es **auf die Geschmacksnerven direkt reizend** einwirken kann, also z. B. bei Einpinseln der Zunge. Durchschneidung der Geschmacksnerven hebt diese rein reflektorische Sekretion sofort auf.

b) Das Gift vermehrt die Speichelsekretion, selbst wenn man es **ins Blut** spritzt, also nicht reflektorisch, **falls nur die Speicheldrüsenerven intakt sind**. Diese Vermehrung hört aber sofort auf bei Durchschneidung der sekretorischen Speicheldrüsenerven. Dann handelt es sich um **centrale Reizung des 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. Guinard⁴⁾ intravenöse oder subkutane Morphin-einspritzung die Speichelabsonderung bedeutend, während bei Pferd und Esel statt dessen Schwitzen eintritt. Beim Menschen ist die speicheltreibende Wirkung des Morphins ebenfalls nur unbedeutend. Schneidet man beim Hunde die eine Chorda Tympani vor der Morphinvergiftung durch, so tritt auf dieser Seite keine Steigerung der Submaxillardrüsenabsonderung ein, um so stärker aber auf der andern Seite. Morphin wirkt eben nur auf das Centrum des Chordaspeichels, aber nicht auf die Speichelnerven oder die Speicheldrüsensubstanz reizend.

c) Das Gift vermehrt **vom Blute aus** die Sekretion der Drüse auch noch **bei durchschnittenen Speichelnerven**. Dann wirkt das Gift peripher. Aber auch dann sind noch zwei Fälle zu unterscheiden.

Atropin hebt die vermehrte Sekretion sofort auf. Dann handelt es sich um **Reizung der Enden der Speichelnerven** in der Drüse. In diesem Sinne sollen Muskarin, Pilokarpin und Nikotin wirken.

Atropin hebt die vermehrte Sekretion nicht ganz auf. Dann handelt es sich auch noch um **Reizung der Substanz der Speicheldrüsen**. Ob es in diesem Sinne wirkende Gifte giebt, bedarf neuer Versuche.

d) Das Gift vermindert die Speichelsekretion und hebt sie bei grossen Dosen ganz auf. Dann handelt es sich in allen bis jetzt bekannt gewordenen Fällen um

¹⁾ Siehe die interessanten Versuche von Glinski und von Wulfson in J. P. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen (Wiesbaden 1898), p. 85—89 und p. 58.

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

³⁾ Eulenburgs Realenc. Dritte Aufl., Bd. 22, p. 565. Betreffs des Centrums der Speichelsekretion sei auf Kohnstamm, Vortrag auf dem Kongress f. inn. Med., 1902, verwiesen.

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

periphere Lähmung der Speichelnerven, wie sie namentlich von Atropin 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 machen¹⁾.

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 Reaktionen²⁾ 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. Teichmann³⁾ 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. Rjäsanzew (1894) die Katze gleichwertig. Pflan- zenfresser verhalten sich ganz anders. Betreffs der brechfähigen Tiere sei auf C. Mellinger⁴⁾ verwiesen.

1. Die **Sekrete** des Magens können qualitativ und quantitativ sich ändern. Der die Magensekretion für gewöhnlich bedingende Nerv ist nach Pawlow⁵⁾ der Vagus.

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

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

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

³⁾ Waldeyers Arch. Bd. 34, 1889, p. 235.

⁴⁾ Pflüg. Arch. Bd. 24, 1881, p. 232.

⁵⁾ Wratsch Jg. 1889, Nr. 15. Ferner Die Arbeit der Verdauungsdrüsen (Wiesbaden 1898) p. 68.

wird. So wird ein Teil des subkutan eingespritzten Morphins unverändert im Magen ausgeschieden; Jodide, Bromide und Fluoride erscheinen als Jodwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und Fluorwasserstoffsäure im Magensaft; Metalle (Quecksilber) können darin auftreten. Bei Phosphorvergiftungen kommt es nach Arn. Cahn zur Sekretion von Fleischmilchsäure statt Salzsäure.

b) **Quantitative Aenderungen** der Magensaftsekretion, und zwar in höherem Grade der Salzsäureabsonderung als der Pepsinabscheidung¹⁾, 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. Openchowski²⁾ und seinen Schülern Knaut, Dobbert, Hlasko und Frantzen³⁾ in Dorpat ausgebildeten Methode, bei welcher am kurarisierten Tiere Bauchhöhle und Magen eröffnet und in die 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 Nikolaides⁴⁾ die beiderseitige Vagusdurchschneidung, namentlich falls sie nicht gleichzeitig geschieht, überstanden werden kann. Wirkt ein Brechmittel also bei durchschnittenen Vagis nicht, so ist es eins mit centralem Angriffspunkt. Das sogenannte Brechcentrum, welches diesen Angriffspunkt bildet, wurde von einigen Autoren, wie Grimm und Greve, als identisch mit dem Atemcentrum erklärt. Nach Thumas⁵⁾ ist es davon wohl zu unterscheiden und liegt unpaar am hinteren Teile des verlängerten Markes in der Tiefe, 2 mm vor dem Calamus scriptorius beginnend und 3 mm dahinter endigend. Von Openchowski und Hlasko wurde dasselbe in mehrere Centren zerlegt:

a) Die Centra für die **Kontraktionen der 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. Pönsen⁶⁾ verwiesen. Der normale mit Speisen gefüllte Magen liegt nur

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

²⁾ Ueber die Innervation der 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.

³⁾ A. v. Knaut, Innervation des Magens seitens des Rückenmarkes in Hinsicht auf den Brechakt. Diss. Dorpat 1886. — Th. Dobbert, Beiträge zur Innervation des Pylorus. Diss. Dorpat 1886. — B. Hlasko, Beiträge zur Beziehung des Gehirns zum Magen. Diss. Dorpat 1887. — A. Frantzen, Zur Mechanik des Magens beim Brechakt. Diss. Dorpat 1887. Einige mit Abb.

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

⁵⁾ Virchows Arch. Bd. 123, 1891, p. 44.

⁶⁾ Die motorischen Verrichtungen des menschlichen Magens und ihre Störungen. Preisschrift (unter Kussmaul). Strassburg 1882.

bei einzelnen Tieren und nach gewissen nicht reizenden Speisen still; bei den meisten Tieren macht er, wenn auch nicht gerade in gleichmässigem Rhythmus, so doch dauernd peristaltische Bewegungen. Durchschneidung aller Magennerven hebt dieselben nach L. Oser¹⁾ keineswegs ganz auf. Wir haben also zweierlei Kontraktionen der Magenwandungen zu unterscheiden: die vom Gehirn ausgehenden, von Brechmitteln 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. fort dauern. Vagus und Splanchnikus enthalten nach Oser sowohl motorische als hemmende Fasern für die Magenwandungen, nur überwiegen beim Vagus die motorischen, beim Splanchnikus die hemmenden Fasern. Nach Rossbach²⁾ kommt als motorischer Magennerv nur der Vagus in Betracht. Die motorischen Fasern des Vagus für Magen und Speiseröhre stammen nach M. Consiglio³⁾ aus dem N. accessorius. Atropin lähmt sie. Zur Beobachtung der Magenbewegungen mit dem Auge empfiehlt sich die breite Eröffnung der Bauchhöhle des im Wärmekasten⁴⁾ liegenden kurarisierten Tieres. Weniger gut ist die Beobachtung des ausgeschnittenen Magens nach Hofmeister und Schütz⁵⁾.

c) Das Centrum für die **Hemmung der Kardia**, d. h. der Ursprung des N. dilatator cardiae, liegt im Bereiche des Gehirns da, wo sich das vordere untere Ende des Nucleus caudatus mit dem Nucleus lentiformis verbindet, und zwar in geringer Entfernung von der vorderen 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. Lüderitz⁶⁾ hingewiesen, welcher das motorische Verhalten des Magens bei Reizung seiner äusseren Fläche untersuchte. Die dabei auftretenden Bewegungen haben nämlich gewisse Beziehungen zu den unter der Einwirkung von Brechmitteln auftretenden.

d) **Druck im Magen.** Man kann bei der Untersuchung der Wirkung von Brechmitteln den im Magen sowie auch den im Thorax und in der Bauchhöhle auftretenden positiven Druck messen, der freilich vom Magen selbst nicht abhängig ist. Man berücksichtige dabei die Angaben von Fr. Franck & Arnozan⁷⁾. Auch der Gastrograph von Max Einhorn⁸⁾, welcher zunächst

¹⁾ Ztschr. f. klin. Med. Bd. 20, 1893, Heft 4—6.

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

³⁾ Sperimentale 1894, sez. biol. p. 95.

⁴⁾ Wl. Ramm, Ueber Bittermittel und deren Einfluss auf die Magenbewegungen. Histor. Studien aus dem pharmakol. Inst. zu Dorpat, hsg. von R. Kobert, Bd. 2 (Halle 1890), p. 1.

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

⁶⁾ Pfügers Arch. Bd. 49, 1891, p. 158.

⁷⁾ Fr. Franck et Arnozan, Rôle de l'aspiration thoracique et passage au cardia des matières stomacales pendant le vomissement. Gaz. méd. de Paris 1879, Nr. 43. — Arnozan, Étude expér. sur les actes mécaniques du vomissement. Paris 1879.

⁸⁾ New York med. Journ. 1894, 15. Sept. Ref. in Inn. Cbl. 1895, p. 8.

für Menschen erfunden ist, dürfte am Tiermagen verwendbar sein und die motorische Funktion desselben zu messen erlauben.

3. **Magen anderer Tierarten.** Dass am Wiederkäuermagen alle Erscheinungen anders sind als an dem des Hundes und der Katze, ist selbstverständlich. Es ist möglich, dass durch Beobachtung der Magenthätigkeit dieser Tiere das pharmakologische Verständnis für manche Gifte gefördert werden könnte; jedoch liegen bis jetzt darüber noch keine Mitteilungen vor. Der Magen der Nagetiere, speziell des Kaninchens, ist niemals leer und reagiert auf Brechmittel nicht; wohl aber kann der Ablauf verstärkter Verdauungsperistaltik auch an ihm beobachtet werden. Betreffs des Magens der Vögel sei auf Paira-Mall¹⁾ verwiesen. Bei diesen Tieren sondert nur der Vormagen Sekret ab und ladet sich während des Hungerns mit Sekret. Ueber die sogen. Kropfmilch siehe S. 247.

4. Betreffs der **Resorption im Magen**, welche natürlich durch Gifte erheblich beeinflusst werden kann, verfähre man nach Tappeiner & Brandl²⁾, indem man am Magenfistelhund die Ueberführung der 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 Drüsen³⁾ zu studieren, da diese unter Umständen degenerieren (Gastradenitis), so z. B. nach Arsenik. Bei den Aetzgiften kann es zu Magengeschwüren, zu Thrombosierung der Magengefäße, ja zu Magenperforation kommen. Magengeschwüre können aber auch durch Ausscheidung eines Giftes vom Blute aus durch die Magenschleimhaut zu stande kommen, so z. B. beim Fluornatrium.

6. Die Bewegungen des Pylorus können nach verschiedenen Methoden⁴⁾ studiert, ja graphisch aufgezeichnet werden, wobei in den Pylorus ein druckmessender Gummiballon eingeführt werden kann (Dobbert) oder nicht (Oser). Nach Rossbach ist der Pylorus während der ganzen Verdauungszeit dauernd fest geschlossen; nach Oser kann er dauernd geschlossen, dauernd offen und periodisch offen sein. Splanchnikusreizung wirkt öffnend, Vagusreizung schliessend, wenigstens beim Fleischfresser. Systematische Beobachtungen über die Einwirkung von Giften auf den Pylorus liegen abgesehen von den Brechmitteln noch nicht vor.

X. Wirkung auf den Darm.

Es kann sich um Aenderungen der Motilität, der Absonderung und der anatomischen Zusammensetzung handeln. Von normalen Darmbewegungen müssen Pendelbewegungen⁵⁾ und peristaltische unterschieden werden. Von Motilitätsänderungen kann Verminderung und Vermehrung der normalen Darmbewegung eintreten; es können aber auch Bewegungsformen auftreten, welche normalerweise gar nicht vorkommen, wie z. B. Tetanus des Darms und Antiperistaltik. Von Sekretionsänderungen kommt zunächst Vermehrung und Ver-

¹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 80, 1900, p. 600 (unter Grützner).

²⁾ Ztschr. f. Biol. N. F. Bd. 11, 1893, Heft 3.

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

⁴⁾ Oser, W. m. Jb. 1884 und Ztschr. f. kl. Med. Bd. 20, 1893, Heft 4—6. — Rossbach; Inn. Cbl. 1885, Kongressbericht p. 36. — Th. Dobbert, Beiträge zur Innervation des Pylorus. Diss. Dorpat 1886. — Bechterew und Mislawski, Neurol. Cbl. 1890, Nr. 7.

⁵⁾ W. M. Bayliss & E. H. Starling, Journ. of Physiol. vol. 24, 1899, p. 99.

minderung der normalen Darmabsonderung, weiterhin aber auch ganz abnorme Zusammensetzung des Absonderungsproduktes (Transsudat, Fibrinausscheidung, blutige Absonderung etc.) sowie Uebergang des Giftes in das Absonderungsprodukt vor. Von anatomischen Veränderungen können in Frage kommen Anämie, Hyperämie, 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 Houckgeest¹⁾ wird das narkotisierte Tier nach Eröffnung der Bauchhöhle in auf 38° C. erwärmte physiologische Kochsalzlösung versenkt. Obwohl Nothnagel²⁾, A. Bokai³⁾, Jacobj⁴⁾, Schillbach⁵⁾ und Lüderitz⁶⁾ mit dieser Methode zufrieden waren, ist sie doch verwerflich, denn sie macht 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. Pohl⁷⁾ mit Erfolg benutzt worden. Sollen häufiger Manipulationen am Darm vorgenommen werden, bei denen der Glasdeckel länger als einige Sekunden abgehoben werden muss, so genügt sie nicht. Für solche Fälle kommt die zuerst von Georg Wegener⁸⁾ angegebene und von H. Buchbinder⁹⁾ weiter ausgebildete dritte Methode in Betracht, bei welcher (mindestens 5) Strahlen von überhitztem, aber von Tropfen freiem Wasserdampf auf das Operationsgebiet geleitet werden. Sie hat sich auch für laparotomierte Menschen als recht brauchbar erwiesen. Betreffs aller Einzelheiten muss auf Buchbinder verwiesen werden.

b) Für die **graphische Aufzeichnung** oder wenigstens die **quantitative Messung der Darmbewegungen** können ebenfalls drei verschiedene Versuchsanordnungen gewählt werden. Man kann erstens einem nicht aufgebundenen Hunde mit permanenter Oesophagus- oder Magen- oder Dünndarmfistel durch diese Fistel einen kleinen Gummiballon, welcher an einem langen dünnen Gummischlauche sitzt, einführen und feststellen, ob die Schnelligkeit des Vorrückens dieses Ballons, gemessen nach der Länge des in der Zeiteinheit hineingerutschten Gummischlauchstückes, unter der Einwirkung eines Mittels zu- oder abnimmt. Auch die Kraft, mit welcher der Ballon nach unten gezogen wird, kann gemessen werden. Nach dieser Methode haben namentlich J. Brandl & H. Tappeiner¹⁰⁾ gearbeitet. Eine zweite Methode, welche z. B. von Bechterew & N. Mislawski¹¹⁾ benutzt worden ist, führt einen Guttaperchaballon in eine eröffnete Darmschlinge kurarisierten Tiere, füllt denselben durch ein daran befindliches Glasrohr, nachdem Darm und Bauchhöhle wieder geschlossen worden sind, von aussen mit Wasser und verbindet ihn mit einem Wassermanometer. Ein auf demselben ruhender, mit Schreibstift versehener Schwimmer schreibt die Kontraktionen der betreffenden Darmstelle, an welcher der Ballon liegt, in Form einer fortlaufenden Kurve auf einen rotierenden Cylinder. Natürlich ist diese Methode auch

¹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 6, 1872, p. 266.

²⁾ Virch. Arch. Bd. 89, 1882.

