

der Intimazellen durch das Gift. Wir persönlich ziehen die erste Erklärungsweise vor.

Was die zweite, die hyperplastische Form der Intimawucherung anbelangt, so ist hierfür die Hypothese hinfällig geworden, welche den erhöhten Blutdruck zur Erklärung heranzieht. Es bleibt dann übrig, daß man sich diese Wucherung durch chemische Reizung entstanden denkt.

Man braucht auch hier indessen die Idee einer durch mechanische Einflüsse entstehenden Intimawucherung noch nicht aufzugeben. Denn es wäre vielleicht noch zu bedenken, daß die Stellen der Gefäßwand, welche sich neben den Einsinkungen befinden (und diese Stellen zeigen eben die hyperplastische Intima) besonders großen Gewalten ausgesetzt sein müssen und daß die hyperplastische Intima vielleicht als Reaktion gegen diese Insulten anzusehen ist. Dies möge dahingestellt bleiben.

## XV.

### Studien über Gefäßerkrankungen durch Gifte.

Von

Privatdozent Dr. med. A. Bennecke, Frauenarzt,  
Rostock in Mecklenburg.

Mit 19 Figuren im Text und 18 Figuren auf Taf. IX—XI.

#### Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Allgemeine Einleitung . . . . .	209
II. Wandlungen der Anschauungen über die Arteriosklerose . . .	210
III. Der heutige Stand der Lehre von den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Arteriosklerose . . . . .	217
IV. Experimentell erzeugte Gefäßerkrankungen am Kaninchen . .	225
V. Chlorbaryum . . . . .	238
VI. Hydrastin . . . . .	258
VII. Hydrastinin . . . . .	294
VIII. Antidotarische Beeinflussung der gefäßverändernden Mittel. — Spermin . . . . .	318
IX. Chlorbaryum + Spermin . . . . .	329
X. Hydrastinin + Spermin . . . . .	340
XI. Genuine Gefäßerkrankungen des Kaninchens . . . . .	353
XII. Histopathogenese der experimentell erzeugten Gefäßerkrankung	361
XIII. Arteriosklerose des Uterus — Schluß . . . . .	390

## I. Einleitung.

Das Studium der Gefäßerkrankungen des Menschen, insonderheit die Frage der Arteriosklerose war bis vor wenigen Jahren noch ein Gebiet, das im wesentlichen nur das Interesse des inneren Klinikers und pathologischen Anatomen in Anspruch nahm. Erst die Erkenntnis, daß durch Nebennierenpräparate beim Tiere experimentell Gefäßerkrankungen erzielt werden konnten, die in mehr oder weniger nahen Beziehungen zur menschlichen Arteriosklerose standen, stellte diese Frage auf eine breitere Basis und eröffnete eine Reihe befruchtender Ausblicke und neuer Gedankengänge. Durch zahlreiche Arbeiten, die sich im Laufe der letzten vier Jahre mit dieser Frage beschäftigten, wuchs das Interesse an derselben für eine große Zahl weiterer medizinischer Disziplinen. In erster Linie war es die Pharmakologie, die an der Frage lebhaft interessiert wurde, insofern es gelang, durch eine Reihe toxischer Substanzen Gefäßveränderungen hervorzurufen; in gleicher Weise wurde die physiologische Chemie für die Frage engagiert, weil von einer Zahl von Untersuchern die Annahme vertreten wurde, daß die Steigerung des arteriellen Blutdrucks die Ursache der gefäßschädigenden Wirkungen sein könne, bez. eine Kombination oder Wechselwirkung beider Noxen. Die Teilnahme der Hygiene, Bakteriologie und Serologie wurde wachgerufen durch den positiven Ausfall der Experimente, die ähnliche Wirkungen auf den Zirkulationsapparat auszuüben vermochten durch Bakterien und deren Toxine und Sera. War aber die Annahme richtig, daß die Blutdrucksteigerung allein, und zwar einmalig von längerer Dauer, oder oftmals für kurze Zeit hervorgerufen, oder unter Mitwirkung toxischer Noxen Gefäßerkrankungen hervorzurufen imstande war, so mußten sämtliche klinische Disziplinen ihr Interesse dieser Frage zuwenden, denn sie alle werden in zahllosen Fällen vor die Aufgabe gestellt, Blutungen irgendwelcher Art durch Styptica zu beeinflussen. In besonders ausgedehntem Umfange tritt diese Anforderung an die Gynäkologie und Geburtshilfe heran. In ungezählten Fällen werden von ihr bei Mennorrhagien, Metrorrhagien, atonischen Blutungen, Myomblutungen, Blutungen ovariellen und anderen Ursprungs Haemostatica verwandt, deren blutdruckstei-

gernde Wirkung bekannt ist. Unter diesen nehmen die erste Stelle ein die Alkaloide der *Hydrastis canadensis*, das Hydrastin und sein Derivat, das Hydrastinin, wie die zahllosen Präparate aus dem *Secale cornutum*. War die oben skizzierte Annahme richtig, so mußte die Frage der Beantwortung zugeführt werden, ob die gedachten hämostatischen Medikamente neben ihrer günstigen Wirkung etwa auch gewisse Schädlichkeiten in sich schließen, die gefäßverändernde Eigenschaften enthalten.

Aus diesem Gedangengange ergab sich zwanglos die folgende Fragestellung:

1. Gelingt es, durch Hydrastin und Hydrastinin experimentell am Tiere Gefäßerkrankungen hervorzurufen? <sup>1)</sup>

Und im bejahenden Falle:

2. Gelingt es, durch Ausschaltung ihrer blutdrucksteigernden Wirkung das Auftreten von Gefäßerkrankungen zu verhindern?

## II. Wandlung der Anschauungen über die Arteriosklerose.

Die Kenntnis von den Erkrankungen der Gefäße, und der bei diesen gefundenen Veränderungen, hat, so alt sie ist, erst in der Mitte des 19. Jahrhunderts histologische Grundlagen erhalten, die uns das Verständnis dieser Prozesse ermöglichen.

Im großen und ganzen sind es drei Theorien, die über die Entstehung der Arteriosklerose aufgestellt sind: die Auflagerungstheorie *Rokitansky's*, die Entzündungstheorie *Virchow's* und die histo-mechanische Theorie *Thomas's*.

Während die Autoren des 18. Jahrhunderts unter der Affektion, die wir heute allgemein nach dem Vorgange *Lobstein's* als Arteriosklerose bezeichnen, noch eine fremdkörperartige Bildung verstanden, die zwar zwischen den Gefäßhäuten gelegen, doch mit diesen selbst nichts gemein haben, verdanken wir *Virchow* die Entdeckung, daß der arteriosklerotische Prozeß sich nicht zwischen sondern in den Gefäßhäuten selbst abspiele.

Der erste Forscher, der, gestützt auf histologische Untersuchungen, eine Erklärung des Prozesses zu geben versuchte, war *Rokitansky*. Vom

<sup>1)</sup> Die gefäßschädigende Wirkung der Präparate des *Secale cornutum* einer Untersuchung zu unterziehen, bleibt einer weiteren Arbeit vorbehalten.

Standpunkte der Humoralpathologie und der Krasenlehre aus erblickte er (1844) in den Verdickungen der Aortenintima eine „exzedierende Anbildung und Auflagerung von innerer Gefäßhaut aus der Blutmasse“. Das durch Dyskrasie veränderte Blut scheide auf die Intima ein erstarrendes Blastem ab, das dann die verschiedensten Metamorphosen eingehe, so auch Atherombildung und Verkalkung. Der Prozeß sei nicht entzündlich, wenn auch die Media und die Adventitia gelegentlich sekundäre Zeichen der Entzündung erkennen lasse und ein Exsudat bilden könne, das von der Adventitia aus gegen die Intima zu gelange. Insbesondere könne sich das neu aufgelagerte Gewebe, weil gefäßlos, nie primär entzünden. Diese Rokitansky'sche Lehre fand nicht ungeteilte Aufnahme. Während Donders und Jansen für dieselbe eintraten, wurde sie von Engel, Crisp, Naumann, Dittrich und Risse bekämpft. Risse konnte (1853) einen gewichtigen Einwand gegen die Rokitansky'sche Doktrin anführen durch den Nachweis, daß über die Verdickungen der Intima häufig völlig intaktes Intimaendothel hinwegziehe, während in den tieferen Schichten bereits regressive Veränderungen eingetreten seien. Virchow endlich widerlegte die Rokitansky'sche Lehre völlig, indem er einmal die Exsudat- wie die Auflagerungstheorie als unrichtig nachwies und den entzündlichen Charakter des Prozesses betonte. Wer zuerst den Prozeß als einen entzündlichen erkannt hat, läßt sich nach Virchows Angaben kaum mehr feststellen. Diese Anschauung wurde bereits im Anfange des 19. Jahrhunderts mehr oder weniger prägnant von Haller, Kreysig, Scarpa sowie von Rayer und Bizot vertreten, während Lobstein die Affektionen histologisch sehr exakt beschreibt, ohne jedoch die entzündliche Ätiologie zu akzeptieren.

Virchow wies nun nach, daß die arteriosklerotischen Verdickungen auf einer Hyperplasie der Intima beruhen, im Gegensatze zu Förster, der nur eine Hypertrophie für vorliegend erachtete. Diese neugebildete hyperplastische Intimaschicht verfallt dann sekundär regressiven Veränderungen, und die häufigste Form sei die atheromatöse Metamorphose. Diese sei mit einer „aktiven formativen Reizung“ verbunden und aus diesem Grunde benannte er den ganzen Prozeß mit seinen knotenförmigen und die innere wie äußere Oberfläche des Gefäßrohres entstellenden Veränderungen: *Endarteriitis chronica deformans seu nodosa*.

Diese Virchow'sche Entzündungstheorie fand zunächst eine ziemlich allgemeine Annahme. Erst durch die Cohnheim'schen Entdeckungen auf dem Gebiete der Entzündungslehre erwuchsen der Virchow'schen Lehre Gegner. Den Ausgangspunkt dieser Gegnerschaft bildeten zunächst die zahlreichen jungen Zellen, die in den Anfangsstadien der Verdickungen der Intima gefunden wurden. Während Ranvier und Cornil entsprechend der Virchow'schen parenchymatösen Entzündung der Intima in diesen Rundzellen Abkömmlinge der fixen Bindegewebszellen sahen, erblickte eine große Zahl von Untersuchern in denselben Leukocyten, die aus dem Strome des Gefäß durchfließenden Blutes direkt stammten, so besonders: Traube, Koster, Rokitansky, Schnopfhagen, Stroganow, Götte, Koester, Talma.



Dieser Anschauung gegenüber wurde von Virchow, Friedländer, Bubnoff und Koester betont, daß die Leukoeyten aus den Vasa vasorum in die Wand der Gefäße einwandern könnten, gestützt auf Untersuchungen von Durante, Bubnoff und Koester. Außerdem gelang es Koester, auch den Weg nachzuweisen, den die auswandernden Leukoeyten nahmen, durch Auffindung eines lymphatischen Kanalsystems in der Media, das von Trompeter auch für die hyperplastisch verdickte Intima nachgewiesen wurde. Koester stellt, wie vorher bereits Cohnheim, den Satz auf, daß nur die Gefäße eine Entzündung aufweisen können, die Vasa nutritia besitzten. Da nach seinen Untersuchungen mit den Intimaverdickungen stets vergesellschaftet seien bindegewebige Veränderungen, die von der Adventitia in die Media reichen, und die bereits bei Eintritt der Intimawucherung vorhanden seien, so stellt er die Behauptung auf, daß jeder Intimawucherung primär eine Peri- und Mesarteriitis vorausgehe, und daß die Endarteriitis erst sekundär sei. Ein noch größeres Gewicht legt Martin auf die Veränderungen der Vasa nutritia, in denen er überhaupt den primären Sitz der Erkrankung sieht, deren weit verbreitetes Vorkommen auch von Gull und Sutton als Arterio-capillary-fibrosis betont wird.

Mit einer neuen, und zwar der dritten, Theorie über die Anatomie und Pathologie der Gefäße trat in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts Thoma auf. Er stellte fest, daß dem Fötus und Neonaten eine Bindegewebslage der Intima aortae fehle, und daß diese erst nach der Geburt auftrete. Er schloß hieraus, daß der Grund hierfür in dem Ausfall des Plazentarkreislaufes liege. Durch diesen Ausfall werde das Gefäßrohr für den Blutstrom zu weit, und die Folge sei eine Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit. Das Gefäß suche nun durch Kontraktion, und weil diese nicht ausreiche, durch Bindegewebswucherung den Querschnitt zu verringern. Es sei also die Bindegewebswucherung als eine kompensatorische aufzufassen. Das betreffende Stück des Gefäßes, in dem die Veränderungen eintreten, bezeichnet Thoma als „Nabelblutbahn“. Das gleiche Mißverhältnis zwischen Gefäßquerschnitt und Stromgeschwindigkeit wies Thoma auch an Arterien in Amputationsstümpfen nach. Den nämlichen Kausalnexus fand er nun auch in arteriosklerotischen Gefäßen. Infolge pathologischer Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der Gefäßwand gibt diese dem Blutdrucke nach und dehnt sich. Hierdurch entsteht eine Erweiterung des Rohrs, als deren Kompensation eine Bindegewebswucherung auftritt. So kommt bei partieller Wanddehnung die nodöse, bei allgemeiner die diffuse Form zustande. Außerdem unterscheidet Thoma noch eine diffuse sekundäre Arteriosklerose. Bei diesen Gefäßveränderungen tritt keine Erweiterung des Gefäßrohrs ein. Die Erklärung dafür sieht Thoma darin, daß hier die Veränderungen in den kleinsten Gefäßen beginnen, einen großen Stromwiderstand bedingen, dadurch das Aortensystem für den Blutstrom relativ zu weit machen und so zu kompensatorischer Bindegewebswucherung anregen. In den tieferen Schichten der Media schreitet nun die Dehnung der Wand noch weiter fort, und dadurch entsteht eine stärkere Spannung und Dehnung im hyperplastischen Bindegewebe, und zwar je stärker, je ungleich-

mäßiger bezüglich der Richtung, Spannung und Dehnung wirken, also vorzüglich an den Verzweigungs- und Abgangsstellen der Gefäße. Die Folgen dieser Dehnung sind stets früh eintretende Degeneration und Nekrose. Von den Schülern *Thomas* sind diese Theorien weiter ausgearbeitet worden, so von *Sack* und *Mehnert* für das Venensystem, von *Westphalen*, *Sack* und *Mehnert* für das erste Auftreten von Bindegewebe in der Intima im System der Karotis, Subclavia, Anonyma, Uterina und Ovarica, und von *Bregmann* und *Mehnert* sind Untersuchungen über die Häufigkeit des Prozesses in den einzelnen Gefäßgebieten angestellt worden.

Diese *Thomasche* Theorie, die zweifellos auf den ersten Blick sehr plausibel erscheint, hat namentlich unter den Klinikern einen großen Anklang gefunden. — So vortrefflich der *Thomasche* Gedanke auch ist, die sklerotischen Erkrankungen des Gefäßsystems, das im wesentlichen nur einen mechanisch-hydrostatischen Apparat darstellt, der als solcher naturgemäß mechanischen Einflüssen von vornherein fast ausschließlich unterworfen sein muß, eben auf Grund mechanisch-physikalischer Anschauungen erklären zu wollen, so sind es doch gewichtige Einwände, die es hindern, daß diese *Thomasche* histomechanische Theorie allgemein akzeptiert werden konnte.

Die ersten Angriffe erfolgten von *Beneke* und *Pekelharing*. Beide Autoren fanden unabhängig voneinander, daß bei einer Gefäßunterbindung an zwei einander direkt benachbarten Stellen nur dann bindegewebige Wucherungen der Intima in der zwischen den Ligaturen liegenden Arterienstrecke auftraten, wenn die Gefäßstrecke blutleer war, nicht aber, wenn sie unter dem Druck des betreffenden Gefäßes stand. Aus dieser Beobachtung folgerten sie, daß es für das Auftreten einer Bindegewebswucherung nicht so sehr auf die Veränderungen in der Stromgeschwindigkeit, sondern vielmehr auf die verminderten Druck- und Spannungsverhältnisse und die Entlastung des aufgehobenen Widerstandes ankomme. Diese Anschauung versuchte *Thomas* insofern leicht abzuweisen, als er selbst für das Zustandekommen der Intimawucherungen eine längere Zeitdauer, als sie bei den Experimenten von *Beneke* und *Pekelharing* angewandt wurde, annimmt. Einen andern Einwand von *Reich*, der eine Lumenverengerung an Hirnarterien beobachtet zu haben glaubte, bei der keine Intimaveränderungen vorhanden waren, weist *Thomas* damit ab, daß er die Frage, ob die betreffenden Lumenverengerungen überhaupt vorhanden waren, als fraglich dahinstellt.

