

Fig. 4. Ansicht von unten und ein wenig von rechts her bei durchscheinendem Licht. Nur die Umgebung des Foramen occipitale magnum, die Processus condyloidei oss. occipitis und die Foramina condyloidea posteriora sind gezeichnet. Man sieht durch das Foramen magnum die untere oder innere Fläche des Schädeldaches, sowie eine kleine durchscheinende Stelle im rechten Os parietale, zu welcher hin von links her ein heller Sulcus meningeus verläuft. Rechterhand die Sutura sagittalis mit dunklen Zacken.

### XIII.

## Ueber die acuteste Form der Carbolsäurevergiftung, sowie über die reflectorische Natur einiger Giftwirkungen.

Eine toxikologisch-physiologische Studie.

Von Dr. G. J. C. Müller in Posen.

Unter Carbolismus acutissimus verstehe ich die alarmirenden Vergiftungssymptome, welche nach Application der Carbolsäure sofort oder in einigen Minuten, höchstens in 5 Minuten, entstehen, und die, wenn nicht der Tod bald die Scene schliesst, in kurzer Zeit, d. h. in der Regel nach 1—2 Stunden wieder vorübergehen.

Den Superlativ musste ich zur Bezeichnung der genannten Form deshalb wählen, weil die Chirurgen die bei der Lister'schen Wundbehandlung vorkommenden Carbolsäurevergiftungen in acute und chronische unterscheiden, während doch deren acute Form, abgesehen von anderen wesentlichen Differenzen, in Betreff des Grades der Acuität hinter derjenigen, die ich hier behandeln will, erheblich zurückbleibt.

Constante Symptome des Carbolismus acutissimus sind: Schwindel, rauschähnlicher Zustand, Ohnmachtgefühl, dann Bewusstlosigkeit, kleiner schwacher Puls, häufig Cyanose, meist verengerte Pupillen.

Am reinsten ist das Vergiftungsbild nach Application auf die äussere Haut.

Die bekannt gewordenen hierher gehörigen Fälle sind folgende:

### 1. Wicke's Fall im Hospital zu Göttingen.

Einem Manne wurde reine flüssige Carbolsäure auf  $\frac{3}{4}$  der kahl geschorenen Kopfhaut aufgespritzt. Patient klagte sofort über Kopfschmerz und Schwindel, war nach einigen Minuten bewusstlos und cyanotisch. Der Tod erfolgte bald darauf.

### 2. 3 Fälle von Machin.

Drei Frauenzimmern wurde wegen Krätze unreine Carbolsäure, im Ganzen 6 Unzen, mit einem Schwamme über den ganzen Körper eingerieben. Alle 3 klagten sofort über brennende Schmerzen auf der Haut, dann über Kopfschmerz und Schwindel und wurden alsbald bewusstlos.

Diese 4 Fälle habe ich aus Husemann's Abhandlung in der Deutschen Klinik 1870 No. 42 ff. entnommen.

### 3. Hoppe-Seyler's 2 Fälle in Pflüger's Archiv V. 1872 S. 98, 357 u. 470.

Zwei Schreinergelesen hatten Carbolsäure in sehr starker Lösung als Einreibung gegen Krätze verwendet. Noch während der Einreibung rief der Eine, ich habe einen Rausch, wurde sofort besinnungslos und starb nach kurzer Zeit. Der andere, der ebenfalls bewusstlos wurde, aber wieder zu sich kam, erzählte, er habe während der Einreibung eine Spannung im Kopfe und dann Schwindel bekommen und sei darauf besinnungslos geworden.

### 4. Fall von Hannhorst in der Irrenanstalt zu Ukermünde, publicirt in der Berl. klin. Wochenschrift 1879 No. 40.

Einer Wärterin mit beginnender Phlegmone am rechten Vorderarm legte Hannhorst Watteplatten, die mit 15 pCt. Carbolsäurelösung getränkt waren, auf den kranken Vorderarm auf. Unmittelbar nach diesem Verbands hatte die Wärterin lebhaften Schmerz im Arm und wurde alsbald ohnmächtig. Hannhorst fand die Kranke ohne Bewusstsein, das Gesicht stark geröthet, Pupillen verengt, langsamer Puls und mühsame Athmung. Nach ungefähr einer Stunde kam sie wieder zu sich.

### 5. Fall von Zillner, publicirt in der Wiener med. Wochenschr. 1879. No. 47.

Ein Kind von 14 Monaten warf die Kanne des Desinfectionsdieners um und wurde mit der darin befindlichen Carbolsäure begossen, worauf bald Bewusstlosigkeit und Tod eintrat. Die Haut war roth und geätzt, es war also entweder reine flüssige Säure oder eine sehr concentrirte Lösung.

### 6. Fall aus der medicinischen Centralzeitung 1880, citirt in der Deutschen medic. Zeitung von Julius Grosser 1880 vom 1. April.

Eine Hebamme legte einem Kinde eine mit roher Carbolsäure (88 pCt.) betropfte Comresse auf eine kleine eiternde Stelle. Sofort verfiel das Kind in einen tödtlichen Schlaf und starb nach einigen Stunden.

Es wird vielleicht noch mehr dergleichen Fälle geben, allein ich habe nur diese sammeln können.

In allen den citirten 9 Fällen handelte es sich um reine Carbolsäure oder um sehr concentrirte Lösungen. Ich weise darauf hin, dass solche Concentration die Resorption eher hindern und verzögern als befördern muss. Ich hebe ferner hervor, dass in

diesen Fällen von eigentlichen Collapserscheinungen nicht die Rede ist.

Ich stelle dagegen einige Beispiele von schneller Vergiftung durch Application der Carbolsäure per rectum:

1. Fall von Pratorius, publicirt in der Berliner klin. Wochenschrift 1879 No. 15.

Einer Frau wurde wegen Diarrhoe eine Irrigation von 1procentiger Carbolsäurelösung per rectum gemacht. Man wollte  $\frac{1}{2}$  Liter mit  $\frac{1}{2}$  warmem Wasser gemischt eingiessen. Kaum war der dritte Theil dieser kaum  $\frac{1}{2}$ procentigen Lösung im Darm, als die Kranke über Ohrensausen, Schwindel und Schwäche klagte und halbohnmächtig dalag. Die Irrigation wurde sofort unterbrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet. Es dauerte aber circa 2 Stunden, bis die Erscheinungen schwanden.

Es handelte sich also hier weder um concentrirte Lösung noch um eine irgend erhebliche Gesamtdosis, die ja nur 0,08 betrug.

2. Fall von Kottmeyer, publicirt ibidem No. 33.

Einem 3jährigen Knaben wurde gegen Oxyuris ein Klystier von  $\frac{1}{2}$ procentiger Carbolsäurelösung gegeben. Nachdem etwa die Hälfte einer mittelgrossen Ballonspritze in den Mastdarm entleert war, wurde sofort das Kind blass, vollständig schlaff und bewusstlos. Ausspülung des Rectum mit warmem Wasser. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde war das Kind noch vollständig collabirt, kühl, mit fadenförmigem Pulse und nur geringem Zeichen wiederkehrenden Bewusstseins; 20 Minuten später, also 50 Minuten nach Application des Giftes, waren die Erscheinungen verschwunden.

Die Gesamtdosis war hier kaum grösser als im ersten Falle. Es ergiebt sich also, dass das Rectum resp. der untere Theil des Dickdarms die grösste locale Empfindlichkeit gegen das Gift zeigte, weit grössere als, wie bald dargethan werden wird, bei Einführung in den Magen. Wenn es sich lediglich um resorptive Wirkungen handelte, so könnte die Applicationsart so grosse Differenzen nicht begründen.

Es sind indess noch 3 andere Fälle von Phenolvergiftung per rectum in der Literatur zu finden; 2 davon erwähnt Oberst in der Berliner klinischen Wochenschrift 1878 No. 12 S. 158, der 3. rührt von Lemaire her und wird citirt bei Husemann l. c. S. 353. Aber in diesen 3 Fällen war die Dosis eine grössere.

Ich hebe aber hervor, dass bei Application per rectum schon deutliche Collapserscheinungen auftreten, doch immer verbunden mit Bewusstlosigkeit, die im Falle Kottmeyer am reinsten ausgeprägt war.

Die Erscheinungen nach Einführung des Giftes in den Magen

sind immer die des Collapses mit Bewusstlosigkeit, mindestens mit erheblicher Störung des Sensorium.

Binz giebt die zulässige Dosis zu 0,05—0,25 an, schreibt aber vor, dass man das Mittel nicht nüchtern nehmen darf und empfiehlt die Pillenform.

Nothnagel sagt, dass man bei kräftigen Individuen bis zu 0,9 pro dosi steigen kann, dass aber bei schwachen Personen und bei Frauen schon 0,6 bedenkliche Symptome erzeugen können.

Die Vergiftung durch Carbolsäure mittelst Einführung in den Magen ist häufiger als alle anderen Arten zusammengenommen, gehört immer zur acutesten Form, da sie in wenigen Minuten hervortritt.

Wenn man die in der Literatur enthaltenen Fälle jedes theoretischen Beiwerks entkleidet, so sieht man evident, dass es sich immer hauptsächlich und an erster Stelle um die Concentration handelt, weit weniger um die Dosis.

Damit stimmen auch die Experimente an Thieren, von denen ich später ausführlich sprechen werde.

Das weitere in Betreff der Symptome und der Deutung derselben bei Vergiftung per os werde ich erst nachher behandeln, nachdem ich den Carbolismus der Wundbehandlung näher beleuchtet haben werde.

Zunächst will ich noch betonen, dass die subcutanen Injectionen von Carbolsäure bei Menschen noch niemals Vergiftungssymptome erzeugt haben, obwohl allgemein angenommen wird, dass die subcutane Application löslicher Stoffe am schnellsten resorptive Symptome hervorbringt. Man verwendet freilich stets wässerige Lösungen, also höchstens 5 pCt. Dennoch ist die so applicirte Gesamtdosis öfters, z. B. von Sujatkow bei Polyarthritis (Centralblatt für Chirurgie 1880 No. 3 S. 45) erheblich grösser als bei den Intoxicationsfällen durch per rectum beigebrachtes Phenol.

Merkwürdigerweise hat man bei der subcutanen Injection der Carbolsäure niemals eine resorptive Wirkung beabsichtigt, immer hat man eine locale Wirkung im Auge. Ebenso ist noch niemals ein Vergiftungsfall durch Einathmung der Phenoldämpfe vorgekommen. Auch sind Thiere, wie ich schon hier anticipire, durchaus unempfindlich gegen diese Dämpfe und bleiben, längere Zeit den-

selben ausgesetzt, intact. Bloss Ratten und Mäuse machen eine Ausnahme; diese Thiere sollen nach Kempster schon in Carbol-säuredämpfen sterben. Es scheint also, dass alles, was Ungeziefer heisst, gegen das Phenol am empfindlichsten ist; am entschiedensten gilt dies freilich in Betreff der niedriger organisirten Thiere.

Der bei der Lister'schen Wundbehandlung in seltenen Fällen vorkommende Carbolismus gehört, soweit ich es übersehen kann, niemals der von mir bezeichneten acutesten Form an. Wenn man der Definition Hermann's folgen will, nach welcher eine Vergiftung nur dann acut zu nennen ist, wenn eine einmalige Application genügt, so scheint es, dass der Carbolismus der Wundbehandlung höchst selten acut ist. Indess will ich mich darauf nicht steifen, man muss sich nur über den Sinn der Worte verständigen. Gewiss aber ist, soweit ich die Fälle kenne, dass der Carbolismus, den die Chirurgen acut nennen, höchstens erst mehrere Stunden nach der Application erscheint, während meine acuteste Form immer binnen 5 Minuten in Scene tritt.

Ich finde, dass das Bild des acuten Carbolismus der Chirurgen am besten von Carl Langenbuch gezeichnet ist in der Berliner kl. Wochenschr. 1878 No. 28 S. 412 ff. Es handelte sich um eine Kniegelenkresection, die ganz nach Lister ausgeführt wurde. Der Kranke erwacht aus der Chloroform-Narkose und befindet sich zunächst leidlich wohl. Aber nach einigen Stunden, bei der Abendvisite war es anders. Bleich liegt der Kranke da, die Haut mit kaltem Schweiss bedeckt, die Pupillen sind sperrweit, das Auge todesmatt. Das Athemholen, durch beständige Brechbewegungen unterbrochen, geht nur mühsam von statten. Die Temperatur ist auf 34° gesunken, der Puls kaum fühlbar und sehr beschleunigt. Bewusstlosigkeit ist hier nicht notirt, wohl aber das Erbrechen. In den übrigen Fällen Langenbuch's trat der Carbolismus erst nach dem Verbandwechsel auf, was überhaupt fast ausnahmslose Regel ist.

Busch hat in der Sitzung der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur und Heilkunde am 25. December 1879 einen ganz gleichen und zwar tödtlichen Fall geschildert, der einen 5jährigen Knaben mit leukophlegmatischem Habitus betraf und der einige Stunden nach dem Verbandwechsel auftrat. Busch hebt ausdrücklich hervor, dass das Bewusstsein klar blieb bis zum Tode.

Die grosse Seltenheit des Carbolismus bei der antiseptischen Wundbehandlung ist überhaupt äusserst merkwürdig, wenn man die in neuester Zeit so viel tausendmal gegebene Gelegenheit der Intoxication bedenkt.

Bardeleben sagte auf dem Chirurgencongress 1877: Ich sah eigentliche Intoxication selbst bei lange fortgesetzter Irrigation nie, obwohl die meisten meiner Kranken dunklen Urin bekamen. Aehnlich lauten die Angaben der anderen grossen Chirurgen. So bezeugt auch Busch, dass in seiner Klinik während einer 7jährigen streng nach Lister ausgeführten Wundbehandlung kein schwerer Fall von Carbolismus sich ereignet hat.

Der dunkle Harn, der zwar nicht ein Maass jedenfalls aber ein Zeichen erfolgter Resorption des Giftes ist, wird wenig gefürchtet. Wäre die Resorption der Carbolsäure wirklich so gefährlich, so müsste die acuteste Form der Intoxication gerade durch Application auf grosse Wundflächen am leichtesten und am häufigsten entstehen. Dies ist aber thatsächlich nicht der Fall, es entsteht höchstens der acute Carbolismus und zwar erst mehrere Stunden nach Application und auch das ist äusserst selten.

Es handelt sich freilich bei der Wundbehandlung immer um verdünnte Lösungen, höchstens 5procentige; auch diese kann man nicht concentrirte nennen, obwohl es die concentrirteste rein wässrige Lösung ist, weil eben das Mittel sich in höheren Procenten nicht löst. Die flüssige reine Carbolsäure, die durch Zusatz von 5pCt. Wasser erzeugt wird, wird trübe und macht Niederschlag bei Zusatz von mehr Wasser. Man kann nur durch Zusatz von Spiritus oder durch Glycerin höher procentige Lösungen herstellen.

In der Regel übrigens werden 2—3procentige Lösungen angewendet und gerade solche Lösungen müssten die Resorption begünstigen, denn man sagt, dass die concentrirteren eine Coagulation der Gewebsflüssigkeiten bewirken und dass dadurch die Resorption gehindert werde. Freilich scheint letztere Versicherung wenig Eindruck zu machen, wer irgend vorsichtig sein will, zieht die verdünnten Lösungen vor. In Betreff der acutesten Form ist es klar, dass diese hauptsächlich durch die Concentration begünstigt wird, wie insbesondere aus den Fällen 5 und 6, die oben bei der äusseren Application aufgeführt sind, evident hervorgeht.