³⁾ Arch. exp. P. Bd. 23, 1887, p. 209.

⁴⁾ Ebenda Bd. 29, 1891, p. 171. Mit 8 Abb.

⁵⁾ Virch. Arch. Bd. 109, 1887, p. 278.

⁶⁾ Ebenda Bd. 119, 1890, p. 168.

⁷⁾ Arch. exp. P. Bd. 34, 1894, Sep.-Abdr.

⁸⁾ Arch. f. klin. Chir. Bd. 20, Heft 1.

⁹⁾ D. Ztschr. f. Chir. Bd. 55, 1900, p. 458.

¹⁰⁾ Arch. exp. P. Bd. 26, 1889, p. 177.

¹¹⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1889, Suppl. p. 243.

an isolierten Darmschlingen, ja am überlebenden durchströmten Darne anwendbar. Eine dritte Methode, welche z. B. Ehrmann & Basch¹⁾ benutzt haben, eröffnet in der Linea alba das Abdomen 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 (Thyrsche Fistel²⁾) oder beide Enden (Vellasche Fistel³⁾) desselben offen in die Bauchwunde ein. Bei der Thyrschen Fistel wird natürlich das versenkte Ende vorher geschlossen. An Hunden mit solchen Fisteln kann man monatelang Beobachtungen anstellen und namentlich auch die Beeinflussung der Bildung des normalen Darmsaftes durch das bald in die Fistel, bald in den Magen, bald in das Unterhautzellgewebe eingeführte Gift untersuchen. Auch die Resorption und Ausscheidung des Giftes lässt sich an solchen Fisteln relativ mühelos studieren. Ueber die normale Zusammensetzung und die physiologischen Leistungen solchen Darmsaftes sei auf J. Munk⁴⁾ verwiesen. Wo Menschen mit Darmfisteln zur Verfügung stehen, kann man medikamentöse Substanzen auch an solchen prüfen, wie ich dies z. B. mit W. Koch⁵⁾ gethan habe. Hat man bei der Präparation der Darmfistel der Tiere die zu der Schlinge tretenden Nerven durchtrennt, so bekommt man in der Fistel sogen. paralytische Darmsekretion, welche nach Laf. B. Mendel⁶⁾) nicht etwa als Transsudation aufzufassen ist, sondern ein echtes Darmsekret darstellt. Ob die Resorption in solchen Fisteln verändert ist, ist nicht genügend geprüft. Man kann an einer solchen Schlinge alle vorher gewonnenen Ergebnisse nachprüfen. Betreffs der Resorption in überlebenden Darmschlingen sei auf O. Cohnheim⁷⁾) und betreffs der Theorie der Darmresorption überhaupt auf denselben Autor⁸⁾) und auf R. Höber⁹⁾) verwiesen. Nach Cohnheim setzt sich die Dünndarmresorption aus zwei Faktoren zusammen, aus der Undurchlässigkeit der Darmwand gegenüber den Körperflüssigkeiten und aus der aufsaugenden Fähig-

¹⁾ W. m. Jb. 1885, p. 111.

²⁾ Wiener akad. Sitz.-Ber. Bd. 50, 1864, Nr. 6.

³⁾ Moleschotts Unters. z. Naturlehre Bd. 13, p. 40.

⁴⁾ Eulenburgs Realenc. Dritte Aufl. Bd. 5, p. 415.

⁵⁾ D. m. W. 1894, Nr. 47.

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

⁷⁾ Ztschr. f. Biol. Bd. 38, 1899, p. 419.

⁸⁾ Ebenda Bd. 37, 1899, p. 443.

⁹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 74, 1899, p. 246 und Bd. 86, 1901, p. 199.

keit gegenüber dem Darminhalte. Diese Unterscheidung hat gerade toxiologisch 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 Dünndarmring¹⁾. Diese Methode kommt namentlich in Frage, wo man die sehr langsam vor sich gehende Ausscheidung eines Giftstoffes in den Darmring studieren will. Mit K. Kletzki²⁾ bin ich jedoch der Ansicht, dass in diesem Ringe durchaus nicht normale Darmverhältnisse vorliegen, und ich kann daher den Wert derartiger Versuche nicht hoch anschlagen. — Wie weit das von O. Cohnheim³⁾ entdeckte Erepsin der Darmwand durch Gifte beeinflusst wird, ist unbekannt.

d) **Nervöse Einflüsse**, welche bei den methodischen Versuchen zu berücksichtigen sind. Die Nervi vagi führen nach Bechterew & Mislawski (l. c.) dem Dünndarm und in geringerem Grade auch dem Dickdarm mehr motorische als hemmende Fasern zu; die Nervi splanchnicus major und minor des Sympathicus führen umgekehrt mehr hemmende als motorische Impulse zu. Nach Ehrmann⁴⁾ ist der Vagus nur der motorische Nerv für die Ringfasern, während der Splanchnicus die motorischen Fasern für die Längsmuskulatur des Dünndarms zuführt; der Vagus soll nach diesem Autor die Längsmuskulatur hemmen. Nach J. Pal⁵⁾ ist der Splanchnicus der motorische Nerv der Längs- und Ringmuskulatur des Dünndarms. Trotzdem kann dieser Nerv die Fortbewegung des 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. Fellner⁶⁾ beim Hunde die Nervi hypogastrici und die Nervi erigentes in Betracht. Centren für die Darmbewegung und -hemmung finden sich nach Bechterew & Mislawski an mehreren Stellen des Gehirns (im Gyrus sigmoideus, in der zweiten Urwindung und in den Sehhügeln); nach Pal⁷⁾ finden sich ferner an verschiedenen Stellen des unteren Rückenmarkes Hemmungscentren für die Darmbewegung. Nach Jacobj⁸⁾ findet sich ein weiteres solches Hemmungscentrum im nervösen Teile der Nebennieren; es kann sowohl durch langdauerndes Hungern als durch Elektrizität gereizt werden. In den Wandungen der Därme liegen der schon früher erwähnte Auerbachsche und Meissnersche Plexus, welche ohne Frage als lokale Bewegungscentra dienen. Ob sie auch als lokale Hemmungscentra dienen können, ist nicht exakt bewiesen, aber sehr wahrscheinlich. Elektrische Reizung des peripheren Vagusstumpfes macht bei satten Tieren Darmbewegungen; diese erlöschen aber sofort, wenn die Nebennierencentra gereizt werden. Der Darm der Hungertiere zeigt im Gegensatz dazu selbst bei intensiver und extensiver Vagusreizung keine Darmbewegung. Berührung des Darmes mit einem Chlornatriumkrystall erzeugt bei normalen Tieren (Kaninchen, Hund, Meerschweinchen, Maus, Huhn, Frosch und Mensch) das sogen. Nothnagelsche Symptom⁹⁾, d. h. eine nach oben zu sich fortpflanzende Welle, während

¹⁾ L. Hermann, Pflüg. Arch. Bd. 46, 1890, p. 93. — Blitstein & Ehrenthal, ebenda Bd. 48, 1891, p. 74. — M. Berenstein, ebenda Bd. 53, 1893, p. 52.

²⁾ Anzeiger der Krakauer Akad. d. Wiss. Okt. 1893, p. 287.

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

⁴⁾ Siehe das Citat auf S. 252.

⁵⁾ Arch. d. Verdauungskrrhthn. Bd. 5, 1899, Heft 3.

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

⁷⁾ Sitz.-Ber. d. Wiener Aerztesgesellschaft vom 8. März 1895.

⁸⁾ Arch. exp. P. Bd. 29 1891, p. 171.

⁹⁾ Nothnagel, Virch. Arch. Bd. 88, 1882, Heft 1. — Derselbe, Beiträge zur Phys. u. Path. des Darmes 1884, p. 51. — 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 an 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 & Berggrün¹⁾, sowie von Wilhelm Spitzer²⁾, von J. Pohl (l. c.) und von L. Guinard³⁾ untersucht. Spitzer arbeitete an Fröschen, an warmblütigen Tieren und am Menschen und fand, dass das Morphin und Opium lokal (selbst auf den vom Mesenterium getrennten 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

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

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

³⁾ Lyon méd. Bd. 27, 1895, p. 419.

unteren Rückenmarke und dadurch vorübergehend Lähmung der Hinterbeine ein. Nach Schwund dieser Lähmung kommt es nach G. Gaglio¹⁾ zu hartnäckigen Durchfällen, welche von Opium nicht beseitigt werden. Eine genügende Erklärung dieser Thatsache haben wir nicht. Gaglio nimmt Schwund des Hemmungscentrums im unteren Rückenmarke an. Hinsichtlich der Wirkung der Elektrizität auf den Darm scheint mir eine Studie von E. Schillbach²⁾ auch für toxikologische Versuche von Wert zu sein. Danach zeigt der Darm des im Kochsalzbade liegenden Kaninchens von oben nach unten zu gegen Elektrizität eine konstant abnehmende Erregbarkeit: das Duodenum ist am stärksten erregbar, dann folgt Jejunum, dann Ileum; noch weniger erregbar ist das Rectum und am allerwenigsten das Coecum. Bei faradischen mittelstarken Strömen tritt anfangs eine lokale Kontraktion und nach einigen Sekunden eine peristaltische Welle ein, die mehr nach oben als nach unten geht. Bei galvanischen Strömen ist die Wirkung stärker, besonders an der Anode. Die Richtung des Stromes ist gleichgültig. Nach Biedermann und nach Buchbinder³⁾ hat das Pflügersche Gesetz der polaren Erregung der quergestreiften Muskulatur durch den elektrischen Strom für die glatte Muskulatur des Darmes der Säugetiere und des Menschen keine Geltung.

2. Methodik der Prüfung von Giften in Bezug auf Darmbewegung. Unter Berücksichtigung vorstehender Angaben wird man die hier folgende kurze Skizzierung der Darmwirkungen von Giften verstehen, wobei ich ausdrücklich bemerke, dass sie an einigen Punkten noch sehr hypothetisch ist, und dass einzelne Gifte mehrere Angriffspunkte haben.

a) Das Mittel macht in mässigen Dosen vermehrte, aber **geordnete Peristaltik**, die nach Durchschneidung des Halsmarkes wegfällt. In diesem Falle, der z. B. beim Cetrarin und Canadin vorliegt, dürfte es sich um Reizung der Bewegungscentren des Magendarmkanals im Gehirn handeln. Daher ist auch der Magen beteiligt und daher kann die Reizung bei grossen Dosen schliesslich in Lähmung umschlagen. Atropin hebt die Reizwirkung auf.

b) Das Mittel macht schon in kleinen Dosen **ungeordnete Darmbewegungen**, welche von Halsmarkdurchschneidung und 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

¹⁾ Riforma medica Anno 10, 1894, Nr. 118.

²⁾ Virch. Arch. Bd. 109, 1887, p. 278.

³⁾ D. Ztschr. f. Chir. Bd. 55, 1900, p. 458.

bei Hunden blutige Exsudation der Schleimhaut hervor. Hierher gehört das Morphin und namentlich das Opium.

e) Das Mittel macht **hochgradige Darmentzündung und dadurch Peristaltik**,

aa) weil es lokal **ätzt**. Dann ist bei Einführung per os natürlich auch der Magen angeätzt worden. Hierher gehören starke Säuren, starke Alkalien und die ätzenden Metallsalze;

bb) weil es direkt (d. h. durch Agglutination) oder indirekt (d. h. durch Auflösung von Blutkörperchen) **Gerinnungen in den Darmgefäßen** veranlasst. Hierher gehören Ricin, Abrin, Solvin, Cyclamin, Sapotoxin;

cc) weil es **durch die Darmschleimhaut ausgeschieden wird und diese dabei reizt**. Hierher gehören die subkutan eingespritzten, nicht direkt ätzenden Verbindungen des Quecksilbers und Antimons, sowie Parillin, Sarsasaponin und die sogen. subkutanen Abführmittel von A. Hiller¹⁾;

dd) weil es die **vasomotorische Funktion des Splanchnicus lähmt** und weil dadurch auch ohne eigentlichen Entzündungsreiz eine so starke Gefässerweiterung der Schleimhaut eintritt, dass das Bild einer Entzündung entsteht. Oft wird das Mittel auch noch gleichzeitig hier ausgeschieden. Hierher gehören Arsen- und Antimonsalze, welche subkutan eingespritzt waren, ferner Schlangengift und Urechitoxin.

f) Das Mittel **beeinträchtigt die physiologische Resorption und kann dadurch Durchfall erregen**. Bei solchen Experimenten verfähre man nach R. Heidenhain²⁾. In diese Gruppe gehört z. B. das Natriumsulfat.

XI. Wirkung auf den Uterus.

Die Versuche, welche am schwangeren 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. Röhrig³⁾ sowie bei Basch und Hofmann⁴⁾, wo auch die Methodik der Versuche besprochen ist. Die später von Frommel⁵⁾ und von Marckwald⁶⁾ auf Veranlassung von Kronecker eingeführte Methode, die Bewegungen der Scheide⁷⁾ oder des Uterus nach künstlicher Aufblähung aufzuzeichnen, erscheint mir nicht für alle Fälle einwandfrei.

¹⁾ Ztschr. f. kl. Med. Bd. 4, p. 481.

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

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

⁴⁾ Untersuchungen über die Innervation des Uterus und seiner Gefäße. Wiener med. Jb. 1877, Heft 4. — Vgl. auch Onimus, Gaz. 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. Knüpfner, Ueber die Ursache des Geburtseintritts. Inaug.-Diss. Dorpat 1892 (unter v. Kennel). Mit einer Tafel.

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

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

⁷⁾ Swiecicki, Ueber den Einfluss von Koniin und einzelner Präparate von 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. Kóssa¹⁾ wirken die Alkalihaloidsalze stark reizend auf die Uterusmuskulatur.

3. Wenn das Gift normale vorhandene Geburtswehen oder künstlich durch Strychnin erzeugte stark abschwächt, so **lähmt es entweder das Rückenmarkscentrum oder das uterine** oder beide.

a) Tritt nach Reizung der Nervi uterini sofort wieder starke Uterusbewegung ein, so **lähmt das Gift das Rückenmark**, aber nicht den Nervenapparat des Uterus.

b) Tritt selbst nach Reizung der Nervi uterini keine ganz normale Kontraktion des Organs ein, so handelt es sich meist um ein **die Uterusganglien 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. Dembo²⁾ 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. Roy³⁾ haben gezeigt, dass man auch am ganzen Tier bei eröffneter Bauchhöhle diese Organe der gleichen Untersuchung unterziehen kann. Man wird dabei finden, dass dieselben Gifte, welche auf das überlebende Organ (vergl. S. 173) wirkten, auch hier sich wirksam zeigen. Die Kontraktionen können direkt durch die Nerven und Muskeln der Milz oder indirekt, d. h. durch die Gefässe, zu stande kommen. Die unter Einfluss von Chinin eintretende Milzschrumpfung kommt unabhängig von den Milzgefässen und unabhängig von den extralialenen Centren der zutretenden Nerven zu stande. Sie ist 1846

¹⁾ Ungarisches Arch. f. Med. Bd. 1, 1892, p. 252.

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

³⁾ Virch. Arch. Bd. 92, 1883, p. 424; mit 2 Tafeln.

von Pagés entdeckt und von Mosler¹⁾ und Landois eingehend studiert worden. Betreffs des Einflusses der Splanchnici auf das Milzvolumen gilt das S. 229 Gesagte.

2. **Anatomische Veränderungen der Milz²⁾** durch Gifte treten häufig ein. Es kann sich dabei entweder nur um Ablagerung des Giftes handeln, wie dies z. B. E. Stender³⁾ für das Eisen nachgewiesen hat, oder um venöse Stauung, ja um Blutaustritte, wenn das Blut die Herzthätigkeit stört oder sonstwie die Zirkulation behindert, endlich um eigenartige Veränderungen, wie solche z. B. bei vielen Blutgiften vorhanden sind. Auch die Amyloidentartung durch Eiterungsgifte gehört hierher.