Gewichtiger sind die Einwände, die *Fuchs* gegen die *Thomasche* Theorie erhebt. Zunächst macht *Fuchs* darauf aufmerksam, daß es überhaupt kaum denkbar sei, daß nur gerade in den Stromgebieten der Nabelblutbahn Verminderungen in der Stromgeschwindigkeit auftreten sollen. Wenn nach Aufhören des Plazentarkreislaufes tatsächlich in der Nabelblutbahn ein relatives Mißverhältnis zwischen Gefäßweite und Blutmenge und somit eine Verlangsamung in der Stromgeschwindigkeit vorhanden wäre, so müßte sich diese naturgemäß auf die Gefäßabschnitte, die außerhalb der Nabelblutbahn liegen, übertragen. Überhaupt, meint *Fuchs*, lassen sich in einem kom-

plizierten Röhrensystem nur schwer Angaben über die Stromgeschwindigkeit in einem einzigen Zweige desselben machen.

Sieht man aber für einen Augenblick von diesen Einwänden ab, so bietet sich sogleich eine neue Schwierigkeit. Das von *Thoma* angenommene Mißverhältnis zwischen der Weite der Aorta und dem Blutstrom müßte nämlich noch 20 bis 24 Jahre nach seinem Entstehen wirksam sein. Denn noch im 20. bis 24. Lebensjahre findet eine Zunahme des Bindegewebes in der Aorta statt. Demgegenüber macht *Fuchs* darauf aufmerksam, daß gerade Schwankungen in der Blutmenge in einer ganz erstaunlich kurzen Zeit ausgeglichen werden. Fernerhin stellt er es unter Bezugnahme auf eigene Versuche als zweifelhaft hin, ob das von *Thoma* angenommene Mißverhältnis durch das Aufhören des Plazentarkreislaufes überhaupt eintritt.

Schließlich — und damit kommt er schon auf seine eigene Hypothese — analysiert er die topographische Verbreitung des Bindegewebes. Die Bindegewebsentwicklung in der Arterienintima ist keineswegs auf die Nabelblutbahn beschränkt, sondern findet sich ebenfalls — wie es auch schon von *Thoma* und dessen Schülern beobachtet wurde — in Arterien, die außerhalb der Nabelblutbahn liegen, und zwar beginnt sie auch hier schon in einem jugendlichen Alter.

Die Hypothesen, die *Thoma* zur Erklärung dieser Tatsache anwandte, weist *Fuchs* zurück und stellt seinerseits eine Hypothese auf, die diese Verhältnisse auf Grund einer nicht rein mechanisch-hydrostatischen (wie die *Thoma'sche*) sondern vielmehr einer mechanisch-physiologischen Anschauung zu erklären sucht.

Er führt dabei den Nachweis, daß die Stärke der pulsatorischen Dehnung in einer Relation zur Ausbildung der Muskulatur steht, während andererseits die elastischen und bindegewebigen Anteile des Gefäßes in ihrer Entwicklung und Ausbildung in einer bestimmten Beziehung zur Längsspannung des Gefäßes, also zu einem konstanten Zug oder Druck, stehen. Es soll nun hierbei nach *Fuchs* die diffuse Form der Arteriosklerose an den schwächer längsgespannten, die *nodöse* Form an den stärker längsgespannten Teilen des Gefäßes sich entwickeln. Die rein ätiologische Frage läßt er dabei unberücksichtigt. Über das eigentliche Zustandekommen der Erkrankung, d. h. warum sich in einer Reihe von Fällen eine Arteriosklerose entwickelt, in einer anderen Reihe von Fällen indessen nicht, kann er ebensowenig — wie auch *Thoma* im Grunde nicht — auf Grund seiner Hypothese etwas aussagen und betont sogar besonders, daß es bei seiner Hypothese gleichgültig sei, ob man sich in bezug auf die Ätiologie den Anschauungen *Virchows*, *Langhans'*, *Kösters* oder anderer anschliesse.

*Marchand*, der im ganzen der *Thoma'schen* Theorie nicht ganz ablehnend gegenübersteht, macht zunächst einige Einwände.

Er gibt zu, daß die Annahme einer kompensatorischen Verdickung der Arterienwand in vielen Fällen wohl berechtigt sei. Doch sei bei der eigentlichen Arteriosklerose, bei der der degenerative Charakter zu sehr im Vordergrund des Erkrankungsbildes stehe, die Korrektur der Ungleichheiten des Gefäß-

lumen durch Verdickungen der Wand nur sehr geringfügig, während andererseits die gerade durch diese Korrektur herbeigeführten mechanischen und funktionellen Störungen so bedeutend seien, daß die „Kompensation“ in der Tat illusorisch sei. „Nicht selten treten übrigens isolierte Verdickungen der Intima so scharf begrenzt und prominent auf einer im übrigen ganz glatten Intima und einer kaum veränderten Media hervor, daß von einer kompensatorischen Verdickung wohl nicht die Rede sein kann.“

Später hat dann Marchand seinen Standpunkt bezüglich der Arteriosklerosefrage genauer präzisiert. Hierbei nimmt er hauptsächlich Thoma und Fuchs gegenüber eine ziemlich vermittelnde Stellung ein.

Er steht ganz auf dem Standpunkt, daß die Klärung der Arteriosklerosefrage nur auf Grund mechanisch-physikalischer Anschauungen erfolgen kann. Mit Thoma nimmt er an, daß die erste Schädigung der Gefäßwand in den elastisch-muskulösen Teilen derselben, aber nicht nur in der Media, sondern auch vor allem in der elastisch-muskulösen Schicht der Intima, in der auch Jores die ersten Veränderungen beobachtet hat, sich etabliert. Natürlich muß aber auch bei den intimen Beziehungen zwischen Intima und Media bei Schädigung der letzteren ein Einfluß auf die Beschaffenheit der Intima entstehen. Mit Hilfe der Fuchsschen Längsspannungstheorie sucht er die sonst unverständliche Anordnung der oberflächlichen Fettflecken und Längsstreifen an dem hinteren Umfange der Aorta zwischen den Intercostalarterien zu erklären.

Neben der Längsspannung macht er außerdem auch noch auf die Bedeutung der Querspannung der Gefäße bei allgemein erhöhtem Druck aufmerksam.

Nach seiner Auffassung vermag das mechanische Moment nur die Lokalisation der Arteriosklerose zu erklären, während die degenerativen Prozesse auf allgemeine Schädigungen zurückzuführen sind.

Diese letzteren allgemeinen ätiologischen Momente sind natürlich sehr mannigfache: allgemeine Abnutzung, Drucksteigerung durch Klappenfehler und durch Plethora vera, durch angioneurotische Einflüsse bedingt; ferner Intoxikationen und überstandene Infektionskrankheiten usw.

Schließlich seien noch die Arbeiten von Jores erwähnt, der auf Grund sehr eingehender allgemein histologischer und entwicklungsgeschichtlicher Studien dem Wesen der Arteriosklerose näher zu kommen suchte.

Da die Joreschen Arbeiten in intemem Zusammenhange mit Gedanken von Heubner und Friedemann über die Arteriosklerose stehen, so sollen erst in aller Kürze die Arbeiten dieser Autoren Erwähnung finden.

Die Unterscheidung Heubners einer echt hypertrophischen Intimaverdickung, die nachher regressiven Veränderungen anheimfällt, wie sie der Arteriosklerose der alten Lente zukommt, von einer speziellluetischen, bei der es sich um ein „ungeordnetes Chaos angehäufter Zellen“ handelt, eine Veränderung, die jeder Zweckmäßigkeit bezüglich der Leistungsfähigkeit der

Arterie entbehrt, und bei der erst im späteren Laufe sich eine planmäßige Ordnung vollzieht, wurde von Friedemann, Köster und v. Baumgarten angegriffen.

Friedemann wies nach, daß die von Heubner lediglich für die luetischen Prozesse beanspruchten Gefäßveränderungen keineswegs dieser Erkrankung allein zukommen, sondern sich bei allen Gefäßkrankungen in chronisch entzündlichen Gebieten und bei Endarteriitis nach Ligatur vorfinden, kurz gesagt also, bei all den Erkrankungen, die auch unter dem Namen der Endarteriitis obliterans zusammengefaßt werden.

Friedemann glaubte dann selbst eine Unterscheidung histologischer Natur der Intimaverdickung bei interstitieller Nephritis gegenüber der Intimaverdickung der Arteriosklerose aufstellen zu können, deren wesentliches Charakteristikum die Hypertrophie der Intima sein sollte. Diese Hypertrophie bringt er vermöge der Drucksteigerung in der Blutbahn in wesentlichen Zusammenhang mit der Nephritis interstitialis.

Jores stellt dagegen die Theorie auf, daß die Intimaverdickung an den kleineren Arterien (denn um eine solche handelt es sich bei der Endarteriitis obliterans lediglich) kein morphologisch-histologisch einheitlicher Prozeß ist.

Er unterscheidet zwei Formen:

1. Die hyperplastische Intimaverdickung, deren Charakteristikum in der Bildung einer aus elastischen Lamellen bestehenden Grundsubstanz beruht, die sich von der Membrana elastica interna durch Abspaltung bildet.

2. Die regenerative Bindegewebswucherung der Intima, bei der die Membrana elastica interna intakt bleibt, und die in der Bildung einer bindegewebigen Grundsubstanz besteht. Die in dieser Grundsubstanz auftretenden elastischen Fasern haben „eine der regenerativen Neubildung elastischen Gewebes gleiche Genese“. Mit dieser Form der Intimaverdickung sollen Proliferationen auch in den anderen Gefäßhäuten auftreten.

Bezüglich der Arteriosklerose zeigt die Intima des sklerotisch erkrankten Gefäßes beide Typen der Intimaverdickung. Regelmäßig und hochgradig ist die hyperplastische Form entwickelt, welche auch den vorwiegenden Sitz der fettigen Degeneration bildet, so, daß die hyperplastische Form von Jores als ein integrierender Bestandteil der Arteriosklerose angesehen wird.

Als häufiges Vorkommen bei dieser Form beschreibt Jores eine Hypertrophie der longitudinalen Muskulatur der Gefäße. Bezüglich der Aorta erfahren die Verhältnisse nach Jores folgende Veränderungen:

Die Aorta besitzt schon embryonal eine elastisch-muskuläre innere Längsschicht, von dieser entwickelt sich nach innen zu in den ersten Lebensjahren eine Schicht, die nach dem Typus der hyperplastischen Intimaverdickung gebaut ist und deren physiologisches Analogon darstellt.

Dieser Zustand kann bestehen bleiben. Nach dem 30. Lebensjahre tritt dann eine dritte Lage einfacher Bindegewebswucherung dazu.

Bei der Arteriosklerose ist auch an den glatten Stellen der Aorteninnenfläche die hyperplastische Intimaverdickung regelmäßig und hochgradig entwickelt.

Die zirkumskripten Verdickungen beruhen auf einer Wucherung rein bindegewebigen Charakters, welche ausnahmslos in ihren tieferen Schichten Degenerationsherde aufweisen. Auch sonst sind in dem glatten Teile der sklerotischen Aorta Degenerationsherde vorhanden.

Diese liegen vorzugsweise und primär in der elastisch-muskulären Schicht und der hyperplastischen Intimaverdickung und gehen erst allmählich in die bindegewebige Lage der Intima über.

Das Charakteristische der Jores'schen Anschauung beruht also, wie ersichtlich, darin, daß er den Begriff der Arteriosklerose lediglich auf eine primäre Intimaerkrankung beschränkt, im Gegensatze zu Marchand, der auch, als zu diesem Begriffe gehörig, eine primäre Mediaerkrankung zulassen will.

Mit dem Vorhergehenden ist ein ungefährer Überblick über die Wandlungen der Anschauungen über die Arteriosklerose gegeben. Denn seit den Arbeiten Thomas und seiner Schule und von Jores sowie der sich daraus entwickelnden Diskussion sind bedeutendere Arbeiten auf diesem Gebiete meines Wissens nicht mehr erschienen.

Inwieweit diese Frage unter einem neuen Gesichtspunkte weitere Ausblicke eröffnet, wird eins der nächsten Kapitel zeigen.

---

### III. Der heutige Stand der Lehre von den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Arteriosklerose.

Die genauere anatomische Kenntnis von den Veränderungen und Erkrankungen der Arterien, die als: Endarteriitis chronica deformans seu nodosa, Arterieninduration, Angiosklerose, Atherom, atheromatöse Entartung, Atherose oder jetzt wohl allgemein nach dem Vorgange von Lobstein Arteriosklerose genannt wird, sind noch verhältnismäßig jungen Datums. Neuerdings hat Marchand dafür den Namen Atherosklerose oder Sklero-Atherose vorgeschlagen, doch hat diese Bezeichnung bisher noch keinen Eingang in die Literatur befunden. Erst in der Mitte des vergangenen Jahrhunderts sind, wie ich erwähnte, durch Virchow, Rokitsky und

Bizot die Bedingungen und Veränderungen erforscht worden, die zur Arteriosklerose führen.

Der kausale Zusammenhang zwischen den einzelnen Stadien und Formen der Erkrankung ist zu verschiedenen Zeiten verschiedenartig bewertet worden, anders vom pathologisch-anatomischen, anders vom klinischen Standpunkte aus.

Für die Beurteilung der folgenden Untersuchungen und die Bewertung ihrer Befunde muß indessen kurz auf den jetzigen Stand dieser Lehre eingegangen werden. Auch heute noch werden die zur Arteriosklerose zu zählenden und die von ihr zu trennenden Prozesse verschieden beurteilt. Während auf der einen Seite die Arteriosklerose im wesentlichen als ein regressiver Prozeß mit den verschiedenen Stadien der Degeneration aufgefaßt wird, ist man auf der andern Seite geneigt, den Krankheitsprozeß als einen produktiven, bis zu einem gewissen Grade reparatorischen anzusprechen. Auf dem XXI. Kongresse für innere Medizin in Leipzig 1904 unternahm Marchand den verdienstvollen Versuch, diese divergierenden Anschauungen dadurch zu vereinigen, daß er die Begriffsbestimmung des arteriosklerotischen Prozesses folgendermaßen verallgemeinerte: „Wir werden also zur Arteriosklerose im weiteren Sinne alle diejenigen Veränderungen der Arterien zu rechnen haben, die zu einer Verdickung der Wand, besonders der Intima, führen, in deren Entwicklung degenerative Veränderungen (fettige Entartung mit ihren Folgen), Sklerosierung (mit Ein-schluß der Verkalkung der Media), aber auch entzündliche und produktive Prozesse auftreten.“

Wir finden demnach in den drei Häuten der Gefäße folgende Veränderungen:

### I. In der Intima.

#### a) die fettige Degeneration.

Wenn wir heute noch von „fettiger Degeneration“ sprechen, so bedarf dies einiger erläuternder Notizen. Die alte Virchow'sche Lehre von der fettigen Degeneration wird neuerdings stark angegriffen und in Zweifel gestellt. Virchow erblickte in dem bei der fettigen Degeneration auftretenden Fette

1. ein an Ort und Stelle auftretendes Zerfallsprodukt des Zelleiweißes,

2. den Beweis für das Zugrundegehen bezüglich bereits Abgestorbensein der Zelle.

Beide Anschauungen werden heute in Frage gestellt bezüglich gar als unrichtig widerlegt.

Voit stellte seinerzeit in seinen grundlegenden Arbeiten die These auf, daß Fett aus Eiweiß entstehen könne. Diese Anschauung wurde zu stützen gesucht durch die experimentellen Arbeiten von Hauser, Kotsowski, Wentscher und Lindemann. Indessen gelang es Pflüger und seiner Schule, festzustellen, daß ein chemischer Umsatz von Eiweiß in Fett, so wie er im Körper vor sich gehen könne, d. h. also unter Ausschluß von Bakterien, noch keineswegs bewiesen sei.

Gegenüber dieser Ansicht gewann eine andere Annahme an Boden, nämlich dahingehend, daß das Fett nicht aus Zerfall von Eiweiß an Ort und Stelle entstehe, sondern nur durch einen Transport in die „verfetteten“ Zellen gelange.

Am bekanntesten sind die exakten Versuche Rosenfelds geworden. Er wies bei mit Phloridzin vergifteten Hunden durch die N-Ausscheidung nach, daß das Fett sich nicht aus dem Eiweiß der Körpergewebe gebildet haben, folglich nur aus den Fettlagerstellen stammen könne. Brachte er nun Hammeltalg zum Ansatz bei Hunden, die sich längere Zeit im Hungerzustande befanden, so konnte er diesen Hammeltalg in der Leber nachweisen. Diese Experimente lieferten also den direkten Beweis dafür, daß das Fett nur aus den Fettdepots und somit indirekt aus der Nahrung stammen konnte. Diese Versuche Rosenfelds wurden durch zahlreiche Untersucher bestätigt, so von Athanasiu, Fibiger, Kraus, Leick und Winkler, Rosenthal u. a.

