

stränge vornehmlich oder ausschliesslich ergriffen zu sein pflegen, wobei die peripherischen und centralen Theile verschont bleiben können.

Ferner möchte ich hier noch kurz erwähnen, dass ich in den letzten Jahren bei der Behandlung der Tabes vom Bitterwasser (Hunyadi u. dergl.) regelmässigen Gebrauch mache, indem ich die Kranken Monate lang täglich auf nüchternen Magen eine mässige Quantität nehmen lasse. Näheres darüber und über die Behandlung chronischer Nervenkrankheiten überhaupt werde ich demnächst im Archiv für Psychiatrie veröffentlichen.

---

## XIV.

### Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

#### Ueber das Auftreten multipler intravitaler Blutgerinnungen nach acuter Intoxication durch chlorsaure Salze, Arsen, Phosphor und einige andere Blutgifte.

Von Dr. Oscar Silbermann, prakt. Arzt in Breslau.

---

Die Genese der thrombotischen Vorgänge hat entsprechend dem Stande des pathologisch-anatomischen Wissens in den einzelnen Epochen der Medicin eine ausserordentlich verschiedene Beurteilung erfahren. Im 18. Jahrhundert, und wohl auch noch in dem ersten Drittel des unsrigen, beherrschte die Lehre von der Dyskrasie des Blutes das ärztliche Denken; die Auffassungsweise vom Wesen der Krankheiten war vorwiegend eine humoral-pathologische. Den anatomischen Ausdruck für die krankhaften Veränderungen des Blutes sahen die älteren Aerzte in den bei den Sectionen beobachteten Blutgerinnseln, welche intravital durch einen allzugrossen Faserstoffreichtum des Blutes entstanden sein sollten. Diese alte Lehre, welche die Blutgerinnung direct abhängig macht von einer Dyskrasie des Blutes, hat Virchow<sup>1)</sup> durch seine grundlegenden Untersuchungen über Throm-

<sup>1)</sup> Virchow, Cellularpathologie.

bose gänzlich umgestaltet, indem er zeigte, dass ausser der Alteration der Gefässwand vor allem rein mechanische Momente, besonders die Verlangsamung bezw. Stauung des Blutstromes es sind, welche die Entstehung der Thrombose bedingen. In einer anderen Arbeit sprach Virchow<sup>1)</sup> es aus, dass in vielen Fällen die Blutgerinnung das Primäre, die Gefässveränderung das Secundäre sei. Virchow's mechanische Auffassung von der Entstehung der Thrombose wurde, weil sie in befriedigender Weise das Gerinnungsphänomen erklärte, von den Klinikern und pathologischen Anatomen allseitig acceptirt und damit zur herrschenden Lehre erhoben. Alle ferneren Untersuchungen über diesen Gegenstand bis in die jüngste Zeit hinein, haben die Theorie Virchow's zum Ausgangspunkte genommen. Im Laufe der Zeit haben sich innerhalb dieser Lehre Ideen Geltung zu verschaffen gewusst, welche auf dem Boden der Untersuchungen Alex. Schmidt's und seiner Schüler erwachsen sind. So tritt zwar im Grossen und Ganzen v. Recklinghausen in seinem Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs die Virchow'schen Anschauungen vollständig, nur huldigt er nicht ganz ausschliesslich der mechanischen Theorie. Derselbe spricht z. B. beim Kapitel der marantischen Thrombose die Ansicht aus, dass wohl kaum alle Fälle derselben durch die absolute Verminderung der Herzkraft sich erklären liessen und dass dafür noch andere Momente, als rein mechanische, z. B. etwa Blutveränderungen, in Frage kommen dürften. Gestützt auf die bekannten experimentellen Dorpater Untersuchungen, weist v. Recklinghausen darauf hin, dass Thrombose auch durch gewisse, im Blute gebildete, bezw. in dasselbe gelangte Substanzen, welche daselbst als Gerinnungserreger wirken, entstehen könne. „Da nun“, so fährt dieser Forscher fort, „der Nachweis solcher Substanzen im Blute durch sonstige chemische Mittel bei ihrer indifferenten Natur bis jetzt nicht möglich ist, so erkennen wir ihre Anwesenheit nur aus dem Factum, dass die Gerinnung eingetreten, ohne dass wir eine andere greifbare Ursache nachweisen können. Diese Definition deutet bereits darauf hin, dass wir uns mit dieser Aufstellung in das Bereich der Hypothese begeben, einer

<sup>1)</sup> Derselbe, Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftl. Medicin. Hamm 1862.

Hypothese, welche sogar in den hierhergezogenen Fällen von spontaner Thrombose bei Menschen auf sehr schwachen Füßen steht. Um so mehr muss es unsere Aufgabe sein, die Thatsachen, welche auf diese besondere Art der Thrombose hindeuten, als solche klarzustellen.“ Spricht sich so von Recklinghausen in diesem Punkte, bezüglich der menschlichen Pathologie sehr vorsichtig aus, so stehen Eberth und Schimmelbusch<sup>1)</sup>), die neuesten Forscher auf dem Gebiete der Thrombose, diesen Ideen skeptisch abweisend gegenüber; sie vertreten gestützt auf zahlreiche Thierversuche die Meinung, dass man für die Entstehung der Thrombose, da dieselbe ihrer Anschauung nach nie den ganzen Gefässapparat betrifft, stets auf locale Ursachen, d. h. auf locale Gefässalterationen und Circulationsstörungen recurriren müsse. Einen der mechanischen Theorie diametral entgegengesetzten Standpunkt bezüglich der Entstehung der Thrombose nimmt Baumgarten<sup>2)</sup> ein; er erklärt diese Theorie für durchaus unzureichend, indem er darauf hinweist, wie oft bei mit hochgradiger Stauung einhergehenden Herzfehlern, bei ausgedehnten Aneurysmen, ferner nach doppelter Unterbindung von Gefässen, die Section jede Spur einer thrombotischen Auflagerung vermissen lässt. Mit diesen durch pathologisch-anatomische Untersuchungen an menschlichen Leichen gewonnenen Anschauungen tritt Baumgarten in die Reihe derjenigen Autoren, welche auf Grund experimenteller Erfahrungen unter Vortritt von Alex. Schmidt darauf hinweisen, dass nicht allein mechanische Momente Thrombose erzeugen. Diese Erfahrungen gruppieren sich nun sämmtlich um die Thatsache, dass durch intravasculäre Einbringung gewisser Substanzen zahlreiche Gerinnungen im Gefässsystem bewirkt werden können. Von den diesbezüglichen Experimenten kommen hier zunächst diejenigen von Naunyn<sup>3)</sup> und Francken in Betracht. Diese Forscher erzeugten durch intravenöse Injection von lackfarbenem Blut, von Aether und von gallensauren Salzen ausgedehnte tödtliche Thrombosen im rechten Herzen, in der Pulmonalis und den Cavis.

<sup>1)</sup> Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden. Stuttgart 1888.

<sup>2)</sup> Ueber den neuen Standpunkt in der Lehre von der Thrombose. Berl. klin. Wochenschr. No. 24. 1886.

<sup>3)</sup> Arch. f. exper. Path. Bd. I.

Dieselben tödtlichen Effecte sahen Schiffer<sup>1)</sup> und Högyes<sup>2)</sup> nach Injection von „Lackblüt“, ohne dass sie aber als Todesursache Gerinnungen in einzelnen Gefässen nachweisen konnten<sup>3)</sup>, während Plosz und Györgyai<sup>4)</sup> wiederum die Naunyn'schen Befunde vollauf bestätigen konnten, wenn sie aufgelöstes Blut venös insfundirten. Wie Naunyn durch Lackblut erzeugten Magendi<sup>5)</sup>, ferner Panum<sup>6)</sup>, Landois<sup>7)</sup>, Ponfick<sup>8)</sup> und Andere durch fremdartiges Blut, Arm. Köhler<sup>9)</sup> durch Fermentblut, Edelberg<sup>10)</sup> (und andere Dorpater Schüler) durch Fermentlösungen, Groth<sup>11)</sup> durch Leukocyten, Nauck<sup>12)</sup> durch die Stroma der rothen Blutscheiben, Wooldridge<sup>13)</sup> durch eine im Wesentlichen aus Lecithin und Eiweiss bestehende Substanz tödtliche Gefässverstopfungen im Kreislaufe der Versuchsthiere. Aus den oben genannten Arbeiten geht aber noch eine weitere wichtige Thatsache hervor. Wenn nehmlich die Experimentatoren lackfarbenes oder fremdartiges Blut nicht zu rasch und nicht zu massenhaft injicirten, so entstanden bei den Versuchsthieren, besonders bei Hunden, nicht sofort tödtliche Thrombosen, sondern dieselben gingen (ebenso wie Menschen nach der Lammbluttransfusion) erst nach Stunden oder Tagen unter Hämoglobinurie, Dyspnoe, Erbrechen und blutigen Stühlen, manchmal auch unter Convulsionen, zu Grunde. Für die in der Lunge, dem Digestionstract und den Nieren vorhandenen Blutungen machte man die zahlreichen, bei der Section daselbst aufgefundenen

<sup>1)</sup> Centralbl. f. die med. Wiss. 1872. No. 10.

<sup>2)</sup> ibid. 1873. S. 469.

<sup>3)</sup> Hier lagen offenbar, wie aus unseren späteren Versuchen ersichtlich, Capillargerinnungen vor, die jene Autoren noch nicht nachweisen konnten. Vergleiche unsere Versuche der Selbstfärbung der Thiere.

<sup>4)</sup> Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. II. S. 211.

<sup>5)</sup> Leçon sur le sang. 1838.

<sup>6)</sup> Dieses Archiv Bd. 63 u. Bd. 66.

<sup>7)</sup> Die Transfusion des Blutes. Leipzig 1875.

<sup>8)</sup> Exper. Beiträge z. Lehre v. d. Transfusion. Dieses Archiv Bd. 62.

<sup>9)</sup> Ueber Thrombose und Transfusion etc. Diss. Dorpat 1877.

<sup>10)</sup> Arch. f. exper. Path. Bd. 12.

<sup>11)</sup> Dorpat. Diss. 1884.

<sup>12)</sup> Dorpat. Diss. 1886.