3. **Funktionsänderungen⁴⁾** der Milz durch Gifte kennen wir kaum. Exstirpation der Milz verhindert nach Pugliese⁵⁾ 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. Limbeck⁶⁾ und eine von G. Tammann⁷⁾, zu welcher die physiologischen Versuche von mir ausgeführt wurden, gaben dazu den Anstoss. Für Versuche an der überlebenden Niere war eine Studie von C. Jacobj & W. v. Sobieranski⁸⁾ von Wichtigkeit, wobei der S. 174 beschriebene Durchströmungsapparat benutzt wurde. Es ist unmöglich, an dieser Stelle alle anderen hier in Betracht kommenden Arbeiten aufzuzählen; ich muss es dabei be-

¹⁾ Mosler, Pathologie u. Therapie der Leukämie (Berlin 1872), p. 252.

²⁾ Betreffs des normalen Verhaltens der Hundemilz verweise ich auf N. Sokoloff (Virch. Arch. Bd. 112, 1888, p. 12) und betreffs der Katzenmilz auf Bannwarth (Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 38, 1891, p. 345). Ferner siehe H. Hoyer, Ueber den feineren Bau der Milz von Fischen, Amphibien, Reptilien und Vögeln. Strassburg 1892.

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

⁴⁾ v. Tarchanoff, Ueber die Innervation der Milz und deren Beziehung zur Leukocytämie. Pflüg. Arch. Bd. 8, 1874, p. 97. — A. Herzen, Ueber den Einfluss der Milz auf die Bildung des Trypsins. Ebenda Bd. 30, 1883, p. 295. — R. Heinz, Zur Lehre von der Funktion der Milz. Virch. Arch. Bd. 168, 1902, p. 485 (mit Abb.).

⁵⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1899, p. 60.

⁶⁾ Zur Lehre von der Wirkung der Salze; über die diuretische Wirkung der Salze. Arch. exp. P. Bd. 25, 1889, p. 69 (unter Fr. Hofmeister). — B. Haake & K. Spiro, Ueber die diuretische Wirksamkeit dem Blute eingespritzter isotonischer Salzlösungen. Hofmeisters Beiträge Bd. 2, 1902, p. 149.

⁷⁾ Die Thätigkeit der Niere im Lichte der Theorie des osmotischen Druckes. Ztschr. f. physikal. Chem. Bd. 20, 1896, p. 180. — Vgl. Starling, Journ. of Physiol. Vol. 16, 1894, p. 159 u. 24, 1899, p. 317.

⁸⁾ Ueber das Funktionsvermögen der durchbluteten Niere. Arch. exp. P. Bd. 29, 1892, p. 25. — W. v. Sobieranski, Ueber die Nierenfunktion und die Wirkungsweise der Diuretika. Ebenda Bd. 35, 1895, p. 144. — Vgl. auch J. Blumberg, Ueber die vitalen Eigenschaften isolierter Organe. Diss. Dorpat 1889.

wenden lassen, einige derselben¹⁾ zu erwähnen. Mit der sogen. inneren Sekretion der Niere hat sich namentlich C. H. Crosmarie²⁾ beschäftigt.

Für die uns hier beschäftigenden Versuche ist Voraussetzung, dass alles, was sich am Frosch mit Hilfe der Nussbaumschen Versuchsanordnung und mit Hilfe von Durchströmungsversuchen an der überlebenden Niere festgestellt werden kann, bereits erledigt ist. Ebenso werden die S. 208 besprochenen Versuche am nicht gefesselten Hund hier als bereits abgethan vorausgesetzt. Unsere Versuche haben sich also nur auf die folgenden Punkte zu beziehen.

1. Man prüft nach der bei L. Schwarz³⁾ angegebenen Methode am fibrinfreien Hunde, ob unter der Einwirkung des Giftes die **Blutgeschwindigkeit** in der Niere sich ändert.

2. Man prüft, ob der **Blutdruck in der Niere** sich ändert.

3. Man prüft, ob unter Einwirkung des Giftes die **Nierennerven ihre Funktion ändern**. Es handelt sich dabei, falls wir von französischen Angaben⁴⁾ absehen, im wesentlichen um den Splanchnicus major, dessen elektrische Reizung nach der Jakobyschen Methode⁵⁾ Zusammenziehung der Nierenarterie und fast völliges Versiegen der Harnsekretion zur Folge hat. Manche Gifte, wie z. B. Atropin, heben diese Wirkung völlig auf. Durchschneidung des Nierensplanchnikus soll nach Eckhard Erweiterung der Nierengefäße und Polyurie zur Folge haben, doch ist dies ohne Anwendung von Nierenreizmitteln (siehe unten) meist nicht sicher festzustellen.

4. Man stellt am kurarisierten Tiere fest, ob das **Volumen** der Niere, gemessen mit dem Onkometer, sich unter der Einwirkung des Giftes ändert. Aeltere solche Versuche liegen z. B. von Ch. D. F. Philips⁶⁾ vor. Neuere stammen von Gottlieb und Magnus⁷⁾. Nach Philips wirken Koffein und Cytisin zuerst kontrahierend, dann etwas vergrößernd auf das Organ. Im letzteren Stadium war die Diurese gesteigert. In geringerem Grade bewirkten Dextrose, Harnstoff, Chlornatrium, 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-

¹⁾ Leo Schwarz, Beitr. zur Physiologie und Pharmakologie der Diurese. Arch. exp. P. Bd. 43, 1899, p. 1. — R. Magnus, Ueber die Veränderung der Blutzusammensetzung nach Kochsalzinfusion und ihre Beziehungen zur Diurese. Arch. exp. P. Bd. 44, 1900, p. 68. — Ders., Vergleich der Wirksamkeit isotonischer Lösungen auf die Diurese. Ebenda p. 396. — Ders., Ueber die Beziehungen der Plethora zur Diurese. Ebenda Bd. 45, 1901, p. 210. — Ders. & R. Gottlieb, Ueber die Beziehungen der Nierenzirkulation zur Diurese. Ebenda p. 223. — Dieselben, Die Beziehungen des Ureterendruckes zur Diurese. Ebenda p. 248. — Arth. R. Cushny, On diuresis and the permeability of the renal cells. Journ. of Phys. Vol. 27, 1902, Nr. 6. — Ders., On saline diuresis. Americ. Journ. of Phys. Vol. 6, Nr. 7, 1902, march.

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

³⁾ Arch. exp. P. Bd. 43, 1899, p. 2—3.

⁴⁾ Ebenda p. 14.

⁵⁾ Arthaud & Butte, Action du pneumogastrique sur la sécrétion rénale. Archives de Physiol. 22, 1890, 2. — L. Vanni, L'azione del vago sul rene. Rivista clinica 1893, Nr. 11; Inn. Cbl. 1894, p. 308 (er bestreitet die französischen Angaben).

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

⁷⁾ Arch. exp. P. Bd. 45, 1901, p. 228.

lieb & Magnus¹⁾ kann der Druck im Ureter unter Einwirkung z. B. von Diuretika steigen, er steigt aber keineswegs immer.

6. Man stellt fest, ob die **Geschwindigkeit der Absonderung** sich ändert

a) bei **intaktem Nervensystem**;

b) bei **Lähmung der Gefäße**, z. B. durch Chloralhydrat;

c) bei **Ausreißung der zur Niere führenden Nerven** (am Hilus). Mit Hilfe derartiger Versuche hat W. v. Schröder²⁾ die diuretische Wirkung des Koffeins am Kaninchen nachzuweisen vermocht. Wirkt ein Gift noch nach Ausreißung der Nerven und Schwächung des Gefäßtonus, so kann es nur durch spezifische Anregung des Nierenparenchyms wirken.

7. Man stellt fest, ob die **Zusammensetzung des Harns** sich ändert. Dabei sind die S. 56, 58 und 64 gegebenen Hinweise mit zu berücksichtigen. Falls es sich um eine sogen. Nierendabetes, wie z. B. beim Phloridzin³⁾, handelt, muss dieser schon bei der Nierendurchströmung erkannt worden sein und bedarf hier nur der Nachprüfung, die in der Weise auszuführen ist, dass man das Gift langsam in die eine Nierenarterie gelangen lässt, während man gleichzeitig den Harn beider Nieren portionsweise auffängt. Der Harn derjenigen Niere, in welche eingespritzt worden ist, muss zeitiger Zucker enthalten als der anderen. In diese Gruppe von Substanzen gehören nach J. Kóssa⁴⁾ die Salze der Chromsäure.

8. Falls die Untersuchung des Harns zeigt, dass das Giftgemisch darin in umgewandelter, gepaarter oder gespaltener Form vorhanden ist, spritzt man es einem anderen Tiere, bei welchem vorher die **Nieren 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, oxalsäure Salze, Cantharidin, Vinylamin. Letzteres macht nach Levaditi⁵⁾ Nekrose der Nierenpapille.

10. Die **Ureteren** machen für gewöhnlich peristaltische Bewegungen. Man hat zu prüfen, ob diese Peristaltik durch das Gift gesteigert oder abgeschwächt wird. Betreffs der Abhängigkeit dieser Peristaltik von der Füllung sei auf O. Sokoloff & B. Luchsinger⁶⁾ und betreffs des Abschlusses der Ureteren der Blase gegenüber auf L. Lewin & K. Goldschmidt⁷⁾ verwiesen.

11. Auch auf die **Harnblase** kann sich die Wirkung von Giften erstrecken. Die Wirkung kann

a) die **Schleimhaut** betreffen und sich in Katarrh oder Entzündung derselben (nach Aetzgiften), ja in Geschwulstbildung⁸⁾ äussern.

b) Die Wirkung kann die **Innervation** der Blase betreffen. Beim Hund enthalten nach M. v. Zeissl⁹⁾ die Nervi erigentes motorische Fasern für den

¹⁾ Ebenda Bd. 45, 1901, p. 257.

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

³⁾ v. Mering, M. m. W. 1886, Nr. 17; Ztschr. f. kl. M. Bd. 14, Heft 5. — O. Minkowski, Vortr. auf dem Kongr. f. inn. Med. 1892. — Cremer und Ritter, Ztschr. f. Biol. Bd. 10 (N. F.), 1892, p. 459. — Alb. Seelig, D. m. W. 1900, p. 705 (dort weitere Litt.).

⁴⁾ Pflüg. Arch. Bd. 88, 1901, p. 627.

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

⁶⁾ Pflüg. Arch. Bd. 26, 1881, p. 464.

⁷⁾ B. kl. W. 1893, Nr. 32.

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

⁹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 53, 1893, p. 560; Bd. 55, 1894, p. 569; W. m. W. 1901, Nr. 10 u. Nr. 25. — Vgl. auch J. Bernheim, Die Innervation der Harnblase beim Frosch und Salamander. Arch. An. u. Phys. Jg. 1892, Suppl. p. 11. (Anat. u. Physiologisches); ferner F. Nawrocki & B. Skabitschewsky, Pflüg. Arch. Bd. 48, 1891, p. 335 (Katzenblase).

Detrusor und hemmende für den Sphinkter, die Hypogastrici umgekehrt hemmende für den Detrusor und motorische für den Sphinkter. Reflektorische Kontraktion des Detrusor und Oeffnung des Sphinkter tritt ein nach Reizung der centralen Stümpfe des Ischiadikus, Ulnaris, Medianus, Radialis, Phrenikus und des Splanchnikus, aber nicht des Vagus. Den Einfluss von Giften auf den Sphinkteren- und Detrusorreflex untersuchte A. Hanč¹⁾. Morphin und Chloralhydrat z. B. heben den Sphinkterenreflex beim Hunde auf, den Detrusorreflex aber nur teilweise. Beim Menschen wirkt Morphin umgekehrt. Atropin und Kokain schwächen beide Reflexe. Strychnin kann die Erregbarkeit beider Sphinkteren steigern. Betreffs der Blasenwandganglien kalt- und warmblütiger Tiere sei auf N. Grünstein²⁾ verwiesen.

XIV. Wirkung auf die Nebennieren.

Wir haben dabei nervöse Elemente und chemische Substanzen zu unterscheiden. Letztere werden teils in den Nebennieren gebildet, teils zerstört (Ermüdungsstoffe nach Boruttan).

1. Die Beziehungen der **nervösen Elemente** der Nebennieren zu den Darmbewegungen haben wir S. 253 und die zur Niere S. 259 bereits erledigt. Es wäre denkbar, dass einzelne Gifte die Nerven der Nebenniere reizen, andere sie lähmen. Zu letzteren scheint das Atropin zu gehören, nur geht seine Wirkung nach einigen Stunden vorüber. Exstirpation der Nebennieren soll nach Jacobj³⁾ Vermehrung der Darmbewegungen zur Folge haben. Diese Wirkung wird aber durch uns unbekanntere Regulationsvorrichtungen des Organismus rasch ausgeglichen; jedenfalls konnte W. G. Thompson⁴⁾ nach beiderseitiger behutsamer 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 Peiper⁵⁾ kann übrigens selbst die beiderseitige Exstirpation des Plexus coeliacus von Kaninchen überstanden werden, ohne dass dauernde Harnveränderungen eintreten.] J. Pal⁶⁾ 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 & Pal⁷⁾ haben nur bei einem von 12 derartig operierten Hunden Durchfall eintreten sehen. Keins von allen Tieren erkrankte im übrigen; keins bekam irgendwelche Pigmentationen, während man bei Menschen mit Erkrankung der Nebennieren häufig abnorme Pigmentationen wahrgenommen hat.

2. **Chemische Bestandteile.** Nach Maragliano⁸⁾ enthalten die Nebennieren Neurin, und man könne solche abnorme Pigmentationen auch durch Neurineinspritzungen hervorrufen. Dass die Nebenniere eine andere giftige Substanz⁹⁾ enthält, ist nach Brown Sequard, Pellacani, Foa etc. schon lange bekannt. Sie sitzt in der Marksubstanz, ist in Alkohol und in Wasser löslich und verliert ihre Wirksamkeit durch Kochen nicht. Fränkel¹⁰⁾ zeigte, dass die Wirk-

¹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 73, 1899, p. 453.

²⁾ Waldeyers Arch. Bd. 55, 1899, p. 1.

³⁾ Arch. exp. P. Bd. 29, 1892, p. 187.

⁴⁾ Transact. of the Assoc. of Americ. Physiol. 1893.

⁵⁾ Ztschr. f. kl. M. Bd. 17, 1890.

⁶⁾ W. kl. W. 1894, Nr. 48.

⁷⁾ W. m. W. 1894, Nr. 51.

⁸⁾ Riforma medica 1894 Nr. 280.

⁹⁾ D. Gourfein, Compt. rend. de l'Ac. d. sc. T. 121, 1895, 5 août. — Szymonowicz & Cybulski, Pflüg. Arch. Bd. 64, 1896, p. 97; Sitz.-Ber. d. Krakauer Akad. d. W. 1895; W. m. W. 1896, Nr. 6. — Oliver & Schäfer, Journ. of Physiol. Vol. 18, 1895. — Velich, W. m. Blätter 1896, Nr. 15—21. — Biedl, W. kl. Rundschau 1896, Nr. 10, p. 170. — E. v. Cyon, Pflüg. Arch. Bd. 74, 1899, p. 97. — H. Boruttan, ebenda Bd. 78, p. 97.