Es ergibt sich demnach, daß für die Fettablagerung notwendig ist: Zirkulation und Stoffwechseltätigkeit, d. h. Leben der Zelle im Gegensatze zu der früher herrschenden Virchow'schen Anschauung, die darin das Zugrundegehen bzw. den Tod der Zelle erblicken wollte. Aus den Versuchen anderer zahlreicher Autoren läßt sich dann weiterhin der Schluß ziehen, daß das Blut das gelöste Fett den Zellen zuführt. Ist das Blut nun mit Fett übermäßig beladen, so daß der Zelle mehr Fett zugeführt wird, als sie verarbeiten kann, so gelangt dieses Fett zur



Ablagerung in der Zelle. Hieraus resultiert ohne weiteres, daß die Frage der Tätigkeit der Zelle selbst eine große Rolle spielt. Da es nach Herxheimer und Ricker anzunehmen ist, daß das Fett nicht einfach in die Zellen diffundiert, sondern gespalten der Zelle zugeführt und in dieser wieder synthetisch aufgebaut wird, so setzt dies eine Stoffwechseltätigkeit, also Leben der Zelle, voraus. Die Frage nun, warum gewisse Zellen das Fett reichlich, andere nicht aufspeichern, ist noch nicht als gelöst zu betrachten. In zahlreichen Zellen und Geweben finden wir physiologisch Fett aufgespeichert. Wenn dies nun auch pathologisch in Zellen angetroffen wird, in denen physiologisch solches fehlt, so finden wir darin nur die Bestätigung des Erfahrungssatzes, daß das Fett häufig in solchen Zellen aufgespeichert wird, die mehr oder weniger schwer geschädigt sind und eventuell bald dem Tode geweiht sind.

Über das Warum dieser Fettaufspeicherung besitzen wir bisher nur Hypothesen. Wir müssen in dieser Tatsache eine Herabsetzung der vitalen Energie und damit verknüpften Stoffwechselveränderung erblicken, bei der Oxydationsvorgänge, andere chemische Prozesse bisher unbekannter Art und eventuell auch physikalische Bedingungen eine große Rolle spielen. So hat die Fettaufspeicherung direkt nichts mit der Degeneration der Zelle zu tun, ist aber wohl ein Zeichen für jene.

Rekapitulieren wir nach diesem Exkurs in die physiologische Chemie, so müssen wir die Tatsache feststellen: die Virchow'sche Lehre, daß sich das Fett an Ort und Stelle aus dem Eiweiß der zugrunde gehenden Zelle bilde, und daß die Anwesenheit des Fettes gleichbedeutend sei mit dem Zugrundegehen bzw. Abgestorbensein der Zelle, ist heute nicht mehr haltbar. Das Fett gelangt vielmehr durch Transport aus der Nahrung in die Zelle, und die Aufnahme in die Zelle bedeutet Leben und nicht Tod.

Da aber erfahrungsgemäß gerade in den dem Untergange geweihten Zellen das Fett nicht mehr verarbeitet werden kann und darum aufgespeichert wird, so bildet seine Anwesenheit indirekt ein Kriterium für die Vitalität der Zelle. Daher ist praktisch unter Berücksichtigung der neueren Forschung der Begriff „fettige Degeneration“, cum grano salis aufgefaßt, sehr wohl noch zu verwerten und bis zur völligen Klärung und allgemeinen

Akzeptierung einer einheitlichen Nomenklatur wohl anwendbar. Ich habe aus diesem Grunde den alten Begriff in meinen Ausführungen beibehalten.

Die fettige Degeneration ist makroskopisch erkennbar an jenen längsgestellten, besonders an der Rückwand der Aorta zwischen den Interkostalarterien auftretenden gelben und gelblich-weißen, oft zitronengelben Flecken und Streifen, die zuweilen ein zierliches Gitterwerk darstellen. Sie finden sich am häufigsten an den Stellen, die am meisten mechanischen Insulten ausgesetzt sind.

Mikroskopisch erscheinen die verfetteten Stellen bei durchfallendem Licht und schwacher Vergrößerung als dunkle Flecken, die sich bei starker Vergrößerung in kleinere und größere, dunkel begrenzte und lebhaft glänzende Tröpfchen auflösen, die sich weder durch Zusatz von Essigsäure noch von verdünnten Alkalien verändern. Besonders an den mit Kalilauge behandelten Präparaten sieht man die Fettkörnchen in reichlicher Menge regellos durch das ganze Intimagewebe zerstreut. An den Rändern aber oder an weniger stark veränderten Stellen überhaupt sind die Fettkörnchen, welche hier auch eine viel gleichmäßigere Größe besitzen, in dreieckigen oder sternförmigen Figuren angeordnet, welche den nur etwas vergrößerten oder plumper gewordenen sternförmigen Zellen der Intima entsprechen.

#### b) Die fettige Usur.

Werden diese verfetteten Zellen von dem Blutstrom auf größere Strecken mehr oder weniger fortgeschwemmt, so entsteht das Bild der fettigen Usur. Sie zeigt makroskopisch einen stellenweise glänzenden, stellenweise matten minimalen Substanzverlust auf der Mitte solcher gelblichweißen Flecken und Streifen, je nach dem Grade der mechanischen Auswaschung der verfetteten Intimazellen durch das Blut. Mikroskopisch findet sich das gleiche Bild wie bei der fettigen Degeneration.

#### c) Hyperplasie der Intima.

Weiterhin finden wir eine wirkliche Wucherung des Intimagewebes unter hyperplastischer Vermehrung seiner Elemente. Diese Wucherung kann als eine diffuse flächenweise oder aber als

eine knotige lokalisiert auftreten, derart, daß sie bis auf das Vielfache der ursprünglichen Stärke anwachsen kann. Die Wucherungsbezirke heben sich bei der knotigen Form dann als erhabene, gelblich-weiße Plaques von der Innenfläche ab. Mikroskopisch spielt sich dieser Vorgang der Wucherung hauptsächlich in der tieferen, elastisch-muskulösen Schicht der Intima ab, durch Auseinanderweichen der elastischen Fasern infolge Hyperplasie der Zwischensubstanz (hyperplastische Intimaverdickung). Diese muskulös-elastische Schicht der Intima der Aorta ist entwicklungsgeschichtlich der *Elastica interna* der kleineren Gefäße gleichzusetzen, und so verläuft auch in diesen der Prozeß durch Abspalten mehr oder weniger kräftiger elastischer Lamellen. In geringerem Grade als die muskulös-elastische Schicht beteiligt sich auch die oberflächliche feinfaserige Schicht der Intima an der Verdickung.

d) Fettige, sklerotische, hyaline Degeneration der hyperplastischen Intima.

Sehr bald erleiden die hyperplastischen Verdickungen gewisse regressive Veränderungen. Die glänzende Oberfläche wird durch fettige Degeneration des Endothels matt und trüb, die tieferen Schichten degenerieren ebenfalls fettig und markieren sich durch fleckige, gelblichtrübe Färbung. Dabei findet man mikroskopisch neben den verfetteten Zellen noch eine mehr oder weniger starke kleinzellige Infiltration des fibrillären Grundgewebes, bis diese beim weiteren Fortschreiten des Prozesses immer mehr in den Hintergrund tritt, das fibrilläre Grundgewebe immer zell- und kernärmer wird, hie und da schleimige Quellung zeigt und schließlich eine mehr oder weniger homogene, gleichmäßige, undeutlich streifige Masse darstellt: das sklerotische, hyalin entartete Bindegewebe.

e) Atheromatöse, ulzeröse und kalzifizierende Degeneration der hyperplastischen Intima.

In diesem so entarteten, verdickten Bindegewebe können dann noch weitere regressive Prozesse vor sich gehen. Die fettige Degeneration ergreift auch die tieferen Teile des hyperplastischen Intimagewebes und führt unter Bildung von fettigem Detritus, von Atherombrei (= Kalkseifen) zum Zerfall. Arrodiert dieser

Zerfallsherd nach dem Lumen zu das Endothel, so entsteht nach Auswaschung des Detritus durch das Blut ein unregelmäßig zackiges atheromatöses Geschwür mit meist wallartig überragenden, unterminierten Rändern und mit einem von Detritus belegten Grunde. Besonders im Grunde und an den Rändern solcher Ulzerationen, also meist nahe der Grenze der Media, tritt nun sehr häufig abermals eine regressive Metamorphose ein: die Petrifikation oder Kalzifikation. Diese Ablagerung von kohlen- und phosphorsauren Salzen, die den befallenen Gewebsteilen ein scharfkantiges, zackiges Aussehen verleiht, kann bald in amorph körniger, krümeliger Form erfolgen, bald werden ganze Kalkplatten gebildet, und bald, wenn auch seltener, tritt eine diffuse Verkalkung der gesamten hyperplastischen Intima ein. Gewöhnlich pflegt der Prozeß der Petrifikation da zu beginnen, wo infolge von Ernährungsstörungen in dem hyperplastischen Intimagewebe fettige Degeneration, schleimige Quellung, hyaline Sklerose oder atheromatöser Zerfall stattgefunden hat.

## 2. In der Media.

Auch die Media wird von dem atheromatösen Prozesse in verschieden schwerer Weise betroffen; doch müssen die Veränderungen der Media gegenüber denen der Intima als sekundäre angesprochen werden und sind im wesentlichen nur regressiver Natur. Als geringsten Grad der Affektion zeigen die Muskelzellen der Media mikroskopisch leichte bis stärkere diffuse Färbbarkeit, fettige Degeneration und hyaline Quellung. Die Quantität und Qualität der Muskelfibrillen erleidet durch Kompression infolge Verdickung der Intima eine verschieden stark ausgeprägte Atrophie. Auf Kosten der reduzierten Muskelzellen tritt eine Wucherung von Bindegewebe auf, das die Muskelzellenverbände stellenweise unterbricht und häufig von jungen Gefäßsprossen und Rundzellenanhäufungen durchzogen ist. Die Muskulatur kann so auf ein Minimum reduziert, ja völlig geschwunden sein. Auch die Schicht der elastischen Elemente wird von dem Prozesse getroffen. Es findet sich körniger Zerfall und Querzerfall der elastischen Fasern und Platten, so daß Lücken und Risse zwischen ihnen entstehen und Bindegewebe diese Lücken durchsetzt, bis auch die elastischen

Elemente völlig verschwunden sind. Diese regressiven Veränderungen können nun weiter verstärkt werden durch die Verkalkung der Media. Während bei der Aorta die Verkalkung vorzugsweise die elastisch-muskulöse Schicht der Intima betrifft, spielt in den kleineren arteriellen Gefäßen die Verkalkung der Media eine ungleich größere Rolle als die der Intima. Und zwar ist diese Form der Erkrankung der Media derart charakterisiert und in die Augen springend, daß sie von vielen Autoren von der Arteriosklerose abgesondert und als eine besondere, spezifische Erkrankung zunächst aufgefaßt wurde. Indessen ist man heute mit Marchand mehr geneigt, diese gewisse Differenz auf den unterschiedlichen Bau der kleineren Gefäße im Verhältnis zur Aorta zu beziehen und sie bei der gleichartigen Ätiologie trotz anatomischer Verschiedenheiten als einen gleichartigen Prozeß aufzufassen. Eine Annahme, die von den Klinikern allseitig gebilligt zu werden scheint. Sehr häufig kommen Verkalkung der Media und Verdickung bzw. auch Verkalkung der Intima kombiniert vor, in seltenen Fällen auch eine echte Knochenbildung.

### 3. In der Adventitia.

Auch die Adventitia nimmt in vorgeschritteneren Fällen an dem atheromatösen Prozesse teil. Auch hier sind die als sekundär zu bezeichnenden Veränderungen hauptsächlich regressiver Natur und im wesentlichen von denen der Media nicht unterschiedlich.

Einer besonderen Erkrankungsform vorzüglich der Brustaorta muß indessen noch Erwähnung getan werden, die auf der Grenze der zur Arteriosklerose noch zu zählenden bzw. von ihr zu trennenden Prozesse steht. Sie ist als eine spezifisch syphilitische Affektion angesprochen worden.

Anfangs nur kleine, umschriebene, stark hervorragende Plaques auf der Intima zeigend, können diese zu großen, ringförmigen Verdickungen konfluieren. Sie zeigen auf der Innenfläche strahlig-runzelige Falten mit kleinen Grübchen von graugelblicher, trüber Farbe. Die Intima ist mehr oder weniger verdickt und geht ohne Grenze in die Media über, diese, die weitaus am stärksten betroffen ist, zeigt alle Stadien der Degeneration. Auch die Adventitia ist stark verdickt, zeigt intensive Granulationswucherung und regres-

sive Veränderung. Die ganze Aorta kann aneurysmatisch ausgebuchtet sein.

So charakteristisch der Prozeß in ausgesprochenen Fällen ist, und so sicher er häufig durch Syphilis bedingt sein kann, so steht ein Teil der Autoren nicht an, die Möglichkeit einer andern Ätiologie besonders bei den weniger ausgesprochenen Fällen zuzugeben. Aus diesem Grunde dürfte es angezeigt sein, auch diese Erkrankungsform nach Marchand als schwierige Form der Arteriosklerose zu bezeichnen und derselben zuzurechnen.

---

### L i t e r a t u r.

Bezüglich der Literatur zu Kapitel II und III verweise ich außer auf die gangbaren Hand- und Lehrbücher im besonderen auf die Literaturzusammenstellungen von:

Edgren, J. G., Die Arteriosklerose. Leipzig 1898.

Jores, L., Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903.

Marchand, Über Arteriosklerose in: Verhandln. des Kongresses für Innere Medizin. XXI. Kongreß. Wiesbaden 1904.

Herxheimer, G., Über „Fettinfiltration“ und „Degeneration“ in: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, von Lubarsch-Ostertag. Wiesbaden 1904.

---

### IV. Experimentell erzeugte Gefäßkrankungen am Kaninchen.

Ausgehend von der Voraussetzung, daß man dem Wesen der Arteriosklerose um ein Erhebliches näherkommen könnte, wenn es gelänge, auf experimentellem Wege das Bild dieser Erkrankung bzw. einer analogen Gefäßkrankung zu erzeugen, haben viele Forscher den Versuch gemacht, je nach ihrer Anschauung über die ätiologischen Faktoren, die dieser Krankheit zugrunde liegen, auf alle mögliche Weise arteriosklerotische Veränderungen zu erzeugen. Es soll aber von vornherein nicht verschwiegen werden, daß ein in jeder Beziehung congruentes Bild von Arteriosklerose — wie wir sie beim Menschen finden — bis heute noch nicht auf experimentellem Wege

beim Tier, spez. beim Kaninchen, erzeugt werden konnte<sup>1)</sup>).

Die frühesten Versuche, eine Arteriosklerose experimentell zu erzeugen, rühren wohl von Giovanni aus dem Jahre 1873 her, der die Beobachtung machte, daß nach Durchschneidung der Sympathikusstränge beim Hunde nach Monaten disseminierte Herde an der Innenfläche der Aorta auftraten. Diese Experimente, die mit angeblichem Erfolge in modifizierter Form später von Lewaschew, A. Fränkel und Bervoets wiederholt wurden, und denen die Absicht zugrunde lag, durch Nervenverletzung, respektive Nervenreizung eine Gefäßerweiterung zu erzeugen, auf welcher auf Grund der Thomaschen Theorie der Arteriosklerose dann eine Intimaverdickung hätte resultieren müssen, sind hauptsächlich von Jores stark angegriffen worden. Dieser Autor konnte sich nämlich auf Grund eigener Experimente nicht davon überzeugen, daß nach Durchschneidung des Hals-sympathikus eine Intimaverdickung auftrat, und kommt zu der Anschauung, daß die von den oben genannten Autoren beschriebenen Intimaverdickungen auf einer fortgeleiteten Entzündung aus der Nachbarschaft der Gefäße beruhen.

Sumikawa und Fabris gelang es, durch Ätzung der Gefäßwand mit Silbernitrat und mit Terpentin zellreiche Intimawucherungen zu erzeugen.

Fabris gelang es auch, Gefäßnekrosen und Aneurysmen durch andere ätzende Chemikalien zu erzeugen. Wucherungen gleicher Art, wie die von Sumikawa beschriebenen, erhielt auch Jores durch eine Einengung des Aortenlumens mittels einer Ligatur. Ebenso

<sup>1)</sup> Verfasser will gleich von vornherein an dieser Stelle bemerken, daß seine Anschauung über den Begriff „Arteriosklerose“ während der Abfassung der vorliegenden Schrift eine Wandlung durchgemacht hat.

Denn, während er in einem früheren Kapitel den Standpunkt Marchands teilte, daß die von Mönckeberg beschriebene Mediaerkrankung der Extremitätenarterien im wesentlichen sich unter den Begriff der Arteriosklerose subsummieren lasse, ist er auf Grund seiner eigenen Untersuchungen zu der Überzeugung gekommen, daß dies aus theoretischen Gründen nicht völlig zulässig ist.

Die Arteriosklerose ist nach der Überzeugung des Verfassers durch eine Intimawucherung und im wesentlichen nur durch eine solche charakterisiert. Es kann somit die Mönckeberg'sche Mediaerkrankung nicht zu der Arteriosklerose gerechnet werden. Dies von vornherein zu betonen, scheint dem Verfasser von Wichtigkeit, und zwar deshalb, weil die künstlich beim Kaninchen erzeugten Gefäßerkrankungen ebenso wie die von Mönckeberg beschriebene Mediaerkrankungen sind und somit vom Verfasser nicht als arteriosklerotische Erkrankungen im Sinne der menschlichen Arteriosklerose betrachtet werden.

erhielt Malkoff nach Quetschung der Karotis beim Hunde mit einer Pinzette Läsionen in den elastischen Elementen der Gefäßwand, denen später unregelmäßige Ausdehnungen der Arterien, Wucherungen der Intima und Media und schließlich mehr und minder vollständige Obliterationen des Gefäßlumens folgten. Gleiche Veränderungen werden auch durch andere mechanische Einwirkungen, wie starke Dehnungen der Gefäßwand, durch Injektionen in die Gefäße unter hohem Druck usw. hervorgebracht. Derartige Veränderungen, die auf diesem Wege in den Gefäßen erzeugt werden konnten, haben aber nur sehr geringe Beziehungen zur Arteriosklerose; dagegen stimmen sie mit den Veränderungen überein, wie sie nach Ligaturen und Verletzungen auftreten. Ebenso haben auch die Versuche, die bezweckten, durch chronische Vergiftung mit Alkohol (Gemischen von Äthyl-Amylalkohol) und mit Blei Gefäßerkrankungen arteriosklerotischer Natur zu erzeugen, zu keinem Resultat geführt.