<sup>13)</sup> Arch. f. Anatomie und Physiol. Phys. Abth. Hft. 5. S. 397.

denen Gerinnselbildungen verantwortlich, welch' letztere nach dem Vorgange Arm. Köhler's als durch Fermentintoxication entstanden aufgefasst wurden. Das Blut der unter den eben genannten Symptomen verendeten Thiere zeigte bereits intravital Blutkörperchentrümmer und zahlreiche Schatten. Nun beobachtet man aber — und diese Thatsache bildet den Ausgangspunkt für unsere eigenen Untersuchungen — bei Thieren die gleichen Blutkörperchenveränderungen, ferner Hämoglobinurie, Erbrechen, blutige Stühle, Convulsionen, auch nach der Einwirkung anderer blutauflösender Agentien, so von Natrium chloricum, Pyrogallussäure, Glycerin, Mörcheln u. s. w., ohne dass bisher unseres Wissens jemals die Frage aufgeworfen worden wäre, ob es denn nicht auch bei den mit diesen Körpern bewirkten Vergiftungen zu intravitalen Blutgerinnungen komme? Diese Frage erschien uns um so berechtigter, als gewisse schwere Krankheitserscheinungen, sowie der Tod der mit den eben genannten Substanzen vergifteten Thiere unseres Dafürhaltens bisher durchaus nicht befriedigend erklärt worden sind. Dies veranlasste uns, die hier sich abspielenden pathologischen Vorgänge genauer zu studiren und behufs dessen eine grössere Untersuchungsreihe über die Wirkungsweise von Natrium chloricum, Glycerin, Pyrogallussäure und Toluylendiamin vorzunehmen.

### I. Versuche mit Natrium chloricum.

In Anbetracht der Thatsache, dass das Blut eines mit Natrium chloricum vergifteten Thieres Schatten und Blutkörperchentrümmer enthält, also analoge, wenn auch quantitativ geringere Veränderungen zeigt, wie ein durch Aether oder Gefrieren und wieder Aufthauenlassen lackfarben gewordenes Blut, durfte — nach erfolgter Defibrinirung — von seiner Transfusion auf ein zweites, gesundes Thier, a priori eine gewisse Schädlichkeit erwartet werden. Um diese Voraussetzung auf ihre Richtigkeit zu prüfen, spritzten wir Hunden sowohl wie Kaninchen grössere Dosen des in Wasser gelösten Salzes unter die Haut oder in die Bauchhöhle. Gewöhnlich waren die Thiere nach 12 bis 24 Stunden moribund und wurden nun durch Halsschnitt getötet. Das hierbei erhaltene Blut ward in mässig erwärmten Schalen auf-

gefangen, sorgfältig defibrinirt und floss sodann durch doppelte Leinwandfilter in auf Blutwärme gebrachte Gefässe. Derartig behandeltes Blut, gesunden Thieren intravenös, ganz allmählich — was besonders hervorgehoben sei — injicirt, erzeugte bei Kaninchen schon in Quantitäten von 2—4 ccm stets den baldigen Tod durch ausgedehnte Thrombosen im rechten Herzen oder der Lungenarterie, bei Hunden dagegen wirkten viel grössere Blutmengen (bis zu 35 ccm) nur zweimal unter sieben Fällen tödtlich. Hierzu einige Versuchsbeispiele:

Versuch (18. December 1887). Kräftiges graues Kaninchen von 2100 g erhält Morgens 6 Uhr 4,0 N. chloricum subcutan, um 10 Uhr Vormittags und 3 Uhr Nachmittags dieselbe Dosis des Salzes. Das Thier ist um 4 Uhr 10 Minuten sehr krank, hat bedeutende Dyspnoe und Cyanose und macht pendelnde Bewegungen mit dem Kopfe. Um 4 Uhr 20 Minuten bekommt das Thier Krämpfe und hat keinen Cornealreflex. Dasselbe wird nun durch Halsschnitt getötet und sein in der oben beschriebenen Weise behandeltes Blut intravenös einem zweiten gesunden und sehr kräftigen (2600 g) Kaninchen einverleibt. Nachdem kaum 2 ccm aus der Spritze abgeflossen, bekommt das Thier Dyspnoe, Krämpfe, Exophthalmus und stirbt binnen einer halben Minute. Die Section bei noch schlagendem Herzen ausgeführt, ergibt mächtige braune Blutgerinnsel in der Cava descendens, dem rechten Herzen und der Pulmonalis.

Sechs fernere Versuche, bei Kaninchen in derselben Weise angestellt, ergaben auch dasselbe Resultat.

Versuch am Hunde (21. November 1887). Starkem braunem Jagdhund von 11 kg werden Nachmittags 2 Uhr 4 g N. chloricum gelöst in 80 g Wasser in die Bauchhöhle gespritzt, um 10 Uhr Abends erhält das Thier wieder 8 g des Salzes, am folgenden Morgen um 6 Uhr und  $11\frac{1}{2}$  Uhr je 8 g und zwar in derselben Weise. Da der Hund um 2 Uhr sehr bedeutende Dyspnoe und einen so unsicheren Gang hat, dass er sehr häufig zu Boden stürzt, wird er durch Halsschnitt getötet, sein Blut defibrinirt, colirt und einem zweiten gesunden Hunde in die Jugularis dextra injicirt. Der letztere stirbt nach Transfusion von 29,5 ccm des Blutes unter enormer Dyspnoe. Die bei noch schlagendem Herzen und den letzten Atemzügen ausgeführte Section ergibt ein massiges braunes Gerinnsel im rechten Herzen.

Ganz ähnlich war der Vivisectionsbefund bei einem zweiten Hunde, nach der Transfusion von 32 ccm Chloratblutes, nur fand sich ausser dem Gerinnsel im rechten Herzen ein solches in Cava ascendens dicht vor ihrer Einmündung in den rechten Vorhof. Bei fünf anderen Hunden, denen Chloratblut infundirt war, zeigten sich keinerlei Störungen, selbst im Verlauf von

mehrwochentlicher Beobachtung, ein Umstand, der übrigens durchaus nicht das Vorhandensein kleiner Gerinnsel im Gefässystem ausschliesst. Somit hatte sich die von uns gehegte Erwartung, dass das defibrinirte Chloratblut ebenso wirken dürfte, wie defibrinirtes und dann lackfarben gemachtes Blut vollauf bestätigt. Eine besondere Frage ist jetzt, welche Bedeutung hat das Defibriniren. Es war festzustellen, ob die directe Transfusion von (also nicht defibrinirtem) Chloratblut sich für den Blutempfänger ebenso gefährlich erweisen würde. Um dies zu entscheiden, wird ein Kaninchen mit N. chloricum vergiftet, und nun die directe Transfusion von der Carotis des vergifteten Thieres nach der Vena jugularis eines gesunden bis zur Anämisirung des Spenders vorgenommen. Dieser fünf Mal wiederholte Versuch ergab keinerlei Schädlichkeiten für den Blutempfänger. Somit ist erwiesen, dass das Chloratblut erst durch die mit ihm vorgenommenen Manipulationen, (Herauslassen aus der Ader, Defibriniren u. s. w.) seine so ausgesprochen gerinnungserzeugende Eigenschaft erlangt. Da nun erfahrungsgemäss normales (unvergiftetes) Blut durch diese Manipulationen nicht oder doch nur ausnahmsweise gerinnungserzeugend wirkt, so geht daraus hervor, dass die extravasculär entstehende Schädlichkeit bereits intravasculär in Folge der Chloratvergiftung ihrem Wesen nach vorbereitet war. Es bedarf demnach für das Chloratblut eines wesentlich geringeren Anstosses, um die Bedingungen für die Entstehung von Blutgerinnungen zu schaffen als beim normalen Blute. Und so lag denn der Gedanke nahe, ob sich nicht vielleicht bei der Chloratvergiftung in der einen oder anderen Stelle des Gefässsystems die Bedingungen des Entstehens von Blutgerinnungen thatsächlich entwickeln.

Um dies zu entscheiden, wurden Hunde sowohl wie Kaninchen mit Natrium chloricum vergiftet, und das Gefässsystem der noch lebenden Thiere auf Gerinnungen untersucht. Das Salz in Wasser gelöst wurde durchgehends subcutan einverleibt, um von vornherein alle localen Wirkungen auf die Magendarmschleimhaut ausschliessen zu können. Die Dosen des Salzes waren so gewählt, dass die Thiere innerhalb ein bis zwei Tagen sehr schwer krank bezw. moribund waren und zwar unter den Symptomen der Hämoglobinurie, Dyspnoe, allgemeiner Muskel-

schwäche und Convulsionen. Sobald schwere Vergiftungserscheinungen auf den nahen Tod der Thiere hinwiesen, wurde Brust und Bauchhöhle eröffnet. Man sah nun constant eine enorme Blutfülle im rechten Herzen, den Cavis, der Pfortader und in den anderen venösen Bauchgefäßsen; nach möglichst rascher Eröffnung der einzelnen Gefäßabschnitte fanden wir unter einundzwanzig Fällen in 17 Thieren Blutgerinnungen in den verschiedensten Organen, so im rechten Herzen, im Stamm und einzelnen Zweigen der Pulmonalis, bald in den Cavis (namentlich an der Einmündungsstelle der Vena hepatica in die Cava ascendens) in einzelnen Pfortaderzweigen und in der Nierenvene. Ferner beobachteten wir fast immer Blutungen in den Lungen, den Nieren und in der Magen- und Darmschleimhaut. Endlich zeigte die Grenzschicht in der Niere stets eine dunkle Verfärbung. Hierfür folgende Versuchsbeispiele:

Versuch am 27. Januar 1888. Kräftiges graues Kaninchen von 3000 g bekommt 6,0 N. chloric., den nächsten Tag um 10 Uhr Vormittags und 12½ Uhr Nachmittags je 6,0 des Salzes subcutan. Um 2 Uhr wird das Thier so krank, dass sein Tod unmittelbar bevorsteht; es wird jetzt vivisecirt und zwar zunächst die Bauchhöhle eröffnet. In derselben präsentiren sich die Cava, die Pfortader und die übrigen Bauchgefäßse sehr prall mit Blut gefüllt, während die Aorta äusserst leer und blass erscheint. Nach Eröffnung des Thorax findet man das Herz noch kräftig schlagend und beim Aufschneiden des rechten, enorm erweiterten Ventrikels zwei sehr bedeutende, der Herzwand festansitzende rothe Gerinnsel; ein eben solches ist auch in einem grösseren Zweige der Pulmonalis. Die Lunge erscheint auffallend blass und hat an einzelnen Stellen bis Zwanzigpfennigstückgrösse, tief in's Gewebe gehende Blutungen. Im linken Ventrikel, den Cavis und der Pfortader keinerlei Blutpföpfe; Magen-Darmschleimhaut und Niere von sehr geflecktem Aussehen, d. h. neben sehr blutreichen Gewebspartien finden sich solche von grosser Blässe; Grenzschicht der Niere auffallend dunkel, Leber äusserst blutreich.