¹⁰⁾ W. m. Blätter 1896, Nr. 14—16.

samkeit der Extrakte parallel geht mit dem Auftreten gewisser Farbenreaktionen, von denen Grünfärbung mit Eisenchlorid die bekannteste ist. Er sprach sich ferner schon damals dahin aus, dass wir es wohl hier mit einem Brenzkatechinderivate zu thun haben. Die Substanz bedingt bei subkutaner oder intravenöser Einspritzung stärkste Verengerung aller Arterien auch noch an überlebenden Organen und dementsprechend bedeutende Blutdrucksteigerung¹⁾ noch nach Ausschaltung aller vasomotorischen Centra. In dieser Beziehung ähnelt die Wirkung der des Digitalin (siehe S. 172 und 228) und seiner Ersatzmittel. Beim Aufträufeln auf die gerötete Konjunktiva wird sofortiges 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. Blum²⁾ Glykosurie selbst nach mehrtägigem Hungern hervor, ist jedoch keineswegs etwa mit dem von Alfr. C. Croftan³⁾ in der Nebenniere gefundenen diastatischen Fermente identisch. Mit der Reindarstellung der chromogenen wirksamen Substanz haben sich Arnold (1866), Holm (1867), C. Fr. W. Krukenberg (1885), Brunner (1892), Manasse (1894), Moore⁴⁾, Mühlmann⁵⁾, namentlich aber J. J. Abel⁶⁾ in Baltimore, O. v. Fürth⁷⁾ in Strassburg (z. T. mit Hofmeister) und Jokichi Takamine⁸⁾ in New York eingehender beschäftigt. Abel nennt seine Substanz Epinephrin, hält sie für ein Alkaloid und schreibt ihr die Formel $C_{10}K_{11}NO_3$ zu. v. Fürth nennt seine Substanz Suprarenin und bestreitet, dass ihr Alkaloidreaktionen zukommen. Er erklärt sie für ein hydriertes Dioxypyridin von der Formel $C_5H_7NO_2$ oder $C_5H_9NO_2$. Takamine erklärt die Angaben beider Autoren für unrichtig und giebt daher seiner Substanz einen noch anderen Namen, nämlich Adrenalin. Er beschreibt sie als mikrokrystallinische Base von enorm starker Wirkung. Die Namen Sphymogerin, Suprarenaden, Atrabilin etc. beziehen sich nicht auf reine Substanzen. Wie weit in den Organismus eingeführte Gifte auf die Bildung der Nebennierensubstanz von Einfluss sind, ist noch unbekannt. Der Gehalt der normalen Rindernebnieren an unserer Substanz beträgt nach v. Fürth 0,10—0,17%. Eine von ihm und Hofmeister dargestellte Eisenverbindung⁹⁾ des Suprarenins soll besonders haltbar sein.

XV. Wirkung auf die Leber.

Da die Leber verschiedene Funktionen¹⁰⁾ hat, muss sie auch unter der Einwirkung von Giften nach verschiedener Richtung hin untersucht werden.

1. Man prüft, ob das Gift die **Gallenbildung** beeinflusst. Die schwierige Methodik der hierhergehörigen Versuche, sowie die Aufzählung aller Substanzen,

¹⁾ Gottlieb, Arch. exp. P. Bd. 38, 1897, p. 99. — Moore und Purinton, Pflüg. Arch. Bd. 81, 1900, p. 483. — Metzger, Zur Kenntnis der wirksamen Substanz der Nebennieren. Diss. Würzburg 1897.

²⁾ D. Arch. f. kl. M. Bd. 71, 1901, p. 146.

³⁾ Pflüg. Arch. Bd. 90, 1902, p. 285. Betreffs sonstiger uns hier nicht interessierender Substanzen in der Nebenniere siehe Stadelmann, Ztschr. phys. Ch. Bd. 18, 1894, p. 380, und Manasse, ebenda Bd. 20, 1895, p. 478.

⁴⁾ Journ. of Physiol. Vol. 17, 1895, march.

⁵⁾ D. m. W. 1896, 25. Juni.

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

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

⁸⁾ Therap. Gazette 1901, p. 221.

⁹⁾ Chem. Cbl. 1900, Bd. II, p. 799.

¹⁰⁾ A. Gilbert & P. Carnot, Les fonctions hépatiques. Paris 1902. Mit 24 Abb.

welche die Gallenabsonderung beeinflussen, kann ich hier nicht bieten. Sehr häufig kommt es dabei zu Gelbsucht, Ikterus. Dieser Ikterus kann z. B. auf vermehrter Bildung von Gallenfarbstoff, d. h. auf Pleiochromie, oder auf vermindertem Abfluss der zu dickflüssig gewordenen Galle, d. h. auf Pachychole, beruhen. Letztere ist z. B. bei Phosphor- und bei 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. Brauer¹⁾ 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, Roehrig²⁾, T. L. Prévost & P. Binet³⁾, Dario Baldi⁴⁾, Fr. Pfaff & A. W. Balch⁵⁾, namentlich aber bei E. Stadelmann⁶⁾ und seinen Schülern H. Gorodecki⁷⁾, W. Nissen⁸⁾, J. Glass, Osc. Müller⁹⁾, E. Mandelstamm¹⁰⁾, A. Löwenton¹¹⁾ und J. Dombrowski¹²⁾. Alle Gifte, welche die roten Blutkörperchen zerstören oder in den intakten roten Blutkörperchen den Farbstoff umwandeln, vermehren die Gallensekretion, d. h. die Bildung nicht nur von Gallenfarbstoffen, sondern auch von Gallensäuren. Vermutlich steigern sie dabei den Absonderungsdruck in den Gallenwegen. Normalerweise beträgt der Druck in den Gallenwegen des Hundes nicht über 200 mm Wasserdruck. Solche Messungen bei Lebergiften sind sehr erwünscht. Von den auch als Arzneimittel benutzten, das Blut nicht zerstörenden pharmakologischen Agentien haben nur gallensaure Salze, sowie salicylsaures Natron einen Einfluss im Sinne einer Gallen- und Druckvermehrung. Es empfiehlt sich, entweder nur an gleichförmig gefütterten, ausgeheilten Tieren mit permanenter Gallenfistel und unter Benutzung grosser Zeiträume (12stündige Gallenmengen) zu arbeiten, oder wenigstens an solchen die Ergebnisse nachzuprüfen, weil man sonst von Zufälligkeiten getäuscht wird. Bei allen Giften, welche Ikterus machen, nimmt die Pharmakologie mit Stadelmann eine Entstehung des Gallenfarbstoffes erst in der Leber an. Um die Richtigkeit dieses Satzes für ein Gift zu beweisen, muss man die Leber ausschalten. Dies kann auf mehrere Arten geschehen:

a) Man verödet die Leber durch Säureinjektion in den Ductus choledochus, wie dies Denys & Stubbe¹³⁾, Hofmeister & E. Pick¹⁴⁾, sowie V. Lieblein¹⁵⁾ gethan haben.

b) Man unterbindet nach L. Senff¹⁶⁾ und Slosse¹⁷⁾ die grossen Darmarterien, eine Operation, welche freilich nach wenigen Stunden den Tod zur Folge hat.

¹⁾ Vortrag geh. auf der Aachener Nat.-Forsch.-Vers. 1900.

²⁾ Wiener med. Jb., hsg. von Stricker, Jg. 1873.

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

⁴⁾ Arch. ital. de Biol. T. 3, p. 389.

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

⁶⁾ Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart 1891, bei F. Enke.

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

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

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

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

¹¹⁾ Ueber den Einfluss einiger Abführmittel und der Klysmata auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle, sowie über deren Wirkung bei Gallenabwesenheit im Darne. Diss. Dorpat 1891.

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

¹³⁾ Path. Cbl. Bd. 4, 1893, Nr. 3, p. 102.

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

¹⁵⁾ Ebenda Bd. 33, 1894, p. 318.

¹⁶⁾ Ueber den Diabetes nach Kohlenoxydatmung. Diss. Dorpat 1889, p. 46.

¹⁷⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1891, p. 482.

c) Man verbindet am Hund die Pfortader mit einer Vene des grossen Kreislaufs. Eck, Stolnikow & Pawlow¹⁾ nahmen dazu die Vena cava inf., W. v. Schröder die eine Nierenvene. Später untersucht man den Harn auf Gallenfarbstoff. Dieser muss vorhanden sein, falls er ausserhalb der Leber gebildet worden ist. Die Einwände gegen diese Methode, welche ohne nachherige Exstirpation oder Abbindung der Leber unvollkommen ist, siehe in den eben citierten Arbeiten von Pick und von Lieblein. Falls nicht genug Harn vorhanden ist, kann man noch das Blutserum auf Gallenfarbstoff untersuchen.

d) Man benutzt ein Tier aus denjenigen beiden Wirbeltierklassen, welche nach Ludwig Jacobson²⁾ eine natürliche Anastomose zwischen Pfortadergebiet und grossem Kreislauf haben und daher die Leberexstirpation ohne Ecksche Fistel gestatten. Solche Tiere sind die Vögel und die Amphibien. Diese Versuchsanordnung ist von Stern & Minkowski³⁾ in die Wissenschaft eingeführt worden und später z. B. von W. Kausch⁴⁾ benutzt worden.

2. Man prüft, ob das Gift die **Harnstoffbildung** in der Leber beeinflusst. Der im Harn des Menschen und der Säugetiere auftretende Harnstoff stammt aus mindestens zwei prinzipiell verschiedenen Vorstufen. Die eine Portion, welche wir die Schroedersche nennen wollen, bildet sich nach W. v. Schroeder⁵⁾ aus auf oxydativem Wege entstandenem karbaminsäurem Ammon in der Leber. Unter Einfluss von Operationen⁶⁾, Giften und Krankheiten, welche das Leberparenchym schwer schädigen, wird diese Umwandlung beeinträchtigt. Experimentell studieren lässt sie sich mit Hilfe von Durchströmungsversuchen an der überlebenden Leber (vgl. S. 172—176) von Säugetieren. Die gegen diese Versuche erhobenen Einwände von Münzer⁷⁾ und Magnanini⁸⁾ sind nur zum Teil berechtigt. Dass bei Haifischen nach der Entleberung die Harnstoffmengen der Muskeln nicht abnehmen, dass mithin für diese Tierklasse andere Verhältnisse obwalten, hat v. Schroeder⁹⁾ selbst dargethan. Die andere Portion des Harnstoffs der Säugetiere, welche wir die Drechselsche nennen wollen, entsteht nach E. Drechsel¹⁰⁾ bei nicht oxydativem Zerfall der Eiweissstoffe z. B. aus Lysatin. Drechsel selbst giebt jedoch an, dass diese Portion siebenmal kleiner ist als die Schrödersche.

3. Man prüft, ob das Gift die **Glykogenbildung** bzw. **-aufspeicherung** in der Leber schädigt¹¹⁾. Wir wissen, dass z. B. Krampfgifte, wie Strychnin, dies in der That thun können. Von anders wirkenden Giften, welche Glykogenschwund machen sollen, nenne ich Phosphor, Arsen, Antimon, Quecksilbersublimat, Morphin, Chloroform, Kurare, 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.

¹⁾ M. Hahn, O. Massen, M. Nencki & J. Pawlow, Die Ecksche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. Arch. exp. P. Bd. 32, 1892, p. 161. Eck hat diese Operation 1878 erfunden.

²⁾ Ueber eine wichtige Funktion der Venen. Abhandlung, vorgelegt der kgl. Societät der Wissenschaften zu Kopenhagen im März 1816. Im Auszug enthalten in J. F. Meckels Deutschem Arch. f. Phys. Bd. 3, 1817, p. 147.

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

⁴⁾ Ebenda Bd. 39, 1897, p. 226.

⁵⁾ Arch. exp. P. Bd. 15, 1882, p. 364 u. Bd. 19, 1885, p. 373. — W. Salomon, Virch. Arch. Bd. 97, 1884, p. 149. — B. Schöndorff, Pflüg. Arch. Bd. 54, 1893, p. 420. Vgl. auch Arch. exp. P. Bd. 21, 1886, p. 41, u. Bd. 32, 1894, p. 161.

⁶⁾ B. E. v. Meister, Wratsch 1891, Nr. 41.

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

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

⁹⁾ Ztschr. physiol. Ch. Bd. 14, 1890, p. 576.

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

¹¹⁾ Siehe die Aufzählung der Litt. bei Kunkel, Handb. p. 57. — G. 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 & Baum¹⁾ ist durch Versuche am Pferde festgestellt, dass einige Gifte, welche man für gewöhnlich nicht als Lebergifte ansieht, dasselbe in nachweisbarer Weise beeinflussen. So rufen z. B. Pilokarpin, Muskarin und Aloe, sowie auch Natriumsalicylat, Natriumbenzoat und Rhabarber das Bild des **secernierenden Leberparenchyms** hervor, während Atropin, Bleiacetat, Magnesiumsulfat, Salmiak, Kalomel und Kupfersalze ein Bild der **Unthätigkeit** der Zellen ergeben. Auch von A. Neumann²⁾ liegen Beobachtungen über den Einfluss von Giften auf die Grösse der Leberzellen vor. Weiter kann **ikterische Pigmentation**³⁾, 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. Cavazzani⁴⁾ fand bei Reizung des Plexus coeliacus bei Hunden und Kaninchen das mikroskopische Aussehen der Leberzellen sich ändern. Wie weit diese Wirkung durch Gifte beeinflusst werden kann, ist unbekannt.

6. Weiter ist am Ende des Versuchs eine **chemische Untersuchung der Leber** namentlich auf darin zurückgehaltenes Gift anzustellen, Vgl. darüber oben S. 35. Auch die abgesonderte Galle ist auf übergegangenes Gift zu untersuchen. So wollen z. B. Prévost & P. Binet⁵⁾ darin chloresaures Kali, Brom, Quecksilber, Blei und Arsen wiedergefunden haben. Eisen wurde darin weder nach innerlicher Eingabe noch nach subkutaner Einspritzung von R. Anselm⁶⁾ in vermehrter Menge vorgefunden. Blut tritt nach Filehne oft in die Galle über, nach Stadelmann aber nicht. Auch ich fand es darin weit seltener als Filehne. — Die bei Vergiftung durch Phosphor, Poleiöl, Amanita phalloides so oft beobachtete, mit bedeutender Volumsvermehrung einhergehende **Fettdegeneration** der Leber kann nach den Untersuchungen von Leo⁷⁾, G. Rosenfeld⁸⁾, Polimanti⁹⁾ und Athanasiu¹⁰⁾ nur noch als **Fettinfiltration** gedeutet werden. Betreffs Aenderung des Cholesterin-, des Wasser- und des Lecithingehaltes der Leber bei Vergiftungen sei auf Anna Chrustschowa¹¹⁾ verwiesen. Nach Rosenfeld ist die sog. **Verfettung** kein Degenerations-, sondern ein **Lebenssymptom** der Leberzellen. Vergl. oben S. 110. Betreffs des Einflusses der Milzexstirpation auf Leber und Galle sei auf A. Pugliese¹²⁾ verwiesen.

XVI. Wirkung auf das Pankreas.

Da das Pankreas eine Speicheldrüse ist, kann es zunächst in analoger Weise, wie oben bei den Speicheldrüsen (S. 246) angegeben wurde, untersucht werden.

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

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

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

⁴⁾ Pflüg. Arch. Bd. 57, 1894, p. 181.

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

⁶⁾ Dorp. Arb. Bd. 8, 1892.

⁷⁾ Ztschr. physiol. Ch. Bd. 9, 1885, p. 469.

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

⁹⁾ Pflüg. Arch. Bd. 70, 1898, p. 349.

¹⁰⁾ Ebenda Bd. 74, 1899, p. 511.

¹¹⁾ Ueber das Verhalten des Leberlecithins. Diss. Bern 1901 (unter Heffter).

¹²⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1899, p. 60.