Erstere sind von Finkelnburg ausgeführt und von Jores in dessen Buch über die Arteriosklerose veröffentlicht, letztere von Jores und Greven. Auch Luntz, der mit Blei, Phosphor und Quecksilber arbeitete, bestätigt die Angaben von Jores, daß bei Vergiftung mit diesen Mitteln die Gefäßwand in ihrer Elastizität im allgemeinen beeinträchtigt wird. Hingegen vermochte auch er sich nicht davon zu überzeugen, daß arteriosklerotische oder ähnliche Erkrankungen auftreten. Aber selbst die Angaben über die Elastizitätsverminderung bei Vergiftung mit den obigen Mitteln sind nicht ohne Angriffe geblieben. Es ist natürlich auch der Versuch gemacht worden, durch Injektionen von Bakterienkulturen, respektive isolierten Bakterientoxinen eine arteriosklerotische Erkrankung hervorzurufen. Erwähnt seien zunächst die Versuche, eine Endokarditis an dem Klappenapparat des Herzens hervorzubringen. Es erwies sich bald hierbei, daß die alleinige Injektion von Bakterienkulturen nicht genügte, sondern daß durch eine Verletzung der Gefäßwand erst ein locus minoris resistentiae für die Einwirkung der Reaktion geschaffen sein mußte (Orth-Wyszkowitsch). Von französischer Seite, z. B. von Bouchard und Charrin, sind dann Versuche an den Gefäßen teils mit, teils ohne vorangehende Verletzung der Gefäßwand gemacht worden. Diese Versuche fielen teils positiv, teils negativ aus. Es ist klar, daß sich ebenso wie in allen anderen Organen auch in den Gefäßen bei allgemeiner Septicämie Herde bilden können, die zu einer Erkrankung der Gefäßwand führen. Diese Versuche sind hauptsächlich von Gilbert und Lion ausgeführt worden. Hierher gehört auch der von Gambaroff beschriebene Fall eines Rupturaneurysmas auf Grund einer Mesaortitis bei einer Streptokokkensepticämie. Bezüglich der Frage, ob auch durch Bakterienendotoxine respektive Bakterienstoffwechselprodukte eine Gefäßerkrankung hervorgerufen werden kann, sei zunächst die Arbeit von Asch über den Einfluß bakterieller Stoffwechselprodukte auf die Niere erwähnt. Dieser Autor fand, daß durch diese Stoffe im allgemeinen eine amyloide Entartung der



Gefäßwände und eine Endo-Peri-Arteriitis veranlaßt werden kann. Späterhin trennte dann Wiesel die bakteriellen Gefäßerkrankungen in zwei Gruppen, nämlich in solche, bei denen hauptsächlich die Muskulatur, und solche, bei denen hauptsächlich die elastischen Elemente affiziert werden. Die Muskulatur soll hauptsächlich bei Scharlach und Septicopyämie, die Elastica bei Diphtherie, Typhus, Influenza und Pneumonie geschädigt werden. Klotz, dessen Arbeit späterhin bei der Besprechung der Adrenalerkrankungen der Kaninchenaorta noch erwähnt wird, fand, daß sich die durch Typhustoxin hervorgebrachten Gefäßerkrankungen von denen, die durch Diphtherietoxin erzeugt sind, wesentlich dadurch unterscheiden, daß bei den ersteren eine Proliferation der Intimazellen und der Zellen der inneren Schicht der Media auftritt, während die Wirkung des Diphtherietoxins darin besteht, daß die Muskulatur der Media nekrotisch wird.

Die Wirkung des Diphtherietoxins ähnelt, wie wir später sehen werden, nach Klotz, somit der durch Adrenalin erzeugten Gefäßerkrankung der Kaninchenaorta auffallend.

In eine neue Phase der Entwicklung treten die Bestrebungen, auf experimentellem Wege arteriosklerotische, respektive analoge Gefäßveränderungen zu erzeugen, mit dem Bekanntwerden des Nebennierenextraktes, des Adrenalins. Die ersten Versuche, die Jores mit diesem Stoffe anstellte, dessen charakteristische Wirkung eine durch Gefäßverengung hervorgerufene Blutdrucksteigerung ist, schlugen fehl. Jores verfütterte Nebennierensubstanz, aber obwohl er, wie er selbst schreibt, mit der Höhe der Dosis nicht kargte, konnte er doch keine Blutdrucksteigerung erzeugen. Auch jede Spur von Gefäßveränderungen blieb aus. Glücklicher war in dieser Beziehung Josué, der dadurch, daß er Kaninchen einige Tropfen von Adrenalinlösung eine Zeitlang täglich intravenös injizierte, Veränderungen in der Aorta hervorbringen konnte. Freilich war, wie sich später herausstellte, die ganze Voraussetzung, unter der man die Adrenalinversuche zum Zwecke der Hervorbringung einer experimentell erzeugten Arteriosklerose machte, eine problematische. Man ging nämlich zunächst von dem Gedanken aus, daß es die Blutdrucksteigerung allein wäre, die die Gefäßveränderungen hervorriefe. Diese Anschauung ist aber zum mindesten als fraglich und nicht bewiesen zu betrachten. Erstens ist die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins eine nur sehr vorübergehende, und es folgt auf die Steigerung sehr bald ein Absinken des Druckes, nach einigen Autoren sogar bis unter die Norm. Es bliebe also, wenn die Wirkung nur von der Drucksteigerung allein abhängig wäre, nur die kurze Zeit für das Zustandekommen der Veränderungen übrig, in der der Blutdruck gesteigert ist. Gegenüber dieser Ansicht von der Blutdrucksteigerung als *causa efficiens* der arteriosklerotischen Veränderungen lag der Gedanke nahe, die Ursache andererseits nur in einer toxischen Wirkung oder einer Kombination beider zu suchen. Den Effekt der toxischen Wirkung mußte man finden, wenn man durch Antidota die Blutdrucksteigerung paralysieren konnte, ein Punkt auf den ich in einem späteren Kapitel noch genauer zurückkommen werde.

Derartige Versuche wurden nun von einigen Autoren unternommen, und es gelang in der Tat, durch gleichzeitige Injektionen eines blutdruckerniedrigenden Mittels die Adrenalinwirkung so abzuändern, daß eine Wirkung auf den Blutdruck überhaupt nicht stattfindet. Der Erfolg war der, daß die Gefäßveränderungen trotzdem prompt auftraten.

In gleicher Weise spricht für die toxisch-chemische Wirkung des Adrenalins der Ausfall von Experimenten, die Falk angestellt hat. Ihm gelang es, ohne Rücksichtnahme auf die durch Adrenalin bewirkte Blutdrucksteigerung, die danach auftretende Gefäßkrankung zu hemmen bzw. zu verhindern, wie andererseits auch zu steigern durch Mitinjektion von Substanzen, die den Blutdruck nicht beeinflussen, sondern lediglich chemisch wirken können.

Und schließlich sind durch B. Fischer, dem wir die umfassendsten Arbeiten auf dem Gebiete der experimentellen Gefäßkrankungen verdanken, eine große Anzahl chemischer Stoffe gefunden worden, die bei intravenöser Injektion gefäßverändernde Wirkungen, genau wie das Adrenalin, hervorrufen, ohne daß sie einen Einfluß auf den Blutdruck ausüben. Fischer fand nämlich, daß das Adrenalin bei seinen Versuchstieren Glykosurie erzeugte. Diese Beobachtung Fischers ist u. a. von Noel Paton, Zuelzer, Blum, Metzger, Herter und Wakemann bestätigt worden. Einigen dieser Autoren gelang es auch, eine Hyperglykämie nachzuweisen. Noel Paton macht noch darauf aufmerksam, daß es nicht gelang, im Harn Azeton und Azetessigsäure nachzuweisen.

Fischer experimentierte nun zunächst mit solchen Stoffen weiter, die ebenfalls Glykosurie hervorzurufen vermögen, z. B. dem Phloridzin. Später fand er aber, daß auch eine große Menge anderer Stoffe, die keine Glykosurie hervorrufen, imstande waren, die Erscheinungen, wie sie beim Adrenalin auftraten, hervorzubringen. Stoffe, die diese Wirkung auf das Gefäßsystem haben, sind nach B. Fischer folgende: Salzsäure, Milchsäure, phosphorsaurer Kalk, Phosphorsäure, Kaliumdichromat, Urannitrat, Chloralamid, Sublimat, Trypsin, Pepsin, Thyreoidin, Mamma siccata, physiologische Kochsalzlösung in großen Dosen, Phloridzin. Vom Phloridzin sind die Angaben Fischers auch von Kolisch bestätigt worden. Letzterer glaubte zunächst, daß nur solche Stoffe, die eine Aminogruppe ( $\text{NH}_2$ ) enthalten, wie Nikotin, Adrenalin usw., eine Wirkung auf die Gefäße ausübten. Diese Annahme wurde aber gerade durch die positiv ausfallenden Versuche mit Phloridzin (das bekanntlich die Formel  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$  hat, also gar kein N enthält) widerlegt. Bemerkenswert ist hierbei außerdem noch die Angabe, daß es Kolisch gelungen ist, mit Digalen und Nikotin die gleichen Artenveränderungen hervorzurufen. Von Sturli sind auch gleichartige Veränderungen durch Injektionen von Methylaminoceto-brenzkatéchin beschrieben worden. Ebenso gelang es Klotz<sup>1)</sup>,

<sup>1)</sup> Ich möchte nicht unerwähnt lassen, daß meine Versuche über Chlorbaryum bereits über ein Jahr vor der Veröffentlichung Klotz's begonnen und fast ein halbes Jahr vor derselben abgeschlossen sind.

auch durch Digitalin und Chlorbaryum gleichartige Aortenveränderungen hervorzurufen. Auch mit Radiumbromid sind von Burton-Opitz und G. M. Meyer positive Resultate erzielt worden.

Der Wert dieser letzteren Ergebnisse ist aber dadurch stark beeinträchtigt, daß das  $Ra\ Br_2$  bekanntlich stets durch  $Ba\ Br_2$ , das dem  $Ra\ Br_2$  in allen Reaktionen folgt, sehr stark verunreinigt ist. In der Tat ist schon von diesen Autoren selbst darauf aufmerksam gemacht worden, daß die Versuche mit reinem  $Ba\ Br_2$  im allgemeinen dieselben Resultate ergaben wie die mit  $Ra\ Br_2$ .

Fragen wir uns nun, welcher Art sind die Veränderungen, die auf die angegebene Art durch intravenöse Injektion der genannten Stoffe entstehen, und welche Beziehungen haben sie zur menschlichen Arteriosklerose? Zunächst dürfen wir vorausschicken, daß es bisher nur gelungen ist, Veränderungen in dem Gefäßsystem des Kaninchens, nicht aber anderer Versuchstiere hervorzurufen. Es ist damit schon von vornherein klar, daß bei der großen Unterschiedlichkeit des Baues der Kaninchenaorta gegenüber der menschlichen die Veränderungen höchstens ein Korrelat zu der menschlichen Arteriosklerose darstellen können. Und in der Tat ist auch von allen Forschern, die auf diesem Gebiete gearbeitet haben — in der Hauptsache von B. Fischer, Erb, Ziegler, Lissauer, Minorescu, Scheidemann, v. Korányi, Pearce und Stanton, v. Rzentkowski, Külbs, Hedinger, Loeb, v. Frey, Boveri u. a. m. — in einer seltenen Übereinstimmung auf die bestehenden Unterschiede gegenüber der menschlichen Arteriosklerose aufmerksam gemacht worden. Die Bilder, die von den verschiedenen, unabhängig voneinander arbeitenden Autoren erhalten worden sind, sind so gleichartig, daß wir zusammenfassend darüber berichten können. Der Hauptunterschied zwischen der menschlichen Arteriosklerose und der beim Kaninchen experimentell erzeugten und auch bei spontanen Erkrankungen gefundenen Aortenveränderungen beruht darauf, daß die arteriosklerotischen Veränderungen beim Menschen von der Intima der Gefäße ihren Ausgang nehmen, während beim Kaninchen der primär erkrankte Gefäß-

Nur aus äußeren Gründen wurde die Veröffentlichung verzögert. Wenn ich Klotz trotzdem, infolge seiner früher als der meinen datierten Publikation die Priorität zuerkennen muß, so möchte ich doch betonen, daß meine Befunde unabhängig von den seinen erhoben sind.

Abschnitt die Media der Gefäße ist. Und wie bei der menschlichen Arteriosklerose sekundär auch Schädigungen in der Media auftreten können und aufzutreten pflegen, so kommen auch beim Kaninchen nur sekundäre Intimawucherungen vor. Die ersten Anfänge der Gefäßerkrankung der Kaninchenaorta entziehen sich der makroskopischen Wahrnehmung, während sie mikroskopisch schon mit Sicherheit nachzuweisen sind. In dem zweiten Stadium der Erkrankung gelangt nur eine diffuse Erweiterung der Aorta — meist nur in ihrem thorakalen Abschnitt — zur Beobachtung. Dann erst entstehen die makroskopisch wahrnehmbaren, herdförmig angeordneten Erkrankungen. Im Anfangsstadium und in weniger schweren Fällen finden sich diese Herde nur im Arcus aortae und in dem intrathorakalen Teile derselben, erst bei fortgeschrittenen Fällen finden sich Herde auch in der Aorta abdominalis und deren Ästen (Art. renal. usw.). Die Herde sind nun so beschaffen, daß sie, so lange sie klein, d. h. etwa stecknadelkopfgroß, sind, in das Gefäßlumen etwas vorspringen. Mit dem allmählichen Größerwerden derselben aber bekommen sie eine Delle, d. h. eine zentrale Niveaudifferenz gegenüber der Erhöhung des Beetes, und man erkennt bereits, daß an den erkrankten Stellen die Gefäßwand brüchig und pergamentartig wird. Beim Größerwerden dieser Dellen entstehen naturgemäß aneurysmatische Aussackungen in der Wand. Auch kann durch den intravaskulären Druck oder durch eine andere Schädigung die derartig verdünnte und in ihrer Widerstandsfähigkeit beeinträchtigte Gefäßwand rupturieren und auf diese Weise ein Aneurysma dissecans entstehen. Ein Vorkommen, das in der Tat von B. Fischer beobachtet und abgebildet und auch von G a m b a r o f f u. a. beschrieben worden ist. Was nun die mikroskopische Betrachtung der so veränderten Herde betrifft, so liegt, wie schon eingangs erwähnt, der Hauptherd der Erkrankung in der Media, und zwar sind es zirkumskripte Nekrosen der glatten Muskulatur, die sich zuerst in einem Zerfall der Kerne der Muskulatur dokumentieren. Hierüber schreibt Erb: „Es besteht ein derartiger Formenreichtum an Degenerations- und Zerfallsprodukten der Kerne, oder besser gesagt, mit Kernfarbe tingierbarer Substanzportionen, daß ich auf die weitere Beschreibung derselben verzichten muß.“

Darauf entwickelt sich dann ein Stadium, bei dem dem erkrankten Gebiete die Kernfärbung allmählich verloren geht bzw. bereits verloren gegangen ist. Die Muskelzellen sind der völligen *D e g e n e r a t i o n* anheimgefallen. Dadurch, daß nun der Widerstand, den die Muskulatur dem intravaskulären Druck entgegensetzt, wegfällt, kommt es zu einer *A u s b u c h t u n g* der Wand an der erkrankten Stelle. Die sonst geschlängelten, elastischen Wandelemente werden nun gestreckt und dicht aneinander gedrängt. Die feinen elastischen Lamellen gehen schon mit dem Zerfall der Muskulatur zugrunde. Die so *ad maximum* auf längere Zeit ausgedehnten elastischen Fasern verlieren allmählich das Vermögen, wieder zusammenzuschnellen. Daher sehen wir auch an der aufgeschnittenen Aorta, in der also der intravaskuläre Druck zum Wegfall gekommen ist, die erkrankten Herde über die Innenfläche vorgebuchtet. Zumeist folgt der Muskelnekrose sehr bald die *V e r k a l k u n g* der nekrotischen Herde, die man teleologisch wohl als Schutzmaßregel gegen die sonst eintretende, immer stärker werdende Ausbuchtung und dadurch unvermeidlich werdende schließliche Ruptur des Gefäßes auffassen könnte. Daß die Verkalkung so schnell und prompt eintritt, daß sie geradezu ein regelmäßiger Befund bei der durch Adrenalin erzeugten Gefäßnekrose ist, erklärt sich durch die von v. H a n s e m a n n im allgemeinen für Pflanzenfresser und von v. Kóssa speziell für die Kaninchen gemachte Beobachtung, daß bei diesen Tieren die Kalkimprägnation nekrotischer Gewebe ganz besonders prompt erfolgt, und zwar auf Grund des besonders an Kalksalzen reichen Gehaltes des Kaninchenblutes. Zugleich mit der Imprägnation der nekrotischen Stellen erfolgt nun auch eine Zerstörung der elastischen Elemente, die zerbröckeln und schließlich körnig zerfallen. Fettige Degeneration (auch ein Unterschied gegenüber der menschlichen Arteriosklerose) ist hierbei übereinstimmend von fast allen Untersuchern nicht beobachtet worden. Als einziger scheint Klotz in diesem Stadium fettige Degeneration beobachtet zu haben. Die nekrotischen Herde sollen immer in dem innern, dem Lumen des Gefäßes zugekehrten Teile der Media anzu treffen sein und nicht bis an die Adventitia heranreichen. Dadurch erklärt sich auch das Vorkommen von vorgebuchteten Beeten in das Lumen des Gefäßes hinein. Natürlich wird die ausgebuchtete

Stelle, falls noch kontraktionsfähig, bei Wegfall des intravaskulären Druckes die restierende, nach der Adventitia zu gelegene Muskulatur der Media in das Gefäßlumen vorstülpen. Diese Nekrosen können lange Zeit ohne Reaktion bestehen. Über kurz oder lang hingegen kommt es zu einer zelligen Infiltration der nekrotischen Partien; und schließlich kommt es zu einem Bilde, das man als „Mesarteriitis“ mit Gefäßneubildungen in der Media bezeichnen kann. In diesem Stadium entstehen auch die Intimaverdickungen, die in weiter nichts anderm bestehen als in einer zelligen Infiltration der Intima.