Versuch am 29. Januar 1888. Schwarzem starkem Kaninchen von 2600 g werden am Nachmittage 7,0 N. chloric. und am nächsten Morgen 8 Uhr 10,0 des Salzes gelöst in Wasser unter die Haut gespritzt. Das Thier ist um 11½ Uhr sterbend und wird nach Schwinden des Cornealreflexes vivisecirt; es zeigt sich bedeutende Blutstauung in den Cavis und der Pfortader, eine enorme Dehnung des rechten noch schlagenden Herzens, während das linke fest contrahirt und ganz leer ist; in zwei Aesten der Pulmonalis lange rothe, der Gefässwand fest anhaftende Blutpföpfe, sonst nirgends solche im Gefässsystem nachweisbar. Die Lunge auffallend anämisch, die Nieren, Magen, Darm und die Leber bieten eine sehr bunte Zeichnung dar, indem

blasse Gewebspartien mit auffallend dunkelrothen abwechseln. Im Magen zahlreiche Blutungen, besonders in der Gegend des Fundus, Grenzschicht der Niere sehr dunkel.

Versuch am 30. Januar 1888. Gelbes Kaninchen von 2600 g erhält Abends 6 Uhr 6,0 N. chloric. und am nächsten Morgen 8 Uhr 4,0 des Salzes gelöst in Wasser subcutan, um 12 Uhr Mittags 6,0 ebenfalls subcutan. Um 1 Uhr liegt das Thier auf der Seite, hat keinen Cornealreflex mehr und wird nun vivisecirt. Man findet im rechten, mit Blut sehr stark überfüllten Herzen, ferner in zwei Aesten der Pulmonalis, endlich an der Einmündungsstelle der Vena hepatica in die Cava und in einzelnen Hautgefässen rothe beträchtliche Gerinnsel; die Lunge ist anämisch und hat einige erbsengrosse, tief in das Gewebe gehende Blutungen, eben solche sind im Fundus des Magens; Grenzschicht der Niere sehr dunkel.

Versuch am 6. Februar 1888. Schwarzer kleiner Hund von 6 kg bekommt Abends 5,0 N. chloric. subcutan, am folgenden Tage zwei Dosen à 4,0, am Morgen des dritten Tages 7,0. Um 12 Uhr des 8. Februars ist das Thier moribund und wird vivisecirt. Die Vivisection ergiebt ein mächtiges rothes Gerinnsel im Stamm der Lungenarterie und ein zweites in der linken Nierenvene; Lungen sind ganz auffallend blass, rechtes Herz strotzend vor Blutfülle, linkes eng contrahirt und ganz leer; in der Magen-Darmschleimhaut linsengrosse Blutungen, Grenzschicht der Niere dunkel violettbraunroth, Leber enorm blutreich.

Versuch den 9. Februar 1888. Gelber Schäferhund von 9,3 kg erhält an diesem wie an den beiden folgenden Tagen je 7,0 des Salzes subcutan und ist am 11. Februar Mittags 12½ Uhr so schwer krank, dass er unter enormer Dyspnoe am Boden liegt; die nach Erlöschen des Cornealreflexes vorgenommene Vivisection ergiebt im Stamm und einigen Zweigen der Lungenarterie rothe Gerinnsel, sonst aber im Gefässsystem keinerlei Verstopfungen. Rechtes Herz, Cavae mit Blut überfüllt, linker Ventrikel ganz leer, Lungen auffallend blass, ohne Blutungen, in der Magen-Darmschleimhaut linsengrosse Hämorrhagien; Grenzschicht der Niere sehr dunkel, Leber sehr blutreich, die Blutvertheilung in diesem Organ äusserst ungleich.

Wir hielten es nun a priori für höchst wahrscheinlich, dass die von uns mit Scheere und Pincette aufgefundenen Gefässverstopfungen keineswegs den pathologischen Prozess in seinem ganzen Umfange darstellen, vielmehr vermuteten wir, dass auch in den feineren, einem so grobanatomischen Nachweise nicht zugänglichen Gefässen ebenfalls Gerinnselbildung sich finden würden. Zur Ermittelung dieser muthmaasslichen Verlegungen konnte wohl keine andere Methode benutzt werden, als die Injection einer Farbstofflösung in die Gefässse. Von einer am todten Thiere vorzunehmenden Injection musste aber von vornherein Abstand genommen werden, da etwaige

bei diesem Modus erhobene Befunde den Einwand ihrer postmortalen Natur zuließen. Diese Erwägungen veranlassten uns, ein Verfahren zu benutzen, das in der Beimengung von Farbstofflösungen zum circulirenden Blute bestand und unseres Wissens zum Nachweis intravitaler Blutgerinnungen noch niemals verwandt worden ist. Die Autoinjection der Thiere wählten wir in der Erwartung, dass die Gewebspartien verlegter Gefässbezirke ungefärbt bleiben würden, die für den Blutstrom zugänglichen dagegen gefärbt werden müssten. Als Farbstoff, der eine natürliche, d. h. eine Selbsteinjection der einzelnen Organe der Versuchsthiere bewirken sollte, wurde zunächst das von R. Heidenhain in die Färbe-technik eingeführte Indigocarmine (indigschwefelsaures Natron) benutzt und zwar in kaltgesättigter wässriger Lösung. Diese wurde zuvörderst gesunden Thieren intravenös in Mengen von 400—500 ccm infundirt und hierbei stets eine durchaus gleichmässige Färbung von Lunge, Leber, Nieren, Magen, Darm und dem Unterhautzellgewebe constatirt; dieselbe trat auch dann noch ein, wenn der Blutdruck eines gesunden Kaninchens durch sehr bedeutende Blutentziehung oder Stäbchencompression der Lungenarterie von 120 mm Hg auf 30 mm Hg erniedrigt worden war, eine Blutdrucksenkung, wie sie bei selbst schweren Vergiftungen mit N. chloric. kaum vorkommt. Die letztgenannten Experimente gaben uns ferner, da der Thorax der Versuchsthiere nach vorangegangener Tracheotomie eröffnet wurde, Gelegenheit zu der Beobachtung, dass Indigocarmine in dem lebenden Lungengewebe ausserordentlich rasch verschwindet und zwar offenbar durch Oxydation. Hier-nach wurde es uns erst verständlich, warum zu einer einigermaassen intensiven intravitalen Gewebsfärbung, verhältnissmässig sehr grosse Quantitäten, von 400—450 ccm der so concentrirten Farbstofflösung nöthig waren. In gleicher Weise infundirten wir die Farbstofflösungen bei Thieren, welche mit N. chloric. vergiftet waren und zwar in frühen und späten Stadien der Intoxication. Die sofort nach der Färbung angestellte Vivisection bzw. Section der von uns getöteten Thiere ergaben überraschende Befunde. In den manchfältigsten Schattirungen marmorirt erschienen die Gewebe theils ungefärbt, theils gefärbt, theils auf-fallend stark gefärbt (schwarzblau).

Vorhandene Blutungen zeigten sich in zweierlei Gestalt: entweder war — und dies herrschte vor — das hämorrhagische Gebiet ganz roth und ungefärbt, oder das ausgetretene Blut war reich an dem Farbstoff und in Folge dessen erschien das Extravasat auffallend dunkelblau, viel dunkler als die bestgefärbten Gewebe. Am schönsten präsентирte sich die Marmorirung in der Lunge, sodann im Digestionstracte, in den Nieren, der Leber und auch im Unterhautzellgewebe. Dieser Befund war im Wesentlichen in 14 Versuchen der gleiche, verschieden bei den einzelnen Thieren nur Zeichnung, Ort, Ausdehnung und Intensität der Marmorirung. In den Nieren war stets die Grenzschicht am schlechtesten gefärbt. Somit war erwiesen, dass das gefärbte Blut in Lunge, Niere, Digestionstract u. s. w. gewisse Gefässgebiete gut zugänglich, andere fast, wieder andere ganz unzugänglich, unwegsam vorfand. Es bedarf wohl keiner weiteren Auseinandersetzung, dass diese Gefässsperrung durch Blutgerinnung bedingt war. Versuchsbeispiele:

Experiment den 15. Februar 1888. Graues Kaninchen von 1900 g erhält um 9 Uhr Morgens 4,0 und um 11 Uhr 7,0 N. chloric. subcutan. Um  $1\frac{1}{2}$  Uhr ist das Thier schwer krank, demselben werden nun 400 ccm einer kaltgesättigten Lösung von Indigocarmine unter äusserst geringem, eben gerade nöthigem Drucke in die Vena jugularis dextra infundirt und zwar aus einem Glastrichter, welcher durch Gummischlauch mit der in das Gefäss eingeführten Canüle verbunden ist. Sobald die sichtbaren Schleimhäute des Thieres stark blaugefärbt erscheinen, wird dasselbe durch doppelseitigen Pneumothorax getötet und die Herausnahme der einzelnen Organe sofort bewirkt. Nun zeigen die Lungen, Nieren in der Grenzschicht, Magen und Darm ein marmorartig geflecktes, höchst buntes Aussehen, indem zahlreiche ungefärbte Gewebspartien mit gefärbten abwechseln. Leber gleichmässig blaugefärbt.

Experiment den 2. März 1888. Weisses Kaninchen von 1700 g erhält Abends 4,0 N. chloric., am folgenden Morgen 7,0 subcutan. Um  $12\frac{3}{4}$  Uhr Mittags ist dasselbe sehr schwer krank; es wird aufgespannt und hierauf durch die Jugularis dextra eine kaltgesättigte Indigocarminlösung in der Menge von 400 ccm dem circulirenden Blute beigesellt. Sobald Haut und Schleimhäute stark blaugefärbt, wird das Thier durch Auschneiden der Carotis sinistra verblutet und hierauf die Herausnahme der Organe bewerkstelligt. Bei der Autopsie sind die Lungen ausserordentlich marmorirt, indem blaugefärbte Gewebspartien mit dunkelrothen sehr zahlreich abwechseln; Magen, Darm und die Leber sehr bunt gefleckt. Die eine Niere ist ganz ungefärbt, die andere nur stellenweise blau; Haut gleichmässig intensiv blau.