Puky in Buda-Pest in der Pester medic.-chir. Presse 1879 No. 15 führt 2 Fälle von schnellem Tod nach grösseren chirurgischen Operationen auf, die mit Lister'schen Cautelen ausgeführt worden. Diese aber können kaum dem Carbolismus angerechnet werden, sie sind vielmehr mit grösserem Recht dem Chloroform resp. der Operation selbst zuzuschreiben. Sein dritter Fall allerdings kann schon eher als acuter Carbolismus bezeichnet werden, er betraf ein 20jähriges scrophulöses Mädchen, dem das Kniegelenk mit Carbolsäurelösung ausgespült worden.

Auch von den übrigen Fällen schnell eintretenden Collapses unmittelbar nach grösseren Operationen ist es zweifelhaft, ob sie hierher gehören. So schon der Fall von Lawson Tait, den Husemann l. c. S. 353 citirt. Ferner der Fall von Nussbaum, der eine Ovariectomie betraf und den Küster in der Berl. klin. Wochenschrift 1878 S. 516 citirt.

Billroth (chir. Klinik) zählt neun Fälle von Carbolismus nach Operationen auf, wovon acht grössere waren. Wenn bei letzteren, sagt Billroth, die oft stundenlang dauern, während die Operirten immerfort dem Chloroform sowohl als dem Spray ausgesetzt sind, lebensgefährliche Zufälle auftreten, so ist es von vornherein zweifelhaft, ob letztere dem Carbol zur Last fallen. Nur dann kann man das Phenol als Ursache des Collapses mit Recht ansehen, wenn dieser erst mehrere Stunden nach dem Erwachen aus der Chloroformnarkose in Scene tritt.

Zu dem Collaps unmittelbar nach grösseren und länger dauernden Operationen tragen jedenfalls mehrfache Momente bei. Mitunter handelt es sich um elende Patienten, deren Lebenskräfte unter dem Einflusse der Operation sich erschöpfen. Alle die hierher gehörigen Fälle sind für die Abschätzung der Einwirkung des Phenol nicht klar und zweifelsfrei, es lässt sich gar nicht ermessen, wie viel dem einen Moment und wie viel den anderen Momenten zur Last fällt. Das Bild dieser Fälle kann zur Vergleichung nicht verwehrt werden. Enge Pupillen z. B. und Erbrechen sind ganz gewöhnliche Folgen der Chloroformnarkose.

Soweit aber das Phenol zu den Erscheinungen beiträgt, geschieht es hier sicher auf resorptivem Wege, da hierzu das Zeitverhältniss völlig ausreicht.

Es giebt indess auch Fälle, in denen der Carbolcollaps sich

zwar an die durch Chloroform bedingten Symptome zeitlich anschliesst, doch so dass ersterer deutlich abgegrenzt werden kann. Dahin gehört der Fall von Riedel aus der Göttinger Klinik, welcher im Centralblatt für Chirurgie (1880 No. 17) kurz erwähnt wird. Ich habe über diesen nähere Erkundigungen eingezogen. Der Mann starb am 3. Tage nach der Resection des Kniegelenks Abends 7 Uhr. Das Erbrechen, das bald nach der Operation auftrat, dauerte fort bis in den dritten Tag hinein; eigentlicher Collaps war erst am 2. Tage bemerklich. Bewusstlosigkeit war am 3. Tage Mittags 2 Uhr dazu gekommen und dauerte fort bis zum Tode.

Aus allen vorgenannten Gründen werde ich vorziehen, hier behufs Vergleichung mit meiner Form I nur von dem Carbolismus acutus zu sprechen, der nach dem Erwachen aus der Chloroformnarkose, gewöhnlich aber nach dem Verbandwechsel auftritt und der ein ganz typisches Bild liefert, wie es Langenbach so treffend gezeichnet und wie es auch allen mir sonst bekannt gewordenen Fällen entspricht.

Der Carbolismus acutus der Wundbehandlung ist unzweifelhaft ein resorptiver.

Derselbe ist immer mit erheblicher Herabsetzung der Temperatur verbunden, während eine solche bei meiner Form I bisher nicht oder erst nach Schwinden der wesentlichen Symptome constatirt worden ist. Das Bild entspricht ganz dem gewöhnlichen Collapsbilde, wie wir dasselbe bei Peritonitis diffusa, den meisten Fällen von Shok zu sehen haben. Das Bewusstsein bleibt völlig klar, es haftet ihm nur eine gewisse Apathie an; erst in ultimo wird das Bewusstsein getrübt.

Was die Chirurgen chronischen Carbolismus nennen, scheint mir zumeist nur eine mildere, unvollständige Intoxication zu sein. Gewöhnlich haben die Symptome dieser Art nichts Alarmirendes, eine gewisse Unruhe, Störung des Allgemeinbefindens, Schwäche, Kopfschmerz, Uebelkeit und Erbrechen stellen das Krankheitsbild dar. Die gleichen Symptome gehen fast regelmässig, mehr oder minder ausgeprägt, der schweren Intoxication voraus. Mindestens sind Unruhe, Unbehaglichkeit und Mangel an Appetit als Prodromi verzeichnet. Der dunkle Urin ist kein sicheres Prodromalzeichen, da er sehr häufig gesehen wird, ohne dass irgend welche ander-



weiten Vergiftungszufälle folgen, andererseits tritt er auch mitunter erst gleichzeitig mit den schweren Symptomen oder gar erst nach denselben auf. Der dunkelgefärbte Koth, der von einigen Autoren als Symptom erwähnt wird, ist noch weniger zuverlässig.

Dass übrigens in allen Fällen der Wundbehandlung mit Carbol-säure eine Resorption des Giftes stattfindet, steht gar nicht zu bezweifeln. Die resorbirten Mengen sind häufig sehr erheblich, ohne dass Vergiftung eintritt. Kürzlich hat Falkson Beobachtungen über Carbolurin und Carbolintoxication mitgetheilt, die das Verhältniss ganz nett illustriren<sup>1)</sup>. Aus seiner Tabelle, in welcher die im Urin gefundenen Phenolmengen notirt sind, geht hervor, dass ganz respectable Mengen resorbirten Phenols theils gar keine theils unerhebliche oder ganz leichte Vergiftungssymptome erzeugen. Wir ersehen aus derselben auch, dass die Einathmung des Giftes in Folge des Spray ganz bemerkenswerthe Quantitäten in's Blut führt.

Wenn freilich Falkson selbst ein leichtes Unwohlsein davon verspürt hat, so muss er empfindlichere Nerven als andere Operateure haben, denn tausend andere Operateure und Assistenten haben davon nichts berichtet.

Ich kehre nun zurück zu den Symptomen der Carbolsäurevergiftung durch Einführung in den Magen. Es ist schon gesagt, dass diese Intoxication immer zur acutesten Form gehört. Bewusstlosigkeit und Collaps sind constante und in weniger als 5 Minuten auftretende Symptome; während Krämpfe allerdings öfters aber doch nur ausnahmsweise gesehen werden. Die Pupillen waren in fast allen Fällen stark verengt, doch sind mehrere Ausnahmen von dieser Regel constatirt. Die Verengerung der Pupille hängt wahrscheinlich mit der Bewusstlosigkeit zusammen, d. h. mit der Depression der Corticalfunctionen des Gehirns, was mit den Darlegungen Raehlmann's<sup>2)</sup> übereinstimmen würde. Indess darf nicht verschwiegen werden, dass auch in den geringen Graden des Carbolismus der Wundbehandlung enge Pupillen gewöhnlich sind; das Symptom kann hier von Parese der Erweiterer herrühren.

In den leichten Fällen der Vergiftung per os findet sich häufig Erbrechen, das aber nach Eintritt der schweren Zufälle fehlt oder

<sup>1)</sup> Archiv für klinische Chirurgie von v. Langenbeck Bd. 26 S. 204.

<sup>2)</sup> Volckmann's Samml. klin. Vorträge No. 185.

erst nach Rückkehr des Bewusstseins eintritt. Brennen im Halse und Schmerz im Epigastrium werden schnell von den schweren Zufällen verdeckt.

Als Resorptionszeichen ist mehrmals, namentlich in den tödtlichen Fällen, blos der Geruch nach Carbolsäure angegeben, entweder im Athem oder bei der Section in verschiedenen Organen. Es ist klar, dass der Geruch ein unsicheres Zeichen ist, da der Geruch schon an der Person haftet oder in den betroffenen Räumen.

In den Genesungsfällen ist allerdings einige Stunden nachher, meist 3 bis 5 Stunden, dunkler Urin fast regelmässig constatirt worden.

Hier will ich auch einschalten, dass in den oben angeführten Fällen von Prätorius und von Hannhorst das letztere Zeichen ebenfalls angegeben wird. In den übrigen Fällen nach äusserer Application und per rectum ist es nicht notirt. In dem Falle Wicke ist ausdrücklich bemerkt, dass das Phenol im Blute nicht nachgewiesen werden konnte. Ferner will ich hier anticipiren, dass Hoffmann bei seinen zahlreichen Experimenten an Thieren überall keinen Carbolgeruch in den Körperhöhlen der Thiere wahrnahm.

Indessen kann ich auf diesen Punkt ein so grosses Gewicht gar nicht legen. Es ist kaum zu bezweifeln, dass bei der acutesten Form des Carbolismus die Resorption des Giftes nicht ausgeschlossen ist; ich behaupte aber, dass diese Form der Vergiftung nicht durch die resorbirten minimalen Mengen (d. h. minimal in den wenigen Minuten) des Giftes, sondern durch den localen Reiz entsteht.

Die zur Intoxication per os erforderliche Dosis ist schon oben angegeben. Die Autoren ergehen sich häufig in weitläufigen Erörterungen über die letale Dosis. Oberst constatirt, dass in den 12 Fällen, in denen die Dosis genau angegeben war, die Dosis letalis zwischen 15,0 und 30,0 schwankte. Ich habe indess allen Grund, die Dosis für weniger wichtig zu halten, als die Concentration. Demnächst kommt die Grösse der Berührungsfläche in Betracht, da mit dieser die Summe der Lokalreize wächst. Wenn das Gift in wässriger Lösung eingeführt wird, so dürfte es sich kaum um geringere als 5procentige handeln; soll nun 15,0 des Giftes auf diese Weise ingerirt werden, so beträgt die Quantität der Flüssigkeit 300,0. Die Berührungsfläche mit dem Gifte wird also eine sehr grosse.

In dem Falle von Oberst, der in Genesung endete, sind von 5procentigen Lösung 180 Grm. verschluckt worden. Ich meine aber, es sei weniger zweckmässig die letale Dosis als die toxische festzustellen, denn der Eintritt des Todes wird noch von manchen Zufälligkeiten beeinflusst. Kürzlich ist ein Fall publicirt worden, in welchem der tödtliche Ausgang 12 Minuten nach Verschlucken von 17,0 einer 50 procentigen Lösung in Glycerin, also nach 8,5 der reinen Säure erfolgte. Derselbe ist von Friedberg in Breslau mitgetheilt in diesem Archiv Bd. 83. 1. S. 132. Indessen geben alle Autoren an, dass das Gift bei leerem Magen heftiger wirkt, während dies sich z. B. beim Chloralhydrat umgekehrt verhält, wie Clemens (Deutsche Klinik 1870 S. 126) angiebt. Es ist also beim Carbol dasselbe Verhältniss wie bei der Schwefelsäure. Die Resorption ist doch durch die Anfüllung des Magens nicht gehindert. Die Application in Pillenform, in welcher eine Einhüllung und damit eine Verlangsamung der localen Einwirkung stattfindet, ist am unschädlichsten. Diesen Punkt hat auch schon Neumann bei seinen Thierversuchen festgestellt. Ein Hund hatte nach 80 Gran in Pillen nur leichte Symptome, erkrankte aber schnell und schwer nach 30 Gran in Lösung. Dass in allen tödlichen Fällen eine gewisse Concentration eingewirkt hat, geht schon aus den Sectionsbefunden hervor, da man immer eine Art Verhornung und Mortification des Epithels vorfand.

Es hat also von vornherein viel Wahrscheinlichkeit, dass die durch Einführung in den Magen erzeugte acuteste Form des Carbolismus durch locale Reizung, nicht durch Resorption bedingt wird.

Hier kommen wir nun auf ein Gebiet, in welchem für den gleichen Gesichtspunkt zahlreiche prägnante Erfahrungen vorliegen. Das bezügliche Material ist schon von L. Hermann in seinem Lehrbuch für experimentelle Toxikologie in sehr verdienstlicher Weise zusammengestellt und einleuchtend besprochen worden. Auf S. 49 und bei Besprechung der Schwefelsäurevergiftung hebt er die secundären Allgemeinwirkungen besonders hervor; er versteht unter diesen die Rückwirkung der Localaction an der Applicationsstelle auf den Gesamtorganismus, die er von der Resorptionswirkung unterscheidet. Er irrt sich aber darin, dass er nur von der wirklichen Anätzung der Magenschleimhaut die eintretenden Collaps-

symptome herleitet. Nicht die Aetzung an sich ist das entscheidende Moment, sondern die Reizung der nicht durch Aetzung zerstörten Theile. Es kommt nur darauf an, dass die intensive Reizung über die Mucosa hinausreicht. Einen richtigeren Gesichtspunkt machen Mayer und Pribam geltend im Wiener academischen Sitzungsbericht, math. naturwissenschaftliche Klasse, 3. Abtheilung 66. Nach diesen Forschern bewirkt Reizung der Magenwände, besonders der Muscularis und Serosa, reflectorische Contraction der Körperarterien.

In der That entsteht nach Einwirkung concentrirter Carbol-säurelösung keine eigentliche Anätzung, sondern nur eine Art von Verhornung, eine Mortification der Epithelschicht; schon mit dieser aber ist eine tiefer gehende reizende Einwirkung ermöglicht. Da in den Genesungsfällen schon nach ganz kurzer Zeit volle Genesung eintritt, so kann von wirklicher Anätzung nicht die Rede sein.

Zwar wird ausser dem Epithel sicher auch die oberste Schicht der Mucosa selbst stark angegriffen, damit ist aber die Restitution ohne Geschwürsbildung resp. Defect nicht ausgeschlossen. Uebrigens kann in dieser Beziehung der Obductionsbefund leicht täuschen, namentlich dann, wenn die Section längere Zeit post mortem gemacht wird. Ich verweise betreffs dieser Sache auf die Untersuchungen Lesser's, welche in diesem Archiv Bd. 83 Hft. 2 enthalten sind. In dem eben citirten Falle Friedberg's fanden sich in der That erhebliche Defecte der Mucosa des Magens, der noch unzersetzte Carbolsäure enthielt. Die Section hatte erst am 3. Tage stattgefunden.

Die ätzende oder das Gewebe angreifende Eigenschaft des Giftstoffes kann übrigens durch Diffusibilität ersetzt werden.

Ganz ähnliche unmittelbare toxische Wirkungen sieht man auch von anderen in den Magen eingeführten Stoffen, bei denen es sich durchaus nicht immer um corrodirende Eigenschaft handelt. Dieses selbe Moment wird durch Hermann von verschiedenen Giften hervorgehoben, bei welchen die Folgen der primären Magenreizung unterschieden werden können von dem Gesamtbilde der Vergiftung.