Der Vollständigkeit wegen sei hier in Kürze erwähnt, daß von verschiedenen Autoren auch durch Adrenalin erzeugte Nekrosen in den Nieren, den Lungen und der Leber nachgewiesen werden konnten.

d'Amato fand, daß das Adrenalin ganz allgemein auf glatte und Herzmuskulatur wirkt. Er fand bei intravenöser wie peroraler Applikation Nekrosen in der Muskulatur der Hohlvenen, im Myokard, in der Muskulatur des Magens, Darms und der Harnblase.

Dies ist das Bild der experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen beim Kaninchen. Bei andern Tieren ein ähnliches zu erzeugen, ist bisher noch nicht gelungen, abgesehen von Versuchen von v. Eiselsberg, der Gefäßveränderungen bei Schafen fand, die er thyreoidektomiert hatte. Indessen sind die Befunde von v. Eiselsberg keineswegs konstante und, sofern sie existieren, ähneln sie den soeben beschriebenen aufs äußerste.

Es ergibt sich nun von selbst die Frage, in welchem Verhältnis die eben beschriebenen, experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen des Kaninchens zur Arteriosklerose des Menschen stehen. Wie schon mehrfach erwähnt, sind nach der Auffassung fast aller Autoren beide Erkrankungen recht wesensverschiedene Dinge. Und selbst, wenn man annehmen wollte, — was auch erst noch zu erweisen wäre —, daß die Arterionekrose des Kaninchens, wie B. Fischer diese Erkrankung genannt hat, und wie wir sie im folgenden auch ausschließlich nennen werden, ein absolutes Korrelat zu der menschlichen Arteriosklerose wäre, d. h. daß diese Erkrankung zum Teil unter genau denselben Bedingungen und nur unter diesen beim Kaninchen entsteht, wie die Arterio-

sklerose beim Menschen, wäre man dem Wesen der Arteriosklerose in histo-pathogenetischer Beziehung auch noch nicht nähergekommen, ganz abgesehen davon, daß dieser Beweis schlechterdings, wie leicht ersichtlich, nicht geführt werden kann.

Nun ist von Ziegler und Klotz auf die Ähnlichkeit der Arterionekrose des Kaninchens mit einer von Mönckeberg beschriebenen Arterienerkrankung, die in einer Verkalkung der Media hauptsächlich in Extremitätengefäßen besteht, hingewiesen worden. Obwohl Mönckeberg den Zusammenhang dieser Erkrankung mit der Arteriosklerose selbst leugnet, glaubten doch Ziegler, Klotz u. a. einen solchen konstatieren zu können, und zwar dadurch, daß sie, besonders Klotz, von ganz allgemeinen mechanisch-hydrostatischen Voraussetzungen für das Zustandekommen von Gefäßerkrankungen ausgehend, die einzelne Erscheinungsform der Gefäßerkrankung als etwas Nebensächliches — „Sekundäres“ — betrachten. Es soll zugegeben werden, daß diese Anschauung in einem weiteren Sinne sehr viel Gewinnendes für sich hat, indessen will es mir scheinen, als ob es bei dem heutigen Stand der Lehre von der Arteriosklerose wichtiger und rationeller wäre, an dem zunächst aufgestellten Unterschiede der Arteriosklerose von andern Gefäßerkrankungen strikte festzuhalten und sich nicht auf Spekulationen einzulassen.

Ähnliche Anschauungen wie Klotz äußert auch Ziegler. Wir sehen also, daß uns diese experimentellen Gefäßerkrankungen zwar sehr viel Neues und Interessantes über Gefäßerkrankungen im allgemeinen sagen, daß sie uns aber in der speziellen Frage nach der Arteriosklerose zunächst im Stiche lassen.

Zum Schluß sei noch eine Arbeit von Kaiserling erwähnt, der überhaupt das Bestehen von experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen beim Kaninchen in Frage zieht. Ich glaube indessen, bei den in so seltener Weise übereinstimmenden Resultaten der verschiedenen Forscher, kaum mehr auf diese Zweifel Kaiserlings eingehen zu sollen, doch werde ich auf das Berechtigte seines Gedankenganges in einem späteren Kapitel zurückkommen.

#### Schlusssätze.

1. Frühere Versuche (bis zur Einführung der intravenösen Adrenalininjektionen) auf

experimentellem Wege arteriosklerotische oder arterioskleroseartige Erkrankungen hervorzurufen, sind als fehlgeschlagen zu bezeichnen.

2. Josué gelang es als erstem, durch intravenöse Injektion von Adrenalin typische Gefäßveränderungen zu erzeugen.

3. Die Ergebnisse Josués wurden von einer großen Zahl von Forschern nachgeprüft und übereinstimmend bestätigt.

4. Außer durch Adrenalin lassen sich noch durch eine große Reihe anderer Stoffe gleichartige Gefäßveränderungen erzeugen.

5. Die durch Adrenalin bzw. ähnlich wirkende Stoffe erzeugten Gefäßerkrankungen bestehen in primären Muskelzellennekrosen der Media des Gefäßes.

6. Sodann werden die elastischen Elemente angegriffen, und erst sekundär findet auch ein Übergreifen des Krankheitsprozesses auf die Intima statt.

7. Es kann daher die durch Adrenalin bzw. ähnlich wirkende Stoffe erzeugte Gefäßerkrankung der menschlichen Arteriosklerose nicht gleichgesetzt oder zugerechnet werden, da diese durch eine primäre Intimaerkrankung charakterisiert ist.

8. Die von Fischer für die experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen gewählte Bezeichnung „Arterionekrose“ betont zweckmäßig den Gegensatz zur „Arteriosklerose“.

9. Die Wirkung des Adrenalins besteht aus zwei Komponenten:

- a) einer den Blutdruck erhöhenden,
- b) einer spezifisch toxischen.

10. Die toxische Komponente bringt die Gefäßerkrankungen hervor, während die blutdrucksteigernde Komponente höchstens



als ein prädisponierendes Moment für das Zustandekommen der Erkrankung betrachtet werden kann.

### Literatur.

1. d'Amato, Berl. klin. Woch. 1906 Bd. 43 Nr. 33 S. 1100—1102.
2. Andersson s. Hultgren.
3. d'Anna, Il Polikliniko. 1877.
4. Asch, P., Über den Einfluß bakterieller Stoffwechselprodukte auf die Niere. Straßburg 1904.
5. Baum, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1905. 43. Jahrg. Nr. 40 S. 665.
6. Bervoets, H., Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1894, II Nr. 5.
7. Biland, Zentralbl. f. Stoffw. 1906 Nr. 21 S. 648.
8. Derselbe, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1906 Bd. 87 S. 413.
9. Blum, F., Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1901 Bd. 71 S. 146.
10. Bouchard und Charrin, Compt. rend. hebdom. de séance et mém. de la soc. de biologie. 1888 Ser. VIII T. V S. 688.
11. Boveri, Dtsch. med. Woch. 1906 S. 877.
12. Braun, Münch. med. Woch. 1905 S. 533.
13. Derselbe, Wien. klin. Woch. 1905 Nr. 6.
14. Burton-Opitz, R., und Meyer G. M. Journ. of exp. Med. 1906 Bd. VIII H. 2 S. 245.
15. Charrin s. Bouchard.
16. Citron, J., Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1904 Nr. 44.
17. Derselbe, J., Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905 S. 649.
18. Cowan, I. M., The Praktitioner. 1905 Bd. 75 Nr. 2 S. 446.
19. v. Cзылharz, E., und Helbing, C., Zentralbl. f. Path. 1897 Bd. VIII S. 849.
20. Drummond, Journ. of Physiol. 1904 Bd. XXXI S. 81.
21. Ehrmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905 Bd. 53 S. 97.
22. Derselbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905 Bd. 53 S. 137.
23. Elliot, T. R., Journ. of Phys. 1905 Bd. 32, Juli, Nr. 4 u. 6.
24. v. Eiselsberg, Dtsch. Chirurgie. 1904 Lief. 38 S. 47.
25. Erb, W., jun., Verhandl. d. XXI. Kongr. f. Inn. Med. 1904 Bd. 21, April.
26. Derselbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905 Bd. 53 S. 173.
27. Derselbe, Zentralbl. f. Path. 1905 Bd. 16 Nr. 3 S. 44.
28. Derselbe, Zieglers Beitr. 1905.
29. Fabris, Dieses Archiv. 1901 Bd. 165.
30. Falk, Verhandl. d. XXIV. Kongr. f. Inn. Med. 1907 Bd. 22.
31. Fischer, B., Zeitschr. f. Psych. 1904 Bd. 62 S. 241.
32. Derselbe, Verhandl. d. XXII. Kongr. f. Inn. Med. 1905 S. 235.
33. Derselbe, Dtsch. med. Woch. 1905 S. 693.
34. Derselbe, Dtsch. med. Woch. 1905 S. 1713.
35. Fischler, F., Zentralbl. f. Path. 1904 Bd. 15 S. 913.

36. Fränkel, A., Wien. klin. Woch. 1896.
37. v. Frey und Meyer, O., Dtsch. med. Woch. 1905 Bd. 31 Nr. 44.
38. Gambaroff, Münch. med. Woch. 1906 S. 1269.
39. Gierke, E., Dieses Archiv. 1902 Bd. 167 S. 318.
40. Gilbert et Lyon, Arch. d. Med. exp. 1904 Bd. 16 S. 73.
41. Dieselben, Compt. rend. de la Soc. d. Biol. 1889 S. 538.
43. Giovanni, Annar. univ. di Mediz. 1873, Februar.
44. Gottlieb, R., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897 Bd. 38.
45. Derselbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900 Bd. 43.
46. Greven, H., Inaug.-Diss. Bonn 1900.
47. Harvey, Journ. of exp. Med. 1906 Bd. 8 S. 388.
48. Hedinger, Korresp. d. Schweiz. Ärzte. 1905 Nr. 20.
49. Hedinger und Loeb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 56 S. 315.
50. Helbing, C., s. v. Czylharz, E.
51. Herter, C. H., und Wakemann, A. S., Dieses Archiv. 1902 Bd. 169 S. 479.
52. Hultgren, E. O., und Andersson, O. A., Stud. z. Phys. u. Anat. d. Nebennieren. Leipzig 1899.
53. Jores, L., Wesen u. Entwicklung d. Arteriosklerose. Wiesbaden 1903.
54. Derselbe, L., Zieglers Beitr. 1902 Bd. 32.
55. Josué, M., La Presse médicale. 1903, 18. Nov.
56. Derselbe, Arch. gén. de méd. 1904 Bd. 2 S. 2851.
57. Derselbe, La Presse médicale. 1904, 4. Mai.
58. Derselbe, Journ. de Phys. et de Path. gén. 1905 Bd. 7 S. 690.
59. Kaiserling, C., Berl. klin. Woch. 1907 Nr. 2.
60. Klotz, O., Journ. of exp. Med. 1905 Bd. 7 S. 633.
61. Derselbe, Journ. of exp. Med. 1906 Bd. 8 S. 322.
62. Derselbe, Brit. med. Journ. 1906 Bd. 12 S. 1767.
63. Derselbe, Dtsch. med. Woch. 1907 Nr. 3 S. 116.
64. Kolisch, R., Wien. med. Presse. 1905 Nr. 45 S. 2251.
65. v. Koránji, A., Dtsch. med. Woch. 1906 Nr. 17 S. 679.
66. v. Kóssa, Zieglers Beitr. 1901 Bd. 29 S. 163.
67. Krause, Anatomie des Kaninchens. II. Aufl. 1884.
68. Krawkow, Inaug.-Diss., St. Petersburg 1894. (Russisch.)
69. Derselbe, Arch. de Méd. exp. et de l'anatomie path. 1896 Nr. 2.
70. Derselbe, Zentralbl. f. allgem. Path. Bd. 6 S. 337.
71. Külbs, Verhandl. d. XXII. Kongr. f. Inn. Med. 1905 S. 246.
72. Derselbe, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905 Bd. 53 S. 140.
73. Lapinsky, Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk. 1900 Bd. 16.
74. Lewaschew, S., Dieses Archiv. Bd. 92.
75. Lions. Gilbert.
76. Lissauer, Berl. klin. Woch. 1905 Nr. 22.
77. Loeb, Sitzungsber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturw. z. Marburg. 1907 Nr. 5.
78. Derselbe, s. a. Hedinger.
79. Lunz, A., Inaug.-Diss. Dorpat 1892.

80. Maier, R., Dieses Archiv. Bd. 90.
81. Malkoff, Zieglers Beitr. 1899 Bd. 25 S. 430.
82. Marchand, Verhandl. d. XXI. Kongr. f. Inn. Med. 1904 S. 176.
83. Marini, Gazz. degli osped. 1905 Nr. 22.
84. Maximow, A., Dieses Archiv. 1898 Bd. 153 S. 353.
85. McCrae, Journ. of Path. and Bakt. 1905 Bd. 10 S. 373.
86. Meyer, G. M., s. Burton-Opitz.
87. Meyer, H., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881 Bd. 14.
88. Meyer, O., s. v. Frey.
89. Meyer, O. B., Zentralbl. f. Biolog. 1905 Bd. 48 (N. F. Bd. 30) H. 3.
90. Metzger, L., Münch. med. Woch. 1902 Nr. 12 S. 478.
91. Miesowicz, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1907 Nr. 3 S. 44.
92. Derselbe, Extr. du bull. de l'acad. des sciences de Cracovie. 1906.
93. Derselbe, Zentralbl. f. inn. Med. 1907 Nr. 37 S. 941.
94. Mironescu, Zentralbl. f. inn. Med. 1906 Nr. 27 S. 598.
95. Derselbe, România med. 1907 Nr. 7.
96. Derselbe, Zentralbl. f. inn. Med. 1907 Nr. 37 S. 939.
97. Noel Paton, Journ. of Phys. 1903 Bd. 29 S. 286.
98. Oliver und Schäfer, Journ. of Phys. 1895 Bd. 18 S. 230.
99. Ophüls, Dtsch. med. Woch. 1907 Nr. 8 S. 313.
100. Pearce and Stanton, Trans. Assoc. of Americ. Phys. 1905 Bd. 20 S. 513.
101. Romberg, Verhandl. d. XXI. Kongr. f. Inn. Med. 1904 S. 178.
102. v. Rzentkowski, Berl. klin. Woch. 1904 Nr. 31 S. 830.
103. Schäfer, s. Oliver.
104. Scheidemandel, Dieses Archiv. 1905 Bd. 181 S. 363.
105. Schmieden, V., Pflügers Archiv. 1902 Bd. 90 S. 113.
106. Schujeninow, Lubarsch-Ostertag. Ergebnisse. 1902 Bd. 8.
107. Strehl und Weiss, Pflügers Archiv. 1901 Bd. 86 S. 107.
108. Sturli, La semaine méd. 1905 Bd. 25 S. 128.
109. Sumikawa, Zieglers Beiträge. 1903 Bd. 34 S. 242.
110. Szymonowicz, L., Pflügers Arch. 1896 Bd. 64.
111. Torri, Zentralbl. f. Path. 1906 Bd. 17 S. 319.
112. Vincent, Journ. of Phys. Bd. 22 S. 111.
113. Wakemann, s. Herter.
114. Weiss, s. Strehl.
115. Wiesel, Zentralbl. f. Heilkunde. 1906 Bd. 27 H. 6 u. 7.
116. Ziegler, K., Zieglers Beitr. 1905 Bd. 38 S. 229.
117. Derselbe, Zentralbl. f. Path. Bd. 17 Nr. 1 S. 23.
118. Zuelzer, Berl. klin. Woch. 1901 Nr. 48 S. 1209.