Experiment den 3. März 1888. Graues Kaninchen von 2000 g erhält an diesem und am nächstfolgenden Tage je 4 g des Salzes, am Morgen des dritten Tages 6 g. Am 5. Mittags 12 Uhr zeigt das Thier enorme

Dyspnoe und liegt halb auf der Seite; es wird aufgebunden und nach venöser Infusion von 500 ccm der Indigocarminlösung, durch Anschneiden der linken Carotis getötet. Bei Besichtigung der sofort herausgenommenen Organe bieten die Lungen, Magen, Darm und auch die Haut ein sehr lebhaft marmorirtes Aussehen dar, die Leber dagegen ist gleichmässig blau gefärbt.

Experiment den 10. März 1888. Schwarzem Jagdhunde von 6,3 kg werden an diesem, wie an beiden folgenden Tagen, 2mal je 3 g N. chloric. unter die Haut gespritzt. Am 12. März 12 $\frac{1}{2}$  Uhr Nachmittags hat das Thier einen äusserst schwankenden Gang und stürzt öfters zu Boden; es wird nun aufgebunden, durch die Jugularis dextra eine Infusion von 500 g der Farbstofflösung vorgenommen und durch Verbluten getötet. Bei der sofortigen Autopsie ist die Lunge nur unbedeutend marmorirt, sehr bunt gefärbt dagegen Magen, Darm und Niere, deren Grenzschicht ungefärbt; Leber nur an wenigen Stellen ungefärbt, sonst gleichmässig blau.

Experiment den 14. März 1888. Gelbem Schäferhunde von 4,3 kg werden am 14., 15. und 16. März je 3,0 des Salzes und am 17. 8,0 unter die Haut gespritzt. Um 2 Uhr Nachmittags des letzten Tages wird das schwerkranke Thier aufgebunden und durch die Jugularis dextra eine Injection von 500 ccm der Farbstofflösung bewirkt. Die Lungen des durch doppelseitigen Pneumothorax getöteten Thieres erscheinen auf der Oberfläche wie auf frisch angelegten Schnittflächen sehr marmorirt; ebenso Magen, Darm und Niere; Leber zeigt an verschiedenen Stellen linsen- bis erbsengroßes ungefärbte Partien.

Obgleich 14 Autoinjectionen mit Indigocarmin uns schon deutlich bewiesen hatten, dass bei der Chloratvergiftung in der That ausser in den gröberen auch in den capillären Gefässgebieten Verstopfungen auftreten, begnügten wir uns mit dieser Färbemethode nicht, und zwar zunächst deshalb, weil die ursprünglich so schöne Marmorirung der Organe, in Folge der grossen Diffusibilität des Farbstoffs, namentlich auf den Schnittflächen bald sich verwischt, undeutlich wird und so an Prägnanz verliert. Ferner durften wir wohl den Gedanken hegen, dass die Gefässverlegungen viel umfangreicher wären, als unsere Methode nachwies, da möglicherweise der so sehr diffusibile Farbstoff Gewebsabschnitte gefärbt haben könnte, welche wegen Verlegung ihres Capillargebietes eigentlich ungefärbt hätten bleiben sollen. Endlich mussten wir deshalb schon nach einer weiteren Vervollkommnung der Methode streben, weil bei Auffertigung von Gefriermikrotomschnitten die Indigocarminfärbung verschwand. Aus diesen Gründen experimentirten wir mit verschiedenen anderen weniger diffusiblen Farbstoffen und wandten

uns zunächst an die Anilinfarben. Keine von diesen, soweit wir auch diese Versuche ausdehnten, zeigte sich als anwendbar. Das von Cohnheim und Litten zuerst zur Selbstinjection der Versuchstiere benutzte Anilinblau erwies sich in unseren Händen, obwohl genau in der von diesen Forschern angegebenen Concentration angewandt, als total unbrauchbar.

Gesunde Kaninchen starben meistens während oder unmittelbar nach der Infusion dieser Farbstofflösung, einige wenige überlebten sie kaum eine Stunde. Die Section wies als Todesursache Gerinnungen im rechten Herzen und im Stamm der Pulmonalis, sowie in ihren Zweigen nach. Uebrigens hatte Küttner<sup>1)</sup> bereits angegeben, dass das Anilinblau in Form feinster Körnchen zum Theil aus dem circulirenden Blute ausfällt. Auch Methylenblau, Methylviolett, Gentianaviolett, Bismarckbraun, physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt, erwiesen sich sämmtlich zur Selbstfärbung ebenso unbrauchbar, wie das Anilinblau, denn auch sie bewirkten im Blute der Versuchstiere tödtliche Gerinnungen. Dagegen wurden Indulin, Nigrosin, Azoblau, Benzoazurin, Purpurin 1 pCt. dem Blute in physiologischer Kochsalzlösung beigemengt sehr gut von den Thieren vertragen, aber der Umstand, dass die Gewebsfärbung sehr rasch wieder verschwand, liess dieselben ebenfalls als ungeeignet für unsere Zwecke erscheinen. Nach der erfolglosen Benutzung einer so grossen Reihe von Farbstoffen aus der organischen Chemie waren wir eben im Begriff, von weiteren Versuchen in dieser Richtung hin abzustehen, als eine Arbeit Birch-Hirschfeld's<sup>2)</sup> über die Verwendbarkeit des Phloxinroths zur Färbung lebender Bakterien uns noch diesen Farbstoff einer Prüfung werth erscheinen liess. Versuche, die nun mit demselben zunächst bei gesunden Hunden und Kaninchen angestellt wurden, waren ausserordentlich zufriedenstellend, denn die Thiere vertrugen diesen Farbstoff, der übrigens in einigen Tagen mit dem Urin wieder ausgeschieden wird, ohne jede Störung ihres Allgemeinbefindens. Zweitens haftet derselbe, im Gegensatz zu dem Indigocarmen sehr fest an den Geweben. Nachdem wir drittens das Phloxinroth als ab-

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 73. S. 476.

<sup>2)</sup> Ueber Züchtung von Typhusbacillen in gefärbten Nährösungen. Arch. f. Hygiene. Bd. VI. Hf. 4. S. 341.

solut unschädlich für das Blut der Versuchsthiere gefunden — niemals bewirkte es irgend welche Gerinnungen — verwandten wir dasselbe jetzt zur Autoinjection von mit N. chloric. ver-gifteten Hunden und Kaninchen. Es konnte jetzt, wie aus den folgenden Protocollen ersichtlich, in noch viel höherem Maasse, als dies durch Indigocarmine möglich war, nachgewiesen werden, dass bei der Chloratvergiftung ein sehr bedeutender Bruchtheil des Gefässsystems unwegsam wird und zwar geschieht dies theils in Gestalt von Infarcten, theils in Form thrombotischer Verlegung zahlreicher Capillargebiete und grösserer Gefässse; Versuchsbeispiele:

Versuch am 19. Juni 1888. Schwarzer Dachshund von 6 kg, bekommt Mittags 12 Uhr 6,0 N. chloric., Abends 10 Uhr 8,0, am folgenden Vormittag 11 Uhr 7,0 des Salzes subcutan. Das Thier ist um 1½ Uhr Nachmittags schwer krank, hat grosse Athemnoth und taumelnden Gang. Es wird nun aufgebunden und bei demselben mittelst Spritze ganz allmählich, durch die rechte Jugularis, nach dem Herzen zu eine Injection von 500 cm einer 1prozentigen Phloxinkochsalzlösung vorgenommen. Nachdem der Hund, wie die sichtbaren Schleimhäute zeigen, völlig roth gefärbt, wird er durch doppel-seitigen Pneumothorax getötet und sofort seirt. Bei der Autopsie zeigen die Lungen, die Nieren, deren Grenzschicht schlecht gefärbt, die Magendarm-schleimhaut ein sehr geflecktes Aussehen, indem zahlreiche hellroth gefärbte Gewebspartien mit ungefärbten contrastiren. Die Leber dagegen hat makro-skopisch eine durchaus gleichmässige Färbung, während frische, mit dem Gefriermikrotom hergestellte Schnitte, sowie solche von in Alkohol bezw. Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Präparaten unter dem Mikroskop, mehr-fach, in der Peripherie wie im Centrum der Acini Stellen aufwiesen, die gänzlich ungefärbt sind. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren er-giebt nicht selten ungefärbte, dunkelbraune, keilförmige Partien, die von der Rinde weit in die Marksubstanz sich erstrecken und demnach Infarcte darstellen. Ausserdem zeigen sich zerstreut hier und dort im Nierengewebe zahlreiche ungefärbte Inselchen, an anderen Stellen der Niere sind wiederum die Glomeruli ungefärbt. Bezuglich der nichtgefärbten Partien der Magen-schleimhaut ist hervorzuheben, dass dieselben constant den Fundus be-treffen, während Cardia- und Pylorusgegend fast stets gleichmässig roth er-scheinen, analog den Befunden bei der Indigocarminfärbung. In der Lunge sind meist die Unterlappen der Sitz zahlreicher ungefärbter Gewebsabschnitte, jedoch finden sich dieselben auch an anderen Stellen.

Versuch am 14. Juni 1888. Brauner Jagdhund von 8,3 kg, bekommt innerhalb dreier Tage 21,0 N. chlor. subcutan, und ist am 16. Mittags sehr krank; es besteht außer Hämoglobinurie sehr bedeutende Dyspnoe, allge-mine Schwäche, so dass das Thier sich nur mit Mühe auf den Beinen er-halten kann. Nun werden dem Hunde mittelst Spritze ganz allmählich durch

die Carotis dextra 500 cm einer 1prozentigen Phloxinkochsalzlösung herzwärts injicirt; hierauf derselbe durch Halsschnitt getötet. Die Besichtigung der sofort herausgenommenen Organe ergiebt Lungen, Magen, Darm und Nieren besonders in der Grenzschicht von sehr geflecktem Aussehen, während die Leber bei makroskopischer und mikroskopischer Untersuchung eine durchaus gleichmässige Rothfärbung zeigt.

Versuch am 21. Juni 1888. Kräftiges graues Kaniuchen von 3000 g bekommt innerhalb dreier Tage 16,0 N. chlor. subcutan, und wird am 23. Juni, nachdem ihm durch die Carotis sinistra 80,0 einer 1prozentigen Phloxinkochsalzlösung herzwärts mittelst Spritze injicirt worden, durch doppelseitigen Pneumothorax getötet. Bei der Section befinden sich im Magen, Darm und Nieren, deren Grenzschicht schlecht gefärbt, sehr zahlreiche ungefärbte Partien, während die Lunge und Leber ganz gleichmässig roth erscheinen und auch mikroskopisch sich so verhalten.