Man sieht z. B. nach Ingestion grösserer Mengen der Granatwurzelnrinde nach der Methode Bettelheim's mitunter ganz gleiche Symptome, was Bettelheim selbst angiebt. Es ist in Posen in der Privatpraxis eines übrigens sehr tüchtigen und umsichtigen

Arztes ein tödtlicher Fall der Art vorgekommen, in welchem freilich bei der Obduction ein ganz kleiner Riss in der Mucosa des Magens gefunden wurde. Der Riss hat allerdings die Reizung gesteigert und vertieft, ist aber an sich kein Grund des letalen Ausgangs, der binnen einer Stunde erfolgte.

Eine intensive Magenreizung kann für sich allein durch Vermittelung der Reflexwirkungen den Tod herbeiführen. Ich erinnere mich eines Kranken, der unter den Erscheinungen des tiefen Collapses mit Bewusstlosigkeit und einer Temperatur von  $34^{\circ}\text{C}$ . in das Krankenhaus kam und am nächsten Tage starb. Hinsichtlich der Ursache fehlte es an jedem Anhalt. Bei der Autopsie fand man nichts als eine leichte Erosion in der Mucosa des Magen, daneben eine Blutsuffusion; im Oesophagus war die Mucosa wie gegerbt, das Epithel liess sich in Bröckeln leicht abschaben. Sonst fand sich nichts, was irgend als Todesursache hätte beschuldigt werden können. Die Recherche nach irgend welchen Giften blieb resultatlos.

Da aber die Obducenten den Befund am Magen und Oesophagus nicht als Todesursache anerkennen wollten, so wurde officiell gesagt, der Mann sei an Hirnhyperämie und Herzlähmung gestorben, obwohl zwar die Hirnhäute einigermaassen blutreich, die Hirnsubstanz selbst aber eher blutarm befunden wurde. Sie sehen hieraus, dass wir noch nicht gewohnt sind, die Magenreizung an sich für so wichtig zu halten.

Der Reflex vom Magen aus wird übrigens auch durch ganz alltägliche Beobachtungen erwiesen. Die alkoholhaltigen Getränke und andere flüchtigen Excitantien wirken sofort belebend und erregend, noch bevor eine nennenswerthe Resorption zur Geltung gekommen sein kann. Damit stimmen die Versuche von Grebe in Altena in Betreff der Wirkung des Alkohol; die Temperaturniedrigung zeigt sich erst eine Weile nach der Resorption, während die anfängliche Steigerung der Temperatur dem localen Reiz zugeschoben werden muss (Berl. klin. Wochenschrift 1879 No. 48).

Das Gefühl des Hungers wie das Behagen der Sättigung sind reflectorisch bedingt. In höherem Grade zeigt sich dies beim Heiss-hunger, der in ausgeprägter Gestalt Ohnmachtgefühl und Blässe des Gesichts mit kaltem Schweisse etc. hervorruft; das alles aber wird durch Verschlucken von ein wenig Brod wie durch Zauber beseitigt.

Bei nervösen Personen, besonders bei Frauen, entsteht häufig nach Genuss von Preisselbeeren, Mostrich etc. in wenigen Secunden eine excessive Röthe des Gesichts mit Schweiß. Viele anderen Vorkommnisse erklären sich in gleicher Weise.

Sie wissen, dass viele Autoren die wesentlichen Erscheinungen der Cholera, auch den Collaps, vom Darmreiz herleiten. Bei der Trichinenepidemie in Hedersleben waren die ersten Fälle ganz der Cholera ähnlich; hier ist der Zusammenhang auch den Andersgläubigen ersichtlich.

Ich will hier auch erwähnen, dass bei Hunden Collapserscheinungen in Folge von *Taenia* vorkamen.

Man sieht überhaupt leicht, dass gerade die Unterleibsorgane am meisten zu derartigen Reflexwirkungen disponirt sind. Deutlich zeigt sich dies auch bei den Sexualorganen, so weit sie von den Nervenplexus des Abdomen versorgt werden. Besonders zu notiren wären die allerdings seltenen Fälle von schweren schnell nach Irrigation des Uterus mit Carbolsäurelösung eintretenden Zufälle, welche die entschiedenste Aehnlichkeit mit der acutesten Form des Carbolismus darbieten. Die dahin gehörigen Fälle sind von Brennecke in der Berl. kl. Wochenschrift 1879 No. 51 verzeichnet.

Freilich werden derartige Vorkommnisse von den Gynäkologen anders gedeutet, was auch ganz erklärlich ist, da die richtige Deutung derselben der herrschenden Anschauung zu fern liegt. Frommel<sup>1)</sup> sah ähnliche Zufälle nach Irrigation der Scheide bei Kreissenden und war denn doch gezwungen, dieselben vom Reflex durch den Localreiz der in den Cervicalkanal eindringenden Flüssigkeit herzuleiten. Er beruft sich auf ähnliche Fälle, die Ebell erlebt hat. Dass bei diesen Kreissenden eine Blutung der Irrigation folgte, dürfte am ersten von einer durch den Reiz in loco gesetzten krampfhaften Contraction der kleinsten Arterien und Capillaren abzuleiten sein. Mir scheint ferner, dass gerade die auch nach den Irrigationen des Uterus in den besprochenen Fällen auftretenden Blutungen gegen die beliebte Annahme sprechen, nach welcher das Gift durch Eintreten in die offenen Venen in die Circulation gelangen soll.

Als einen analogen Fall betrachte ich den von E. Rose, der Lügol'sche Lösung in eine Ovarialcyste injicirte und danach ganz

<sup>1)</sup> Berliner klin. Wochenschrift 1880. No. 41 und 46.

ähnliche Zufälle sah. Zwar wurde hier, wie zu erwarten, in den folgenden Tagen die erfolgte Resorption des Jods unzweifelhaft constatirt, allein die ersten Symptome, die dem Collaps angehören und die ganz kurze Zeit nach der Injection eintraten, rührten offenbar nicht von Resorption her. Denn in allen diesen Fällen, den von Brennecke citirten und dem von Rose gingen die alarmirenden Symptome schnell vorüber, während doch die Wirkung der Resorption sich hätte weiterhin steigern müssen.

Hinsichtlich des inneren Zusammenhangs der vorerwähnten gefährdenden Erscheinungen mit dem localen Reiz ist bis jetzt Zuverlässiges nicht zu sagen. Die meisten Autoren nehmen an, dass der Reflex von den sensibeln Nerven ausgeht. Ich kann nicht umhin, dies in Zweifel zu stellen. Wären die bewussten Empfindungen vermittelnden Nerven die ausschliesslichen Veranlasser der hierher gerechneten Reflexe, so müssten bei diesen Vorgängen immer erhebliche Schmerzen vorhergehen, was im allgemeinen doch nicht der Fall ist, mindestens stehen dieselben gar nicht im Verhältniss zur Schwere der Erkrankung. Wir haben andererseits sehr schmerzhaftes Magen- und Darmleiden, welche nichtsdestoweniger keine derartigen Reflexe zu Wege bringen.

Dieser Umstand weist schon auf die sympathischen Nerven hin. Vor allen Dingen fällt aber in's Gewicht, dass es gerade die Unterleibsorgane sind, welche eine so vorwaltend grosse Rolle bei Erregung der bezeichneten Vorgänge spielen. Es liegt gewiss am nächsten, anzunehmen, dass diese Rolle bedingt ist durch die Besonderheiten der Innervation und die reichliche Versorgung mit sympathischen Nerven, welche die empfangenen Eindrücke in so grossem Maasse dem Bewusstsein vorenthalten. Wenn ich also behufs Erklärung des fraglichen Vorgangs auf das immer noch mysteriöse Gebiet des sympathischen Nervensystems recurrirte, so habe ich dazu sehr triftige Gründe. Weitere und zwar entscheidende Anhaltspunkte für diesen Gesichtspunkt finden sich im experimentellen Theile dieser Arbeit.

Allerdings gehe ich nur mit Zagen daran, dieses schattenhafte Gebiet zu beschreiten, das von den bedeutendsten Physiologen bisher noch viel zu wenig hat erhellt werden können.

Aber eins scheint mir sicher. Es ist dies, dass der Collaps überhaupt seinen Sitz im Herzen selbst hat. Alle Zeichen weisen

mit Entschiedenheit darauf hin. Eine evidente Störung der Circulation liegt vor mit dem Gepräge einer Schwäche, eines Erlahmens der Herzaction.

Es liegt daher am nächsten, einen paretischen Zustand der dem Herzen eigenthümlichen Nerven und der Vasomotoren anzunehmen. Es würde sich also bei den durch einen Reiz in den Unterleibsorganen erzeugten Collapsen um eine Reflexparese handeln. Dass gerade die Collapse, von denen ich spreche, meistens schnell vorübergehen, würde allein von dem Unwirksamwerden des localen verlassenden Reizes abhängen. Was nun die begleitende Hirnaffectation anlangt, ich meine die Störung des Sensorium, Bewusstlosigkeit etc., so ist es höchst wahrscheinlich, dass dieselbe eine secundäre, von dem erkrankten Herzen abhängige ist. Der Hergang ist ähnlich, wie bei verschiedenen Herzgiften und in Uebereinstimmung mit dem von Rosenthal aufgestellten Satze, über welchen Punkt indess im experimentellen Theil Näheres beigebracht werden wird. Hier will ich mich nur auf ein sehr gewöhnliches Krankheitsbild beziehen, auf die Ohnmachtanfälle. Die Ohnmacht sehe ich als ein sicheres Herzsymptom an, während der dazu tretende Schwindel, das Vergehen der Sinne etc. Folge der Herzschwäche ist.

Ich darf indess nicht verschweigen, dass manche Autoren geneigt sind, die Reflexwirkungen localer Reize von einem Spasmus der Arterien herzuleiten. Diese Ansicht hat in der That etwas Bestechendes. Wenn man erwägt, dass beim Carbolismus acutissimus es sich häufig um ganz gesunde und kräftige Menschen handelt, die plötzlich in Folge des Giftes vom Collaps ergriffen werden, so kann man wohl daran denken, dass das häufig so schnell vorübergehende alarmirende Krankheitsbild auf einem krampfhaften Zufalle beruht. Es wäre indess von vornherein fraglich, ob der Spasmus der Arterien ein allgemeiner wäre, oder ob der Krampf nur einzelne wichtige Bezirke ergriffe, z. B. die Arterien einzelner Hirntheile oder auch lediglich die Coronararterien des Herzens. Die Möglichkeit einer partiellen Arteriencontraction ergibt sich aus den Experimenten von Rumpf betreffend den physiologischen Transfert.

Die Form des Carbolismus acutissimus, wie sie durch Application auf die äussere Haut entsteht (Form Ia) und welche nicht mit Collaps verbunden ist, würde auf Arterienasmusus im Gehirn



und zwar vorzugsweise in den corticalen Theilen, zu beziehen sein. Die Einwirkung der Hautreize auf den Contractionszustand der Arterien im Gehirn ist ja ausser Zweifel.

Dagegen bei den von Unterleibsorganen vermittelten Collapsen könnte es sich um einen Krampf der Coronararterien handeln. In diesem Falle wäre es kein Wunder, wenn der krampfhaftige Zustand das Bild der Schwäche vortäuschte.

Alle diese Verhältnisse dürften nach dem Stande unserer heutigen Nervenphysiologie nichts Ueberraschendes haben. Man lese nur die bezügliche sehr lichtvolle Darstellung über die Innervation der Gefässe in Hermann's Physiologie Bd. IV. 1. S. 317 bis 435. Besonders lehrreich im Sinne der Krampftheorie ist auch der von Sammelson kürzlich veröffentlichte Fall von tödtlichem Collaps bei einem Manne mit verengerten Coronararterien<sup>1)</sup>.

Wenn man den Arterienkrampf zur Erklärung der plötzlichen Collapse heranzieht, so kann man nur einen partiell beschränkten meinen. Ein allgemeiner Arterienkrampf ist gar nicht wahrscheinlich. Ich möchte hier nur darauf hinweisen, dass bei einigen sog. narkotischen Giften, z. B. Nicotin und Eserin, zwar ein allgemeiner Arterienkrampf entsteht, dass aber das Vergiftungsbild nicht das des Collapses ist, so fern man beim Nicotin von der Vergiftung per os absieht. Nicht einmal der Verlust des Bewusstseins beim Carbolismus acutissimus lässt sich von allgemeinem Arterienkrampf resp. von einer Steigerung des Blutdrucks ableiten. Ich erinnere nur daran, dass bei der Vergiftung mit Eserin trotz erheblicher Steigerung des Blutdrucks das Bewusstsein regelmässig erhalten bleibt; auch bei Digitalinintoxicationen bleibt in den meisten Fällen das Bewusstsein intact.

Die Frage, ob es einen spastischen Collaps giebt, wird sich experimentell nur äusserst schwierig lösen lassen. Ich für mein Theil verzichte darauf. Dagegen hebe ich ausdrücklich hervor, dass der Zweck dieser Arbeit nur der ist, nachzuweisen, dass die Erscheinungen des Carbolismus acutissimus und der durch Reiz von den Unterleibsorganen her entstandenen Collapse nicht durch Resorption bedingt sein können, sondern reflectorisch entstehen müssen. Dieser Beweis wird mir gelingen. Aber ich lasse die

<sup>1)</sup> Frerich's und Leyden's Zeitschrift für klin. Medicin. II. 1.

Frage unentschieden, ob Spasmus oder Paralyse das Krankheitsbild verursacht. Ich werde daher im Folgenden die Collapse, die ich meine, einfach als reflectorische bezeichnen.

Den Collaps bei Form II des Carbolismus habe ich schon als einen resorptiven declarirt. Derselbe wird, wie ich vermuthe, durch nachhaltige Einwirkung kleiner Dosen, wie solche durch die Verdünnung in der Blutmasse gegeben sind, auf das Herz erzeugt werden. Die äusseren unterscheidenden Momente habe ich schon genannt.

In Betreff des Carbolismus acutissimus in Folge der Application auf die äussere Haut brauche ich wohl nicht erst zu sagen, dass ich denselben jedenfalls als eine Reflexwirkung ansehe. Ich lasse auch hier dahingestellt, ob die Wirkung eine spastische oder paralytische ist. Sie wissen übrigens genügsam, dass die von Hautreizen ausgelösten Reflexe schon vielfach anderweitig beleuchtet worden sind. Doch giebt es in dieser Beziehung noch zwei Parteien. Der alte Gegensatz von Solidarpathologie und Humoralpathologie ist auch hier noch ersichtlich. Aber die Vertreter der Reflextheorie sind mindestens ebenso zahlreich als die Gegner derselben, ich nenne hier von den ersteren nur Röhrig und Wolkenstein, deren bezügliche Publicationen im Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften 1876 enthalten sind. Insbesondere verweise ich auf die Versuche Wolkenstein's mit dem electrischen Pinsel, bei denen resorptive Effecte gar nicht in Frage kommen. Ferner gehört hierher Sonnenburg's Theorie der Lebensgefahr bei Verbrennungen. Erwähnen muss ich schliesslich auch die plötzlichen Todesfälle bei kalten Bädern. Schon Casper nannte diese Todesart die neuroparalytische, weil die Obduction rein negativ ausfiel. Ich erinnere an die gar nicht so seltenen Fälle, in denen gute Schwimmer plötzlich untersinken. Beleuchtet werden diese Fälle durch die öfters vorkommenden geringeren Grade der Erkrankung im kalten Bade, bei denen nur Ohnmachtgefühl, Schwindel etc. geklagt wird. Auch Anjel berichtete im Jahre 1877 von Collapsen, die bei der Hydriatrie vorkommen und bezeichnete dieselben als Reflexlähmung der vasomotorischen Nerven<sup>1)</sup>.