## V. Chlorbaryum.

Als Vorversuche für die Lösung der gestellten Fragen schien es mir zweckmäßig, eine Substanz zu verwenden mit starker blut-

drucksteigernder Wirkung und einer Irritation des Gefäßsystems, derart, daß diese Wirkung einen zentralen Ursprung ausschalten ließ und vielmehr direkt in das Gefäßsystem selbst verlegt werden mußte.

Eine solche Substanz schien mir im Chlorbaryum ( $\text{Ba Cl}_2$ ) gegeben. Das Chlorbaryum ist z. B. von K o b e r t und seinen Schülern in seiner Wirkung sehr eingehend studiert worden, und ich kann mich daher direkt auf die von diesen gefundenen Daten stützen.

Schon M i c k w i t z und B o e h m konnten den kontrahierenden Einfluß des  $\text{Ba Cl}_2$  auf die Gefäßmuskulatur feststellen. K o b e r t, T h o m s o n, T r e u, P a l d r o c k, R i n g e r und S a i n s b u r y konstatierten, daß die gefäßkontrahierende Wirkung des  $\text{Ba Cl}_2$  unabhängig vom Zentrum ist. Die Wirkung des  $\text{Ba Cl}_2$  ist besonders von B o e h m, M i c k w i t z, B a r y und S c h e d e l studiert worden.

B o e h m und M i c k w i t z konnten bei kleinen und mittleren Dosen von  $\text{Ba Cl}_2$  bei Warmblütern vorübergehende Blutdrucksteigerungen bis zu 200 mm Quecksilber konstatieren. S c h e d e l fand bei Hunden eine erhebliche Blutdrucksteigerung, und B a r y konnte den Nachweis führen, daß diese Blutdrucksteigerung eine Folge reiner Gefäßwirkung ist. Der Beweis, daß das  $\text{Ba Cl}_2$  auch nach Ausschaltung des vasomotorischen Zentrums und des Herzens noch gefäßkontrahierend wirkt, ist von K o b e r t und seinen Schülern mit Hilfe des Durchströmungsversuches überlebender Organe von Schlachttieren geführt worden. S c h e d e l resumiert die Wirkung über den Blutdruck: „Die Blutdrucksteigerung, die also unabhängig vom vasomotorischen Zentrum ist, kommt nach mittleren Dosen  $\text{Ba Cl}_2$  zustande durch die kontrahierende Wirkung der Gefäßmuskulatur und ist mitbedingt durch eine Vermehrung der Energie des Herzmuskels.“

Nach dieser festgestellten Wirkung des  $\text{Ba Cl}_2$ , bestehend in

1. starker Blutdrucksteigerung,
2. Gefäßkontraktion,

3. selbst bei Ausschaltung vasomotorischer Einflüsse, schien mir das  $\text{Ba Cl}_2$  besonders geeignet zu sein, eventuelle Gefäßveränderungen hervorzurufen.

## a) Eigene Beobachtungen am Tierexperiment.

Da die Wirkungsweise des  $\text{BaCl}_2$  im wesentlichen auf den Gefäßapparat untersucht werden sollte, so war es das Gegebene, die intravenöse Applikation zu wählen. Diese Darreichungsform war auch aus dem Grunde allen andern vorzuziehen, weil nur bei dieser die volle Wirkung zum Ausdruck kommt. Bei innerlicher Darreichung wird die Hauptmenge des Mittels durch die Sulfate des Magendarmkanals unter Umwandlung in  $\text{BaSO}_4$  unwirksam gemacht, und bei subkutaner Applikation wird wenigstens ein Teil des Salzes, ehe es in das Gefäßsystem kommt, ebenfalls in Sulfate umgewandelt. Als Versuchstiere wurden große Kaninchen beiderlei Geschlechts von etwa 2000 bis 3000 g Gewicht benutzt. Als Stammlösung wurde eine sterilisierte 10 prozentige  $\text{BaCl}_2$ -Lösung verwendet. Die Injektionen verursachten an der Vene und deren Umgebung keinerlei Reizung, wenn die Lösung nur in das Lumen der Vene gelangte. Wurde ein mehr oder minder kleines Quantum in das perivaskuläre Gewebe injiziert, so reagierte dies durch zum Teil sehr starkes Ödem, Thrombose bzw. gar Nekrose der Injektionsstelle. Bei vorsichtigem Verfahren konnten indessen bis etwa 20 Injektionen in die Venen appliziert werden. Die letale Dosis des  $\text{BaCl}_2$  wurde für die intravenöse Applikation als zwischen 0,025 bis 0,05 g = 0,01 bis 0,02 g pro kg Gewicht befindlich ermittelt. Hierbei fand sich, daß die Tiere eine nicht unbeträchtliche individuelle Verschiedenartigkeit der Toleranz gegen das  $\text{BaCl}_2$  zeigten, die nicht proportional ihrem Körpergewicht war, und deren Ursache unklar blieb.

Eine Differenz der Toleranz bei männlichen und weiblichen Tieren konnte nicht gefunden werden. Dagegen ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß der Status puerperalis bzw. die Gravidität die Toleranz vermindern. Eine gewisse Gewöhnung an das Mittel, wie sie Schedel bereits bei Warmblütern konstatiert hat, konnte auch von uns beobachtet werden, in ähnlicher Weise, wie sie vom Adrenalin bekannt ist. Die Erscheinungen der  $\text{BaCl}_2$ -Wirkung traten bei der intravenösen Applikation fast momentan ein. So zeigten sich eigenartige Kau- und Schmeckbewegungen der Tiere fast durchgehend noch während der Ausführung der Injektion. Unruhe,

Harn- und Kotentleerungen, Durchfall, Dyspnoe, Störungen der Motilität: wie Mattigkeit, Opisthotonus, tonisch-klonische Krämpfe, Tetanus, Lähmungen und Exitus schlossen sich nicht selten, meist mehr oder weniger bald, an die Injektion an.

Die sämtlichen, das Zentralnervensystem betreffenden Erscheinungen will ich keineswegs als sekundäre Erscheinungen der Blutdruckwirkung auffassen, sondern sie sind davon unabhängig.

Auch in dem Auftreten dieser  $BaCl_2$ -Wirkungen ließ sich eine Gesetzmäßigkeit nicht feststellen. Im Gegenteil zeigten sich große Verschiedenheiten, und zwar sowohl bei verschiedenen Tieren, als auch bei einem und demselben Tiere. Während das eine Tier auf die gleiche Dosis (unterhalb der letalen) nur mit leichter Mattigkeit reagierte, löste sie bei dem andern schwerste Krämpfe aus, und während die gleiche Dosis bei demselben Tiere an dem einen Tage keine Reaktion hervorrief, verursachte sie einige Tage später schwerste Dyspnoe und Krämpfe, einige weitere Tage wieder gar keine Reaktion und wenige Tage darauf den Tod. Auch für diese Verschiedenheit konnte eine Erklärung nur insofern gefunden werden, als der schließliche Tod bei längerer  $BaCl_2$ -Darreichung durch die pathologischen Veränderungen des Gefäßapparates genügend erklärt erschien; während für die Schwankungen der Reaktion im Behandlungsverlauf eine Erklärung nicht zur Verfügung steht, sofern man nicht annehmen will, daß die disponible Sulfatmenge des Blutes nicht immer dieselbe ist. Andererseits fanden sich (bei Tier V) trotz längerer Behandlungsdauer wider Erwarten keinerlei Veränderungen des Zirkulationsapparates, so daß solche für die Erklärung der Todesursache nicht herangezogen werden konnten. Bezüglich der zeitlichen Folge der Reaktionserscheinungen wurden stets zuerst Reizerscheinungen verschiedenen, zum Teil nur sehr geringen Grades und erst nach diesen Lähmungen beobachtet. Ich muß hierin also S ch e d e l beipflichten, der B a r y s Behauptung bestreitet, daß es auch zu Lähmungen ohne vorheriges Reizstadium kommen könne.

Über die Ausscheidung des  $BaCl_2$  und seinen chemischen Nachweis wurden täglich genaue Untersuchungen angestellt. Aus den erhaltenen Resultaten sei nur in Kürze das Folgende erwähnt.

Der Übergang des eingespritzten  $\text{BaCl}_2$  in den Harn konnte nur in zwei Fällen nachgewiesen werden. Dies stimmt mit den Angaben von Tidy, Bary, Krahmer usw. überein, widerspricht aber der weitergehenden Behauptung von Neumann, daß das  $\text{BaCl}_2$  zum größten Teile durch die Nieren ausgeschieden wird. Zur Untersuchung wurde sowohl die spektroskopische wie die chemische Methode verwendet. Das Ba scheint also analog Ca und Mg zum Teil oder sogar fast ausschließlich durch die Darm-schleimhaut ausgeschieden zu werden. Eiweiß wurde in keinem, Zucker nur in einem Falle (0,5 %) ausgeschieden.

### b) Tierversuche.

#### Tier I.

Kaninchen, weiblich, 2500 g.

14. 11. 05. Erhält von steriler 10 prozentiger  $\text{BaCl}_2$ -Lösung (1 cem = 0,1  $\text{BaCl}_2$ ) 0,05  $\text{BaCl}_2$ , d. h. pro kg Gewicht 0,02 intravenös (rechte Ohrvene). Im sofort entleerten Harn: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Tier gesund, frißt gut, keine Reaktion.
15. 11. 05. Im Harn von 24 Stunden 250 cem: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Erhält 0,05  $\text{BaCl}_2$  in die linke Ohrvene. Tier gesund, frißt gut, keine Reaktion.
16. 11. 05. Im Harn von 24 Stunden 200 cem: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Erhält 0,05  $\text{BaCl}_2$  in die rechte Ohrvene. Tier gesund, frißt gut, keine Reaktion.
17. 11. 05. Im Harn von 24 Stunden 90 cem: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.
- 10.0 h. Erhält 0,05  $\text{BaCl}_2$  in die rechte Ohrvene.
- 11.30 h. Tier wird unruhig und dyspnoisch, es kommt nach nur kurzem Reizstadium sehr schnell zu allgemeiner Lähmung, und nach wenigen Minuten Exitus.

Sektion: Gewicht 2250 g. Die Sektion ergibt weder im Gehirn, noch in der Bauch- und Brusthöhle pathologische Veränderungen. Speziell Herz und Aorta ohne jede Veränderungen. Linker Ventrikel in Systole, rechter in Diastole.

Ergebnis: In einer Behandlungsdauer von 4 Tagen erhielt Tier I in 4 Injektionen 0,2 g  $\text{BaCl}_2$  in Dosen von 0,05 g, d. h. pro kg Gewicht 0,02 g. Gewichtsverlust 250 g. Bei der nur kurz währenden Behandlungsdauer und dem Fehlen jeder pathologisch-anatomischen Veränderungen muß die Todesursache in der toxischen Wirkung des  $\text{BaCl}_2$  gesucht werden.

## Tier II.

Kaninchen, weiblich, 2700 g.

18. 11. 05. Erhält 0,05 Ba Cl<sub>2</sub>, d. h. pro kg Gewicht 0,019 g in die linke Ohrvene. Tier gesund, frißt gut.
20. 11. 05. Im Harn von 2×24 Stunden 600 cem: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.
- 10.30 h. Erhält 0,05 Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. Sofort starke Dyspnoe, stertoröses Atmen, große Unruhe, mehrmaliges lautes Aufschreien, unwillkürlicher Abgang von reichlichem Urin, Exitus.

Sektion: Gewicht 2600 g. Im Gehirn, Bauchhöhle und Brusthöhle keinerlei Veränderungen, speziell Herz und Aorta unverändert.

Ergebnis: Behandlungsdauer von Tier II 2 Tage. 2 Injektionen. Gesamtmenge des erhaltenen Ba Cl<sub>2</sub> 0,1 g in Dosen von 0,05 g = 0,019 g pro kg Gewicht. Bei der kurzen Behandlungsdauer und Fehlen jeder pathologisch-anatomischen Veränderungen muß als Todesursache die toxische Wirkung des Ba Cl<sub>2</sub> angesehen werden.

## Tier III.

Kaninchen, weiblich, 2500 g.

20. 11. 05. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub> (aus 5 prozentiger Lösung, 1 cem = 0,05 g Ba Cl<sub>2</sub>) in die rechte Ohrvene, d. h. pro kg Gewicht 0,01 Ba Cl<sub>2</sub>. Tier gesund, frißt gut, keine Reaktion.
21. 11. 05. Im 24 stündigen Harn 110 cem: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene. Tier gesund, frißt gut, keine Reaktion.
22. 11. 05. Im 24 stündigen Harn 510 cem: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. Tier gesund, frißt gut, keine Reaktion.
23. 11. 05. Im 24 stündigen Harn 620 cem: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.
- 10.30 h. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene.
- 10.31 h. Dyspnoe mit lautem Schreien, Tier fällt zappelnd auf die Seite, zeigt keinerlei Bewegungen mehr; nur noch ganz oberflächliche Flankenatmung, doch ist der Herzspitzenstoß normal 140 in der Minute.
- 10.36 h. Tier hebt den Kopf und setzt sich aufrecht. Es besteht nur noch ein geringer Trismus der Kaumuskulatur. 90 cem entleerter Harn: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.
- 1.0 h. Tier bewegt sich wenig, frißt nicht. Es läßt den Kopf hängen, der schlaff auf der Unterlage aufliegt, kann ihn aber spontan heben. Atmung beschleunigt, Herzstoß normal.
- 3.30 h. Tier macht schwerkranken Eindruck, streckt vordere und hintere Extremitäten von sich, ohne jede Bewegung. Kopf liegt schlaff auf der rechten Seite, kann nicht mehr spontan gehoben, auch nicht mehr gehalten werden. Atmung:



oberflächliche, unregelmäßige Flankenatmung, 99 in der Minute, Herzspitzenstoß 132 in der Minute. Kopf und vordere Extremitäten zeigen außer der Lähmung auch Herabsetzung der Sensibilität (Nadelstiche). Tier hat nicht gefressen, auch keinen Harn entleert.

- 6.30 h. Tier hat sich erholt, hat auch gefressen. Hält den Kopf wieder mühelos aufrecht, zeigt aber noch eine gewisse Nackensteifigkeit. Beim Sitzen sind beide rechten Extremitäten normal angezogen, beide linken Extremitäten gelähmt, schlaff ausgestreckt. Sie können weder spontan angezogen, noch passiv in angezogener Stellung gehalten werden. *A t m u n g*: oberflächlich und beschleunigt, 110 in der Minute, Herzspitzenstoß 120 in der Minute. Tier hat keinen Harn entleert.
24. 11. 05. Im 24 stündigen Harn 230 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Tier gut erholt, hat reichlich gefressen. Kopfhaltung und Beweglichkeit frei und unbehindert. Paraplegie und Parästhesie der linken Körperhälfte verschwunden. *A t m u n g*: sehr oberflächlich 160 bis 180 in der Minute, Herzspitzenstoß: beschleunigt 160 in der Minute. Tier wird nicht injiziert.
25. 11. 05. Tier macht gesunden Eindruck, hat gut gefressen. Im 24 stündigen Harn: 530 ccm 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Paraplegien und Parästhesien verschwunden, Tier lebhaft beweglich. *A t m u n g*: 140 in der Minute, Herzspitzenstoß 140 in der Minute.
26. 11. 05. Tier gesund, frißt gut. Im 24 stündigen Harn: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.
27. 11. 05. Tier gesund, frißt gut. Im 24 stündigen Harn 510 ccm: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.
- 10.30 h. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. Tier wird sofort sehr unruhig, stößt ab und zu klagende Laute aus, entleert plötzlich Urin und Kot, zeigt stark dyspnoische Atmung. Atmung und Herzspitzenstoß so beschleunigt, daß zurzeit nicht zu zählen. Atmung sehr unregelmäßig, setzt auf Sekunden aus, um dann wieder sehr beschleunigt zu beginnen.
- 12.0 h. Tier zeigt völlige Paraplegie und Parästhesie der vordern und hintern Extremitäten, die gleichmäßig befallen sind.
- 4.0 h. Tier ohne jede Bewegung, die gesamte Muskulatur, jetzt auch des Stammes, paraplegisch und parästhetisch, selbst auf sehr tiefe Nadelstiche keine Reflexe. Kopf liegt schlaff auf der Seite. Auf den Rücken gelegt, kann das Tier sich nicht aufrichten. Kornealreflexe sehr träge, doch nicht völlig erloschen. Tier gibt noch selten schnarchende und

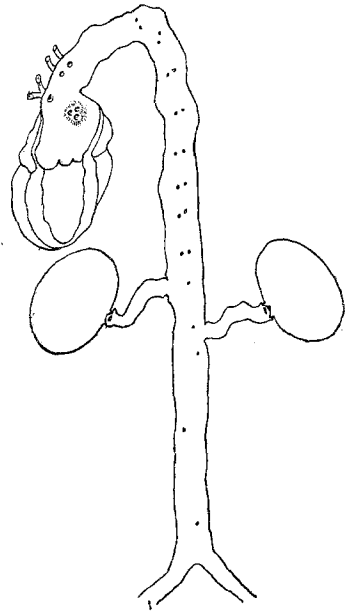
röchelnde Laute von sich; hat nicht gefressen, auch keinen Harn gelassen, Kot noch trocken und geformt. Atmung 110 in der Minute, Herzspitzenstoß 110 in der Minute.