Versuch am 26. Juni 1888. Einem gelben Kaninchen von 2600 g werden innerhalb dreier Tage 16,0 N. chloric. subcutan einverlebt und am Vormittage des letzten Tages, an welchem das Thier schwer krank ist, 90,0 einer 1prozentigen Phloxinkochsalzlösung durch die Carotis dextra langsam nach dem Herzen gespritzt. Das Kaninchen wird hierauf durch Genickschlag getötet und sofort secirt. Bei der Autopsie sind Lungen, Nieren, Magen und Darmschleimhaut ausserordentlich ungleich gefärbt, während die Leber makroskopisch ganz gleichmässig roth erscheint; mikroskopisch finden sich aber in der Peripherie wie im Centrum der Acini vielfach ungefärbte Stellen.

Da wir das Phloxinroth stets erst aus Leipzig (von Dr. Grübler) beziehen mussten, bedienten wir uns fernerhin bei unseren Versuchen des in Breslau stets erhältlichen, wasserlöslichen Eosinroths<sup>1)</sup>), das chemisch dem Phloxinroth nahe steht (Eosin enthält die Alkalimetallsalze des Tetrabromfluoresceins, das Phloxin die Alkalimetallsalze des Tetrabromdichlorfluoresceins) und sich für unsere Zwecke ebenfalls brauchbar und ungiftig erwies. Die Färbungsresultate mit Eosin waren bei den

<sup>1)</sup> Bei der Eosinfärbung wurden wir auf den Vortheil der intensiveren Färbung und Farbstoffersparniss aufmerksam, die man erreicht, wenn man die Farbstofflösung nicht in eine Vene, sondern in eine Arterie z. B. in die Carotis und zwar herzwärts injicirt. Auf diese Weise werden Organe, z. B. das Gehirn, intensiv gefärbt, welche fast oder ganz ungefärbt bleiben, wenn der Farbstoff erst nach Passirung des Lungencapillarsystems zu ihnen gelangt. Die Lungen scheinen nehmlich besonders die Fähigkeit zu haben, derartige Farbstoffe theils fest zu halten, theils auch zu verändern. Bei arterieller Einbringung der Farbstofflösung wird die Intensität der Lungenfärbung nicht erkennbar beeinträchtigt.

vergifteten Thieren die gleichen wie die nach Anwendung von Phloxin. Um die von uns geschilderten Färbungsresultate möglichst ausgeprägt zu erhalten, darf man natürlich nicht zu früh die Selbstinjection bei den Thieren einleiten, andererseits muss man sie aber doch zu einer Zeit vornehmen, zu welcher das Herz noch die nötige Kraft besitzt, um die Farbstofflösung circuliren zu lassen. Es erübrigt jetzt, den Umfang und die Häufigkeit der von uns nachgewiesenen intravitalen Blutgerinnungen in einzelnen Organen noch etwas genauer anzugeben. In der Mehrzahl der Fälle sind die feineren Lungenäste der Sitz von Verlegungen. Wenn sie vorhanden sind, sind sie umfangreicher, als in irgend einem anderen Organ, ein Befund, welcher völlig übereinstimmt mit der Erfahrung der menschlichen Pathologie, denn auch hier ist ja das Pulmonalgebiet bei allgemein obturirenden Gefässprozessen auffallend bevorzugt. Sehr selten dagegen fanden wir, wiederum im Einklang mit der menschlichen Pathologie — den ganzen Stamm der Pulmonalis verlegt. Am constantesten zeigt der Magen Gefässverlegungen und Blutungen, in geringem Umfange zwar, aber dafür in um so grösserer Zahl. Sitz dieser stecknadelkopf- bis linsengrossen, ungefärbten, inselartig zerstreuten Flecken (und Blutungen) ist fast ausschliesslich die Schleimhaut des Fundus, fast nie die des Pylorus. Etwas seltener als der Magen, zeigt der Darm die eben beschriebenen Veränderungen. Eine ziemlich hohe Stellung in der Häufigkeitsscala nimmt die Bildung von Gerinnseln im rechten Herzen ein, welche besonders mit den Trabekeln verfilzt sich finden. Am wenigsten betheiligt sich, was wiederum mit den sonstigen pathologischen Erfahrungen übereinstimmt, die Leber an diesen Gefässverlegungen. Zum grossen Theil mag dies seinen Grund haben in der eigenthümlichen Gefässanordnung und dem Reichtum an Capillaren, durch welche bedingt wird, dass selbst bei Verlegung eines grösseren Theiles der Capillaren die Blutdurchströmung der Acini (und auch ihre Färbung) ungemindert bleibt. Auch der Einfluss der gallensauren Salze im Lebergebiete ist hierbei vermutlich von Einfluss, da dieselben nach den unter Alex. Schmidt's Leitung angestellten Versuchen im Stande sind, normales Blutplasma vor Gerinnungen zu bewahren, d. h. permanent flüssig zu erhalten. Dasselbe gilt auch, wie wir uns

überzeugten, für das Aderlassblut, dem genügende Mengen gallensaurer Salze zugefügt sind. Verhältnismässig selten konnten ferner Verstopfungen der Hautgefässe, noch seltener endlich rothe Gerinnsel im linken Herzen aufgefunden werden.

## II. Glycerin, Pyrogallol, Anilin, Toluylendiamin.

Es drängte sich uns jetzt der Gedanke auf, ob denn nicht bei Vergiftungen, welche durch andere blutauflösende Agentien bewirkt sind, ebenfalls Gefässverlegungen entstehen. Einige Versuche, die nach dieser Richtung hin mit Glycerin, Pyrogallol, Anilin und Toluylendiamin angestellt wurden, und zwar unter Benutzung derselben Untersuchungsmethoden wie bei der Chloratvergiftung, ergaben die gleichen Gefässverlegungen in den verschiedensten Organen.

## III. Arsenik und Phosphor.

Die Vergiftungen mit den in vorstehenden genannten Substanzen haben in klinischer Beziehung fast alle die Hämoglobinurie, in pathologisch-anatomischer die Gefässverlegungen und die dadurch bedingten Blutungen in den verschiedensten Organen gemeinsam. Ein ähuliches anatomisches Bild wie die bisher von uns studirten blutiösenden Agentien bewirken zwei schon lange als Blutgifte beargwöhnte Körper, nehmlich Arsenik und Phosphor. Dieser Umstand veranlasste uns jene beiden Substanzen ebenfalls auf ihre gerinnungserzeugenden Eigenschaften zu prüfen.

### A. Arsenik.

Verwandt wurden Hunde und Kaninchen; das Gift wurde in Form von arseniksaurem Natron in wässriger Lösung subcutan injicirt. Diese subcutane Einverleibung benutzen wir durchgehends, um alle im Magen und Darm sich darbietenden Veränderungen als resorptiv in Anspruch nehmen zu können. Der Gang der Untersuchung war im Wesentlichen derselbe wie bei der Chloratvergiftung. Indirecte wie directe Transfusionen von Blut eines mit Arsenik vergifteten Thieres in das Gefässsystem (Vena jugularis) eines zweiten unvergifteten ergaben genau dieselben Resultate wie bei der Chloratintoxication. Kaninchen starben nach venöser Injection weniger Cubikcentimeter defibrinirten Arsenikblutes, blieben aber gesund bei directer Ueberleitung

dieselben. Hunde vertrugen auch die indirecte Transfusion eines solchen Blutes. Wir untersuchten sodann, ob bei einem mit Arsenik vergifteten Thiere sich intravital Blutgerinnsel bilden. Um dies zunächst für die grossen Gefässer zu ermitteln, vivisecirten wir auch hier die Thiere in den verschiedensten Stadien der Vergiftung. Es ergaben sich Befunde, die im Wesentlichen übereinstimmen mit denen bei der Chloratvergiftung, nemlich Gerinnsel im rechten Herzen, der Pulmonalis, in den Cavis etc. Bei Anwendung der Färbemethode fanden wir in weiteren Versuchen auch bei dieser Vergiftung die mehrfach geschilderten Marmorirungen bezw. ungleichen Färbungen, kurz zahlreiche Verstopfungen in kleineren Gefässen und im Capillargebiete und zwar in allen Fällen. Versuchsbeispiele:

Versuch am 10. December 1887. Sehr kräftiges Kaninchen von 2600 g erhält subcutan 0,3 Acid. arsenicosum gelöst mit Natronlauge q. s. in 6,0 Wasser um 11 Uhr 20 Min. Vormittags und ist um 11 Uhr 42 Min. moribund. Es wird nun dem Thiere aus der Carotis Blut entnommen und das letztere nach sorgfältiger Defibrinirung und Colirung durch mehrfache Leinenfilter einem zweiten gesunden Kaninchen in die Jugularis dextra eingespritzt. Kaum hat das zweite Thier 3 ccm dieses Blutes erhalten, so bekommt es Dyspnoe, Streckkrämpfe, Exophthalmus und stirbt unmittelbar darauf. Die bei noch schlagendem Herzen vorgenommene Section ergiebt im rechten Ventrikel und in der Cava ascendens grosse rothe Gerinnsel.

Versuch am 12. December 1887. Ein genau in derselben Weise wie der vorangehende, ausgeführte Versuch bewirkt ebenfalls sofortigen Tod bei einem sehr kräftigen Kaninchen von 2800 g; es findet sich ein mächtiger Thrombus im rechten Herzen, ein zweiter im Stamme der Pulmonalis.

Versuch am 13. December 1887. Starkes weisses Kaninchen erhält subcutan 0,25 Acid. arsenicosum gelöst mit Natronlauge q. s. in 8,0 Wasser und ist 15 Minuten nach der Injection sehr schwer krank. Das nun durch Halsschnitt gewonnene Blut wird defibrinirt, colirt, und einem zweiten gesunden Thiere transfundirt; es erzeugt bei letzterem im rechten Herzen und in der Cava ascendens ein grosses derbes rothes Gerinnsel. Im Ganzen waren 4 ccm Blut transfundirt. Noch fünf in derselben Weise vorgenommene Transfusionsversuche bewirkten beim Blutempfänger (Kaninchen) stets tödtliche Thrombosen.

Bei den nun folgenden Versuchen wurden die Giftdosen so gewählt, dass der Tod der Thiere, je nachdem wir eine schnellere oder langsamere Vergiftung bewerkstelligen wollten, bald innerhalb 30—40 Minuten, bald wieder innerhalb 1—2 Tagen erfolgte. Versuchsbeispiele:

Versuch am 29. December 1887. Kräftiges Kaninchen von 2700 g erhält subcutan um 11 Uhr 20 Min. 0,4 Acid. arsenicosum mit Natronlauge q. s. gelöst in 8,0 Wasser, ist um 11 Uhr 38 Min. unter Krämpfen sterbend und wird nun vivisecirt. Die Vivisection bei noch undulirendem Herzen ausgeführt, ergibt enorme Blutfülle im rechten Herzen, der Pfortader, den Cavis und in den übrigen Venen der Bauchhöhle. Linkes Herz, sowie Aorta sehr blutleer; in zwei kleineren Ästen der Pulmonalis finden sich rothe Pfröpfe, während in dem übrigen Gefässsystem solche nirgends vorhanden.