In Betreff der subcutanen Injectionen habe ich schon hervorgehoben, dass diese Applicationsweise der Carbolsäure bei Menschen

<sup>1)</sup> Berl. klin. W. 1877. No. 47.

noch nie Intoxication erzeugt hat. Doch ist dies bei Thierexperimenten geschehen und meine eigenen Experimente, zu denen ich bald übergehen werde, beziehen sich vorzugsweise auf die subcutane Application.

Eine besondere Disposition dieser Applicationsstelle zur Hervorrufung der Giftwirkung der Carbolsäure ist indess jedenfalls nicht vorhanden.

Es wird aber nützlich sein, schon hier darauf hinzuweisen, dass in Bezug auf andere toxische Stoffe doch auch bei Menschen Thatsachen zu registriren sind, welche für eine Reflexaction von dieser Stelle aus sprechen.

Für eine solche hat Hagens in der Deutschen Klinik 1870 S. 219 Belege geliefert in Betreff der subcutanen Sublimatinjectionen. Es heisst daselbst: „Um so lästiger sind den meisten Patienten die, besonders den ersten Injectionen folgenden Beklemmungen der Brust, ganz analog denen bei schnellem Eintritt in kaltes Wasser, welche bisweilen sehr beängstigend sind und, wie im Fall 6, zu ohnmachtähnlichen Zuständen führen können.“ Kopfschmerz hat er mehrfach gesehen, in einem Fall so stark, dass die Cur ausgesetzt werden musste.

Vayda in seiner Monographie über den Einfluss des Quecksilbers auf die Syphilis, Wien 1880, S. 289 erwähnt, dass die subcutane Injection von Bicyanquecksilber unmittelbar nach der Injection heftiges Unwohlsein erzeugte mit asthmatischen Anfällen; und doch war erst nach der 3. Injection der Stoff im Urin nachzuweisen.

Auch nach subcutaner Injection von Morphinum, insbesondere grösserer Dosen, traten zuweilen Reflexsymptome auf, wie solche z. B. von Schüle (Handbuch der Geisteskranken S. 670) beobachtet sind. Nussbaum, Schirmeyer, Feith, Chouppe und Burkmann haben ähnliche Ereignisse mitgetheilt. Freilich werden die betreffenden Symptome nur von Schüle richtig gedeutet; die meisten Beobachter nehmen behufs Erklärung der immer überraschenden Zufälle ein Eindringen der Spritze in eine kleine Vene an, welche Annahme indess schon Eulenburg widerlegt hat (Handbuch der allgemeinen Therapie von Ziemssen, I. 3. S. 51 ff.).

Nach subcutaner Injection sowohl von Morphinum als anderen Arzneistoffen, deren unzweifelhaft resorptiven Wirkungen wohl cha-

rakterisirt sind, müssen andere viel schneller eintretende Symptome als reflectorische angesehen werden, so weit diese von jenen hinsichtlich der Qualität sich wesentlich unterscheiden. Der hier in Betracht kommende Unterschied ist aber ganz evident.

Eine wichtige hier zu verwerthende Beobachtung ist die von Fr. Keppler hinsichtlich der Saponinvergiftung, über welche derselbe in der Berl. klin. Wochenschrift 1878 No. 33 berichtet. Nach subcutaner Injection von Saponin 0,1 trat sofort, d. h. gleichzeitig mit Beendigung der Operation, Todtenblässe des Gesichts, kalter Schweiß, Schwindel und Verlust des Bewusstseins auf die Dauer von 2 Minuten 45 Secunden ein. Deutliche resorptive Symptome traten aber erst 40 Minuten nachher ein; die exquisite spezifische Vergiftung, ebenfalls mit Verlust des Bewusstseins, wird erst 6 Stunden nach der Injection constatirt. Keppler bezeichnet die erste Reihe der Symptome ausdrücklich (S. 512) als durch localen Reiz bedingte Allgemeinerscheinungen und meint, dass dieselben durch jeden anderen stark reizenden Stoff, z. B. durch Sublimat hervorgerufen werden können.

Alle derartigen als reflectorisch bezeichneten Folgen subcutaner Injectionen sind, was wohl zu merken, bei Menschen nichts weniger als constant, sie treten nur bei einer geringen Minderzahl der Personen auf; sie sind sogar immer unerwartet und überraschend.

Mir scheint, dass in den bisher erwähnten Fällen von Reflexsymptomen nach subcutanen Injectionen die Deutung eine ziemlich einfache und evidente ist, weil dieselben ein von dem resorptiven deutlich abweichendes Gepräge haben. Schwieriger scheint die Deutung bei einigen anderen Giften. Nach subcutaner Anwendung des Ergotin tritt die erwartete Wirkung gewöhnlich in 10—15 Minuten ein, allein es sind seltene Fälle beobachtet worden, in denen fast unmittelbar nach Injection Verlangsamung des Pulses mit Kleinheit der Arterien und alsbald plötzlicher Collaps in Scene traten. Aehnlich verhält es sich mit Apomorphin, dessen beabsichtigte Brechwirkung sonst nach 10—15 Minuten eintritt; wenn aber das Erbrechen schon nach 3—4 Minuten erfolgt, so ist es mit anderweiten bedenklichen Symptomen verbunden, die als Collaps zu bezeichnen sind (conf. Ziemssen's Handbuch der allgemeinen Therapie Bd. I. 3. S. 58).

Alle diese überraschenden Vorgänge, sowohl die der ersteren als die der zuletzt aufgeführten Art, werden durch die Experimente, welche die Schnelligkeit der Resorption beweisen, nicht erklärt. Eulenburg hat l. c. die hierher gehörigen Experimente zusammengestellt. Amygdalin subcutan applicirt war in der Regel nach 3 bis 4 Minuten im Blut nachzuweisen, doch war die Reaction am ausgesprochensten nach 10—12 Minuten. Es liegt aber nahe zu fragen, ob, wenn das Amygdalin für sich allein giftig wäre, der Organismus selbst schon gegen die in 4 Minuten resorbirten minimalen Dosen reagiren würde. — Weitere Versuche in dieser Richtung sind mit dem sehr leicht löslichen Kalium jodatum angestellt und beweisen, dass das Mittel bei Menschen subcutan beigebracht unter 15 Fällen 2mal schon nach 1 Minute im Speichel sieb fand, in den anderen Fällen aber immer vor Ablauf von 5 Minuten.

Doch alle diese, übrigens sehr interessanten Thatsachen können hinsichtlich der möglichen Wirkung der in genannter Zeit resorbirten Dosen höchstens für einen enragirten Homöopathen Beweiskraft haben. Allerdings, wenn man nun daneben alle in weniger als 5 Minuten eintretenden thatsächlichen Wirkungen als resorptive präsumirt, so sieht es wie Vermessenheit aus, wenn ein Anderer trotzdem die enorme Schnelligkeit wirksamer Resorption bezweifelt. Und doch ist leicht zu zeigen, dass in der ganzen Beweisführung ein vitioser Zirkelschluss liegt. Das, was erst bewiesen werden soll, das Bedingtsein durch Resorption, wird einfach präsumirt.

Indessen haben die bei subcutanen Injectionen sich ereignenden reflectorischen Zufälle im Ganzen wenig Bedeutung gegenüber den lebensgefährlichen Symptomen, welche von den Unterleibsorganen aus veranlasst werden.

Ausserdem aber giebt es noch weit wichtigere und bedeutungsvolle toxische Thatsachen, welche meine These in hellstes Licht zu setzen vermögen.

Obwohl Niemand bestreiten kann, dass die gewöhnlichen Wirkungen der meisten toxischen Stoffe auf Resorption beruhen, so liegt doch ein grosser Fehler darin, dass man die vorliegenden unzweifelhaften Thatsachen resorptiver Wirkung schlechthin verallgemeinert. Denn es giebt auch Gifte, welche bei jeder Applicationsweise constante Wirkungen zeigen, die nicht auf Resorption beruhen. Die Beweise bringe ich im experimentellen Theile. Hier

will ich zunächst die Reflexsymptome nach Beibringung per os bezüglich der Schnelligkeit des Eintritts mit den subcutanen Wirkungen in Vergleichung setzen.

Gegenüber den von mir nicht angefochtenen Beweisen, welche eine grosse Schnelligkeit der Resorption vom subcutanen Zellgewebe aus darthun — eine Schnelligkeit allerdings, die erheblich grösser ist als die vom Magen aus — werde ich gerade den Umstand besonders nachweisen und betonen, dass die reflectorischen Wirkungen bei der Application per os mindestens ebenso schnell, in manchen Fällen sogar bedeutend schneller und sicherer eintreten als nach subcutaner Application. Bei der Carbonsäure ist dies am eclatantesten.

Die von mir in dieser Richtung verwertheten Thatsachen sind bisher blos deshalb zu wenig gewürdigt worden, weil sie dem einmal verallgemeinerten Axiom widersprechen. Das ist die Folge der gar zu sehr herrschenden Neigung zu generalisiren.

Wenn ich trotz der Darlegungen Eulenburg's und Anderer auf die Schnelligkeit und Plötzlichkeit des Eintritts der toxischen Symptome zu Gunsten der Reflextheorie recurrirte, so hat dieser Grund vorläufig nur eine relative Bedeutung, d. h. relativ zur wirklichen Mindestdosis. Von den sicher rein resorptiv wirkenden Giften ist das Strychnin bei Fröschen und Kaninchen das am schnellsten wirkende, es erzeugt bei diesen Thieren subcutan meistens in  $1\frac{1}{2}$ —2 Minuten die charakteristischen Streckkrämpfe. Der Grund liegt aber darin, dass das Strychnin schon in den minimalsten Dosen giftig wirkt, was bei der Carbonsäure sicher nicht der Fall ist. Andere resorptiven Gifte wirken bei weitem nicht so schnell, selbst die intensivsten nicht. Für Curare z. B. sind 6 bis 8 Minuten erforderlich.

Die so auffällige Schnelligkeit der Blausäurewirkung, die man mir entgegen halten möchte, kann ich als Gegengrund nicht anerkennen. Denn ich bin in der Lage, für die schnelle und plötzliche Action gerade der Blausäure bei warmblütigen Thieren die reflectorische Natur derselben mit voller Sicherheit nachweisen zu können. Ebenso ist die Schnelligkeit des Eintritts der Wirkung grösserer Dosen der neutralen Kalisalze ein wichtiger Fingerzeig, da anderweitig festgestellt ist, dass die Resorption derselben immer eine langsame ist (conf. Hermann l. c. S. 180).

Beiläufig will ich hier bemerken, dass das chloresaurer Kali in

diese Rubrik nicht gehört, da in demselben die Säure vorzugsweise in Betracht zu kommen scheint. Indessen finde ich unter den von Hofmeier aufgeführten Fällen doch einzelne, in denen das reflectorische Moment deutlich zu Tage tritt, so z. B. Fall 1, 4 und 5<sup>1)</sup>. Die meisten Fälle freilich haben grosse Aehnlichkeit mit Form II des Carbolismus.

Ich gehe nun über zu den Experimenten an Thieren. In Betreff des Geschichtlichen kann ich mich kurz fassen, da Husemann in der Deutschen Klinik 1870 No. 42 ff. nicht nur seine eigenen Experimente, sondern auch die bis dahin von Anderen gemachten Experimente mit Application der Carbolsäure zusammengestellt und beschrieben hat. Nur muss ich gleich bemerken, dass sein Schluss, die subcutane Application tödte rascher als die interne Darreichung durch die angeführten Thatsachen ganz und gar nicht gestützt wird. Im Gegentheil, die Thatsachen sprechen entschieden gegen den Schluss.

Hoffmann z. B. tödtete ein Kaninchen von 358,0 Gewicht durch 0,1 intern, Hasen durch 0,2; während subcutan bei Kaninchen 0,4 mindestens erforderlich war, ein Thier erholte sich sogar nach dieser Dosis.

Neumann tödtete einen Hund durch 30 Gran in Lösung intern; einem ungefähr gleich grossen Hund wurden subcutan 32 Gran beigebracht, wovon aber gar keine allgemeinen Symptome resultirten.

Dieselbe Dosis, die intern bei Kaninchen schon nach 1 Minute schwere Zufälle erzeugte, wirkte subcutan erst nach 25—30 Minuten.

Es ist mir störend, dass Husemann immer die Zeit des eingetretenen Todes notirt, aber nur selten die Zeit des Eintritts der Intoxication, worauf es für meinen Gesichtspunkt weit mehr ankommt.

Aus den Thatsachen will ich noch anführen, was für die Wichtigkeit der Concentration spricht.

Neumann gab flüssige Carbolsäure 2 Tropfen in Kapseln mehreren Kaninchen ein, darauf schon in 1 Minute Fallen auf die Seite unter heftigen Convulsionen. Erholung in 25—40 Minuten.

Dieselbe Dosis, die subcutan ein Kaninchen in 2½ Stunden tödtete, brachte verdünnt mit 4 Theilen Wasser nur ½ Stunde

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschrift 1880. No. 38.

dauernde Intoxication hervor. Von der Beibringung in Pillen, die einer Verdünnung gleich wirkt, war schon die Rede.

Hinsichtlich der Application auf die äussere Haut resumire ich Folgendes:

Lemaire strich Sperlingen 3—4 Tropfen der flüssigen Carbolsäure unter den Flügel, es traten Convulsionen ein, dann der Tod. Ein Hund, dem Carbolsäure mit 2 Theilen Glycerin eingerieben worden, wurde nach einigen Minuten bewusstlos.

Nach Neumann kommt dies bei Hunden, denen wegen Hautkrankheiten dies Mittel eingerieben wird, nicht selten vor.

Husemann selbst führt an, dass viele Fälle von Vergiftung durch äusserliche Anwendung von Creosot auch hierher gehören. Derselbe bepinselte den hinteren enthaarten Theil des Rückens eines Kaninchens mit 2,0 Carbolsäure in Lösung 1:30; schon nach 10 Minuten Intoxication.

In Betreff der Application per rectum:

Neumann injicirte Fröschen 3—4 Tropfen in Glycerin per anum; nach 5 Minuten Convulsionen, dann Lähmung. Husemann brachte einem grossen Kaninchen 0,5 der krystallisirten Säure in 6,0 Wasser als Klysma bei; schon nach 1 Minute traten die heftigsten Convulsionen ein, Tod nach 25 Minuten.

Hinsichtlich der Einführung in den Magen erwähne ich nur, dass Wöhler und Frerichs (bei Husemann l. c. S. 370) Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden einige Tropfen Carbolsäure mit Wasser verdünnt gaben und die Thiere nach Verlauf von höchstens  $\frac{1}{4}$  Stunde starben, ohne dass post mortem beträchtliche anatomische Läsionen gefunden wurden.