Die dabei gewonnenen Ergebnisse decken sich jedoch mit den dort gewonnenen nicht. So wirkt z. B. Pilocarpin nach Gottlieb¹⁾ auf das Pankreas viel weniger anregend als auf die Speicheldrüsen, und Atropin, welches die Speichelsekretion sofort völlig aufhebt, hemmt die Absonderung des Pankreas nach Gottlieb gar nicht. Diese Ergebnisse sind am Kaninchen mit Pankreasfistel gewonnen. Die berühmtesten Versuche am Hund mit Pankreasfistel, welche sich allerdings mehr auf Physiologie beziehen, stammen von Pawlow²⁾ und seinen Schülern. Für uns hier sind sie namentlich insofern wichtig, als sie zeigen, dass zu einwandfreien Versuchen der Hund sowohl eine permanente Pankreasfistel als auch eine permanente Magenfistel haben muss. An solchen Tieren liess sich zeigen, dass die Einfuhr von verdünnten Säuren (Salz-, Phosphor-, Zitronen-, Milch- und Essigsäure) in den Dünndarm die Absonderung unserer Drüse mächtig anregen. Injektion der Säuren oder ihrer Salze ins Blut hat diese Wirkung nicht; die Wirkung erfolgt vielmehr reflektorisch von der Dünndarmschleimhaut aus. Das dazu nötige Reflexzentrum sitzt nach L. Popielski³⁾, sowie nach E. Wertheimer & Lepage⁴⁾ in nächster Nähe der Drüse. Eine viel kompliziertere Deutung der Erscheinungen, welche W. M. Bayliss & E. H. Starling⁵⁾ gegeben haben, scheint mir weniger plausibel. Ebenso wie die Säuren wirken Wasser, Extraktivstoffe des Fleisches und Fette (Olivenöl) anregend, während die Sekretion des Magens zwar durch Wasser und Fleischextrakt angeregt, durch Fette aber unterdrückt wird. Senf und Pfeffer sollen nach Gottlieb anregend wirken; nach Pawlow sind Senföl und spanischer Pfeffer in nicht entzündungserregender Dose ohne Einfluss. Als Sekretionsnerv der Drüse wurde von Pawlow⁶⁾ der Vagus erkannt, denn nach seiner Durchschneidung sinkt und bei Reizung seines peripheren Stumpfes steigt die Saftabsonderung wesentlich an. Atropin, welches alle Vagusäste lähmt, setzt die Absonderung stark herab (also contra Gottlieb). Reizung der Splanchnici wirkt nach S. G. Mett⁷⁾ hemmend auf die Absonderung des Pankreas. Trotzdem sind nach Kudrewetzky⁸⁾ auch im Sympathikus Absonderung-anregende Fasern für unsere Drüse enthalten; namentlich steigt nach der Reizung dieser Fasern der Gehalt des Saftes an festen Bestandteilen. Wie im Sympathikus, so verlaufen nach Pawlow auch im Vagus zwei verschiedene das Pankreas betreffende Fasergattungen, nämlich ausser den oben genannten direkt sekretionsvermehrenden auch noch centripetale, welche reflektorisch wirken. Von der normalen Zirkulation fand Pawlow die Funktion der Drüse in hohem Grade abhängig. Dass die Funktion je nach dem Gehalte der Speisen an Eiweissen, Kohlehydraten und Fetten eine verschiedene und zwar stets sehr zweckmässige ist, hat A. A. Walter⁹⁾ dargethan.

Durch Versuche der Dorpater Schule weiss man schon längst, dass die operative Entfernung aller Speicheldrüsen des Mundes von Hunden gut überstanden wird. Die Totalexstirpation des Pankreas bedingt dagegen nach J. v. Mering & O. Minkowski¹⁰⁾ Diabetes schwerster Art, grobe anatomische Veränderungen lebenswichtiger Organe und baldigen Tod. Entfernt man die Drüse nicht ganz, so tritt, wie Minkowski fand, zunächst nichts Bedrohliches ein; nach Sandmeyer¹¹⁾ kommt es jedoch nach längerer Zeit doch noch zu letal ausgehendem Diabetes. Damit ist bewiesen, dass das Pankreas eine

¹⁾ Arch. exp. P. Bd. 33, 1894, p. 261.

²⁾ Die Arbeit der Verdauungsdrüsen (Wiesbaden 1898), p. 147.

³⁾ Pflüg. Arch. Bd. 86, 1901, p. 215.

⁴⁾ Journ. de Physiol. 3, 1902, p. 689 u. 708.

⁵⁾ Phys. Cbl. Bd. 15, 1902, p. 682.

⁶⁾ Die Innervation der Bauchspeicheldrüse. Arch. An. u. Phys. Jg. 1893, Suppl. p. 176. — Morat, Sur l'innervation du pancréas. Lyon médical 76, 1894, p. 191. — E. Hédon, Physiologie normale et path. du pancréas. Paris 1901, 192 pp.

⁷⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1894, p. 58.

⁸⁾ Ebenda p. 83.

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

¹⁰⁾ Inn. Cbl. 1889, p. 393; Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 371; B. kl. W. 1892, Nr. 5. Vgl. jedoch auch N. de Dominicis, Inn. Cbl. 1890, p. 414 u. 1894, p. 525. — R. Lépine, W. m. Blätter 1894, Nr. 45, p. 667. — Eulenburs Realenc. 3. Aufl. Bd. 5, p. 601 (weitere Litt.).

¹¹⁾ Ztschr. f. Biol. N. F. Bd. 13, 1895, p. 12.

diabetesverhindernde Funktion hat. Ob diese durch Gifte beeinflusst werden kann, ist zur Zeit noch unbekannt, und wir können daher die vielen sich daran knüpfenden Theorien und Kontroversen hier übergehen. Nur soviel sei bemerkt, dass einige diese Funktion mit den sogen. Langerhansschen Inseln in Verbindung bringen wollen, während andere dies entschieden in Abrede stellen.

Nach Schluss der Versuche ist das Pankreas, falls es nicht extirpiert worden war, mikroskopisch und chemisch zu untersuchen.

XVII. Wirkung auf die Schilddrüse und auf die Hypophyse.

1. Wie das Pankreas hat auch die **Glandula 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. Akopenko¹⁾ alle Gewebe und Organe des Körpers vom Gehirn anfangend der Reihe nach betroffen, zuletzt das Bindegewebe. Bei jungen Tieren bleibt auch das Herz deutlich in der Entwicklung zurück. Während F. Blum²⁾ nur einzelne Tiere (Hunde) die Entfernung der Schilddrüse überstehen sah und für diese ein allmähliches Immunwerden annimmt, will J. Katzenstein³⁾ 57% der Hunde nach der Thyreoidektomie haben gesund bleiben sehen, was wohl sicher zu hoch gegriffen ist. Pflanzen- und Milchkost wird von den operierten Tieren noch am besten vertragen, während Fleischkost sie wie ein schweres Gift beeinflusst. Blum schliesst daraus, dass die Schilddrüse ein vom Darm namentlich bei Fleischkost ihr zuströmendes Gift entgiftet. Ein Schlüssel für das Zustandekommen dieser Entgiftung schien einerseits durch die Entdeckung des Jodgehaltes dieses Organes, sowie andererseits durch die giftigen Wirkungen dieser jodhaltigen Substanz, des Jodothyryns, geliefert zu werden. Da jedoch bis heute eine Wirkung von Giften auf die Schilddrüse nicht sicher gestellt ist, müssen wir dies hochinteressante Organ wenigstens an dieser Stelle übergehen. Betreffs der Beziehungen des S. 231 erwähnten Nervus depressor zur Schilddrüse sei auf E. v. Cyon⁴⁾ verwiesen.

2. Die **Hypophysis cerebri** wird von Klinikern häufig neben der Schilddrüse abgehandelt, da auch die Erkrankung dieses Organes schwere Störungen nach sich zieht. E. v. Cyon⁵⁾ konnte aus der Hypophyse zwei Extrakte gewinnen, von denen das eine bedeutende Zunahme der Stärke der Herzschläge bei gleichzeitiger Abnahme der Frequenz und das andere Steigerung des Blutdruckes bewirkt. Die lähmende Wirkung des Atropins auf die Vagusenden wird durch das erste Extrakt aufgehoben. Uebrigens wirkt auch das Jodothyryn der Schilddrüse ähnlich. Die Hirncentra des Vagus werden nach Cyon von der Hypophyse aus dauernd erregt; so erkläre sich der normale Vagustonus.

¹⁾ Neurologischer Westnik Bd. 6, 1898, Heft 3 (russisch).

²⁾ Virch. Arch. Bd. 162, 1900, p. 375.

³⁾ D. m. W. 1899, Nr. 48.

⁴⁾ D. m. W. 1897, Nr. 30, p. 218.

⁵⁾ Pflüg. Arch. Bd. 73, 1899, p. 339; Bd. 77, 1899, p. 215.

XVIII. Wirkung auf die Schweisssekretion.

Es giebt sowohl schweisserregende Gifte, als solche, welche die Fähigkeit zu schwitzen aufheben. Daher müssen wir uns mit der Physiologie und Pharmakologie des Schwitzens eingehender beschäftigen.

1. **Physiologisches**¹⁾. Selbst auf die Gefahr hin, bei den Physiologen Widerspruch zu finden, müssen wir den Schweiss der Menschen in vielen Fällen als ein Gemisch des Schweissdrüsensekretes mit einem Transsudate der Hautgefäße erklären. Unna wollte ihn sogar noch neuerdings, wie früher z. B. Röhrig, nur als Transsudat erklären und die Beteiligung der 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 Blutserum 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 & Gioffredi²⁾ nehmen ausserdem auch noch ein Schwitzen, welches auf Reizung der Gefässdilatoren der Haut beruht, an. Ob ein solches durch Gifte hervorgerufen werden kann, ist mir unbekannt. Da das einzige mit über den ganzen Körper verbreiteten Schweissdrüsen versehene Versuchstier, das Pferd, uns Pharmakologen meist nicht zugänglich ist, beziehen sich die Angaben der Experimentatoren meist auf die Katze. Bei dieser aber ist das schwitzfähige Terrain auf die kahlen Stellen der Pfoten beschränkt, so dass über Hauttranssudat sich hier kaum Beobachtungen anstellen lassen. Luchsinger hat aus diesem Grunde mehrfach am Schwein gearbeitet; aber auch dieses Versuchstier ist teuer, und auch hier ist das schwitzfähige Terrain beschränkt; es umfasst nämlich nur die Rüsselscheibe. Wie die Speichelsekretion, so steht auch die Schweisssekretion unter dem Einfluss von Schweissnerven und Schweisscentren. Das Schwitzen ist, wie Adamkiewicz zuerst es ausgedrückt hat, eine bilateral symmetrische Nervenfunktion, die durch die Psyche (Angst), durch Ueberhitzung (Sommerwärme), Kohlensäure (Schwitzen der Pneumoniker und der Moribunden) und durch Muskelaktion (Schwitzen bei harter Arbeit), sowie endlich auch durch sensible Reize (Schwitzen unter dem elektrischen Pinsel und beim Essen von Gewürzen) teils direkt, teils reflektorisch angeregt werden kann. Von den Centren liegt eines im Gehirn, und zwar wohl an der Oberfläche der Rinde; dieses muss als das dominierende Schweisscentrum angesehen werden. Von da gehen die Bahnen durch die Medulla oblongata, wohin Nawrocki und Marmé zeitweise irrig das Hauptcentrum verlegten. Wohl aber giebt es im Rückenmarke in den Vorderhörnern der grauen Substanz mehrere spinale Schweisscentren. Da Reizung der Medulla oblongata Schwitzen des ganzen Körpers verursacht, muss also auch das Centrum für den Kopf in oder unter ihr liegen. Die central wirkenden Schweissgifte reizen vermutlich alle Centren; sicher nachweisen lässt es sich aber nur für die Rückenmarkscentren. Da einzelne Gifte sowohl die Schwitzcentra wie die vasomotorischen Centra reizen,

¹⁾ Die Litt. bis 1880 findet sich zusammengestellt durch Luchsinger in Hermanns Handb. d. Phys. Bd. 5, Teil 1, p. 421. Die weitere Litt. siehe bei J. Munk in Eulenb. Realenc. Bd. 22, 1899, p. 204.

²⁾ Riforma medica 1894, Nr. 298.

wird es verständlich, dass sie sowohl um vasoparalytischen Schweiss zu beseitigen angewandt werden können, als auch — wenigstens in toxischen Dosen — Schweiss erregen. Hierher gehört z. B. das Pikrotoxin. Von den echten Centren der Schweisssekretion gehen sowohl cerebrospinale als sympathische Fasern zu den Schweissdrüsen der Haut. Erstere gehen mit den motorischen Nerven, verlassen also das Rückenmark durch die vorderen Wurzeln. Für die Existenz schweiss-hemmender Nerven sind Vulpian, Ott und Arloing eingetreten; ich möchte mit Biedl die Existenz derselben bezweifeln. Tetanisieren der motorischen Nervenstämmen der Extremitäten löst in diesen Schwitzen aus und zwar selbst noch 5 Stunden nach Abklemmung der grossen Gefässe mittels des Esmarchschen Schlauches¹⁾, nach Entblutung, ja selbst nach Abschneiden der betreffenden Extremität. Damit ist bewiesen, dass die Schweisssekretion unabhängig vom Blute vor sich gehen kann. Dass die peripheren Schweissapparate unabhängig von den Centren von Giften gereizt werden können, ist leicht zu beweisen. Taucht man eine Hand in 5%ige Karbolsäurelösung und wischt sie sofort wieder sorgfältig ab, so fängt nur diese Hand und nicht auch die andere zu schwitzen an. Spritzt man ferner milligrammatische Mengen von Pilocarpin irgendwo auf einer Seite des Körpers in die blutarm gemachte Haut, so schwitzt nur die von dem Alkaloid direkt berührte Hautstelle. Da bei einigen Giften auch nach Degeneration des längere Zeit vorher durchschnittenen Ischiadicus noch Schwitzen eintritt, muss der Angriffspunkt dieser Gifte in der Drüsensubstanz liegen.

2. Methodik der Untersuchung. Ob ein Gift unechtes Schwitzen veranlassen oder wenigstens unterstützen kann, ist aus dem S. 171 und S. 228—230 über die Beeinflussung der Gefässe Gesagten ersichtlich. Je stärker ein Gift die Hautgefässe lähmt, desto mehr wird es bei Normalbleiben des Herzens das Schwitzen begünstigen; so erklärt sich z. B. die schweisserregende Wirkung des Groges. Zum Zustandekommen aller Schweissversuche ist es von Vorteil, das Tier entweder in warme Umgebung zu bringen oder durch Eingeben reichlicher warmer Getränke das Eintreten der zu erwartenden Wirkung zu unterstützen. Abklemmen der Schenkelgefässe dicht vor der Einspritzung des Giftes ins Blut 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

¹⁾ M. Levy, Ztschr. f. kl. Med. Bd. 21, 1893, Heft 1—2.

ihre schweisserregende Wirkung. In diesem Falle lähmt das Gift die Schweisscentra.

f) Das Gift hebt in grosser Dose die Wirkung aller Schwitzmittel auf und macht die elektrische Reizung des Ischiadicus erfolglos. In diesem Falle lähmt das Gift sowohl die peripheren Enden der Schweissnerven als die Substanz der Schweissdrüsen. Hierher gehört das Atropin, sowie die Agaricinsäure¹⁾. Kleine Dosen dieser zwei Mittel können durch hinreichende Gaben von Pilocarpin überkompensiert werden, grosse aber nicht. An Fröschen und zwar besonders an Temporarien veranlassen Atropin und Agaricinsäure (als Natriumsalz) Schwund der feinhöckerigen Beschaffenheit und der normalen Feuchtigkeit der Haut, indem die Drüsen, welche sonst über die Haut etwas vorragen, zurücksinken und nichts mehr absondern.

Zum Schluss stellt man fest, ob das Gift mit dem Scheweisse ausgeschieden worden ist, und ob der Scheweiss wesentlich anders zusammengesetzt ist als der normale²⁾. Betreffs der Untersuchung des Scheweisses mittels Gefrierpunktserniedrigung sei auf Ardin-Delteil³⁾ verwiesen. Von Giften, welche die Schweissdrüsen anatomisch verändern, sei wenigstens das Silber genannt; bei der Argyrie findet man nämlich die Schweissdrüsen häufig schwarz pigmentiert.

XIX. Wirkung auf die Lymphabsonderung.

Ueber die Physiologie und Pharmakologie der Lymphe sind seit der grundlegenden Arbeit von R. Heidenhain⁴⁾ zahlreiche Arbeiten erschienen, von denen hier wenigstens die von M. Löwit⁵⁾, L. Michelson⁶⁾, Starling⁷⁾, S. Tschirwinsky⁸⁾, H. J. Hamburger⁹⁾, Spiro¹⁰⁾, Leon Asher¹¹⁾, D. J. Timofejewski¹²⁾, L. B. Mendel¹³⁾, Cohnstein¹⁴⁾, E. Gley¹⁵⁾ und Alex. Ellinger¹⁶⁾ angeführt. Nach Asher und seinen Mitarbeitern (Barbéra etc.) sind die Lymphagoga nichts anderes als Cholagoga, wobei sie indirekt auch den Lymphstrom der Leber anregen sollen. Das Irrige dieser Ansicht hat Ellinger nachgewiesen. Ganz anders sind auch die Anschauungen von Heidenhain. Er prüfte zunächst die Abhängigkeit des Lymphstroms vom

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

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

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

⁴⁾ Pflüg. Arch. Bd. 49, 1891, p. 209.