Versuch am 6. Januar 1888. Mittelgrosses graues Kaninchen erhält subcutan 1 Uhr Nachmittags 0,2 Acid. arsenicos. mit Natronlauge q. s. gelöst in 8,0 Wasser, hat um 1 Uhr 30 Min. starke Dyspnoe und springt schreien in grossen Sätzen durch das Zimmer; 5 Min. später stellen sich allgemeine Krämpfe ein, das Thier ist moribund und wird jetzt vivisecirt. Es finden sich rothe Gerinnsel im rechten Herzen, im Stamm der Pulmonalis, in der Cava an der Einmündung der Vena hepatica, und oberhalb der Arteria cruralis dextra.

Versuch am 7. Januar 1888. Starkem gelbem Kaninchen von 2400 g werden Mittags 12 Uhr 0,25 Acid. arsenicosum mit Natronlauge q. s. gelöst in 10,0 Wasser unter die Rückenhaut gespritzt; 18 Min. später liegt das Thier auf der Seite, hat grosse Atemnot und wird nun beim Erlöschen des Cornealreflexes vivisecirt. Es lässt sich jetzt eine ausserordentliche Blutüberfüllung im rechten Herzen, den Cavis, der Pfortader und den übrigen venösen Bauchgefässen constatiren, aber nirgends im Gefässsystem sind Gerinnungen nachweisbar.

Versuch am 9. Januar 1888. Weisser mittelgrosser Schäferhund von 8,3 kg erhält um 11 Uhr Vorm. 0,6 Acid. arsenicos. mit Natronlauge q. s. gelöst in 15,0 Wasser, das Thier hat um 11 Uhr 40 Min. starke Atemnot, Erbrechen, spastischen Gang der hinteren Extremitäten, ist um 11 Uhr 50 Min. sterbend und wird jetzt vivisecirt; hierbei ergibt sich eine enorme Blutfülle in den Cavis, der Pfortader, der Nierenvene und ein haselnussgrosses Blutgerinnsel im rechten Herzen.

Versuch am 11. Januar 1888. Jagdhund von 7,2 kg wird 0,5 Acid. arsenicosum mit Natronlauge q. s. gelöst in 12,0 Wasser unter die Rückenhaut um 12 Uhr 10 Min. Mittags gespritzt; 12 Uhr 40 Min. erbricht das Thier, um 12 Uhr 50 Min. ist es sehr schwach, dyspnoetisch, um 12 Uhr 45 Min. sterbend. Die jetzt vorgenommene Vivisection zeigt eine enorme Blutüberfüllung im rechten Herzen, den Cavis, Pfortader und in den übrigen Unterleibsvenen, aber nirgends in den Gefässen Blutpfröpfe.

Versuch am 12. Januar 1888. Schwarzes kräftiges Kaninchen von 2600 g bekommt im Laufe des Tages dreimal subcutan 0,005 Acid. arsenicosum gelöst in Natronlauge q. s. und am folgenden Morgen 9 Uhr 0,006 ebenfalls subcutan, um 1 Uhr Nachmittags ist das Thier schwer krank und wird bei den letzten Atemzügen vivisecirt. Es finden sich nun im rechten Herzen, in drei kleineren Zweigen der Pulmonalis, in der linken Nierenvene

rothe Gerinnsel. Die Leber ist von sehr geflecktem Aussehen, indem zahlreiche anämische Gewebspartien mit hyperämischen abwechseln.

Weitere, an mit Arsenik vergifteten Thieren vorgenommene Vivisectionen bestätigten die bisher mitgetheilten Befunde, d. h. in der grossen Mehrzahl der Fälle (in 12 von 16 Vergiftungen) konnten Blutpfpfe in den verschiedensten Abschnitten des Gefässsystems nachgewiesen werden.

#### Versuchsbeispiele mit Selbstfärbung der Thiere.

Versuch am 24. März 1888. Schwarzweisses Kaninchen von 1900 g erhält um 9 Uhr Vorm. 0,15 Acid. arsenicosum mit Natronlauge q. s. gelöst in 8,0 Wasser unter die Bauchhaut; um 2½ Uhr ist das Thier schwer krank und wird nun mit 400 g einer kaltgesättigten Indigocarminalösung von der Vena jugularis aus gefärbt. Sobald die sichtbaren Schleimhäute intensiv blau scheinen, wird das Kaninchen durch Verbluten aus der Carotis getötet und bei noch schlagendem Herzen secirt. Die Autopsie ergibt völlig marmorirte Lungen, ferner Magen-Darmschleimhaut, Leber und Nieren besonders in der Grenzschicht sehr ungleich gefärbt.

Versuch am 25. März 1888. Jagdhund von 7,3 kg erhält an diesem Tage dreimal, am folgenden zweimal 0,02 Acid. arsenicosum gelöst mit Natronlauge q. s. in Wasser subcutan. Am Nachmittage (2 Uhr) des zweiten Tages ist das Thier schwer krank. Es wird nun eine Infusion von 500 ccm der Indigocarminalösung durch die Jugularis dextra vorgenommen und hierauf das Thier durch Halsschnitt getötet. Die Section bei noch schlagendem Herzen ausgeführt, zeigt äusserst ungleich gefärbte Lungen und Nieren, ebenso ist die Magen-Darmschleimhaut vielfach ungefärbt, die Leber dagegen ganz gleichmässig blau.

Versuch am 28. März 1888. Sehr starkes schwarzes Kaninchen von 2400 g bekommt vom 28. bis 30. incl. täglich zweimal subcutan 0,003 Arsenik und wird am 30. Mittags 1 Uhr nach vorangegangener Infusion von 300 ccm der Indigocarminalösung durch Genickschlag getötet. Die sofortige Section zeigt Lungen fast gleichmässig blau, nur unbedeutend marmorirt, dagegen sind die Nieren besonders in der Grenzschicht und die Magen-Darmschleimhaut ausserordentlich ungleich gefärbt; Leber ist gleichmässig blau.

Versuch am 29. März 1888. (Färbung mit Eosinkochsalzlösung.) Kräftiger weisser Jagdhund von 10,1 kg erhält im Laufe von 4 Tagen 0,14 Acid. arsenicosum als Natronsalz gelöst in Wasser subcutan. Am 1. April 1888 wird bei dem schwerkranken Thier eine Infusion von 300 ccm einer 1prozentigen Eosinkochsalzlösung vorgenommen und hierauf dasselbe durch Halsschnitt getötet. Bei der sofortigen Section sieht man die Lungen fast gleichmässig, die Nieren, Magen- und Darmschleimhaut sehr ungleichmässig gefärbt; Leber ist ganz gleichmässig roth.

Versuch am 2. April 1888. Weissem starkem Kaninchen werden innerhalb 4 Tagen 0,02 Acid. arsenic. (als Natronsalz) unter die Haut gespritzt. Am 6. April 1888 werden dem schwerkranken Thier 100 g einer 1prozentigen Eosinkochsalzlösung durch die Carotis dextra herzwärts injicirt und nun

demselben, nachdem seine Haut rothgefärbt erscheint, die Halsgefässe durchschnitten. Die sofort ausgeführte Section zeigt Lungen, Magen, Darm und Nieren äusserst ungleich gefärbt, die Leber ist dagegen bis auf wenige Stellen gleichmässig roth.

### B. Phosphor.

Der Phosphor wurde ebenfalls subcutan einverleibt, und zwar in verschiedenen Dosen einer 1prozentigen Oellösung. Auch bei der Phosphorvergiftung fanden wir in gröberen Gefässen der noch lebenden Thiere unter 9 Fällen 7 mal rothe Blutgerinnsel. Die früher besprochenen Färbemethoden lieferten ausnahmslos in 11 Fällen die für feinere Gefässverlegungen charakteristische Marmorirung bezw. ungleiche Färbung der verschiedensten Organe. Es ist bemerkenswerth, dass die Gefässverlegungen bezw. die für dieselben charakteristische Marmorirung der Organe bei Phosphorvergiftung bedeutender ist, als bei Arsenikintoxication.

Versuch am 6. April 1888. Weisses Kaninchen von 2100 g erhält innerhalb 3 Tagen 6,0 einer 1prozentigen Phosphoröllösung subcutan und wird am 9. April Mittags 12½ Uhr, da es schwer krank, durch Halsschnitt getötet und bei noch schlagendem Herzen secirt. Man findet nun zahlreiche Blutungen in Lungen, Magen und Darm, ferner ein erbsengrosses Gerinnsel im rechten Herzen und ein fadenförmiges in einem kleinen Zweige der Pulmonalis.

Versuch am 10. April 1888. Graues Kaninchen bekommt um 9 Uhr Vormitt. 5,0 der 1prozentigen Phosphoröllösung und ist um 2 Uhr Nachm. moribund; nach Erlöschen des Cornealreflexes secirt, zeigt es in den Lungen zahlreiche hämorrhagische Infarcte, im rechten Herzen ein kleines Gerinnsel, ausserdem colossale Blutüberfüllung in den Cavis, der Pfortader und in den übrigen venösen Bauchgefässen.

Versuch am 12. April 1888. Grauem, kleinem Mops werden innerhalb 4 Tagen 9,0 der Phosphoröllösung subcutan einverleibt; am 15. April 1888 wird das schwerkranke Thier durch Genickschlag getötet und sofort secirt. Die Section ergiebt Blutungen in den Lungen, im Magen, Darm und der Leber, ferner ein langes rothes Gerinnsel an der Einmündungsstelle der Vena hepatica in die Cava.

Versuch am 20. April 1888. (Selbstfärbung der Thiere.) Sehr starke Dogge von 11 kg erhält innerhalb 2 Tagen subcutan 12,0 der 1prozentigen Phosphorlösung, wird am 21. Mittags 1 Uhr mit 400 ccm einer kaltgesättigten Indigocarminalösung gefärbt und hierauf durch Halsschnitt getötet. Die sofortige Section zeigt die Lungen, den Magen, den Darm, die Nieren und auch die Leber ausserordentlich ungleich gefärbt.