Aus allem diesem leuchtet mindestens so viel klar hervor, dass die subcutane Application jedenfalls nicht prompter und rapider wirkt als die übrigen Applicationsweisen.

In Betreff des Geschichtlichen müsste ich noch die neueren Experimentatoren erwähnen, die nach 1870 die Carbolsäure geprüft haben. Dabin gehören besonders Salkowski und Gies. Allein, so vorzüglich die Leistungen dieser Autoren sind, so haben sie doch für meine Betrachtungsweise etwas Neues nicht beigebracht, denn alle gehen von der unangetasteten Prämisse der resorptiven Wirkung aus.

Was nun meine eigenen Experimente anlangt, so muss ich



gleich betonen, dass ich nicht die Absicht gehabt habe, die von anderen Experimentatoren gelieferten Thatsachen zu controliren resp. zu bestätigen. Ich nehme vielmehr die Richtigkeit derselben ohne Weiteres an, ohne aber der Deutung derselben beitreten zu können. Ich verfolgte nur den Zweck die Richtigkeit meiner Deutung und meiner Ideen, zu denen ich durch verschiedene Combinationen gekommen bin, zu prüfen.

So lag es nahe, dass ich mich dabei nicht wohl auf die Carbolsäure beschränken konnte, obwohl die Experimente mit diesem Stoffe den Haupttheil bildeten. Ich glaubte gleichzeitig auch andere schnell wirkende toxische Stoffe hinsichtlich des Actionsweges untersuchen zu müssen. Ich wählte dazu ausser der Carbolsäure noch Blausäure, Kalium chloratum, Strychnin und Curaré.

Die 3 erst aufgeführten Gifte rechne ich bezüglich ihrer schnell nach Application eintretenden Wirkungen zu den reflectorischen, die beiden letzteren sind unzweifelhaft rein resorptive Gifte.

Die Blausäure insbesondere erschien mir vor allen anderen Stoffen der Beachtung und Prüfung in Beziehung des Actionsweges werth und zwar um so mehr, als die so auffallend schnell vor sich gehende Blausäurevergiftung die entschiedenste Aehnlichkeit mit dem Carbolismus acutissimus hat. Nur dass die Blausäure intensiver und sicherer wirkt, wenigstens bei warmblütigen Thieren. Auch die schwersten Symptome dieser Vergiftung gehen öfters schnell vorüber.

Ich las in Hermann's Lehrbuch S. 292 Anmerkung 5, die Notiz: „Wenn Blausäure in Glieder injicirt wird, deren Arterie unterbunden ist, so bleibt die Wirkung aus, um nach Lösung der Ligatur nachträglich sich einzustellen.“

Die Thatsache, dass nach Ligatur der betreffenden Arterie die Wirkung des in ein Glied injicirten Giftes ausbleibt, kann ich nicht nur für die Blausäure, sondern auch für die schnelle Giftaction der Carbolsäure und des Kalium chloratum bestätigen. Trotzdem bestreite ich den daraus gezogenen Schluss, wonach das Experiment den resorptiven Charakter der Intoxication beweisen soll. Gerade das Umgekehrte ist richtig. Es wird sich zeigen, dass resorptive Wirkungen durch das Experiment nicht gehindert, sondern nur verzögert werden. Nur das eine ist von vornherein mit Sicherheit zu folgern, dass die sensibeln Nerven die toxische Action nicht ver-

mitteln, also auch nicht der Nervus ischiadicus. Dieser Punkt ist sehr wichtig und wird als Basis weiterer Beweisführung benutzt werden. Wenn ich also den reflectorischen Charakter der Blausäureintoxication behaupte, so muss ich natürlich annehmen, dass die in den Arterienwänden liegenden sympathischen Nerven dieselbe vermitteln. Ferner wird, wenn meine Beweisführung gelingt, gefolgert werden müssen, dass in den sympathischen Nerven der Arterien nicht allein centrifugale, sondern auch centripetale Strömungen stattfinden.

Man nimmt gewöhnlich an, dass die Gefässnerven an den Extremitäten von den gemischten Nerven, also für das Hinterbein vom Nervus ischiadicus abgegeben werden. Es wird jedoch schon von Hermann (Physiologie Bd. IV. 1. S. 449) hervorgehoben, dass dies nur im beschränkten Maasse der Fall ist. Er spricht sich in dieser Beziehung wie folgt aus: „Die vasomotorischen Nerven der hinteren Extremitäten kommen aus dem Rückenmark, gehen theilweise mit den musculären oder sensibeln Nervenwurzeln zusammen zum Hüftnerven, treten aber grösstentheils mit höher gelegenen Rückenmarkswurzeln aus und verlaufen durch den Grenzstrang und Bauchstrang des Sympathicus zum Plexus ischiadicus und mit diesem zu den Gefässen.

Ich muss übrigens die Herren Anatomen und Physiologen recht sehr um Entschuldigung bitten, wenn ich in Betreff des Ursprungs der Wurzeln der Nervi sympathici Zweifel hege. Aus den anatomischen Thatsachen ergibt sich mit Sicherheit nur, dass die sympathischen Nerven überall in Verbindung stehen mit Rückenmark- und Gehirnnerven, wo sie eigentlich entspringen, folgt daraus ganz und gar nicht. Was aber für unsere Betrachtung das Wichtigste ist, ist dies: Es lässt sich nicht mehr bestreiten, dass in den Arterienwänden selbst gewisse regulatorische Organe liegen, die von den Physiologen als Endorgane oder als locale Centra bezeichnet werden. Dass wirklich in den Arterien ebenso wie in den Därmen gewisse selbständige Nerven thätig sind, folgt schon aus der leicht demonstrirbaren grossen Empfindlichkeit der Arterien gegen locale Reize. Die kleinen Arterien ziehen sich schon bei der Berührung zusammen. Nach der Esmarch'schen Einwickelung und Umschnürung entsteht eine Art Parese der Arterien, welche die nach Lösung der Umschnürung so reichlich eintretenden Blutungen erklärt. Indessen will ich Sie mit meinem Ideengange nicht weiter behelli-

gen, ich ziehe vor, gleich in medias res einzugehen, d. h. in die von mir verwerteten Thatsachen.

Um die Mitwirkung des Blutumlaufs bei der Entfaltung der toxischen Action eines Stoffes zu prüfen, bieten sich verschiedene Wege.

Man kann den Blutumlauf in einem Gliede in mehrfacher Weise aufheben oder beschränken. Die Unterbindung der Hauptvene eines Gliedes muss die Circulation in demselben, wenn nicht zeitweise ganz aufheben, so doch erheblich verzögern. Ich brauche wohl nicht erst geltend zu machen, dass bei so schnell wirkenden Stoffen, wie die in Frage stehenden, die Resorption durch die Lymphgefässe nicht in Betracht kommen kann, da die Bewegung der Lymphe entschieden langsamer ist als die des Blutes und ausserdem durch die interponirten Drüsen verzögert wird.

Zuerst aber prüfte ich in dieser Weise einen Stoff, von dem ich als gewiss annehmen musste, dass er nur resorptiv wirkt, nemlich das Curare. Ich wählte die gewöhnliche zu subcutanen Injectionen benutzte Lösung 0,1 zu 10,0. Davon injicirte ich einem mittelgrossen Frosche 10 Theilstriche einer 50theiligen Pravaz'schen Spritze unter die Haut des Fusses und Unterschenkels. Nach 6 Minuten war das Thier bewegungslos.

Nun wurde einem zweiten Frosche die Vena femoralis unterbunden, dann unter die Haut des Fusses am operirten Beine 10 Theilstriche derselben Lösung injicirt. Erst nach 12 Minuten senkte der Frosch den Kopf nieder und war nach 15 Minuten bewegungslos.

Ferner wurden einem mittelgrossen unversehrten Frosche 5 Theilstriche ebenso injicirt; nach 5 Minuten Sinken des Kopfes und nach 6 Minuten volle Bewegungslosigkeit.

Einem anderen gleich grossen Frosche wurden nach Ligatur der Vena femoralis 5 Theilstriche injicirt; das Thier war erst nach 20 Minuten bewegungslos.

Einem ausgewachsenen unversehrten Kaninchen wurden unter die Haut des Unterschenkels 25 Theilstriche der Curarelösung eingespritzt; nach 6 Minuten Niedersinken und nach 7 Minuten war das Thier ohne alle Bewegung. Tod in 10 Minuten.

Nun wurde einem ebenso grossen Kaninchen die Vena cava inf. in Höhe des dritten Lendenwirbels unterbunden, dann Injection derselben Lösung 30 Theilstriche in ein Hinterbein. Das Thier sitzt nach der Operation gestützt auf die Vorderfüsse, hält den Kopf auf-

recht und athmet regelmässig. Erst 25 Minuten nach der Injection sinkt der Kopf auf den Tisch und zur Seite, die Athmung wird mühsam und oberflächlich, die Ohrgefässe füllen sich strotzend an; dann leichte Zuckungen, an denen die Hinterfüsse Theil nahmen. Erst 45 Minuten nach der Injection sistirt die Athmung ganz, Augen stark hervortretend. Tod 47 Minuten nach Injection.

Fast in gleicher Weise gestaltete sich der Unterschied in der Zeitfolge bei Injection von Strychnium nitricum bei Fröschen, je nachdem die Vena femoralis vorher ligirt war oder nicht.

Bei den unversehrten Fröschen erzeugte die Injection von 10 Theilstrichen der Lösung 0,1 zu 10,0 unter die Haut des Fusses und Unterschenkels schon nach 1 Minute bis 2 Minuten die charakteristischen Krämpfe.

Nach Ligatur der Vena femoralis des betreffenden Hinterbeins und querer Durchschneidung der Haut in Höhe der Ligatur, d. h. dicht unter dem Becken traten die Krämpfe in 2 Fällen erst nach 30 Minuten ein; in 2 anderen Fällen allerdings schon in 7 resp. 10 Minuten. In allen Fällen aber war die Verzögerung der Intoxication durch Ligatur der Vene ganz evident, da bei unversehrten Fröschen die Wirkung des Strychnin niemals später als 2 Minuten nach Injection erschien.

Ersichtlich ist, dass die Unterbindung der Vena femoralis in dem bezüglichen Gliede die Circulation sehr merklich verzögert, mehr oder weniger je nachdem die Collateralen früher oder später einen Ausgleich herbeiführen. Diese Thatsache ist um so wichtiger, als gerade die toxische eigenthümlich charakterisirte Wirkung von Strychnin und Curare bei Kaninchen und Fröschen ganz constant, spätestens in 2 resp. 6 Minuten eintritt.

Diese vorstehend geschilderten Versuche mit Curare und Strychnin hatten nur den Zweck, die Verzögerung unzweifelhaft resorptiver Wirkungen toxischer Stoffe durch Ligatur des abführenden Hauptgefässes darzuthun.

War nun meine Anschauung über die nicht resorptive toxische Action anderer Gifte, der Carbonsäure, Blausäure und des Kalium chloratum (des letzteren als Repräsentanten der neutralen Kalisalze) der Wahrheit entsprechend, so musste in Folge der vorgängigen Ligatur der betreffenden Hauptvene nach subcutaner Injection dieser Stoffe keine Verzögerung bemerklich sein.

Dies hat sich nun in ganz eclatanter Weise bewahrheitet. Von der Blausäure benutzte ich das früher officinelle Präparat, welches in 100 Theilen 2 Theile wasserfreie Blausäure enthält.

Die Liquor war frisch bereitet.

Nach Injection von 25 Theilstrichen dieses Präparats unter die Haut des Unterschenkels eines halberwachsenen unversehrten Kaninchens trat Intoxication in 1 Minute 15 Secunden ein; erst Zuckungen, dann Fallen auf die Seite, Tod nach 2 Minuten.)

Bei einem anderen gleich grossen Kaninchen wurde die Vena cava inf. in Höhe des 3. Lendenwirbels unterbunden, dann 25 Theilstriche der Blausäure ebenso wie im 1. Falle injicirt. Nach 1 Minute 30 Secunden die gleiche Intoxication. Tod in 2 Minuten. Man betrachte dagegen den Fall des mit Curare vergifteten Kaninchens, bei dem die Verzögerung der Intoxication durch Unterbindung der Vena cava 20 Minuten betrug.

Bei Fröschen wirkt die Blausäure wesentlich anders. Zwar wird auch bei denselben in sehr vielen Fällen eine Reflexaction durch das Gift erzeugt, allein diese Wirkung ist nicht constant und, was besonders für meinen Zweck wichtig war, nicht prägnanter Natur. Eine Art Betäubung mit beschleunigter Athmung trat schon zwei Minuten nach Injection in den zutreffenden Fällen auf und diese Symptome verhielten sich in Bezug auf die operativen vorgängigen Eingriffe ganz so wie die bald zu erwähnenden Reflexsymptome nach Injection von Carbolsäure oder Kalium chloratum. Aber die schliesslich (meist nach 10 Minuten) eintretende Regungslosigkeit und der Tod waren offenbar resorptiver Natur.

Es ergab sich also, dass die Nerven der Frösche gerade gegen dieses Gift erheblich weniger empfindlich sind. Aus diesen Gründen muss ich für den Nachweis meiner Thesen bezüglich der Blausäure mich allein auf die Experimente an warmblütigen Thieren stützen, welche gegen dieses Gift eine ganz enorme Empfindlichkeit besitzen und deshalb höchst prägnante Belege liefern werden.

Sehr interessant ist aber die Thatsache, dass bezüglich der Carbolsäure und der Kalisalze das Verhältniss gerade umgekehrt ist. Gegen diese beiden Gifte sind die Frösche viel empfindlicher als die Warmblüter; das Vergiftungsbild ist hier ein ganz constantes und hat ein sehr charakteristisches Gepräge.

Ganz besonders gilt dies von den Kalisalzen.

Von Kalium chloratum benutzte ich bei Fröschen eine Lösung von 1:3, von welcher 40 Theilstriche injicirt wurden. Schon nach 1—2 Minuten war der Herzschlag verlangsamt, ebenso die Athmung, nach 4—5 Minuten zeigte sich eine ganz merkwürdige Starre und Bewegungslosigkeit mit voller Reflexlosigkeit. Zuckungen kommen nur bei einzelnen, namentlich grossen Fröschen vor. Herzschlag und Athmung cessirten bald, Kehlsack eingesunken. Bei allen fleckige Röthe des injicirten Beines.

Von der Carbolsäure benutzte ich eine 10procentige Lösung mit Zusatz von etwas Spiritus, davon waren 15—20 Theilstriche nöthig. Die Intoxication mit Carbolsäure, welche 2—4 Minuten nach Injection bemerklich wird, zeichnet sich durch Häufigkeit von Krämpfen aus, die aber durchaus nicht immer erscheinen. Alle willkürliche Bewegung ist aufgehoben, doch ist die Reflexerregbarkeit nicht vermindert. Das erste Symptom ist beschleunigte und oberflächliche Respiration, der Kehlsack sinkt bald ein. Herzschlag erst unregelmässig und beschleunigt, später verlangsamt, Herzstillstand tritt aber viel später ein als nach Kalium chloratum.

Niemals zeigte sich Verzögerung der Intoxication durch Ligatur der Vena femoralis weder nach Injection des Kalium chloratum noch der Carbolsäure.