⁵⁾ Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Jena 1892.

⁶⁾ Exp. Studien über Lymphagoga. Diss. Dorpat 1893.

⁷⁾ Journ. of Physiol. Vol. 14, 1893, p. 131; Vol. 16, 1894, p. 159 u. 224; Vol. 17, 1894, p. 31; Vol. 18, 1894, p. 36.

⁸⁾ Arch. exp. P. Bd. 33, 1894, p. 155.

⁹⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1895, p. 364.

¹⁰⁾ Arch. exp. P. Bd. 38, 1897, p. 113.

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

¹²⁾ Ebenda Bd. 38, 1899, p. 618.

¹³⁾ Americ. Journ. of Physiol. Vol. 2, 1899, p. 137.

¹⁴⁾ Virch. Arch. Bd. 85, 1894, p. 514; Pflüg. Arch. Bd. 59, 1895, p. 350 u. 508; Bd. 60, 1895, p. 291; Bd. 62, 1895, p. 58.

¹⁵⁾ Sur le mode d'action des substances anticoagulantes du groupe de la propeptone, action de ces substances sur les sécrétions. Cinquantenaire de la Soc. de Biol., Vol. jubilaire 1899, p. 701.

¹⁶⁾ Hofmeisters Beiträge Bd. 2, 1902, p. 297.

Blutfluss und kam zu der Erkenntnis, dass die landläufige Anschauung, wonach die Lymphe ein vom Blutdruck bedingtes Transsudat der Kapillaren sei, nicht für alle Fälle ausreicht. Die Wirkung gewisser Stoffe auf die Lymphe zwingt zu der Ansicht, dass unter Umständen noch eine andere vom Blutdruck unabhängige Triebkraft bei der Lymphbildung beteiligt sei. Starling hat gegenüber Heidenhain die Filtrationstheorie zu stützen versucht. Ich muss mich begnügen, diese Streitfrage hier angedeutet zu haben. Nach Heidenhain giebt es zwei Sorten echter Lymphagoga:

1. Lymphagoga, welche gesteigerte Lymphbildung veranlassen durch beschleunigte Ueberführung von Flüssigkeit aus dem Blute in die Lymphräume. Nach längerer Abklemmung der 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 Traubenzucker¹⁾, Harnstoff, Kochsalz, d. h. also Substanzen, welche gleichzeitig diuretisch wirken, während die Lymphagoga der ersten Klasse nicht die geringste diuretische Wirkung besitzen. Bei dieser Gruppe von Stoffen will Cohnstein lediglich mit Hilfe der Filtration aus dem Blute und Osmose alles erklären können. Dagegen spricht jedoch, dass der Lymphfluss nach Zucker noch nach dem Tode, also bei Aufhebung des Blutdruckes nach Asher & W. J. Gies noch mehrere Minuten sehr stark sein kann.

3. Gewisse pharmakologische Agentien bilden eine dritte Gruppe. Morphin und Koffein haben nach Tschirwinsky gar keinen Einfluss. Kurare wurde zwar schon 1871 von Lesser und Paschutin (unter C. Ludwig) als lymphagoges Mittel erkannt; Tschirwinsky schiebt jedoch diese Wirkung auf die mit Kurarisierung stets verbundene künstliche Respiration. Chloralhydrat erweitert nach dem genannten Autor die Gefäße und treibt dadurch rein mechanisch die Lymphe aus den perivaskulären Lymphräumen aus. Natrium salicylicum wirkt nur lymphagog, insofern es die Atmung schneller und tiefer macht. Die lymphagoge Wirkung des Physostigminum salicylicum lässt sich durch seine erregende Wirkung auf die Nerven der glatten Muskulatur erklären. 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

¹⁾ Man vergl. F. Weyert, Verteilung des dem Blute zugeführten Zuckers auf einige Körpersäfte. Inaug.-Diss. Dorpat 1890. Arch. An. u. Phys. Jg. 1891, p. 187.

auch das Pilocarpin auf diese Wirkungen und konnte dieselben in der That nachweisen; auch beim Atropin waren Andeutungen davon vorhanden. Nach Asher & W. J. Gies veranlasst Arsen Absonderung einer vermehrten und konzentrierteren Lymphe, aber ohne solche Nebenwirkungen.

Löwit will nur solche Mittel als echte Lymphagoga gelten lassen, welche auch noch bei künstlicher, z. B. durch Abkühlung herbeigeführter, Leukopenie wirken. Dahin gehört kein eigentliches Gift, wohl aber Nuklein, Harnsäure etc. Bestimmungen erstens der Geschwindigkeit des Uebertritts von pharmakologischen Agentien aus dem Blute in die Lymphe und zweitens der Fortbewegung der Lymphe in den Lymphwegen wurden namentlich von S. Tschirwinsky¹⁾ angestellt. Erstere betrug für salicylsaures Natrium 2 Minuten, letztere von einem Lymphgefäß bis zur Mündung des Ductus thoracicus 3 Minuten. Zum Schluss sei noch erwähnt, dass die Lymphe ein diastatisches Ferment enthält und dass man die Umwandlung des Glykogens der Leber und der Muskeln mit dem Zufluss von Lymphe in Zusammenhang gebracht hat²⁾. Fast alle Versuche über Lymphbildung lassen sich an grossen Hunden machen; nur für einzelne sind Pferde erforderlich. Man lässt die Tiere vor der Operation 2 Tage fasten, betäubt sie dann durch Morphin und narkotisiert mittels Chloroformäther. Für einen Teil der Versuche ist auch Kurarisierung zulässig. Weitere Einzelheiten sind bei Heidenhain nachzulesen.

XX. Wirkung auf die Milchabsonderung.

Die Milchdrüsen sind echte, an Lymphgefässen ungemein reiche Drüsen, welche wie die Nieren teils in der Lymphe und im Blute präformierte Stoffe ausscheiden, teils Stoffe, welche in die Milch übergehen sollen, erst aus Muttersubstanzen³⁾ bilden (Kasein, Milchzucker). Echte Sekretionsnerven der Milchdrüsen, sowie auch Hemmungsnerven existieren ohne Zweifel. Man weiss längst, dass psychische unangenehme Eindrücke die Milchabsonderung herabsetzen; für den Schmerz hat dies M. Mironow⁴⁾ an Ziegen unzweifelhaft nachgewiesen. Die Konzentration der Milch nahm dabei erheblich zu. Wurde beiderseits der Nervus spermaticus externus durchschnitten, so sank die Absonderung der Milchdrüsen um 57%; aber auch nach Durchschneidung aller zuführenden Nerven hörte die Milchbildung und -absonderung nicht auf. Ein Centrum der Drüsenhätigkeit muss also in der Milchdrüse selbst liegen. Pilocarpin wirkte weder auf dieses Centrum, noch auf die Milchdrüse selbst. Das mächtigste Anregungsmittel der Milchdrüsenhätigkeit ist Gravidität und Laktation. Ob die auf die Gebärmutter wirkenden Gifte auch die Milchdrüse beeinflussen, ist eine leider noch nicht genügend studierte Frage. Betreffs Prüfung von Giften an der Milchdrüse interessieren uns hier folgende Punkte.

¹⁾ Phys. Cbl. Bd. 9, 1895, p. 49.

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

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

⁴⁾ Arch. des sc. biol. de St. Pétersb. T. 3, 1895, p. 353.

1. Einzelne Gifte verändern die **Menge bzw. die quantitative Zusammensetzung** der Milch. So schreibt man namentlich gewissen Pflanzen mit ätherischen Oelen (z. B. Kümmel) einen milchvermehrenden Einfluss zu. Ohne Frage werden andere Mittel die Milchmenge zu vermindern im stande sein.

2. Einzelne Gifte verändern die **qualitative Zusammensetzung** der Milch und **gehen zum Teil selbst in bedenklichen Mengen mit in dieselbe über**. Hierher gehören Jod, Brom, Arsen, Wismut, Antimon, Quecksilber, Blei, Morphin, Nikotin, Cytisin, Colchicin, Chinin, gewisse ätherische Oele. Dieser Uebergang, welcher ohne sichtbare Schädigung des Muttertieres eintreten kann, hat natürlich erhebliches toxikologisches Interesse (vergl. S. 20).

XXI. Wirkung auf das Blut.

Wer an die Untersuchung des Blutes Vergifteter herangehen will, der thut gut, wenn er zunächst als Vorarbeit einige zusammenfassende Schriften durchstudiert, so z. B. den Grundriss der klinischen Pathologie des Blutes von R. v. Limbeck (zweite Aufl. Jena 1896) und den Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes von Engel (zweite Aufl. Berlin 1901).

Es versteht sich von selbst, dass man am Blut vergifteter Tiere alle Beobachtungen und Versuche wiederholen kann, welche ich als an Blut an sich zu machen schon S. 59—63, S. 92—107, S. 157—163 und S. 176 besprochen habe. Es kommen hier aber noch einige neue Gesichtspunkte hinzu, deretwegen wir die am Blut der vergifteten Tiere möglichen Untersuchungsmethoden der Uebersichtlichkeit wegen zusammenstellen wollen. Die Untersuchung des Blutes kann spektroskopisch, physikalisch, physikalisch-chemisch, mikroskopisch, chemisch, 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 Spektrum¹⁾ nicht mit dargestellt. Wie weit diese sich bei Vergiftungen ändern, ist noch nicht genügend untersucht.

b) Man prüft, ob die **Selbstreduktion** des von Fibrin befreiten und mit phys. Kochsalzlösung oder mit Aqua destillata 100fach verdünnten Blutes, d. h. die Umwandlung des Arterin (Oxyhämoglobin) in Phlebin (reduziertes Hämoglobin) in verkorkten, luftfrei gefüllten Flaschen normal schnell vor sich geht. Es giebt nämlich Gifte, welche diesen Prozess beschleunigen, und solche, die ihn 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. Vierordt²⁾, Glan, G. Hüfner³⁾ und E. Lambling⁴⁾ vor-

¹⁾ Siehe darüber J. J. Soret, Compt. rend. de l'Acad. d. sc. T. 86, 1878, p. 708. — A. d'Arsonval, Arch. de physiol. norm. et pathol. vol. 22, 1890, p. 340. — A. Gamgee, Z. f. Biol. Bd. 34, 1896, p. 505. — R. Kobert, Pflüg. Arch. Bd. 82, 1900, p. 603. Vergl. auch H. Kayser, Handb. der Spektroskopie, Leipzig 1900—1902.

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

³⁾ Quantitative Spektralanalyse und ein neues Spektrophotometer. Leipzig 1877 (mit Tafel); Journ. f. prakt. Chem. N. F. Bd. 16, 1877, p. 290. — Arch. An. u. Phys. Jg. 1900, p. 39.

⁴⁾ Arch. de Phys. norm. et path. [4. série] T. 2, p. 1 u. 384.

genommen wird, sich die **relative Menge des Blutfarbstoffes** vermehrt oder vermindert hat. Falls man das Gesamtblut durch Ausspülen des Gefäßsystems mit einer Zucker-Kochsalzlösung aus dem ganzen Tier sorgfältig auswäscht, kann man auf diese Weise auch eine Bestimmung der absoluten Menge des Blutfarbstoffs ausführen. Wir werden sehen, dass zur Unterstützung dieser Methode noch andere optische herangezogen werden können.

d) Man prüft, ob **fremde Farbstoffe**, die nicht als Zersetzungsprodukte des Blutfarbstoffs aufgefasst werden können, im Blute aufgetreten sind. Hierher gehört die Verbindung des Hämoglobins mit Kohlenoxyd (Spektrum siehe S. 98 u. 105), die mit Blausäure (als Cyanmethämoglobin auf der Spektraltafel S. 94 bezeichnet), hierher Pikrinsäure (resp. deren Salze), Anilinfarbstoffe etc.

e) Man prüft, ob das **Plasma (Serum)** des Blutes farblos bzw. nur leicht gelblich ist, oder ob es aufgelöstes Hämoglobin, Methämoglobin, Hämatin, Gallenfarbstoffe enthält, ob es milchig getrübt ist etc.

2. Andere physikalische Blutuntersuchungsmethoden mit Ausnahme der gasometrischen.

a) Zum Zweck der **Bestimmung der relativen oder auch der absoluten Menge des Blutfarbstoffes** sind zahlreiche Methoden erfunden, welche meist einfacher auszuführen sind als die vorhin besprochene spektrophotometrische. Hierher gehört die 1865 erfundene kolorimetrische Methode von F. Hoppe-Seyler¹⁾, modifiziert von Worm-Müller²⁾, die das Kolorimeter von Duboscq³⁾ benutzende von Jolyet & Laffont⁴⁾, modifiziert von E. Lambling⁵⁾, die das Globulimeter benutzende von Mantegazza, die von Bizzozero⁶⁾, welche das von diesem Autor erfundene Chromocytometer benutzt, die von H. Welcker, verbessert von Heidenhain, Gscheidlen, Preyer, Steinberg und Nawrocki⁷⁾, die von Zangemeister⁸⁾, die von Hayem⁹⁾, die mittels des Hämochromometers von Quincke¹⁰⁾, die mittels des Hämochromometers von L. Malassez¹¹⁾, die mittels des S. 60 abgebildeten Hämatoskops von Hénoque¹²⁾, später von ihm selbst in eine rein spektroskopische umgewandelt¹³⁾, die S. 60 ebenfalls schon genannte mit dem Hämoglobinometer von Gowers¹⁴⁾, neu empfohlen von Sahli, R. Stierlin¹⁵⁾ und Schüle, die mittels des Hämochromoskops von G. E. Rindfleisch, die mittels des Hämatographs von G. Gärtner¹⁶⁾ und

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

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

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

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

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

⁶⁾ Atti d. R. Acad. d. scienze di Torino 1879.

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

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

⁹⁾ Arch. de physiol. norm. et path. 1877, p. 946—970.

¹⁰⁾ B. kl. W. 1878, Nr. 32.

¹¹⁾ Sur les divers méthodes de dosage de l'hémoglobine et sur un nouveau colorimètre. Arch. de phys. norm. et path. 1877, p. 1 und 634. Vergl. Malys Jbt. Bd. 7, 1877, p. 103 und Bd. 10, 1880, p. 155.

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

¹³⁾ L'hématoscopie nouvelle d'analyse du sang, basée sur l'emploi du spectroscope. Compt. rend. de l'Acad. d. sc. T. 103, 1886, p. 817 (Ref. in Malys Jbt. Bd. 16, 1886, p. 116) und T. 106, 1888, p. 146.