5.0 h. Paraplegie wird dauernd intensiver, Tier sehr stark abgekühlt, kann auch künstlich nicht mehr erwärmt werden. Exitus ohne stürmische Erscheinungen.

Sektion: 2340 g. Gehirn, Darmkanal, Milz, Leber, Nieren und Nebennieren, Lunge und Herz zeigen keine Veränderungen. Aorta wird mit dem Herzen und den Nieren an den Artt. renales hängend in toto herausgenommen. An der aufgeschnittenen Aorta finden sich makroskopisch zweierlei verschiedenartige Veränderungen. In der Aorta ascendens, gegenüber vom Abgang der Art. anonyma drei kleine stecknadelkopfgroße, dicht zusammenliegende, sich etwas über das Niveau erhebende Beete, die zentrale eine etwas eingesunkene Delle zeigen und ein wenig blasser als die Umgebung aussehen. Im Gebiete der Thorakal- und Abdominalaorta finden sich solche Beete nicht mehr, dagegen sieht man hier mehrere längliche Stellen die eine etwas blässere Farbe zeigen und gegen die Umgebung den Eindruck einer geringen Niveauverminderung machen.

Genitalorgane: normale Genitalorgane eines jungen weiblichen Tieres, 0 para, in den Ovarien keine alten Follikel und Ablagerungen.

Ergebnis: Behandlungsdauer von Tier III 8 Tage. Erhielt in 4 Injektionen 0,1 g  $\text{BaCl}_2$  in Dosen von 0,025 g = 0,01 g pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 160 g. Beidem Vorhandensein von Veränderungen des Zirkulationsapparates mäßig starken Grades, die anderseits nicht so hochgradig waren, daß sie unbedingt den Tod herbeiführen mußten, ist es nicht ohne weiteres zu entscheiden, inwieweit diese Veränderungen, inwieweit die toxische Wirkung des  $\text{BaCl}_2$  oder eine kombinierte oder Wechselwirkung beider für den Tod verantwortlich zu machen sind.



Tier III.

#### Tier IV.

Kaninchen, männlich, 2900 g.

28. 11. 05. Atmung 160 in der Minute, Herzspitzenstoß 140 in der Minute.

- 11.45 h. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub>, d. h. 0,009 pro kg Gewicht in die rechte Ohrvene. Tier macht sofort nach der Injektion kranken Eindruck, aber keine besonderen Erscheinungen.
- 4.0 h. Tier hat nicht gefressen, sehr wenig Harn gelassen, normalen Kot entleert, macht kranken Eindruck.
29. 11. 05. Im 24 stündigen Harn 150 cem: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.  
Tier hat nicht gefressen, macht kranken Eindruck, wird nicht injiziert.
30. 11. 05. Im 24 stündigen Harn 400 cem: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.  
Tier gesund, hat gut gefressen.
- 10.45 h. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene, gibt sofort einige Schreillaute von sich, sonst gesund. Atmung 160 in der Minute, Herzspitzenstoß 150 in der Minute.
1. 12. 05. Tier gesund, frißt gut, wird nicht injiziert.
2. 12. 05. Tier gesund, frißt gut.  
Im Harn von 2×24 Stunden: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.
- 11.0 h. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, zeigt danach keine Veränderungen.
- 1.0 h. Tier zeigt Paraplegie der hinteren Extremitäten, die Paraplegie steigt nach oben.
- 4.30 h. Tier hat nicht gefressen, hintere Extremitäten völlig, vordere zum Teil paraplegisch. Atmung: 50 in der Minute, stark dyspnoisch, stertorös unter lautem Schnaufen. Herzspitzenstoß nicht zählbar, zum Teil aussetzend, absolute Revolutio cordis, ohne jeden Rhythmus und Unterscheidung zweier Töne.
- 9.0 h. Tier hat sich etwas erholt, kann sitzen, hat nicht gefressen.
3. 12. 05. Tier gut erholt, frißt gut, zeigt keinerlei Veränderungen mehr; wird nicht injiziert.
4. 12. 05. Im Harn von 24 Stunden: 0 Alb., 0 Ba. Bei der Untersuchung auf Sach. ergibt
1. Fehling — roten Niederschlag,
  2. Gärung — 0,5 % Zucker.
- Da Gärung wie Reduktion aber sehr spät eintreten, ist die Hauptsache: Glykuronsäure, weniger Sach.
- 10.30 h. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene, zeigt sofort große Unruhe, entleert Harn und Kot, sonst keine Veränderungen.
- 12.0 h. Tier zeigt Paraplegie der hinteren Extremitäten.
- 1.0 h. Paraplegien sind vorüber, Tier läuft umher. Auch im weiteren Verlaufe des Tages keine krankhaften Veränderungen mehr, Tier erholt sich.
5. 12. 05. Tier gesund, frißt gut. Im Harn von 24 Stunden 140 cem: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.
- 10.30 h. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, läßt sofort Harn und Kot, zeigt keine Unruhe, läuft umher, frißt bald wieder.

6. 12. 05. Tier gesund, frißt gut. Im 24 stündigen Harn: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.
- 10.30 h. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene. Sofort nach der Injektion starke Dyspnoe, Tier fällt zappelnd auf die Seite.
- 10.33 h. Tier hat sich schnell erholt, entleert Harn und Kot, hüpfst umher.
- 10.50 h. Tier macht ganz gesunden Eindruck.
- 1.0 h. Tier zeigt völlige Paraplegie der Extremitäten und Stamm-muskulatur. Stark dyspnoische Atmung, gibt schnarchende Laute von sich. Im Laufe des Nachmittags nehmen diese Erscheinungen noch zu, so daß es den Eindruck macht, das Tier werde eingehen.
- 8.0 h. Tier soweit erholt, daß es sitzen, aber noch nicht laufen kann.
- 10.0 h. Tier läuft umher, frißt gut, macht gesunden Eindruck.
7. 12. 05. Tier frißt gut, macht aber noch etwas apathischen Eindruck. Im Harn von 24 Stunden 300 cem: 0 Alb., 0 Sach., 0 Ba. Wird nicht injiziert.
8. 12. 05. Tier gesund, hat sehr viel gefressen. Im Harn von 24 Stunden 720 cem: 0 Alb., 0 Sach., Ba ?. Auf H Cl-Zusatz wird der Harn n i c h t klar, enthält eine feine, suspendierte Trübung, die auch durch das Filter geht und auf Zusatz von H<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> in der Kälte wie beim Erhitzen nicht wesentlich verändert wird. Ba SO<sub>4</sub>?
- 11.30 h. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene. Tier zeigt danach keine Unruhe, entleert aber sofort Harn und Kot. Der Kot ist von weicher Konsistenz, ungeformt und flüssigkeitsreich. Beginnende Darmreaktion.
- 11.45 h. Tier entleert mehrfach diarrhöischen, graugelblichen, schaumigen Kot.
- 1.0 h. Tier liegt auf der Seite, völlige Paraplegie, diarrhöischer, schaumiger Kotabgang.
- 3.15 h. Tier etwas erholt. Paraplegie der vorderen Extremitäten behoben, hintere noch völlig gelähmt. Diarrhöe vorüber, Kot wieder geformt, trockener.
- 8.0 h. Tier wieder gesund, frißt gut, hüpfst umher.
9. 12. 05. Tier gesund, frißt gut. Wird nicht injiziert.
10. 12. 05. Tier gesund, frißt gut. Im Harn von 2×24 Stunden 700 cem: 0 Alb., 0 Sach. Der Harn wird im Porzellanschälchen mit H Cl angesäuert und erwärmt. Der ausfallende Niederschlag, der durch H<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> nicht verändert wird, wird mit H<sub>2</sub> O vielfach ausgewaschen und bleibt als graues Pulver auf dem Filter zurück. Durch Grünfärbung der Flamme und durch die Anwesenheit der Baryumlinien im Spektrum wird Ba mit Sicherheit nachgewiesen.

11. 12. 05. Tier gesund, friß gut. Im Harn von 24 Stunden 450 cem:  
0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.

12. 12. 05. Tier gesund, friß gut. Im Harn von 24 Stunden 450 cem:  
0 Alb., 0 Sach., 0 Ba.

3.30 h. Erhält 0,025 Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. Tier fällt sofort  
nach der Injektion zappelnd auf die Seite, und unter tiefer  
Dyspnoe tritt Exitus ein. Atmung und Herzschlag sistieren  
sofort.

Sektion: Gewicht 2000 g.

Gehirn, Lungen, Leber, Milz, Nieren und Neben-  
nieren ohne Veränderungen.

Darm, besonders Proc. vermiform.  
und Endplaque, ohne Veränderungen.  
Mastdarm enthält festen Kot.

Magen stark gefüllt; Inhalt zeigt  
keine Blutauflagerung. Magenschleim-  
haut unverändert, zeigt keine Blutungen.

Herz, linker Ventrikel in Systole,  
rechter in Diastole. Im Herzbeutel reich-  
lich Flüssigkeit. Endokard, Perikard,  
Myokard ohne Veränderungen.

Aorta zeigt

1. in der Aorta ascendens, dicht  
unterhalb der A. anonyma, eine  
Stelle mit 2 Beeten,
2. zwischen dem 8. und 9. Paare  
der Artt. intercost. 4 Beete,
3. zwischen dem 9. und 10. Paare der  
Artt. intercost. ein großes, athero-  
matöses Beet.

Weiter herunter, ebenso in den Artt.  
renales, keine Veränderungen.

Ergebnis: Behandlungsdauer von Tier IV 8 Tage.

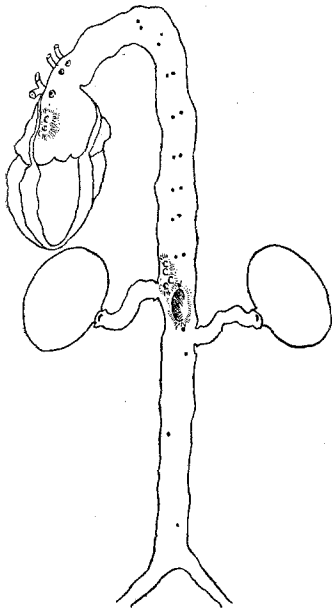
Erhielt in 8 Injektionen 0,2 g Ba Cl<sub>2</sub> in Dosen von 0,025 g =  
0,009 g pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 900 g. Bei An-  
wesenheit starker Veränderungen des Zirkulations-  
apparates dürfen diese als Todesursache anzunehmen  
sein.

#### Tier V.

Kaninchen, weiblich, 2450 g.

10. 7. 06. 5.0 h. Erhält 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. Tier anfangs  
krank und apathisch, friß später wieder.

11. 7. 06. 10.30 h. Erhält 0,001 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub>  
subkutan. Tier macht nur Kau- und Schmeckbewegungen.



Tier IV.

12. 7. 06. 10.30 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan; keine Reaktion.
13. 7. 06. 10.30 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan; keine Reaktion.
14. 7. 06. 12.45 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. Tier springt sofort zur Erde, macht wenige unkoordinierte Springbewegungen, tiefe dyspnoische Atmung, geringe Lähmungserscheinungen, die jedoch schnell vorübergehen, doch es macht einen kranken Eindruck.  
12.55 h. 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
16. 7. 06. 6.0 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
17. 7. 06. 10.20 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
19. 7. 06. 5.0 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
20. 7. 06. 5.0 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
24. 7. 06. 10.0 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion. Tier magert sichtlich ab.
25. 7. 06. 5.0 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
26. 7. 06. 10.20 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
27. 7. 06. 4.10 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
28. 7. 06. 10.0 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
30. 7. 06. 10.0 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
31. 7. 06. 10.0 h. Erhält 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan. Tier anfangs gesund.  
10.05 h. Zeigt Durchfall, liegt völlig apathisch da mit ganz oberflächlicher Atmung, wie verendend.  
11.30 h. Zeigt nur noch schwache Lebenszeichen, erholt sich langsam im Laufe des Tages.
1. 8. 06. Tier noch zu schwach, wird nicht behandelt.
6. 8. 06. Nachts unbeobachtet verendet, Gewicht 1040 g.

Sektion. Organe ohne Veränderungen. Cysticerken in Netz und Mesenterium. Leber (Coccidiose), Herz und Aorta ohne Besonderheiten.

Ergebnis: Behandlungsdauer von Tier V 21 Tage. Erhielt in 16 Injektionen 0,4 g Ba Cl<sub>2</sub> in Dosen von 0,025 g = 0,0102 g pro kg Gewicht. Es wurde bei diesem Tier jedesmal 0,015 g intravenös und 0,01 g subkutan injiziert. Somit erhielt es intravenös 0,245 g, subkutan 0,165 g Ba Cl<sub>2</sub>.

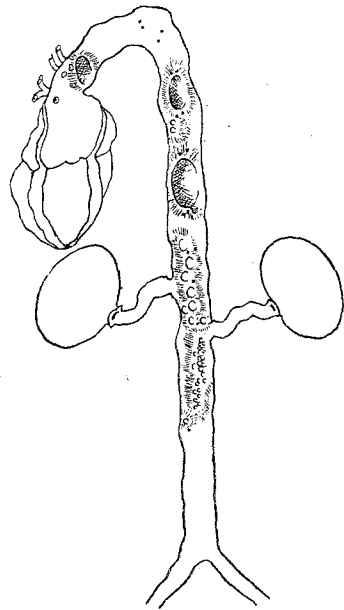
Eine Wirkung der nach der intravenösen folgenden subkutanen Injektion wurde in keinem Falle beobachtet. Gewichtsverlust 1410 g. Bei dem Fehlen jeder pathologisch-anatomischen Veränderungen ist die Todesursache in diesem Falle schwierig festzustellen. Eine akute Vergiftung muß wegen der langen Dauer des Versuches ausgeschlossen werden. Es bliebe nur übrig, daß bei der starken Abmagerung und Kachexie des Tieres plötzlich ein akutes Erlahmen des linken Ventrikels stattgefunden hat, oder daß es auf Grund chronischer Intoxikation zu einer Respirationslähmung gekommen ist.

#### Tier VI.

Kaninchen, männlich, 2900 g.

10. 7. 06. 5. 05 h. 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. Tier zeigt zunächst keine Reaktion, am Abend stellen sich leichte Lähmungen der vorderen und hinteren Extremitäten ein, die sich später wieder verlieren, so daß das Tier wieder frißt.
11. 7. 06. 4.35 h. 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
12. 7. 06. 10.35 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. Tier macht sofort einige intensive Streckzuckungen. An die Erde gesetzt, zappelt es einigemal, fällt zur Seite, richtet sich wieder auf, beginnt dann mit leicht gelähmten Extremitäten zu hüpfen.  
10.38 h. Wieder ziemlich normal, erhält dazu 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne weitere Reaktion.
13. 7. 06. 10.35 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan; außer den typischen Kau- und Schmeckbewegungen keine Reaktion.
14. 7. 06. 12.50 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
16. 7. 06. 6. 05 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. Tier springt sofort nach der Injektion zur Erde, zappelt, fällt um, erholt sich jedoch nach wenigen Sekunden; darauf 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne weitere Reaktion.
17. 7. 06. 10.30 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
19. 7. 06. 5.05 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. Tier zappelt unruhig, an die Erde gesetzt, macht es unkoordinierte Sprungbewegungen, fällt zur Seite, erholt sich aber wieder nach wenigen Sekunden, darauf 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne weitere Reaktion.
20. 7. 06. 5.05 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.

24. 7. 06. 10.05 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
25. 7. 06. 5.05 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
26. 7. 06. 10.30 h. 0,02 Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,005 Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
27. 7. 06. 4.12 h. 0,02 Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene. Sofort an die Erde gesetzt, macht das Tier ungestüme Sprünge, rennt mit dem Kopfe an die Wand, fällt wie tot zur Seite; tiefe Dyspnoe.
- 4.14 h. Richtet sich spontan auf, noch tiefe Dyspnoe, Lähmung der hinteren Extremitäten.
- 4.16 h. Lähmung und Dyspnoe verschwunden, erhält 0,01 Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
28. 7. 06. 10.05 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. Sofort an die Erde gesetzt, macht das Tier ängstliche Sprünge, rennt mit dem Kopfe gegen die Wand, fällt zur Seite, Dyspnoe, erholt sich
- 10.07 h. jedoch fast völlig, noch leichte Atemstörung. 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne weitere Reaktion.
30. 7. 06. 10.05 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan; Tier springt mit einem Satze sofort zur Erde, macht heftige Sprünge, zeigt dann geringe Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten und geringe Dyspnoe.
- 10.07 h. Tier wieder gesund.
31. 7. 06. 10.05 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
1. 8. 06. 10.0 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan. An die Erde gesetzt, fällt das Tier sofort auf die Seite, macht gar keine Sprünge mehr, angstvolle Bewegungen der Extremitäten, tonisch-klonische Krämpfe, zum Teil Opisthotonus, tiefe Dyspnoe.
10. 02 h. Exitus.



Tier VI.



Sektion: Gewicht 2870 g.