Versuch am 26. April 1888. Weisses Kaninchen von 2000 g erhält um 6 Uhr Morgens 5,0 einer 1prozentigen Phosphoröllösung und ist um 1 Uhr Mittags sehr krank; das Thier wird jetzt mit 100 g einer 1prozentigen Eosinkochsalzlösung von der Carotis dextra aus gefärbt und durch Genickschlag getötet. Die Section bei noch undulirendem Herzen vorgenommen, zeigt Lungen, Magen, Darm, Niere und auch Leber sehr ungleich gefärbt. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren (Gefrierschnitte) ergiebt vielfache Stellen in Rinde, Grenz- und Markschicht ungefärbt; ebensole auch in der Leber, in der Peripherie und im Centrum der Acini.

Versuch am 30. April 1888. Schwarzer Schäferhund von 9,1 kg werden innerhalb 3 Tagen 10,0 einer 1prozentigen Phosphoröllösung unter die Haut gespritzt. Am 2. Mai wird durch die Carotis dextra eine Infusion von 500 cem einer 1prozentigen Eosinkochsalzlösung vorgenommen und hierauf der Hund durch Halsschnitt getötet. Bei der Autopsie findet man Lungen gleichmässig roth, dagegen den Magen, Darm, die Nieren besonders in der Grenzschicht und die Leber äusserst ungleich gefärbt.

Versuch am 6. Mai 1888. Schwarzes kräftiges Kaninchen von 2400 g bekommt Morgens 7 Uhr 6,0 der 1prozentigen Phosphoröllösung und ist Nachmittags 1½ Uhr sehr schwer krank; nachdem demselben durch die Vena jugularis dextra 400 cem einer kaltgesättigten Indigocarminlösung infundirt sind, wird es getötet und sofort secirt. Bei d'r Section findet man Lungen ausserordentlich stark marmorirt, ebenso Magen, Darm und Nieren sehr ungleich gefärbt, die Leber aber nur an einzelnen Stellen nicht blau.

Wir haben es bisher absichtlich vermieden, zu discutiren, ob die von uns festgestellten Gefässverstopfungen thrombotischer oder embolischer Natur sind. Folgende Erwägungen und That-sachen dürften dafür sprechen, dass die genannten Gefässverlegungen grössttentheils, wenigstens in den frühen Stadien der Vergiftungen, autochthon entstanden sind. Zunächst ist zu bemerken, dass die grösseren Gerinnsel der Gefässwand fest anhafteten; ebenso liessen sich aus kleineren Gefässen und Capillaren weder durch drücken und streichen, noch schütteln, aus frischen Schnitten bezw. Zupfpräparaten in Kochsalzlösung der Inhalt entfernen, was bekanntlich bei Embolien sehr leicht der Fall ist. Ferner finden sich regelmässig schon in frühen Stadien der Vergiftungen — was besonders betont sei — in verschiedensten Gefässgebieten des grossen sowie des kleinen Kreislaufes zahlreiche Capillarverstopfungen, so in den Lungen, Nieren, im Magen und Darm u. s. w., ohne dass irgend ein Heerd, dem sie embolisch entstammen könnten, nachweisbar ist. Endlich sind die Verbreitungsbezirke der Verlegungen so gross, dass sie, voraus-

gesetzt, sie wären embolisch, von einem grösseren Embolus hätten herrühren müssen, ein solcher aber fand sich nicht. Sonach müssen es Capillarthrombosen sein, und dies um so mehr, als ihr Ausbreitungsbezirk für capilläre Embolie viel zu gross ist. Dass gerade Capillargebiete besonders häufig betroffen werden, ist wohl auf die in denselben herrschende geringe Stromgeschwindigkeit zurückzuführen, ein Moment, welches besonders das Zustandekommen von Gerinnungen *ceteris paribus* begünstigt<sup>1)</sup>. Während die Capillarthrombosen zu einer Zeit auftraten, zu welcher die Pulmonalis, das rechte Herz, die Cavae, die Pfortader u. s. w. noch völlig wegsam sind, sehen wir an den letztgenannten Orten grössere Blutgerinnsel immer erst dann sich bilden, wenn bereits längere Zeit die erwähnten Capillarverstopfungen bestanden haben. Demnach stellen jene grösseren Blutgerinnsel Stagnationsthrombosen dar, sind also nicht die Ursache, sondern die Folge der Capillarverlegungen im pulmonalen Stromgebiete. Ausserdem ist für das Zustandekommen der Stagnationsthromben die ausgesprochene Gerinnungstendenz des Blutes ein wichtiger mitwirkender Factor. Dass gelegentlich besonders sub finem vitae von diesen grossen Stagnationsthromben kleinere Theilchen losgerissen und in einzelne Capillaren geschwemmt werden können, soll natürlich nicht bestritten werden. Ausser den Thromben sahen wir an vielen Stellen im Gefässsystem die Capillaren vollgepropft mit in ihrer Form erhaltenen rothen Blutkörperchen, wir hatten also auch Stasen vor uns. In wie weit diese Stasen<sup>2)</sup> bei leichteren Vergiftungen für ausgleichbare Krankheitserscheinungen allein verantwortlich gemacht werden können, muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Im Mittelpunkt der Krankheitserscheinungen bei unseren Vergiftungen steht einerseits das längst bekannte unaufhaltsame Sinken des Aortendruckes (selbst grosse Arterien spritzten angeschnitten kaum noch, während das Herz noch lebhaft schlägt), andererseits die enorme venöse Stauung im Gebiete der Caven,

<sup>1)</sup> Wegen der seltenen Capillargerinnungen in der Leber, vergleiche Pass. auf S. 303.

<sup>2)</sup> Auf die allgemein pathologische Bedeutung von Stasen für gewisse Krankheitsprozesse hat wohl zuerst C. Hueter aufmerksam gemacht.

der Pfortader und der übrigen venösen Bauchgefässe. Für diese Erscheinungen geben erst unsere Befunde eine befriedigende Erklärung. Die Verlegungen im pulmonalen Stromgebiete bilden ein sehr bedeutendes Hinderniss für die Entleerung des rechten Ventrikels und erzeugen stromaufwärts eine enorme Stauung, stromabwärts eine grossartige Anämie. Diese Anämie bewirkt secundär Dyspnoe, Krämpfe, allgemeine Schwäche, Coma und dies umso mehr, als ein Theil der Lungencapillaren für das Athmungsgeschäft durch zahlreiche Gefässverschlüsse ausgefallen ist. Die von uns festgestellten Circulationshindernisse liefern auch Aufschluss für die bei der Arsenikvergiftung constatirte That-sache, dass faradische Splanchnicusreizung die Blutströmung nicht zu fördern vermag, während die vasoconstrictorischen Nerven sich allgemein als ungelähmt erweisen. Dass diese im obigen dargelegten Circulationsstörungen und die Verkleinerung der Athmungsoberfläche schon an sich den Tod bedingen können, liegt auf der Hand. Wir persönlich sind davon überzeugt, dass diese Vorgänge thatsächlich einen sehr grossen Anteil an dem Eintritt des Todes haben. Ausserdem aber stehen wir keinen Augenblick an, z. B. bei der Chloratvergiftung, den durch Mar-chand's<sup>1)</sup> Arbeiten nachgewiesenen Veränderungen des Blutfarbstoffes und den daraus resultirenden Störungen des Gaswechsels eine sehr bedeutende Rolle zuzuschreiben; ferner sind bei der Arsenik- und Phosphorvergiftung directe Wirkungen auf das Centralthervensystem und das Herz nachgewiesen worden, die in ihrer Bedeutung für den Krankheitsprozess nicht unterschätzt werden sollen. Endlich ist das Leben noch bedroht durch gewisse secundäre Nachwirkungen der Vergiftungen in den einzelnen Organen. So wird beispielsweise die Niere insufficient durch zahlreiche Gefässverlegungen, besonders in der Grenzschicht; die letzteren, der niedrige Aortendruck und die venöse Stauung bedingen schwere Schädigungen dieses Organes.

Desgleichen ist das Leben gefährdet durch spätere (fettige, nekrotische und nekrobiotische) Degenerationsvorgänge in den verschiedensten Organen. Die nekrotischen und nekrobiotischen Vorgänge leiten wir ohne Weiteres von den Gefässverlegungen und der dadurch bedingten Ernährungsstörung der Gewebe ab;

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 77 und Arch. f. exper. Patholog. Bd. 22 u. 23.

was die gleichmässig verbreitete trübe Schwellung und spätere fettige Degeneration der Drüsenzellen in der Magendarmschleimhaut sowie der Leber u. s. w. trifft, so ist diese wohl zum grossen Theil auf eine directe Protoplasma-wirkung der Gifte zurückzuführen, obschon gewiss die so schweren Circulationsstörungen auch einen bedeutenden Anteil an diesen Vorgängen haben dürfen.

Welches sind nun die ersten Glieder in der Kette von Erscheinungen, die mit dem Vorgange der Blutgerinnung enden? Von einer derselben vorangehenden Veränderung der Gefässwände beobachten wir nichts, ebensowenig konnten wir eine primäre Circulationsstörung als Ursache ermitteln, die ja thatsächlich vorhandenen Circulationsstörungen sind vielmehr erst Folge der Gefässverlegungen, sonach sind wir genöthigt, im Blute selbst die Ursachen der Gerinnungen anzunehmen. Für die mehr oder weniger regelmässig Hämoglobinurie erzeugenden Blutgifte ergeben sich die gesuchten Anfangsglieder der in Rede stehenden Erscheinungskette ohne Schwierigkeit in der Thatsache der Blutkörperchenauflösung. Als Ausdruck derselben sind bei der Vergiftung durch Natrium chloricum, Glycerin, Pyrogallol, Anilin, Toluylendiamin und andere Substanzen Schatten- und Blutkörperchentrümmer schon anderweitig festgestellt; dass aber Auflösung von Blutkörperchen Blutgerinnungen hervorruft, ist seit den grundlegenden Untersuchungen von Alex Schmidt, Naunyn und anderen Forschern eine gesicherte Thatsache. Welchen Anteil die einzelnen Blutbestandtheile an diesen Gerinnungen haben, lassen wir hier als unser Thema nicht unmittelbar berührend ganz unerörtert. Bezüglich der Hämoglobinurie nicht erzeugenden Gifte, besonders des Phosphors und Arsens, sind unseres Wissens genaue Angaben über ihre blutschädigenden Wirkungen bisher nicht gemacht worden. Wir sind in der Lage, über durch diese beiden Substanzen bedingte morphologische Veränderungen der Blutkörperchen zu berichten, welche eine ausreichende Erklärung für das Zustandekommen der Gerinnungen liefern. Nach subcutaner Einverleibung von Arsenik<sup>1)</sup> und Phosphor bei Fröschen, Kaninchen und Hunden