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

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

¹⁶⁾ Wiener Monatshefte für Chemie Jg. 1901, p. 745; Verh. d. Hamburger Naturf.-Vers. Bd. 2 (Leipzig 1902), p. 30.

endlich die gewöhnlichste, S. 59 an der Hand einer Abbildung bereits besprochene mittels des Hämometers von E. v. Fleischl¹⁾, welche auf ihre Brauchbarkeit für Versuche an Menschen von E. Tietze²⁾ und von Konr. Tomberg³⁾, sowie speziell für Tierversuche von J. Raum⁴⁾ und von Reinh. Leepin⁵⁾ untersucht und von Emm. Veillon unter Miescher endgültig praktisch und genau umgestaltet wurde. Betreffs aller Einzelheiten muss ich durchaus auf diese Arbeiten verweisen, wo auch alle übrigen Methoden kurz besprochen sind. Endlich gehört hierher auch noch das Verfahren von Blix & Hedin⁶⁾, wonach die beim Centrifugieren des mit Müllerscher Flüssigkeit verdünnten 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 Hämatokrit⁷⁾, in Deutschland und Oesterreich häufig auch den Gärtnerschen⁸⁾. Ueber die spontane Blutsedimentierung als Untersuchungsmethode sei auf E. Biernacki⁹⁾ verwiesen.

b) Zum Zweck der **Bestimmung der Gewichtsmenge der Blutplättchen** und zur Untersuchung derselben unter dem Mikroskope verfährt man nach Sim. Druebin¹⁰⁾.

c) Zum Zweck der **Bestimmung des spezifischen Gewichtes** des Blutes kann man lebenden Menschen und Tieren natürlich nur kleine Mengen von Blut entziehen, namentlich wenn die Bestimmung öfter ausgeführt werden muss. Von hierher gehörigen Methoden nenne ich die von Schmaltz¹¹⁾ mit Hilfe des Kapillarpyknometers, welche von E. Peiper¹²⁾ nachgeprüft und als brauchbar befunden worden ist. Bis dahin hatte man immer in der Weise verfahren, dass man Blutstropfen in Flüssigkeiten von verschiedenem spez. Gewicht brachte und feststellte, in welcher derselben die Tropfen gerade schwebend erhalten werden. Fano benutzte dazu Gummilösungen, Lloyd Jones Mischungen von Wasser und Glycerin. Von L. Devoto¹³⁾ liegen zahlreiche derartige Bestimmungen an Kranken vor. A. Hammerschlag¹⁴⁾ benutzt Gemische aus Chloroform und Benzol, M. Copeman¹⁵⁾ ein solches aus Glycerin, Boroglyzerid, Magnesiumsulfat und Sublimat. Siegl¹⁶⁾ hat z. Th. in Uebereinstimmung mit den vorgenannten Autoren gefunden, dass die Blutdichte in konstanter Abhängigkeit von dem Hämoglobingehalte des Blutes steht und relativ unabhängig ist von der Zahl der zelligen Elemente. Für Vergiftungsfälle ist dies natürlich ausserordentlich wichtig.

d) Um festzustellen, ob im Blute **intravasculäre Gerinnungen** aufgetreten sind, was z. B. bei agglutinierenden Giften (vergl. S. 161) leicht vorkommen kann, genügt es meist nicht, einen selbst sehr grossen Teil des Blutes aus der Ader zu

¹⁾ Wiener med. Jb. 1885, p. 425. — Vergl. ausser den schon S. 60 citierten Schriften auch die Arbeit über die Fehlerquellen dieses Apparates von K. H. Mayer, D. Arch. f. kl. Med. Bd. 57, 1897. — Emm. Veillon, Arch. exp. P. Bd. 39, 1897, p. 385.

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

³⁾ Zur Kritik des Fleischlschen Hämometers. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

⁴⁾ Arch. exp. P. Bd. 28, 1891, p. 61.

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

⁶⁾ Skandinavisches Archiv für Physiologie Jg. 2, 1890, p. 134; Upsala Läkare förenings förhandlingar 24, p. 440; Nordiskt medicinskt Archiv Bd. 22, 1890, Ref. in Malys Jbt. 1889, p. 121 und 1890, p. 113. — R. v. Jaksch; Prager m. W. 1891, Nr. 17.

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

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

⁹⁾ D. m. W. 1897, p. 769.

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

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

¹²⁾ Kl. Cbl. 1891, Nr. 12, p. 217.

¹³⁾ Ztschr. f. Heilkunde Bd. 11, 1890, p. 175.

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

¹⁵⁾ British med. Journal 24. Jan. 1891.

¹⁶⁾ W. kl. W. 1891, Nr. 33.

entnehmen und sofort auf Gerinnsel zu untersuchen. Die Gerinnsel sitzen nämlich stets eingekeilt in kleinen Arterien, aus denen sie selbst beim Auswaschen des Gefäßsystems sich nicht entfernen lassen. Dies ist nach O. Silbermann¹⁾ der Fall bei Vergiftung mit methämoglobinbildenden Giften wie chloresaures Kali, Pyrogallol, ja selbst bei solchen, welche nur die Blutkörperchen lösen und dadurch — entsprechend den Anschauungen von Al. Schmidt — Fibrinferment freimachen, wie Glycerin. Silbermann hat empfohlen, in solchen Fällen stark färbende Anilinfarbstofflösungen, besonders das ganz unschädliche und an den Geweben sehr fest haftende Phloxinrot, dem noch lebenden Tier ins Blut zu bringen, wodurch bei Abwesenheit von Gerinnseln alle Organe gleichmäßig sich färben, während bei Anwesenheit von Gerinnseln in kleinen Arterien eine diskontinuierliche fleckige Färbung der Organe eintritt. Die Gerinnungen erwiesen sich am umfangreichsten im Pulmonalgebiete, am konstantesten im Fundus des Magens, seltener im Darm, ziemlich häufig im rechten Herzen und am wenigsten ausgesprochen in der Leber. Falkenberg²⁾ hat (unter F. Marchand) gegen diese Versuchsart gewisse Bedenken erhoben, welche namentlich für chloresaures Kali Berücksichtigung verdienen.

e) Um festzustellen, ob die **extravasculäre Gerinnbarkeit** des Blutes — auch selbst für den Fall, dass noch keine Gefäßverlegungen vorhanden sind — zugenommen, oder ob sie abgenommen hat, lässt man natives Blut in Portionen von annähernd je 10 ccm direkt aus der Arterie in eine Anzahl von gleichgestalteten Reagiergläsern fließen (vergl. S. 158) und beobachtet die Zeitdauer bis zum völligen Erstarren des Glasinhaltes. Man weiss, dass im warmen Zimmer das Blut normaler Tiere unter solchen Umständen nach etwa 10 Minuten geronnen ist. Weicht die Gerinnungszeit des vergifteten Blutes erheblich davon ab und zwar bei mehreren Versuchen, so ist man zu dem Schlusse berechtigt, dass die Gerinnungstendenz des Blutes gesteigert resp. vermindert ist. Zu den gerinnungshemmenden Substanzen gehört vor allem das von Haycraft entdeckte und von Jacoby rein dargestellte Hirudin der Blutegelköpfe. Betreffs einiger die Fibringerinnung betreffenden Einzelheiten sei auf eine frühere Zusammenstellung von mir³⁾ sowie auf C. A. Pekelharing⁴⁾, R. v. Wistinghausen⁵⁾, R. v. zur Mühlen⁶⁾, Freund⁷⁾ und E. v. Vietinghoff-Scheel⁸⁾ verwiesen. Quantitative Fibrinbestimmungen sind nach A. Kossler & Th. Pfeiffer⁹⁾ zu machen. Betreffs der Erhöhung der Fibrinmenge durch Leukocytose finden sich Angaben bei Alb. Matthews¹⁰⁾.

f) Betreffs Messung der **Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen**, die durch viele Gifte erniedrigt wird, sei auf S. 161 und auf Edm. Buffa¹¹⁾ verwiesen.

3. Mikroskopische Blutuntersuchung. Dieselbe hat an der Hand der von R. Thoma¹²⁾ ausgearbeiteten, S. 62 bereits besprochenen Methode festzustellen

a) ob die **Menge der roten und der weissen Blutkörperchen** pro Kubikmillimeter Blut sich verändert hat, wobei vier Möglichkeiten vorkommen können: aa) Die Menge beider ist dieselbe geblieben wie vor dem Versuche. bb) Die Zahl beider Arten von Blutkörperchen hat zu- oder abgenommen. cc) Die Zahl der weissen¹³⁾ hat sich in anderem Verhältnis geändert als die der roten.

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

²⁾ Virch. Arch. Bd. 123, 1891, p. 567.

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

⁴⁾ Untersuchungen über das Fibrinferment. Amsterdam 1892.

⁵⁾ Ueber einige die Faserstoffgerinnung befördernde Substanzen. Diss. Dorpat 1894.

⁶⁾ Ueber die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes. Diss. Dorpat 1894.

⁷⁾ Klin. Cbl. 1894, p. 373 (zitronensaures Natron hindert die Gerinnung).

⁸⁾ Arch. int. Pharm. 8, 1901, p. 225 u. 10, 1902, p. 145.

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

¹⁰⁾ Journ. of the Boston Soc. of Med. Science, June 1899.

¹¹⁾ Arch. int. Pharm. 8, 1901, p. 199.

¹²⁾ Virch. Arch. Bd. 84, 1881, p. 131. Vergl. W. Reinecke; Fortschritte der Medicin 1889, p. 408. — E. Reinert, Die Zählung der Blutkörperchen etc. Preisschrift. Tübingen 1902.

¹³⁾ Vergl. darüber G. Schulz, D. Arch. f. Kl. M. Bd. 51, Heft 2. — Holtzmann, Arch. d. sc. biol. de St. Petersburg 2, 1893, p. 633.

(Ueber die verschiedenen Arten der weissen siehe S. 61.) Alle diese drei Möglichkeiten kommen bei Vergiftungen vor. Derartige Zählversuche liegen z. B. vor von E. Hirt, Hugo Meyer¹⁾, R. Kobert²⁾, S. D. Markuson³⁾, J. Pohl⁴⁾ (unter Hofmeister) und von Wl. Ramm⁵⁾. Früher achtete man nur auf Zu- oder Abnahme der weissen Blutkörperchen, beachtete aber nicht, welche Formen derselben bei der Zunahme auftreten. Jetzt muss man auch dies angeben. Siehe derartige Angaben z. B. bei meinem Schüler H. G. Haupt⁶⁾. — Zum Zwecke der Zählung der roten Blutkörperchen nach der Thomaschen Methode empfiehlt Gürber ein Gemisch aus 1 Teil gesättigter Kaliumbichromatlösung und 6 Teile phys. Kochsalzlösung zur Verdünnung. Eine von Danilewski angegebene Modifikation der Thomaschen Zählmethode besteht darin, dass man die zu zählenden Blutkörperchen photographiert. Man bedenke jedoch, dass die aus beiden Arten der Zählungen sich ergebende Vermehrung oder Verminderung uns keineswegs ohne weiteres berechtigt, auf wirkliche absolute Vermehrung oder Verminderung zu schliessen, sondern dass lediglich Verbreiterung oder Verschmälerung des Strombettes schon genügt, um erhebliche Differenzen der Zählresultate zu bedingen. In dieser Beziehung sind lehrreich die Versuche von Nik. Heyl⁷⁾, Al. Andreesen⁸⁾, sowie von Ant. Lieven⁹⁾ und M. Michelsohn¹⁰⁾. Die von Andreesen konstatierte Thatsache, dass alle Substanzen, welche anhaltende 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. Omeliansky¹¹⁾ vor. Dass Atropin und Pilokarpin auf Leukocyten antidotarisch wirken, zeigte Morel¹²⁾. Für den Begriff des Verschwindens der Leukocyten hat Löwit die Worte Leukolyse und Leukopenie eingeführt. Bei ersterer verschwinden sie durch Auflösung, bei letzterer ohne Auflösung. Ueber die lymphagoge Leukopenie sei auf S. 272 verwiesen. Dass unter der Einwirkung von Mitteln, welche die Drüsensekretion erheblich 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 & Hashovec¹³⁾ bewiesen. Sie konnten bei Hunden durch Strychnin die Zahl der roten Blutkörperchen auf 11 Millionen im Kubikmillimeter (von 5 Millionen) hinauftreiben.

b) Es ist festzustellen, ob die Form der roten und der weissen Blut-

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

²⁾ Beiträge zur Terpentinölvirkung. Inaug.-Diss. Halle 1877.

³⁾ Das Pfefferminzöl. Inaug.-Diss. Halle 1877.

⁴⁾ Arch. exp. P. Bd. 25, 1889, p. 51.

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

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

⁷⁾ Zählresultate, betreffend die farblosen und die roten Blutkörperchen. Diss. Dorpat 1882.

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

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

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

¹¹⁾ Arch. d. sc. biol. de St. Petersb. T. 3, 1894, p. 131. Vergl. auch B. Séma-kine; ebenda T. 4, 1895, p. 115.

¹²⁾ W. m. Presse 1902, Nr. 27, p. 1289.

¹³⁾ Klin. Zeit- und Streitfragen Bd. 9, 1895, Heft 3, p. 96.

körperchen sich geändert hat, oder ob etwa gar andere morphotische Elemente im Blute aufgetreten sind. Derartige Versuche liegen für Kaltblüter und Warmblüter z. B. von P. Ehrlich, Dogiel und von R. Heinz¹⁾ vor. So wirken z. B. Ammoniaksalze, Diamin, Hydroxylamin, die Amine und Amidine der Fettreihe auf die Form und auf die Färbbarkeit der roten Blutkörperchen verändernd ein. — Hierher gehört auch die Entscheidung darüber, ob die Leukocyten die Fähigkeit verloren haben, sich auf dem geheizten Objektisch (vergl. S. 157) zu bewegen und eventuell auszuwandern. R. Thoma sowie Buchner²⁾ fassen die Emigration in vielen Fällen rein chemisch auf: die Leukocyten werden durch gewisse Stoffe angezogen. Ohne Zweifel ist an dieser Anschauung viel Richtiges.

4. Chemische Blutuntersuchung. Dieselbe hat festzustellen

a) ob die **Blutgase** des über Quecksilber aufgefangenen Blutes in qualitativer und quantitativer Hinsicht normal sind. In quantitativer Hinsicht kann es sich um Vermehrung oder Verminderung der Kohlensäure sowie um Abnahme oder Zunahme des Sauerstoffes handeln. Abnahme des Kohlensäuregehaltes des Arterien- und Venenblutes wurde von Hans Meyer³⁾ und seinen Schülern für die Vergiftung mit Phosphor, Eisen, Jod, jodsaures Natron, Quecksilber, salicylsaures Natron, salpetrigsaures Natron, Toluylendiamin und oxalsaures Natron sowie von mir⁴⁾ für die letzten Stadien der Manganvergiftung nachgewiesen. Mit dieser Abnahme der Kohlensäure geht meist Zunahme der Milchsäure im Blute Hand in Hand. Bei einigen dieser Vergiftungen war auch der Sauerstoffgehalt des Arterienblutes erheblich herabgesetzt. Die Bestimmung des Sauerstoffes geschieht am besten nicht nur gasometrisch, sondern auch durch Titration. Man beachte betreffs vieler Einzelheiten die Angaben von R. v. Limbeck⁵⁾ und die von A. Freudberg⁶⁾. In qualitativer Hinsicht hat man auf Uebergang gasförmiger Gifte in das Blut zu achten. Wir wissen, dass z. B. alle flüchtigen Anästhetica ins Blut übergehen. Vom Chloroform wissen wir, dass es namentlich in den Blutkörperchen enthalten ist. Auch das Kohlenoxyd findet sich meist nur in letzteren.

b) Man hat festzustellen, ob die **Alkaleszenz des Blutes** der des normalen Blutes gleich ist. Die ersten derartigen Versuche, welche allerdings nur physiologischen Zwecken dienten, stammen von Landois. Durch Hans Meyer ist dann dargethan worden, dass selbst an sich neutrale Gifte das Blut in seiner Alkaleszenz herabsetzen können, indem sie, wie schon erwähnt wurde, zum Auftreten von Milchsäure in demselben Anlass geben. Dass fieberhafte Prozesse sowie gewisse Formen des Diabetes mellitus die Blutalkaleszenz herabsetzen, haben Geppert⁷⁾, Minkowski⁸⁾ und v. Jaksch⁹⁾ gezeigt. Zum Zweck pharmakologischer Untersuchungen halte man sich an die Angaben von Fr. Kraus¹⁰⁾. Er zeigt unter anderem, dass die blutkörperchenlösenden Gifte, wie Arsenwasserstoff, Pyrogallol, Aether, Glycerin, cholalsaures Natron, die Blutalkaleszenz herabsetzen, da aus dem Lecithin der gelösten Blutkörperchen Glycerinphosphorsäure sich bildet. Weitere wichtige Arbeiten über die Alkaleszenz des Blutes stammen von A. Löwy¹¹⁾, Zuntz & C. Lehmann¹²⁾, Löwy & Richter¹³⁾, R. v. Limbeck¹⁴⁾, N. Berend¹⁵⁾, J. Hladik¹⁶⁾, Barmin¹⁷⁾, A. Lumière, L. Lumière & Barbier¹⁸⁾, Branden-

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 122, 1890, p. 112.