Ich schliesse nach diesen Ergebnissen, dass die nach subcutaner Injection der Carbolsäure und des Kalium chloratum schnell, d. h. in weniger als 6 Minuten auftretenden Vergiftungserscheinungen keine resorptiven sind sondern durch Reflexe bedingt sein müssen. Sollten Sie jedoch hiervon noch nicht überzeugt sein, so kann ich mit weiteren Experimenten dienen, deren Ergebniss noch einleuchtender ist.

Ich zog bei Fröschen einen starken Hanffaden unter der Arteria femoralis und dem dicht dabei liegenden Nervus ischiadicus durch und umschnürte damit den übrigen Theil des Oberschenkels so stark, dass der Faden eine Furche von 5 Mm. Tiefe erzeugte. So waren sämmtliche Weichtheile des Schenkels mit Ausnahme der Arterie und des Hauptnerven<sup>1)</sup> fest eingeschnürt. Unterhalb entstand na-

<sup>1)</sup> Den Nerven schonte ich nur deshalb, um der zarten Arterie, welche leicht gezerzt oder eingerissen wird, einen Schutz zu gewähren. Dass dieser Nerv bei der Intoxication nicht mitwirkt, geht aus früheren Experimenten hervor, sowie aus den später erwähnten Experimenten mit Ligatur der Arterie.

türlich sofort tiefe Röthe und Anschwellung; die Arterie aber lag im Vordergrund der Einschnürungsfurche und blieb mit Blut gefüllt.

Nun injicirte ich die Carbollösung oder Kalium chloratum unter die Haut des Fusses am umschnürten Bein. Die toxische Wirkung trat darauf ganz in derselben Zeit und derselben Art ein, wie bei unversehrten Fröschen.

Gerade umgekehrt gestaltete sich die Sache nach Injection von Curare oder Strychnin.

Die Injection von 5 Theilstrichen der Curarelösung in das ebenso umschnürte Bein des Frosches hatte gar keine Wirkung; das Thier war noch am Mittag des nächsten Tages gesund und munter.

Auch nach Injection der Strychninlösung in das gleicherweise umschnürte Bein eines Frosches blieb die Wirkung aus; das Thier war am nächsten Morgen 9 Uhr noch gesund, allein um 10 Uhr dieses Tages entstanden die gewöhnlichen Starrkrämpfe und das Thier war eine halbe Stunde darauf todt. Hier muss schliesslich doch eine Diffusion des Giftes durch die stagnirende Blutsäule der Arterie stattgefunden haben.

Das Ergebniss ist durchaus charakteristisch und entscheidend für die Behinderung der Resorption durch das Experiment. Gerade diese beiden Gifte, Curare und Strychnin wirken schon in eclatanter Weise auf Resorption der kleinsten Dose. Ebenso entscheidend sind diese Experimente für die Richtigkeit meiner Annahme in Betreff der schnellen Wirkungen der Carbolsäure und des Kalium chloratum.

Das Experiment ist sehr leicht nachzumachen und äusserst einfach; freilich ist Accuratesse bei der Ausführung nothwendig. Die Arterien sind bei Fröschen gegen Druck und Zerrung sehr empfindlich. Man muss daher die oberhalb des Fadens liegenden Theile vor der Einschnürung des übrigen Beins erst isoliren. Das geschieht am besten dadurch, dass man unter dem eingezogenen Faden ein spitzes Bistouri einschiebt und damit 1 Cm. weit die Weichtheile abtrennt. Dann schiebt man einen schmalen Streifen gummirten weichen Stoffes durch die Lücke und umschnürt auf dem Streifen das Glied; damit wird eine sichere Isolirung hergestellt.

Da die injicirte Flüssigkeit, wenn diese mehr als 30 Theilstriche beträgt, öfters aus der oben befindlichen Wunde theilweise austritt, so muss das Thier sofort nach der Injection in Wasser gelegt und abgewaschen werden.

Die grosse Empfindlichkeit der Arterie gegen Druck und Zerrung bei Fröschen ist sehr wichtig; das Experiment wird fast regelmässig vereitelt, wenn man die Arterie nicht genügend schützt. Man sieht leicht, dass dieser Umstand für die Deutung des Experiments zu verwerthen ist. Später habe ich der Controle wegen die Arterie absichtlich gequetscht und dann das Ausbleiben der Intoxication nach Injection von Carbolsäure oder Kalium chloratum constatirt.

Ich bemerke noch, dass es sehr schwierig ist, die Arterie getrennt von dem schützenden Nerven bei der Manipulation intact zu erhalten, doch ist es meinem Assistenten durch fortgesetzte Uebung gelungen, die Arterie, die allein von der Umschnürung ausgeschlossen wurde, wirkungsfähig zu erhalten, so dass auch hier die Intoxication vollständig und in gleicher Weise eintrat.

Wenn andere Forscher die Versuche mit Quetschung der Arterie am umschnürten Bein wiederholen wollen, so rathe ich, darauf zu achten, ob die Arterie mit Blut gefüllt ist; dieselbe ist dann etwas dicker und hat unregelmässige Contouren. Sobald diese Charaktere nicht zutreffen, ist das Experiment werthlos. Es kommt nämlich vor, dass die Arterie nach der Quetschung resp. Zerrung sich zu einem dünnen Faden verengt und völlig blutleer wird, dann bleibt auch die Anschwellung des Beines aus.

Wenn man bei den positiven Resultaten, d. h. also bei intacter Arterie, die toxische Wirkung aus dem Eindringen des Giftes in die stagnirende Blutsäule der Arterie herleiten wollte, so gebe ich zu bedenken, dass zwar die Möglichkeit des Eindringens nicht abzuleugnen ist, dass aber sicher nur äusserst minimale Mengen des Giftes an der Grenze der Stagnation von dem oberhalb cursirenden Blute in die vom Stamme abgehenden Zweige mitgerissen werden könnten, die sich selbst bei dem intensivsten Gifte erst sehr allmählich bis zur Wirkungsfähigkeit summiren müssten. So war der Vorgang bei dem Versuch mit Strychnin. Allein man erwäge den Zeitverlust bei diesem Gifte, gegen das die Frösche so enorm empfindlich sind.



Wer freilich ein Hauptmoment meiner Beweisführungen, die Zeitfolge und den Zeitverlust, nicht würdigen will, dem kann ich nicht helfen.

Sollte Jemand behaupten wollen, dass bei diesen Experimenten eine Umkehrung des Blutstroms in der Arterie hat geschehen können? Man kann unmöglich die Erfahrungen der Chirurgen in Betreff der Nachblutungen nach einfacher Ligatur einer verwundeten Arterie hier heranziehen, weil die Ursache derselben, der Druck von den Collateralen her im umschnürten Bein eliminirt ist.

Indessen habe ich doch die Möglichkeit der Imbibition in die stagnirende Blutsäule weiter verfolgt und zwar bei den Experimenten mit gequetschter Arterie. Als ich den so präparirten Fröschen 15 Theilstriche einer 10procentigen Blausäure in das Bein injicirte, beobachtete ich in 2 Fällen unter 20, dass die Blutsäule der Arterie sich verfärbte und schwärzlich wurde; dann trat in einem Falle nach  $\frac{1}{2}$  Stunde, im zweiten nach 1 Stunde doch Intoxication ein. Ebenso gelang dies in einem Falle nach Injection von Kalium chloratum. Eine schnelle Wirkung aber, auf die es hier allein ankommt, trat niemals ein. Nach Carbolinjection habe ich diese Art der Intoxication niemals gesehen.

In Betreff der Aufsuchung der Gefäße verweise ich auf Hermann's Lehrbuch S. 15. Die Vena femoralis liegt aussen am Musc. vastus extern.

Ausserdem habe ich bei Fröschen auch Versuche gemacht mit vorgängiger Ligatur der Arteria femoralis und querer Durchtrennung der Haut in Höhe der Ligatur, so dass ein 1 Cm. breiter Zwischenraum zwischen der Haut oberhalb und der Haut unterhalb entstand. Die Durchschneidung der Haut habe ich deshalb überall sowohl bei Ligatur der Vena als der Arteria femoralis gemacht, weil die injicirte Flüssigkeit unter der ganz lose anliegenden Haut sich sonst leicht über die Ligatur hinaus diffundiren konnte, was ich doch vermeiden musste.

Nach Injection von Kalium chloratum oder von Carbolsäure in das so präparirte Bein blieb die Intoxication aus, nach 4 Stunden waren die Thiere noch ganz munter. Aber am nächsten Morgen fand ich alle diese Thiere todt vor bis auf eins, dem Carbolsäure injicirt worden. Da ich nur mit den schnellen toxischen Wirkungen experimentiren wollte, so habe ich Anfangs auf den späteren Ver-

lauf nicht weiter geachtet. Erst bei einer Wiederholung dieser Versuche waren am nächsten Morgen 2 Thiere noch am Leben, aber sehr schwach und elend, sie starben auch im Laufe des zweiten Tages, ohne dass besondere bemerkenswerthe Symptome sich gezeigt hätten.

Dass der operative Eingriff allein nicht schuld war an dem Tode, habe ich durch mehrere ebenso operirte aber nicht vergiftete Frösche, die lebend blieben, constatirt.

Das Gift dürfte in diesen Fällen auf dem Lymphwege resorbirt worden sein und man hätte einigen Grund, diese spätere Intoxication mit dem Carbolismus der Wundbehandlung zu vergleichen.

Man nimmt wohl allgemein an, dass die Unterbindung der Hauptarterie eines Gliedes die Circulation in demselben eine Zeit lang gründlicher aufhebt als die Unterbindung der Hauptvene, weil die so mächtige vis a tergo eliminirt ist. Damit stimmt die That-sache, dass auch Injection von Curarelösung in ein ebenso präparirtes Bein eines Frosches innerhalb einer Stunde keine Intoxication hervorbrachte, danach aber trat diese ganz wie gewöhnlich ein.

Dabei brauche ich wohl nicht erst zu sagen, dass die Vergiftung mit Carbolsäure oder mit Kalium chloratum nicht durch Aufhebung der Circulation behindert resp. verzögert worden ist sondern durch die mit der Ligatur gleichzeitig bewerkstelligte Unterbrechung der Nervenleitung in den Arterienwänden. Dieser Punkt ist ja eben durch die Umschnürungsversuche klar gestellt.

Nun muss ich aber ein ganz merkwürdiges Verhalten des Strychnin registriren. Die Strychninwirkung wurde zwar durch Ligatur der bezüglichen Arterien auch verzögert aber nicht einmal in dem Grade wie durch Unterbindung der Vene, höchstens nur bis 10 Minuten. Diese Differenz von der Curarewirkung kann ich nicht befriedigend erklären, es sei denn, dass man eine Diffusion des Giftes im Blute der intacten Vene annimmt. Da nach den Resultaten anderer Experimentatoren das Strychnin bei Fröschen schon in unmessbaren Mengen giftig wirkt, so könnte die Erklärung wohl zutreffen.

Ferner habe ich Versuche bei Fröschen gemacht mit Einführung von Carbolsäure oder Kalium chloratum in den Magen.

Wenn ich an Fröschen die gleiche Quantität mit gleicher Concentration der genannten Stoffe, wie sie bei subcutaner Injection

deutliche Intoxication erzeugte, mittelst eines an der Pravaz'schen Spritze gut angepassten Catheters in den Magen injicirte, so trat die voll ausgeprägte Vergiftung schon in 15 Secunden ein, der Tod in 1 Minute. Die Mittel wirken also per os weit entschiedener und schneller.

Eine 2½ procentige Carbolsäurelösung 30 Theilstriche in den Magen eingespritzt, erzeugte bei einem Frosche schon nach 1 Minute volle Vergiftung und Tod in 2 Minuten. Sogar 15 Theilstriche hatten bei einem andern Frosche die gleiche Wirkung.

Nach subcutaner Application dieser Stoffe trat der Tod niemals so schnell ein, höchstens nach ½ Stunde, gewöhnlich aber erst nach einer vollen Stunde.

Daraus also ist zu ersehen, dass auch bei Fröschen der Magen viel empfindlicher für diese Art Vergiftung ist als die äusseren Theile. Bei der subcutanen Vergiftung mit den genannten Giften ist der Mangel besonderer Disposition durch die grössere Dose resp. Concentration auszugleichen.

Auch bei Kaninchen wirken beide Mittel vom Magen aus entschieden schneller und prompter als subcutan.

Bei der Carbolsäure zeigt sich sehr evident der Einfluss der Concentration; 0,15 in 10procentiger Lösung per os erzeugt nur beschleunigtes Athmen, das nach 2 Minuten vorüber ist, subcutan hat diese Dosis in 10procentiger Lösung gar keine Wirkung.

Dieselbe Dosis in 15procentiger Lösung per os erzeugt nach 1 Minute schnelles Athmen; nach 3 Minuten Strecken des Nackens nach hinten, unregelmässigen und aussetzenden Herzschlag, dann leichte Zuckungen, langsames dyspnoisches Athmen. Das Thier fällt aber nicht um. Es beruhigt sich schon ¼ Stunde nach Injection, Herzschlag und Athmung sind wieder normal; es sitzt aber theilnahmslos da. Auch in den nächsten Tagen frisst es nicht, erst am 4. Tage scheint es munter und frisst wieder, allein am 5. Tage wird es todt gefunden. Bei der Section findet sich das Epithel der Mucosa des Magens in der Ausdehnung eines Markstückes nahe der Cardia weisslich getrübt und gelockert, es lässt sich leicht abschaben; an anderen Stellen zeigt die Mucosa eine auffällige Glätte. Keine Ecchymosen, keine Entzündungsspuren.

Die gleiche Dosis in 20procentiger Lösung einem Kaninchen von 520,0 Gewicht in den Magen injicirt, erzeugte schon nach 15 Se-

cunden Zuckungen, Umfallen auf die Seite mit erweiterter Pupille, schwachem Herzschlage, langsamer dyspnoischer Athmung. Tod nach 15 Minuten. Die sofort ausgeführte Section ergab nichts weiter als intensive Röthe der Mucosa des Magens, die bis an die normale Pars pylorica sich erstreckte. Einem gleich grossen Kaninchen wurde dieselbe Dosis in gleicher Concentration unter die Rückenhaut gespritzt, es stellte sich aber gar keine Wirkung ein.

Das Kalium chloratum erzeugt bei Kaninchen per os ebenso schnelle Wirkung, mit dem Unterschiede, dass weit grössere Dosen erforderlich sind.

Einem Kaninchen von 505,0 Gewicht injicirte ich in den Magen Kalium chloratum 2,0 in 20 procentiger Lösung; schon 15 Secunden danach fiel das Thier auf die Seite, Herzschlag kaum noch fühlbar, nur wenige mühsame Athemzüge und das Thier war todt. Die sofort ausgeführte Section zeigte nichts weiter als eine intensive Röthe der Mucosa des Magens, die Pars pylorica war normal.

Bei einem grösseren Kaninchen von 1100 Grm. genügten für die gleiche Wirkung 3,0 in 20 procentiger Lösung. Hier ergab die  $\frac{1}{2}$  Stunde nach dem Tode gemachte Section eine weisslich trübe Verfärbung des Epithels der Magenschleimhaut, das sich leicht abbröckeln liess.

Diese Resultate sind um so überraschender, als der Magen der Kaninchen niemals leer war, obwohl die Thiere 24 Stunden gehungert hatten.