<sup>1)</sup> Das Maximum seiner blutkörperperschädigenden Eigenschaft entfaltet das Arsen-Atom in seiner Verbindung mit Wasserstoff:  $\text{AsH}_3$ .

ergab sich zunächst, dass diese beiden Gifte beim Kaltblüter viel augenfälliger Schädigungen des Blutes setzen, als beim Warmblüter. Sie rufen im Froschblute Veränderungen hervor, die hauptsächlich in Fältelung und Segmentirung der rothen Blutscheiben bestehen; ferner beobachtet man oft Schattenbildung, die aber insofern nicht ganz vollkommen ist, als der Kern der rothen Blutkörperchen fast immer noch sichtbar erscheint. Außerdem ist hervorzuheben, dass in einem ohne Zusatzflüssigkeit untersuchten Blutstropfen die rothen Blutkörper rasch quellen oder untergehen oder bizarre Formen annehmen, Veränderungen, die in 0,6 pCt. Kochsalzlösung noch schneller, ja fast augenblicklich — erfolgen. Unvergiftetes Froschblut dagegen zeigt in physiologischer Kochsalzlösung viel später und viel geringer derartige Veränderungen. Im Blute der Säuger bewirken Arsenik und Phosphor — letzterer in weit höherem Maasse<sup>1)</sup> — ebenfalls Schädigungen der rothen Blutscheiben, die sich zunächst nur in sehr schneller Veränderlichkeit ihrer Form in einem ohne Zusatzflüssigkeit untersuchten Blutstropfen aussprechen. Die Erythrocyten nehmen dort bald eine zackige unregelmässige Gestalt an, Veränderungen, die in physiologischer Kochsalzlösung noch schneller, ja fast augenblicklich zu Stande kommen, im Gegensatze zu dem Verhalten des unvergifteten Blutes. Im Arsenblut des Säugers (Hund und Kaninchen) konnte ferner eine auffallende Verminderung der Leukocyten constatirt werden, wie sich am leichtesten bei mit Methylviolett-Kochsalzlösung versetztem Blute ersehen liess. Kurz vor dem Tode der Thiere erleiden die Leukocyten eine rapide Zahlverminderung, man findet dann farblose granulirte Schollen in der Grösse mehrerer weisser Blutkörper, offenbar der Ueberrest zerfallener Leukocyten. Im Phosphorblute des Säugers zeigte sich eine solche Veränderung der weissen Blutscheiben nicht, dagegen hatten die Erythrocyten statt der Geldrollenbildung die Tendenz, sich in Haufen zusammen zu ballen. Eine Färbung der im Phosphor- und Arsenblut veränderten rothen Scheiben durch

<sup>1)</sup> Dieser quantitative Unterschied in der Schädigung der Hämoglobinträger dürfte erklären, warum bei der Phosphorvergiftung Icterus fast constant und sehr intensiv auftritt, während bei der Arsenintoxication derselbe selten und wenig ausgesprochen ist.

Methylviolett - Kochsalzlösung entsprechend der Methode von Maragliano<sup>1)</sup> konnte nicht erzielt werden. Bereits vor uns haben übrigens einige andere Autoren hierhergehörige Angaben gemacht. So sagt Podwissotzky<sup>2)</sup> jun., dass Phosphor und Arsenik eine Zerstörung der rothen Blutkörperchen bewirken, deren Trümmer sich besonders in den Lebercapillaren anhäufen. Ferner spricht Kroenig<sup>3)</sup> in seiner Arbeit über chronische Phosphorvergiftung ausdrücklich von einer primären Schädigung der rothen Blutkörperchen durch dieses Gift. Er sah an Leichenpräparaten in einzelnen Capillaren Elemente von theils runderlicher, theils dreieckiger Form, von denen er einige als ausgelaugte Blutkörperchen, andere als hyalin degenerirte Gefäßepithelien ansieht.

Hiermit im Einklang steht die Angabe von Fraenkel und Röhmann<sup>4)</sup>, dass bei der Phosphorvergiftung der Hühner eine Verminderung der rothen Blutscheiben in einem gegebenen Volumen (Cubikmillimeter) Blut stattfindet. Die von uns gesehenen Veränderungen der rothen und weissen Blatscheiben zeigen deutlich genug, dass sie es sind, von denen die Gefässperrungen ihren Ausgang nehmen. Hiernach wird das Zustandekommen von Stasen und Thrombosen jetzt leicht verständlich. Eine besondere Erwähnung verdient die bekannte Thatsache, dass das Blut bei Phosphorvergiftung sehr oft sich gerinnungsunfähig zeigt oder erst nach sehr langem Stehen gerinnt. Es könnte scheinen, als ob diese Thatsache im Widerspruch zu unseren Befunden stände. Indess hat bereits Alex Schmidt darauf hingewiesen, dass der Organismus über Vorrichtungen verfügt, um gegen eine etwa entstehende übermässige Gerinnungstendenz des Blutes anzukämpfen. Es können, wie dieser Forscher gezeigt hat, krisenartige Vorgänge im Blute statt haben, so dass

<sup>1)</sup> Ueber die Resistenz der rothen Blutkörperchen. Berl. klin. Wochenschr. 1887. No. 43.

<sup>2)</sup> Ueber einige noch nicht beschriebene Veränderungen der Leber bei acuter Phosphor- und Arsenvergiftung u. s. w. St. Petersb. Med. Wochenschr. 1888. No. 24, referirt in den Fortschritten der Medicin. 1888. S. 623.

<sup>3)</sup> Genese der Phosphorhepatitis. Dieses Arch. Bd. 110.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1880. Bd. 4.

ein abnormer Reichthum an Gerinnungsferment in fast jähem Wechsel einem Zustande von Gerinnungsunfähigkeit des Blutes Platz machen.

Wir halten es für zweifellos, dass auch am Menschen bei der Vergiftung durch Natrium chloricum, Anilin, Pyrogallol, Phosphor, Arsenik u. s. w. die von uns in Thierversuchen ermittelten Gefässsperrungen (Stasen und Thrombosen) sich entwickeln. Sind doch die am Krankenbett beobachteten Symptome die gleichen wie bei unseren Versuchstieren. Somit ist jedenfalls für die Vergiftung mit den von uns studirten Körpern — und Gleicher wird sich auch für ähnlich wirkende Blutgifte herausstellen, als da sind: Hydroxylamin, Phenylhydrazin, Acetyl-Phenylhydrazin (Pyrodin) (wohl auch Nitrobenzol) —, auch im menschlichen Körper die Entstehung von zahlreichen Thrombosen auf Grund einer primären Dyskrasie des Blutes wohl nicht mehr zu bezweifeln. Sind doch schon von von Bergmann und Augerer (Festschrift der Universität Würzburg 1882), wenn auch nur an der Leiche gefundene Gefässverstopfungen als Ursache der durch putride Intoxication erzeugten Krankheitserscheinungen in Anspruch genommen worden. Desgleichen haben Heinecke<sup>1)</sup>, und sein Schüler Jolles<sup>2)</sup>, Scheiding<sup>3)</sup> die bei der Sublimat- und Kohlenoxydvergiftung an Leichen gefundenen Capillarthrombosen als durch Fermentintoxication entstanden aufgefasst. Für die Sublimatintoxication ist inzwischen wenigstens in Thierversuchen die Richtigkeit der intravitalen Entstehung derartiger Gerinnsel unter Benutzung unserer Methoden (Vivisection, Selbstfärbung der Thiere) von E. Kaufmann<sup>4)</sup> nachgewiesen worden. Auch für die Vergiftung durch Kohlenoxydgas, Schlangengift und Scorpionenbiss wird sich, wie wir bestimmt glauben, das Gleiche am Lebenden nachweisen lassen. Der von uns erbrachte Nachweis, dass bei einer Reihe von Vergiftungen intravital Blutgerinnungen entstehen, könnte vielleicht auch für andere Gebiete der menschlichen Pathologie fruchtbar werden. Alle Krankheits-

<sup>1)</sup> Die Fermentintoxication und deren Beziehung zur Sublimat- und Leuchtgasvergiftung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 42.

<sup>2)</sup> Untersuchungen über Sublimatvergiftung u. s. w. Diss. Erlg. 1886.

<sup>3)</sup> Fermentintoxication und Leuchtgasvergiftung. Diss. Erlg. 1888.

<sup>4)</sup> Die Sublimatintoxication. Habilitationsschr. Breslau, W. Koebner. 1888.

prozesse, mögen dieselben von Hämoglobinurie begleitet sein oder nicht — bei denen der pathologisch-anatomische Befund mehr oder weniger ausgebreitete Blutungen und Infarctirungen in den verschiedenen Organen, besonders in Lunge, Magen-Darmschleimhaut und Nieren, ferner unaufgeklärte Stauungen in den venösen Unterleibsgefäßen ergiebt, sind verdächtig, mit derartigen, auf primärer Blutdyskrasie beruhenden intravitalen Gerinnungen (bezw. Stasen) einherzugehen.

---

## XV.

### Die Gastritis der Phthisiker vom pathologisch-anatomischen Standpunkte.

(Aus dem städtischen allgemeinen Krankenhouse Friedrichshain.)

Von Dr. Schwalbe, Assistenzarzt.

---

Von zwei Seiten her sind die Magendarmaffectionen der Phthisiker neuerdings wieder in den Vordergrund des Interesses gerückt worden. Einmal gab die Behandlungsmethode der Schwindssüchtigen durch Ueberfütterung, wie sie von Dujardin-Beaumetz, Leyden u. A. in die Praxis eingeführt wurde, den Kliniken Veranlassung, die Grundbedingungen einer derartigen Therapie zu prüfen, und liess sie nothgedrungenerweise ihr Augenmerk richten auf die zahlreichen dyspeptischen Beschwerden dieser Kranken, die jeden Versuch einer rationellen Ernährung oft illusorisch zu machen drohen. Zweitens aber musste es in der Verfolgung der neueren Bestrebungen, die detaillierte klinischen Symptome der Magenpathologie mit den anatomischen Veränderungen des Organs in Einklang zu bringen, sehr nahe liegen, auch die Mägen der dyspeptischen Phthisiker auf etwaige Structurveränderungen zu studiren. Wie z. B. durch die Untersuchungen Rosenheim's<sup>1)</sup> beim Carcinoma ventriculi nachgewiesen worden ist, dass neben dem geschwulstbildenden Prozess sehr häufig noch ein entzündlicher in der Schleimhaut abläuft

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1888. No. 51.