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

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

⁴⁾ Ebenda Bd. 16, 1883, p. 388.

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

⁶⁾ Virch. Arch. Bd. 125, 1891, p. 566.

⁷⁾ Zschr. f. klin. Med. Bd. 2, p. 355.

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

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

⁹⁾ Zschr. f. klin. Med. Bd. 13, Heft 3.

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

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

¹²⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1893, p. 556.

¹³⁾ D. m. W. 1895, Nr. 33.

¹⁴⁾ W. m. Blätter 1895, Nr. 19, p. 295.

¹⁵⁾ Zschr. f. Heilkunde Bd. 17, 1896.

¹⁶⁾ Zschr. f. kl. M. Bd. 39, 1900, p. 194.

¹⁷⁾ Ebenda Bd. 39, 1900, p. 365.

¹⁸⁾ Compt. rend. T. 133, 1901, p. 692.

burg¹⁾ und anderen. Die von diesen Autoren angewandten Methoden differieren unter einander wesentlich und demgemäss auch die Ergebnisse. Dies erklärt sich daher, dass je nachdem man die Blutkörperchen intakt lässt oder auflöst oder gar verascht, die Alkaleszenz eine ganz andere wird. Auch im intakten Blute muss man mindestens zwei hier in Betracht kommende Arten von Alkali unterscheiden, nämlich an CO₂ gebundenes und an Eiweiss gebundenes. Bei der Diffusion geht die erste Art ins Dialysat; Aussalzen mit Ammonsulfat bringt fast nur die zweite zum Ausfallen. Unter **Alkalispannung des Blutes** versteht man nach Brandenburg den Prozentgehalt einer alkalischen physiologischen Kochsalzlösung, mit welcher in dialytischer Berührung ein Blut weder reicher noch ärmer an Alkali wird. Diese Alkalispannung hängt natürlich nur von dem diffusibeln Alkali des Blutes, d. h. von dem an CO₂ gebundenen, und nicht von dem an Eiweiss gebundenen ab. Brandenburg fand von der Gesamtalkaleszenz des Blutes vier Fünftel an Eiweiss gebunden und ein Fünftel an CO₂. Demgemäss betrug auch die Alkalispannung nur den fünften Teil dessen, was man nach der Gesamtalkaleszenz des Blutes hätte erwarten sollen. Wie weit diese Faktoren unter der Einwirkung von Giften sich verschieben, ist noch ungenügend untersucht. Dass bakterielle Infektionen die Alkaleszenz des Blutes zeitweise herabsetzen, zeigte G. v. Rigler²⁾. Das Gleiche gilt vom Fieber. Ueber die Alkaleszenz des Blutes sei auf Friedenthal³⁾ verwiesen. Ueber die normalen Verhältnisse der Blutalkaleszenz verschiedener Tierarten finden sich Angaben bei R. Drouin⁴⁾. Beim Menschen ist im Kindesalter die Blutalkaleszenz nach Berend⁵⁾ wenigstens gleich nach der Geburt sehr hoch; Drouin fand umgekehrt die Alkaleszenz des Kinderblutes geringer als die der Erwachsenen.

c) Man prüft die **quantitativen Verhältnisse von Plasma, Fibrin, Blutkörperchen, Hämoglobin, Trockenrückstand und Aschenbestandteilen des Blutes zu einander**. Man kann zum Teil dabei nach Fr. Mobitz⁶⁾ verfahren. Ebenso ist festzustellen, ob das Gift im Blute enthalten ist.

5. Physiologische Blutuntersuchung. Die einfachste Form einer derartigen Prüfung ist der 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. Gscheidlen⁷⁾ hat seiner Zeit festgestellt, wie viel Prozent des Gesamtblutes sich bei Kaninchen normalerweise z. B. in den Bauchorganen finden, und hat damit die

¹⁾ D. m. W. 1902, Nr. 5, p. 78.

²⁾ Bakt. Cbl. Bd. 30, Nr. 25.

³⁾ Zschr. f. allgem. Physiol. Bd. 1, 1901.

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

⁵⁾ W. kl. Rundschau 1896, Nr. 7, p. 117.

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

⁷⁾ Unters. aus dem physiol. Laborat zu Würzburg Bd. 2, 1869, p. 158.

bei Vergiftungen sich in diesen Organen findende Blutmenge verglichen. Kohlensäurevergiftung z. B. trieb diese Menge in die Höhe, während 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 & Aronsohn¹⁾, dass es eine Art der Temperatursteigerung auch bei nicht septischen Tieren giebt, welche nicht durch verringerte Wärmeabgabe, sondern durch vermehrte Wärmeproduktion zu stande kommt. Solche Temperatursteigerung lässt sich nach den genannten drei Autoren durch Verletzung des genannten Centrums herbeiführen. Später (1889) hat aber Ott noch 5 andere Centra gefunden, deren Verletzung zu Temperatursteigerung führt, und Mosso wieder noch andere (am Hund). Genug, es giebt vom Gehirn ausgehende nervöse Einflüsse, welche bedeutende Temperatursteigerung machen, und zwar kann man durch ziemlich grobe chirurgische Eingriffe solche Steigerung hervorrufen. Alle Einzelheiten der Versuchstechnik und der auf diesem Gebiete erlangten bisherigen Ergebnisse auch in Bezug auf Anwendung pharmakologischer Agentien an solchen operierten Tieren sehe man ein bei U. Mosso²⁾, R. Gottlieb³⁾ und P. Richter⁴⁾, deren Ergebnisse sich aber zum Teil widersprechen. Das Wesen des Fiebers besteht nach Ed. Aronsohn⁵⁾ „in einer krankhaft gesteigerten Reizung der Wärmecentra, wodurch der motorisch-trophische Apparat der Körpermuskeln und der Gefässmuskeln zu erhöhter Wärmeproduktion gesteigertem Stoffverbrauch und Veränderung in der Wärmeabgabe angeregt wird“. Diese Reizung der Centra kann aber ausser durch das Fieber auch mechanisch bezw. traumatisch, elektrisch und pharmakologisch bezw. chemisch vor sich gehen. Die fiebermachenden Mikroben produzieren Toxine, welche die Centra auf rein pharmakologische Art reizen, d. h. gerade so wie Strychnin die Rückenmarkscentra. Unverrückt (siehe unten) bezeichnet daher das Fieber im Sinne der Experimentatoren geradezu als einen „Krampf des Wärmeregulationszentrums“. Eine andere Ansicht haben Vulpian, Bernheim & Delavoux⁶⁾, wonach die ganze graue Substanz der Medulla oblongata und spinalis auf die Thermogenese wirkt und zwar teils durch die Nerven, welche der Gewebsernährung vorstehen, und teils durch Vasodilatoren. Fieber ist diesen Autoren nichts anderes als „Steigerung der thermogenetischen Aktion der grauen Substanz“, welche natürlich auch durch traumatische künstliche Einflüsse hervorgerufen werden kann.

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

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

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

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

⁵⁾ Das Wesen des Fiebers. D. m. W. 1902, Nr. 5, p. 76.

⁶⁾ Gazz. degli Ospit. 1891, Nr. 4.

Die ersten Versuche an Tieren, welche durch Verletzungen des Centralnervensystems in künstliches Fieber versetzt waren, stammen von Girard¹⁾, weitere von Mosso und Gottlieb. Man hat zu untersuchen, ob die an sich die Temperatur steigernden Mittel, wie β -Naphthylamin und Kokain, dies auch noch thun, wenn die Fiebercentra vorher durch Exstirpation ausgeschaltet sind. Weiter hat man zu untersuchen, ob die an sich die Temperatur septisch fiebernder Tiere erniedrigenden Substanzen dies auch noch an Tieren mit mechanisch-traumatisch durch den sogen. Fieberstich gereizten Centren thun. Im Kalorimeter ist dann an gesunden und an fiebernden Tieren festzustellen, ob die Erniedrigung durch Vermehrung der Wärmeabgabe oder Verminderung der Wärmebildung stattfindet. So wies z. B. Gottlieb nach, dass Antipyrin die Temperatur durch Lähmung der Fiebercentra herabsetzt. Chinin wirkt nach C. Binz²⁾ dadurch, dass es nicht nur auf die 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. Riegel³⁾ zeigte, dass Kurare alle Fieberarten bei intravenöser Injektion aufhebt. Dies erklärt sich durch die Muskellähmung und widerspricht der Ansicht von Ito⁴⁾, welcher die Wärmebildung in das Pankreas und in die Dünndarmdrüsen verlegt.

Einen Apparat, welcher selbständig die Temperatur eines vergifteten oder nichtvergifteten, operierten oder intakten Kaninchens graphisch stundenlang aufzuschreiben im stande ist, hat Verdin in Paris verfertigt. Nach Aussage von Prof. Bogoslawski in Moskau, bei dem ich den Apparat sah, funktioniert derselbe befriedigend. Es ist wünschenswert, denselben allseitig zu prüfen.

XXIII. Wirkung auf die Pupillen.

Wir haben schon S. 213 diejenigen Pupillenversuche kennen gelernt, welche sich am ungefesselten Tiere anstellen lassen. Wir haben hier jedoch einiges, was dort gar nicht oder nur kurz angedeutet wurde, ausführlicher zu besprechen, da es am gefesselten Tier vorgenommen werden muss. Es sei mir ferner erlaubt, noch nachträglich auf die die Weltliteratur umfassende Zusammenstellung von W. Uhthoff⁵⁾ über die Augenveränderungen bei Vergiftungen hinzuweisen.

1. Mässige Kurarisierung lässt die Pupillen der Säugetiere unbeeinflusst, ja sie hebt nicht einmal die Reflexe auf dieselben auf. Bei Vögeln unterliegen jedoch die Pupillen der Willkürbewegung und werden daher durch Kurare wie alle willkürlichen Muskeln gelähmt. Dadurch kommt es wie bei Vögeln zu einer mässigen Mydriasis paralytica peripherica. Alle den Musculus sphincter pupillae an sich, d. h. ohne Nervenbeteiligung angreifenden Gifte, müssen jetzt natürlich noch wirken.

2. Durchschneidung des 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-

¹⁾ De l'action de l'antipyrine sur l'un des centres thermiques encéphaliques. Revue de la Suisse romande 1887, nov.; Arch. de physiol. 1886, p. 281 und 1888, p. 312.

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

³⁾ Med. Cbl. 1871, Nr. 26.

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

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

weitem, während die der durchschnittlichen Seite in Mittelstellung 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 & Anderson¹⁾ hat das Nikotin schon bei kleinen Dosen vom Blute aus eine lähmende Wirkung auf das Ganglion ciliare und das Ganglion cervicale superius des Sympathicus. Betupft man letzteres auf einer Seite direkt mit einer Nikotinsalzlösung, so wirkt dies wie Sympathicus-durchschneidung, d. h. die vom Erweiterungscentrum kommenden Reize werden nicht mehr weiter befördert. Hat man auf der einen Seite das obere Halsganglion einer Katze völlig exstirpiert, so gehen nach O. Langendorff²⁾ die auf dieser Seite anfangs vorhandenen Erscheinungen einer sympathischen Lähmung, d. h. einer Pupillenverengung, allmählich vorüber und an ihre Stelle treten Zeichen einer mässigen Sympathicusreizung (paradoxe Pupillenerweiterung), die beim Narkotisieren (z. B. durch Chloralhydrat, Chloroform, Aether, Bromäthyl) noch wesentlich zunimmt.

3. **Exstirpation eines Auges** am lebenden Tier hebt alle centralen Einflüsse auf die Pupille auf, während die peripheren noch eine Zeit lang ausgeübt werden können, wie z. B. Verengung durch Physostigmin. Natürlich darf man nicht ausser acht lassen, dass der intraokuläre Druck nach der 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. Schrader³⁾. Betreffs der Lage der Verengungs- und Erweiterungscentren der Pupille verweise ich auf Tropolanski⁴⁾, St. Bernheimer⁵⁾, J. Prus⁶⁾ und auf v. Bechterew⁷⁾. Nach Prus macht elektrische Reizung der vorderen Vierhügel Pupillenverengung, Reizung der hinteren aber Pupillenerweiterung; ferner liegt im Sehhügel ein Dilatorcentrum. Aus den an Affen (*Macacus*) angestellten Versuchen v. Bechterews ergibt sich das Vorhandensein je zweier in der Rinde der hinteren Hemisphären gelegenen Centren, deren Reizung deutliche Verengung, und je zweier weiteren Centren, deren Erregung eine Erweiterung der Pupillen zur Folge hat. Das erste dieser vier Centren liegt unmittelbar vor dem unteren Teile der Affenspalte; die Reizung desselben löst ausser Verengung der Pupille noch Bewegung der Bulbi nach unten und innen aus, und zwar wird das gleichseitige Auge etwas stärker beeinflusst als das entgegengesetzte. Das zweite, etwas mehr nach der Medianspalte zu gelegene Centrum hat bei Reizung ausser starker Pupillenerweiterung noch Ab-

¹⁾ Journ. of Phys. Vol. 13, 1892, p. 560.

²⁾ Ueber die Beziehungen des oberen sympathischen Halsganglions zum Auge und zu den Blutgefässen des Kopfes. Kl. Monbl. f. Augenhk. Jg. 38, 1900. — Derselbe, Zur Deutung der paradoxen Pupillenerweiterung. Ebenda. — Vergl. auch G. Mulert, Ueber elektrische Reizung des Hals-sympathicus. 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.

³⁾ Arch. exp. P. Bd. 29, 1891, p. 55.

⁴⁾ Graefes Arch. Bd. 46, 1897, p. 452.

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

⁶⁾ W. kl. W. Jg. 1899, Nr. 45 u. 52.

⁷⁾ Arch. An. u. Phys. Jg. 1900, H. 1—2; Neurol. Cbl. Jg. 1900, Nr. 9, p. 386.

weichung der Augäpfel nach der entgegengesetzten Seite und nach unten zur Folge. Aehnliche Bewegungen der Bulbi können auch durch Reizung anderer Teile des Hinterhauptlappens und der parietalen Rinde hervorgerufen werden; indessen ist eine Wirkung auf die Pupillen in diesen Fällen kaum nachweisbar. Das dritte und vierte Centrum liegen in der Parietalrinde unmittelbar vor dem oberen Ende der Fissura Sylvii. Auch bei diesen beiden Centren löst das eine derselben, nämlich das mehr nach aussen gelegene, bei Reizung Erweiterung, das mehr nach innen gelegene 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 Haab¹⁾ und von Piltz²⁾ gemachte Entdeckung, dass die verschiedene Weite der Pupillen nicht nur durch verschieden starke Beleuchtung, durch Akkommodation, sowie auch durch energischen Lidschluss beeinflusst wird, sondern dass die Schwankung der Pupillenweite auch von rein psychischen Vorgängen in der Weise abhängig ist, dass die Vorstellung eines hellen oder dunklen, eines nahen oder entfernten Gegenstandes eine 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

¹⁾ Der Hirnrindenreflex der Pupille. Zürich 1891.

²⁾ Weitere Mitteilungen über Vorstellungsreflexe der Pupillen bei Blinden. Neurol. Cbl. 1899, Nr. 11 u. Nr. 16.

wenig verwendet. Reizung des Ciliarganglions und der Nervi ciliares breves macht Myose.

6. **Versuche über die Resorptionsverhältnisse des Auges** unter der Einwirkung von Giften macht man nach dem Vorgange von Bellarminoff¹⁾, indem man Fluoreszeinlösungen in den Konjunktivalsack träufelt und dann den Konzentrationsgrad dieses Farbstoffes im Kammerwasser spektrophotometrisch oder kolorimetrisch bestimmt. Kokain begünstigte die Resorption der Fluoreszeinlösungen, Nikotin setzte sie herab.

7. **Versuche über die Thränensekretion** sind deshalb zur Zeit schwer zu deuten, weil beim Menschen der Nervus facialis die Thränenabsonderung besorgt, nach Gg. Köster²⁾ bei Hund, Katze und Affe (Rhesus) aber nicht.

¹⁾ Med. Cbl. 1892, Nr. 45—46.

²⁾ Neurol. Cbl. 1900, Nr. 22.