Hermann (l. c. S. 179 und 180) behauptet, dass die tödtliche Mindestdosis von Kalium chloratum bei Kaninchen subcutan 2—4 Grm., per os dagegen 4—6 Grm. betrage. Nun bitte ich zu erwägen, dass das Kalium chloratum sich erst in 3 Theilen Wasser löst, dass also, um 2,0 zu appliciren, eine Flüssigkeitsmenge von mindestens 8,0 erforderlich ist. Eine solche Menge subcutan beigebracht, 8 Pravaz'sche Spritzen voll, erzeugt schon eine local sehr ausgedehnte Reizung und ich bin der Meinung, dass ein Mittel, das in solcher Menge angewendet werden muss, sich überhaupt nicht zu subcutaner Application eignet. Für die Beibringung per os kommt es aber an erster Stelle auf die Concentration an; davon sagt Hermann nichts. Das scheint freilich ganz natürlich, da er die schnell eintretenden Wirkungen von den späteren principiell nicht unterscheidet. Es ist indess leicht ersichtlich, dass man aus

rein äusseren Gründen für die subcutane Application des Kalium chloratum die concentrirteste Lösung nehmen muss, während für die Beibringung per os eine solche Beschränkung in dem Maasse nicht nöthig ist. Ich muss also annehmen, dass Hermann per os verdünnte Lösungen benutzt hat.

Was nun die für unsere Betrachtung sehr wichtige Blausäure anlangt, so muss ich gleich erwähnen, dass dieselbe per os bei Fröschen noch langsamer und unsicherer wirkt als subcutan. Die Frösche, denen ich auf diese Weise das Gift beibrachte, starben freilich alle, aber es dauerte öfters 20 Minuten, ehe die charakteristische Bewegungslosigkeit eintrat. Es ist also auch hier constatirt, dass die Frösche gegen die reflectorische Action des Giftes, die bei Warmblütern, wie sich bald ergeben wird, so grosse Bedeutung hat, fast gar nicht empfänglich sind.

Dagegen wirkt die Blausäure bei Kaninchen vom Magen aus viel schneller und intensiver als subcutan. Von einer 10procentigen Blausäure wurden einem Kaninchen von 1010,0 Gewicht 20 Theilstriche in den Magen injicirt. Schon nach 15 Secunden fiel das Thier auf die Seite mit leichten Zuckungen, nach 20 Secunden rührte es sich nicht mehr, das Herz schlug noch schwach und unregelmässig, die Athmung sistirte nach wenigen dyspnoischen Inspirationen. Tod nach 1 Minute. Die gleiche Quantität der Lösung subcutan am Hinterbein eines gleich grossen Kaninchens injicirt, bewirkte erst nach  $1\frac{1}{2}$  Minuten Intoxication.

Eulenburg<sup>1)</sup> berichtet, dass 0,5 einer 6—8procentigen Lösung subcutan bei Kaninchen schon in 10—25 Secunden Intoxication zu Stande bringt und dass bei Injection einer 20procentigen Lösung die Wirkung fast augenblicklich eintritt. Dieses Resultat weicht allerdings von dem meinigen ab, indessen bleibt doch bemerkenswerth, dass die Concentration einen erheblichen Einfluss auf die Schnelligkeit des Eintritts hatte, was eben nicht für resorptive Action spricht. Wenn man dagegen in Betracht zieht, dass Preyer<sup>2)</sup> nach Injection von 1 Ccm. einer 60procentigen Lösung in die Vena jugularis externa 29 Secunden vergehen sah, ehe die Krämpfe eintraten, so ist das Resultat Eulenburg's um so bemerkenswerther.

<sup>1)</sup> Ziemssen's Handbuch I. 3. S. 56 und 57.

<sup>2)</sup> Hermann's Lehrbuch etc. S. 292.

Bezüglich des Preyer'schen Experiments muss ich annehmen, dass das so applicirte Gift primär direct auf das Herz wirkt, wahrscheinlich erst nach Eindringen des in so auffällig grosser Dose beigebrachten Giftes in die Coronararterien. Das letztere würde hinsichtlich der Dauer stimmen mit den Angaben der Physiologen, nach welchen bei Menschen die Kreislaufsdauer 23,1 Secunden beträgt<sup>1)</sup>.

Hinsichtlich der Application per os muss ich aber hervorheben, dass die Kreislaufsdauer für das Blut in den Venen des Unterleibes etwas grösser sein muss, weil es erst die Capillaren der Pfortader in der Leber passiren muss.

Wenn daher ein Gift vom Magen aus ebenso schnell oder schneller als nach subcutaner Application Vergiftungssymptome herbeiführt, so kann dies nur reflectorisch von Statten gehen. Sicher liegt auch in dem doppelten Capillarnetz der Pfortader einer der Gründe, aus denen resorptive Wirkungen vom Magen aus, wie thatsächlich feststeht, langsamer zu Stande kommen.

Was ich durch meine Experimente beweisen wollte, dass nemlich die reflectorischen Wirkungen vom Magen aus äusserst schnell auftreten, das ist erwiesen. Gleicherweise habe ich aber das Recht zu behaupten, dass eine solche 15 Secunden nach Beibringung per os eintretende Vergiftung ganz unmöglich resorptiv bedingt sein kann.

Eine weitere Erwägung muss diesen Satz noch mehr in's Licht stellen. Das Zustandekommen der entscheidenden Localwirkung muss schon einen Zeitverlust erfordern, der wohl mindestens einige Secunden betragen mag. Das zweite Moment ist der Vorgang des Reflexes selbst, welcher auch nicht ohne Zeitverlust vor sich gehen wird. Wenn man entgegenhält, dass die nach Reizung sensibler Nerven entstehenden motorischen Reflexe einen messbaren Zeitverlust nicht erkennen lassen, so bemerke ich, dass bezüglich der Reflexe, welche durch sympathische Nerven vermittelt werden, bisher noch keine Experimente gemacht sind.

Man hat nicht das Recht zu bestreiten, dass diese Reflexe etwas langsamer zu Stande kommen können. Ich kann übrigens doch einen kleinen Anhalt beibringen.

<sup>1)</sup> Cfr. Hermann's Physiologie. Bd. IV. 1. S. 338.

Wenn man an eben getödteten Kaninchen (auch Fröschen) im geöffneten Abdomen den Darm an einer Stelle reizt, so zieht sich diese langsam zusammen, in 10 Secunden nachher, nicht früher, sieht man an entfernteren Stellen des Darmes ebenfalls Contractionen vorgehen.

Wenn für das Zustandekommen der reflectorischen Intoxication nach Application des Giftes an den Hinterextremitäten ein grösserer Zeitraum erforderlich ist, so kann dies einfach von der Länge der mitwirkenden Nervenbahnen abhängen, doch ist es möglich, dass dabei auch eine Ausbreitung der Localwirkung von der Applicationsstelle in Betracht kommt.

Hinsichtlich der Blausäure will ich nicht verschweigen, dass die tödtliche Dosis per os bei Kaninchen etwas grösser ist als bei subcutaner Application.

Vielleicht rührt dies daher, dass ein Theil des Giftes in den Contentis des Magens zersetzt wird. Allein dieser Umstand schadet meiner Beweisführung gar nicht, denn trotzdem tritt auch bei nicht tödtlichen Dosen die toxische Wirkung in wenigen Secunden ein.

Bei einem Kaninchen von 985,0 Gewicht brachte die Einführung von 0,01 in den Magen in wenigen Secunden Vergiftung zu Stande, die aber nach 3 Minuten völlig verschwunden war. Das Thier athmete schneller, zitterte etwas und liess den Kopf zur Seite sinken, dann war alles vorüber und das Thier blieb munter.

Erheblicher schon waren die Symptome nach 0,02 bei einem Thier von 505,0 Gewicht. Genau 15 Secunden nach Injection fiel das Thier auf die Seite, hatte leichte Zuckungen, Herzschlag sehr schwach, Athmung verlangsamt und mühsam. Das alles dauert aber nur 1 Minute, dann richtet das Thier den Kopf wieder in die Höhe, kommt allmählich auf die Füsse, hat nur noch sehr beschleunigte Athmung. Nach 2 Minuten ist es ganz munter.

Es ist richtig, dass die Dosis von 0,01 subcutan ein Kaninchen schon tödtet, allein sowohl bei dieser Dosis als bei 0,04 erschien das erste toxische Symptom niemals früher als  $1\frac{1}{4}$  Minuten nach Injection. Auch ist eine 2procentige Lösung völlig ausreichend, ich habe nicht gefunden, dass eine grössere Concentration die Wirkung schleuniger eintreten macht. Indess hebt eine weitere Verdünnung die Giftigkeit auf.

Als ich einem Kaninchen von 1012,0 Gewicht 20 Theilstriche

der 10procentigen Blausäure, also 0,04 der reinen Säure verdünnt mit 10,0 Wasser auf einmal in den Magen eingeführt, blieb jede Wirkung aus. Es erwies sich also dieselbe Dosis, die in 10procentiger Lösung bei einem gleich grossen Thiere in einer Minute den Tod herbeiführte, als ganz harmlos und unschädlich.

Bezüglich des Kalium chlor. und des Phenol bemerke ich, dass ich mit subcutaner Application dieser Gifte bei Kaninchen überhaupt wenig ausrichten konnte. Von ersterem Stoffe hatte die subcutane Injection einer ganzen Spritze voll der Lösung: 1 : 3 gar keinen Effect.

Auch mit Carbolsäure habe ich erst bei subcutaner Injection der 95procentigen Lösung Erfolge gehabt; 40 Theilstriche davon einem Kaninchen von 1200,0 Gewicht unter die Haut des Unterschenkels eingespritzt, erzeugten indess volle und schnelle Intoxication. Nach 1 Minute Zittern, nach  $1\frac{1}{2}$  Minuten allgemeine Convulsionen, Pupillen erweitert, Herzschläge flatternd und unregelmässig. Das Thier erholte sich Nachmittags etwas, war aber am nächsten Morgen todt.

Einem anderen gleich grossen Kaninchen injicirte ich 25 Theilstriche; danach zunächst Unruhe und Schmerzäusserung, beschleunigter Athem. Erst nach 10 Minuten einzelne Muskelzuckungen, Herzschlag flatternd und unregelmässig. Pupillen erweitert.

Dieselben Erscheinungen bei einem dritten Kaninchen nach 30 Theilstrichen.

Die beiden letztgenannten Kaninchen erholten sich wieder. Bestreichen eines enthaarten Fusses bis zum Knie mit reiner flüssiger Carbolsäure erzeugte nach 3 Minuten Zittern, nach 7 Minuten allgemeine Convulsionen und Fallen auf die Seite.

Bei dem letzteren Thiere habe ich  $\frac{1}{2}$  Stunde nach der eingetretenen Intoxication die Temperatur in ano gemessen, dieselbe betrug  $40^{\circ}\text{C.}$ , war also ungefähr normal, jedenfalls nicht erniedrigt. Die gleiche Temperatur ergab sich bei einem mit Blausäure vergifteten Kaninchen. In den gut geschlossenen Schenkelfalten war bei beiden Thieren die Temperatur nicht geringer als in ano.

Ich habe schon früher hervorgehoben, dass bei dem Carbolismus acutissimus eine Temperaturherabsetzung nicht constatirt ist. Es ist freilich ganz natürlich, dass man bei Eintritt der so alarmirenden und zugleich überraschenden Symptome nicht Zeit hat, das



Thermometer zu benutzen. Oberst giebt bei seinem, übrigens gut beobachteten Falle an, dass die Temperatur, mit der aufgelegten Hand geschätzt, wenig erniedrigt war; 3 Stunden später, als der Kranke sich schon erholt hatte, wurde die Temperatur zu  $36,4^{\circ}\text{C}$ . constatirt. Auch in dem Falle von Mrocek aus der Sigmund'schen Klinik 1879, der eine Vergiftung per os mit 10,0 reiner Carbolsäure betraf, fand sich die Temperatur  $1\frac{3}{4}$  Stunden nach Einnahme des Giftes auf  $35,8$  herabgesetzt. Ich glaube indess nicht fehlzugehen, wenn ich annehme, dass bei meiner Form I während der Dauer der schwersten Symptome die Temperatur wirklich nicht herabgesetzt ist. Der Grund dürfte ebenso wie bei dem vorgenannten Experiment einfach darin liegen, dass die Zeit zum Zustandekommen der Temperaturerniedrigung nicht ausreicht.

Aus den eben geschilderten Experimenten ergibt sich leicht, dass für die experimentelle Darlegung der reflectorischen Natur der schnellen Wirkungen bei subcutaner Application der Carbolsäure und des Kalium chloratum die Kaninchen viel weniger geeignet sind als die Frösche. Ich halte trotzdem meine These aufrecht und beziehe mich auf die anderweitigen Gründe. Allein ich bin ausser Stande, nach den bei Fröschen geübten Methoden gleiche Beweise in Betreff der Kaninchen beizubringen, aber lediglich aus dem Grunde, weil es nicht möglich ist, die Localwirkung genügend räumlich zu beschränken. Die Action dieser Gifte müsste eben auf ein Glied beschränkt werden können, um die Bedingungen der reflectorischen Allgemeinwirkung festzustellen. Die reine Carbolsäure, die ich angewendet, wirkt zu stark anätzend und kann weiter nichts beweisen. Von der 10procentigen Lösung, sowie von der Lösung des Kalium chloratum hätte ich eine Quantität nöthig, die im Bein des Thieres keinen Platz hat.

Dagegen sind bei Kaninchen alle Bedingungen gegeben für den Nachweis der reflectorischen resp. resorptiven Natur der Wirkungen der Blausäure, des Curare und des Strychnin.

Hier bin ich zu sehr prägnanten und äusserst lehrreichen Resultaten gelangt.

Es handelte sich nun vorerst darum, eine practicable und leicht nachzumachende Methode des Experiments ausfindig zu machen.

Ich knüpfe an die schon besprochene Thatsache an, dass die Wirkung der Blausäure ausbleibt, wenn selbige in Glieder einge-

spritzt wird, deren Hauptarterie unterbunden war. Die Thatsache sieht so einfach und selbstverständlich aus, dass Niemand daran gedacht hat, auch nur zu bezweifeln, dass sie den resorptiven Charakter der Giftaction darthut. Und doch verhält sich's gerade umgekehrt. Ich stelle eine zweite Thatsache dazu, die ich durch mehrere Experimente gewonnen habe. Die Wirkung des Strychnin bleibt in Folge der gleichen Manipulation nicht aus, wird nur etwas verzögert, um  $\frac{1}{2}$  bis ganze Stunde, während die Wirkung der Blausäure bei Kaninchen nach permanenter Ligatur überhaupt und definitiv ausbleibt. Sie können nicht leugnen, dass dieser Unterschied des Verhaltens ein sehr prägnanter ist. Es ist sicher, dass die Resorption in einem Gliede durch die Ligatur der Arterie nicht aufgehoben wird, denn die Ligatur ist nur ein Circulationshinderniss, das fast regelmässig nach weniger Zeit überwunden wird, wie die Chirurgen in Betreff der Arterienwunden längst wissen.

Der Grund des Ausbleibens der Blausäurewirkung nach Ligatur der Arterie kann demnach nicht durch das Circulationshinderniss bedingt sein; dasselbe muss vielmehr durch Unterbrechung der Leitung in den Nervenelementen, welche unzweifelhaft in den Arterienwänden liegen, gegeben sein.

Die Aufgabe beweisender Experimente besteht also darin, vor Injection des Giftes die Wirksamkeit der Nervenleitung der Arterien aufzuheben, ohne dabei die Circulation selbst wesentlich zu beeinträchtigen. Die Aufgabe war nicht leicht und konnte nur durch Probeversuche gelöst werden. Jedenfalls war nöthig, dabei die anatomische Integrität der Arterie zu conserviren, wenngleich die physiologische Integrität nicht geschont werden konnte. Nun ergab sich Folgendes:

1. Einem grossen Kaninchen von 2 Kilo Gewicht führte ich ein 4 Mm. breites Bändchen unter der isolirten Arteria femoralis dicht unter dem Poupart'schen Bande durch und schnürte es über einem Glasstäbchen fest. Nach einer halben Stunde wurde die Ligatur durchschnitten, dann dicht über dem Fussgelenk<sup>1)</sup> des operirten Beines 20 Theilstriche einer 10procentigen Blausäure injicirt. Schon  $1\frac{1}{4}$  Minuten darauf bekam das Thier Zuckungen, fiel auf die Seite, hatte stark erweiterte Pupillen. Der Tod erfolgte 3 Stunden nach Injection. — Hier ist kaum eine Abschwächung der Giftaction zu erkennen, höchstens kann man den etwas spät erfolgten Tod als Zeichen derselben ansehen.

<sup>1)</sup> Es empfiehlt sich die Applicationsstelle aussen vom Schienbein zu wählen, weil an der Innenseite die Haut zu straff anliegt.

2. Einem Thiere von 980,0 Gewicht wurde wie ad 1 durch Bändchen die Art. femor. zusammengedrückt, ausserdem aber zog ich noch eine Darmsaite (Guitarrenquinte) neben dem Bändchen unter der Arterie durch und schnürte sie ebenfalls über dem Glasstäbchen zu. Durchschneidung und Entfernung der Ligaturen nach  $\frac{1}{2}$  Stunde und Injection von 20 Theilstrichen des Giftes an gleicher Stelle. Schon  $1\frac{1}{4}$  Minuten danach schnelles Athmen und Unruhe,  $1\frac{1}{2}$  Minuten nach Injection Zuckungen und Umfallen. Alsbald liegt das Thier still mit sehr schwachem Herzschlag und mühsamer und verlangsamter Athmung, ab und zu leichte Zuckungen. Aber  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Injection ist Alles vorüber, das Thier richtet sich auf die Füsse, ist noch etwas schwach aber sonst gesund. Bleibt gesund. — Hier ist schon eine deutliche Abschwächung der Giftwirkung zu erkennen.

3. Kaninchen von 1125,0 Gewicht. Doppelte Ligatur der Art. fem. mit Bindfaden über Gummistreifen. Erste Ligatur dicht unter dem Poopart'schen Bande, zweite 1 Cm. tiefer. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde Ligaturen entfernt und Injection von 20 Theilstrichen an gleicher Stelle. Erst 4 Minuten danach schnelles Athmen, unregelmässiger beschleunigter Herzschlag. Nach 6 Minuten krümmt das Thier den Nacken nach hinten und fällt auf die Seite mit leichten Zuckungen. Die Papille ist nicht erweitert und reagirt auf Licht. Allein schon 10 Minuten nach Injection richtet das Thier sich wieder auf die Füsse, der Herzschlag ist ruhiger, Athmung noch etwas dyspnoisch. Es erholt sich allmählich ganz und ist  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Injection völlig munter.

4. Kaninchen von 380,0 Gewicht. Doppelte Ligatur der Art. fem. mit Darmsaite, sonst wie ad 3. Nach der Injection von 20 Theilstrichen zeigte sich nach Ablauf von  $1\frac{1}{2}$  Minuten nur eine geringe Andeutung der Vergiftung. Das Thier senkte den Kopf und es schien, als ob es umfallen wollte, aber bald hob es den Kopf wieder und ging auf dem Tische umher. Indess bekam dieses Thierchen  $2\frac{1}{2}$  Stunden nachher Eclampsie und starb daran nach 6 Stunden. In den Intervallen der eclamptischen Anfälle war kein Krankheitszeichen ersichtlich.

5. Kaninchen von 860,0 Gewicht. Doppelte Ligatur mit Darmsaite, jede über einem besonderen Glasstäbchen zusammengeschürzt; ausserdem wird das zwischen beiden Ligaturen liegende Arterienstück zweimal mit einem Tropfen der Lösung von Kalium chloratum 1 : 4 angefeuchtet mittelst eines 3. Glasstäbchens. (Die zweite Darmsaite war etwas dicker, H der Gitarre; dieselbe Sorte habe ich bei den Wiederholungen dieses Experimentes allein benutzt.) Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde Ligaturen entfernt; das Zwischenstück zeigte sich weisslich verfärbt, doch drang das Blut alsbald auch durch diese Stelle hindurch und die Vene füllte sich straffer. Die Injection von 20 Theilstrichen der 10procentigen Blausäure an der oben bezeichneten Stelle war jetzt völlig wirkungslos. Das Thier war und blieb gesund.

Das Problem war somit gelöst.

Um nun zu erproben, ob wirklich die Circulation in dem betreffenden Gliede nach Entfernung der Ligaturen durch die Manipulation nicht beeinträchtigt ist, habe ich in das so präparirte Bein von 3 anderen Kaninchen Strychnin injicirt. Die Streckkrämpfe

traten aber in einem Falle nach 2 Minuten, im zweiten nach 6 und im dritten nach 7 Minuten ein. Ausserdem war übrigens die Integrität der Blutcirculation in dem operirten Beine durch den Augenschein festzustellen. Man konnte durch Druck auf die Vene eine Anstauung ersichtlich machen.

Ich bemerke noch, dass nach Lösung der Ligaturen mitunter ein paar Secunden vergehen, ehe das Blut durch das bearbeitete Stück der Arterie durchdringt; dann zeigt ein Stich in das periphere Ende die Blutfüllung an. Auf die Benutzung des Kalium chloratum behufs Lähmung der Arterienerven bin ich durch die Experimente von Guttmann<sup>1)</sup> (Rosenthal) gekommen, welche von Hermann l. c. S. 178 notirt sind.

Vergleiche ich diese Experimente an Kaninchen mit denen bei Fröschen, so finden sich mehrere wesentliche Unterschiede. Erstens sind die Arterien bei ersteren lange nicht so empfindlich als bei Fröschen, es bedarf zur Lähmung der Nervelemente intensiverer Eingriffe, blosses Zerren und Drücken reicht nicht aus. Zweitens ist besonders wichtig der Umstand, dass die Blausäurewirkung an Kaninchen bei bleibender Ligatur der Arterien des injicirten Gliedes sowohl als nach Lähmung der Arterien überhaupt und dauernd ausbleibt, während bei Fröschen nach vorgängiger Ligatur der Arterie bloss die als reflectorisch bezeichnete Action ausblieb, aber eine nach 4 und mehr Stunden ersichtliche und ganz anders charakterisirte Wirkung doch eintrat nach Injection der Carbolsäure oder Kalium chlor.

Die Blausäurewirkung ist bei Fröschen wesentlich resorptiv. Bei Kaninchen aber tritt überhaupt nur die schnelle reflectorische Wirkung ein, eine spätere Wirkung kommt gar nicht vor. Entweder innerhalb 5 Minuten, meist in viel kürzerer Zeit, oder gar nicht.

Es scheint mir selbstverständlich, dass von dem Hinterbein des Kaninchens aus, in dem die Arterien gelähmt, die Circulation aber erhalten ist, eine Resorption der injicirten Blausäure wirklich stattfindet. Das Gift ist ja im Blute der vergifteten Thiere in zuverlässiger Weise nachgewiesen. Allein die minimalen Quantitäten, die resorbirt worden resp. unzersetzt blieben, sind bei Kaninchen

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1865. No. 34—36.

wirkungslos. Wahrscheinlich spielt hierbei die leichte Zersetzbarkeit des Giftes im lebendigen warmen Blute eine grosse Rolle.

Ganz anders verhält sich dies, wenn grössere Mengen Blausäure direct in die Vena jugularis injicirt werden; hier ist es sehr erklärlich, dass noch eine hinreichend grosse Dosis unzersetzter Blausäure in die Coronararterien des Herzens gelangt.

Aehnlich wird der Vorgang sein bei Vergiftung durch Einathmung von Blausäuredämpfen, bei der gewiss auch grössere Dosen nöthig sind.

Bezüglich der neutralen Kalisalze wird zu beachten sein, dass dieselben im Blute nicht zersetzt werden und dass daher schon kleine Dosen, wenn sie in's Blut direct injicirt werden, eine specifische Wirkung auf das Herz entfalten müssen. Die neulich von R. Boehm<sup>1)</sup> angestellten Versuche sind in dieser Beziehung sehr lehrreich. Er injicirte kräftigen Katzen Kalisalz 0,1 bis 0,2 in die Vena jugularis und sah danach schnell Stillstand des Herzens, dann der Athmung eintreten, die Thiere starben unter Krämpfen. Das alles aber widerspricht meinen Thesen nicht. Wenn, wie ich gezeigt habe, vom Magen aus bei Kaninchen das Kal. chlor. in 15 Secunden dieselbe Wirkung erzeugt, die Boehm nach Injection in die Vene sah, so ist es ganz unmöglich, dass in dieser Zeit das Gift in die Coronararterie des Herzens gelangt. Zudem war bei Boehm's Versuchen der Zeitverlust bis zum Eintritt der Vergiftung grösser als bei meinen Versuchen.

Nunmehr glaube ich die reflectorische Natur der bezeichneten Giftwirkungen hinreichend dargethan zu haben. Wenn es den Anschein hat, als hätte die specifische Natur derjenigen Agentien, welche überhaupt reflectorischen Collaps zu Stande bringen, wenig Bedeutung, so habe ich dagegen doch erhebliche Zweifel. So sehr auch bei den Experimenten eine gewisse Aehnlichkeit der Symptome auffällt, so waren doch auch Unterschiede nicht zu verkennen.

Die Unterschiede könnten zwar allein von der Intensität des Giftes abhängen, doch vermuthe ich, dass auch die Qualität der Action eine verschiedene ist, obwohl als einheitliches Moment immer der Sitz der Affection im Herzen aufzufassen bleibt. Ist aber wirklich die Qualität der Action eine verschiedene, so spricht dies mehr als alles andere gegen die Betheiligung der sensibeln Nerven.

<sup>1)</sup> Centralblatt für die medic. Wissenschaften 1881.

Die mit den reflectorischen Collapsen verbundene Bewusstlosigkeit hängt, wie schon oben erwähnt, höchstwahrscheinlich auch von der Herzaffectation ab. Die eigenthümliche Starre und Reactionslosigkeit der Frösche findet sich nach Application mehrerer Herzgifte, nicht allein der Kalisalze, sondern auch nach Digitalin und Antiarin. Bei warmblütigen Thieren zeigen sich statt der Starre — Dyspnoe und Convulsionen. Dies alles ist in Uebereinstimmung mit dem Rosenthal'schen Satze <sup>1)</sup>.

Bei den reflectorischen Collapsen ist immer der Localreiz die erste Veranlassung. Nach der directen Injection der bezüglichen Gifte in's Blut findet nur der Unterschied statt, dass die entscheidende Stelle, die bei hergebrachter Application reflectorisch getroffen wird, hier direct ergriffen wird.

Das sympathische Nervensystem zeichnet sich vor allen Dingen aus durch eine gewisse grössere Unabhängigkeit von den grossen Nervencentren, es vertritt so zu sagen im Staatswesen des Organismus das demokratische Princip. Die Macht der grossen Centra auf dieses Gebiet ist eine sehr beschränkte. Zwar haben die ersteren zahlreiche Sendlinge in den Communebereichen, welche diese oft genug beeinflussen, allein im Grossen und Ganzen ist der rückläufige Einfluss auf die Centra häufiger und evidenter.

Die Hauptsendlinge sind der Vagus, der Splanchnicus und der Depressor (Cyon). Ausserdem finden aber unendlich zahlreiche andere Verbindungen statt, z. B. mit allen Rückenmarkswurzeln. Es kann jedenfalls nur auf Irrthum beruhen, wenn man sagt, jene Verbindungsfäden seien die Wurzeln des Grenzstranges; denn alles, was die sympathischen Nerven von den Gehirn- und Rückenmarksnerven unterscheidet, weist auf eigenthümliche selbständige Elemente hin.

Die Thatfachen legen den Gedanken nahe, dass die verschiedenen Abtheilungen des sympathischen Nervensystems einen Communalverband bilden, in welchem einzelne Mitglieder vorwaltenden Einfluss entwickeln. So kann es kommen, dass ein und derselbe Reiz von den verschiedensten Stellen aus den gleichen Alarm erweckt.

Zum Schluss muss ich noch einmal auf den Ausgangspunkt dieser Arbeit zurückkommen. Ich wollte eigentlich nur den re-

<sup>1)</sup> Hermann, l. c. S. 57 und Dieses Archiv 1865. S. 601.

flectorischen Charakter des Carbolismus acutissimus nachweisen, habe aber nicht vermeiden können, analoge Wirkungen anderer Gifte in Betracht zu ziehen, um die allgemein entscheidenden Gesichtspunkte zu gewinnen und geltend zu machen.

Die bewiesene These lautet so:

Die acuteste Form der Carbolsäurevergiftung beruht ebenso wie die Collapse, welche nach einem localen auf die Unterleibsorgane wirkenden Reize entstehen, auf reflectorischer Erkrankung.

Im Gegensatz hierzu nehme ich an, dass bei der Form II des Carbolismus, wie sie mitunter bei der antiseptischen Wundbehandlung beobachtet wird, es sich um eine allmählich sich steigernde Einwirkung der resorbirten Carbolsäure auf das Herz handelt. Diese Form hat deshalb ein in mehreren Punkten abweichendes Gepräge.

Hervorheben muss ich noch, dass alle die Vergiftungssymptome, welche die Experimentatoren mit Carbolsäure bei Thieren erzeugt haben, gar keine Aehnlichkeit zeigen mit denen des Carbolismus der Wundbehandlung (Form II). Es wird überhaupt misslich sein, diese Form künstlich hervorzurufen, dies folgt schon aus den Erfahrungen der Chirurgen. — Denn eine Erkrankung, die bei gleicher Ursache nur in einer geringen Minderzahl der Fälle zu Tage tritt, eignet sich nicht zum Experimentiren. Experimente, die etwas lehren sollen, müssen eine gewisse Zuverlässigkeit und Constanz des Erfolges haben, was eben bei Kaninchen nur für Form I zutrifft.

Bei Fröschen glaube ich eine der Form II analoge Vergiftung erzeugt zu haben bei den Versuchen mit Ligatur der Arterie des zur Injection benutzten Beines. Bei Kaninchen würden vielleicht öfters wiederholte Injectionen verdünnter Lösungen zu gleichem Ziele führen, man müsste aber darauf gefasst sein, viele Thiere zu brauchen und — sehr viel Geduld.

Bei Mäusen indess gelingt dies leichter. Durch wiederholte Injection von  $\frac{1}{2}$ —1 procentiger Carbollösung (je nach der Grösse der Thiere) kann man bei denselben Form II des Carbolismus erzeugen. Am leichtesten gelingt es bei jungen Mäusen.

---