Magen zeigt ein hämorrhagisches Ulkus, die übrigen Organe ohne Veränderungen, bis auf die schwer veränderte Aorta. In dieser finden sich

1. in der Aorta ascendens ein großes, atheromatöses Beet.
2. ein kleineres zwischen dem 3. und 4. Paare der Aa. intercostales,
3. ein kleineres zwischen dem 4. und 5. Paare der Aa. intercostales,
4. ein den ganzen Umfang der Aorta einnehmendes zwischen dem 5. und 7. Paare der Aa. intercostales,
5. ein kleineres auf der Höhe des Abganges der linken Art. renalis,
6. eine Reihe kleinster Beete in der gesamten Bauchaorta.

Ergebnis: Behandlungsdauer von Tier VI 22 Tage. Erhielt in 17 Injektionen 0,425 g Ba Cl<sub>2</sub> in Dosen von 0,025 g = 0,009 g pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 30 g. Auch in diesem Falle wurde eine besondere Wirkung der subkutanen Injektionen nicht beobachtet. Bei den sehr starken Veränderungen des Zirkulationsapparates genügen diese vollkommen, um die Todesursache abzugeben.

#### Tier VII.

Kaninchen, weiblich, 2500 g. Hat am 9. 7. 06. 7 Junge geworfen, die am selben Tage gestorben sind.

10. 7. 06. 5.10 h. 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. Tier macht sofort nach der Injektion eine Streckzuckung und ist ohne einen Laut sofort tot.

Sektion: Organe ohne Veränderungen, Untersuchung auf Luftembolie ohne Ergebnis.

Ergebnis: Von einer Behandlungsdauer kann hier eigentlich nicht gesprochen werden, da das Tier VII nach einer einzigen Dosis von 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> = 0,01 g pro kg Gewicht sofort starb. Da Luftembolie ausgeschlossen werden mußte, bleibt zur Erklärung nur die akute Giftwirkung, eventuell mit Respirationslähmung. Hierbei ist möglicherweise in Betracht zu ziehen, daß der Status puerperalis ein prädisponierendes Moment für die akute Wirkung abgegeben hat.

#### Tier VIII.

Kaninchen, weiblich, 2790 g.

10. 7. 06. 5.15 h. 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, außer den typischen Kau- und Schmeckbewegungen keine Reaktion, doch ist das Tier apathisch und macht kranken Eindruck.
11. 7. 06. 4.40 h. 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
12. 7. 06. 10.40 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene (rechtes Ohr stark ödematös), 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.

13. 7. 06. 10.40 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene (rechtes Ohr stark ödematös). Sofort Streckbewegungen, Tier springt zur Erde, macht unkoordinierte Sprungbewegungen, springt an die Wand bis Meterhöhe, fällt dann wie tot zur Seite; nur ganz spärliche, tiefe, schnarchende, dyspnöische Atmung. Darauf künstliche Atmung und Herzmassage.
- 10.45 h. Kommt wieder zu sich, richtet sich spontan auf, Lähmungen der vorderen und hinteren Extremitäten noch vorhanden.
14. 7. 06. 1.0 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
16. 7. 06. 6.15 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
17. 7. 06. 10.40 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
19. 7. 06. 5.15 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan (an der Einstichstelle vom Tage vorher geringe Nekrose), keine Reaktion.
20. 7. 06. 5.10 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene (rechtes Ohr kolossales Ödem), 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan (noch geringe Nekrose an der Einstichstelle), keine Reaktion.
24. 7. 06. 10.15 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene (Ödem abgeschwollen) 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan (noch geringe Nekrose an der Einstichstelle), keine Reaktion.
25. 7. 06. 5.10 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
26. 7. 06. 10.40 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
27. 7. 06. 4.20 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
28. 7. 06. 10.10 h. 0,02 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. An die Erde gesetzt, macht das Tier etwas unruhige Sprünge, doch keine Lähmungen und Dyspnoe.
- 10.12 h. 0,005 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.
30. 7. 06. 10.10 h. 0,02 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene, 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan.
- 10.12 h. An die Erde gesetzt, ist das Tier zunächst ruhig. Dann plötzlich heftige Sprünge, rennt gegen die Wand, fällt zur Seite, tiefe Dyspnoe.
- 10.15 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2940 g.

In der Bauchhöhle 6 ccm stark eiweißhaltigen Aszites.

Leber enthält Parasiten.

Milz, Nieren, Nebennieren, Darm, Lungen ohne Veränderungen.

Im Magen kleinste Blutungen.

Uterus gravidus enthält 10 Eikammern.

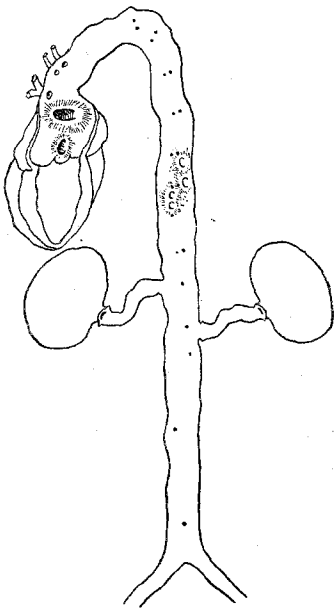
Harn lebenswarm aufgefangen. Darin läßt sich Ba nachweisen.

Herz: im Herzbeutel reichlich eiweißhaltige Flüssigkeit.

Aorta; an 5 bis 6 Stellen herdförmige sklerotische Veränderungen:

1. in der Aorta ascendens zwei kleine sklerotische Beete,
2. ein kleineres in der A. anonyma,
3. drei kleinere zwischen dem 4. bis 7. Paare der Aa. intercostales.

Ergebnis: Behandlungsdauer von Tier VIII 20 Tage. Erhielt in 15 Injektionen 0,375 g  $\text{Ba Cl}_2$  in Dosen von 0,025 g = 0,009 g pro kg Gewicht. Keine Gewichtsabnahme, sondern Zunahme von 150 g. Dies ist dadurch erklärt, daß



Tier VIII.

das Tier während der Versuchsdauer noch gewachsen ist. Auch in diesem Falle wurde eine besondere Wirkung der subkutanen Injektionen nicht beobachtet. Wenn auch eine Reihe von pathologisch-anatomischen Veränderungen des Zirkulationsapparates gefunden wurden, so erscheint es doch fraglich, ob in diesen bei ihrem verhältnismäßig geringen Umfange die alleinige Todesursache zu erblicken ist oder ob nicht vielmehr die toxische Wirkung des  $\text{Ba Cl}_2$  zur Erklärung des Todes mit herangezogen werden muß. Inwieweit die Gravidität die Toleranz des Tieres beeinträchtigt hat, entzieht sich der Beurteilung.

#### Tier IX.

Kaninchen, weiblich, 2350 g.

10. 7. 06. 5.20 h. 0,025 g  $\text{Ba Cl}_2$  in die rechte Ohrvene. Tier macht sofort nach der Injektion mehrere Zuckungen, schreit einigemal laut auf und verendet.

Sektion: Organe ohne Veränderungen, Untersuchung auf Luftembolie ohne Resultat.

Ergebnis: Tier IX starb — ohne eigentliche Behandlungsdauer — nach einer einmaligen Injektion von 0,025 g  $\text{Ba Cl}_2$  = 0,0106 g pro kg Gewicht. Bei Ausschluß der Luftembolie muß als Todesursache akute Vergiftung durch  $\text{Ba Cl}_2$  angenommen werden.

## Chlorbaryum.

Tier Nr.	Zahl d. In- jektio- nen	Gewicht d. Tieres in g	Ge- wichts- verlust	Dosis in g	Gesamt- menge Ba Cl <sub>2</sub> in g	Dosis pro kg Gewicht in g	Ver- suchs- dauer in Tagen	Aortenveränderungen			
								makro- sko- pisch	che- misch	mikro- sko- pisch	Fett
I	4	2500	250	0,05	0,02	0,02	4	—	nicht untersucht		
II	2	2700	100	0,05	0,01	0,019	2	—	"	"	
III	4	2500	160	0,025	0,01	0,01	8	+	—	+	—
IV	8	2900	900	0,025	0,02	0,009	14	+	—	+	—
V	16	2450	1440	0,025	0,04	0,0102	21	—	—	+	+
VI	17	2900	30	0,025	0,425	0,009	22	+	—	+	+
VII	1	2500	—	0,025	0,025	0,01	1	—	—	—	—
VIII	15	2790	+150	0,025	0,375	0,009	20	+	—	+	+
IX	1	2350	—	0,025	0,025	0,0106	1	—	—	—	—

In der vorstehenden Tabelle können die Versuche mit ihren Resultaten übersichtlich verglichen werden.

Untersuchen wir nun diese 9 Fälle auf die bei ihnen zutage getretene Wirkung des  $\text{Ba Cl}_2$  auf den Zirkulationsapparat, so können die Fälle nicht alle die gleiche Beweiskraft darbieten. Es müssen vielmehr zunächst diejenigen Fälle ausgeschaltet werden, in denen mit Sicherheit die akute Vergiftung durch  $\text{Ba Cl}_2$  die Todesursache abgibt. Dies würde mit Sicherheit anzunehmen sein für Tier VII und Tier IX. Für I und II läßt sich die gleiche Todesursache, wenn auch nicht mit absoluter Gewißheit, so doch mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen. Diese Annahme hat auch insofern eine gewisse Berechtigung, als es sich bei diesen Tieren um diejenigen handelt, die die kürzeste Zeit im Versuche standen. Während Tier VII und IX sofort nach der ersten Injektion starben, dauerte die Behandlung von Tier I und II nur 2 bzw. 4 Tage. Die ersten Veränderungen am Zirkulationsapparat wurden aber erst nach einer längeren Behandlungsdauer von mindestens 8 Tagen gefunden.

Diese Annahme wird weiter dadurch gestützt, daß bei den 4 Tieren (III, IV, VI, VIII), bei denen Veränderungen des Gefäßapparates gefunden wurden, die Schwere der Veränderungen proportional war der Länge der Behandlungsdauer. Die geringsten Veränderungen in Gestalt kleinster Beete fanden sich bei Tier III mit nur achttägiger Behandlungsdauer, die stärksten Veränderungen einer ausgedehnten Atheromatose der gesamten Thorakal- und Abdominalaorta zeigte Tier VI bei einer Behandlungsdauer von 22 Tagen. Hierbei muß allerdings bemerkt werden, daß Tier V trotz einer Behandlungsdauer von 21 Tagen und trotz starker Kachexie (Gewichtsabnahme von 1410 g) keinerlei, weder makroskopische noch mikroskopische, Veränderungen des Zirkulationsapparates aufwies. Eine Erklärung für diesen scheinbar auffallenden Widerspruch kann von mir nur darin gesucht werden, daß, wie bei den Menschen, so auch bei den Tieren, einzelne Individuen vorkommen, die gegen gefäßschädigende Einflüsse sehr unempfindlich sind. Nach Ausschaltung jener 4 durch akute Vergiftung bei zu kurzer Behandlungsdauer gestorbenen Tiere bleiben 5 Tiere übrig, von denen 4 = 80 % bei ihrem Tode eine mehr oder weniger starke Veränderung des Zirkulationsapparates zeigten, die

als Todesursache anzusprechen war. Ich komme demnach auf Grund meiner Tierexperimente zu folgenden Schlußsätzen:

### Schlußsätze.

1. Chlorbaryum ruft bei intravenöser Injektion am Kaninchen arterionekrotische Gefäßveränderungen hervor (mikroskopisch-histologische Einzelheiten in Kapitel XII).

2. Solche Gefäßveränderungen wurden gefunden in 100,00 %<sup>1)</sup>.

3. Veränderungen in andern Organen sind gering und nicht sicher pathognomonischer Natur.

4. Die klinischen Erscheinungen stimmen mit denen anderer Untersucher überein.

5. Die letale Dosis bei intravenöser Applikation wurde von mir für das Kaninchen zu 0,01 bis 0,02 g pro kg Gewicht ermittelt.

### Literatur.

1. Bary, A., Beiträge zur Baryumwirkung. Inaug.-Diss. Dorpat 1888.
2. Boehm, R., Arch. für exp. Path. und Pharm., Bd. 3. 1874.
3. Frommhold-Treu, Über die Beeinflussung der peripherischen Gefäße durch Hautreizmittel und den elektrischen Strom. Inaug.-Diss. Dorpat 1887.
4. Kobert, R., Arbeiten d. Pharm. Inst. zu Dorpat, Bd. 1. 1888.
5. Derselbe, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl. Stuttgart. 1902—06.
6. Derselbe, Therap. Gaz. f. June. 1887.
7. Mickwitz, C., Vergleichende Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Salze der Alkalien und alkalischen Erden. Inaug.-Diss. Dorpat 1874.
8. Neumann, J., Pflügers Arch., Bd. 36. 1885
9. Paldrock, A., Arbeiten d. Pharm. Inst. zu Dorpat, Bd. 13. 1896.
10. Ringer, S., und Sainsbury, H., Brit. med. Journ. 1883 Aug. 11.
11. Schedel, H., Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Chlorbaryums. Stuttgart 1903.

<sup>1)</sup> Bei der Aufstellung der Zahl der gefundenen Veränderungen in den Schlußsätzen sind die Ergebnisse aus Kap. XII mitberücksichtigt.

12. Thomson, Über die Beeinflussung der peripherischen Gefäße durch pharmakologische Agentien. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.
13. Tidy, Chr. M., Med. Press and Circ. 1868 Nov. 25.

## VI. Hydrastin.

Auf der 56. deutschen Naturforscherversammlung am 19. September 1883 in Freiburg machte Schatz auf ein von ihm erprobtes Arzneimittel, die *Hydrastis canadensis*, aufmerksam, das, in Amerika seit langer Zeit in Gebrauch, sich in Europa noch keinen Eingang verschafft hatte.

*Hydrastis canadensis* Linné, kanadisches Wasserkraut, gelbes Blutkraut, ist eine zur Familie der Ranunculaceen und zur Gruppe der Helleboreae gehörige Pflanze, die in Nordamerika weit verbreitet ist. Das Rhizom der Pflanze enthält nach Analysen von E. Schmidt und Lerchen: Eiweiß, Zucker, Extraktivstoffe, ein Harz, ein ätherisches Öl, eine nicht näher bekannte Säure, Mekonin, Phytosterin und als wichtigste Substanzen nach E. Schmidt drei Alkaloide: Berberin, Hydrastin und Kanadin. Ein viertes Alkaloid, das Hydrastinin, von dem im folgenden Kapitel zu sprechen sein wird, ist nach A. B. Lyons im Wurzelstock nicht präformiert, sondern entsteht erst artifiziell durch Oxydation des Hydrastin.

Perrins und E. Schmidt fanden im Hydrastisrhizom einen Hydrastingehalt von 1,5%, W. Simonsohn dagegen fand im Mittel nur 1,125%. Nach ihm enthalten die schlechtesten Sorten 0,005 bis 0,006%, die besten 0,213 bis 0,238% Hydrastin.

Das Hydrastin  $C_{21}H_{21}NO_3$  wurde nach v. Bunge, dem ich in den folgenden Ausführungen folge, 1851 von Durand in der Wurzel der *Hydrastis canadensis* entdeckt, doch gelang es ihm nicht, dasselbe als chemisches Individuum zu charakterisieren. Erst Perrins erkannte 1862 seine Alkaloidnatur und stellte das Pikrat desselben in kristallinischem Zustande dar. Bald darauf gewann Mahla die Base in Form weißer, rhombischer Säulen und stellte eine Reihe ihrer Salze her, die wie die meisten Salze des Hydrastin, kolloid sind. 1882 wies Power nach, daß die Kristalle des Hydrastin wasserfrei, farblos und glänzend sind und bei 132° schmelzen, während nach Deichmanns Untersuchungen der Schmelzpunkt des absolut reinen Alkaloids bei 143° liegt. Nach Beckurts<sup>1)</sup> liegt der Schmelzpunkt der reinen Base zwischen 131° bis 132°, sie wird jedoch durch Schmelzen in eine isomere Modifikation übergeführt, die einen um 10° höheren Schmelzpunkt, 141°–142°, besitzt. Das Alkaloid ist geruchlos und schmeckt bitter. Es ist in Wasser und Petrolbenzin fast unlöslich, löslich dagegen in verdünnten

<sup>1)</sup> Nach brieflicher Mitteilung.

Säuren, Chloroform, Äther, Alkohol, Benzol. Die Salze des Hydrastin sind in Wasser leicht löslich. Von den Salzen des Hydrastin ist das Hydrastinum hydrochloricum für die Therapie am bedeutendsten geworden.

Die chemischen Reaktionen des Hydrastin sind unter Dragendorffs Leitung von v. Hirschhausen genau studiert und von Lyons und Vitali ergänzt worden, auf deren Arbeiten ich verweise.

Die ersten experimentellen Arbeiten über die physiologische Wirkungsweise der *Hydrastis canadensis* wurden von L. Fellner 1884 angestellt. Seine Untersuchungen wurden ergänzt durch die experimentellen Arbeiten von Shiwopezeff und Mokejew. Da diesen Arbeiten aber das Extract. fluid. aquos. Hydrast. canadens. zugrunde gelegt war, so gehe ich gleich zu den Arbeiten über, die sich mit der physiologischen Wirkung des Hydrastin beschäftigen.

Bei Kaltblütern (Fröschen) stellt sich die Hydrastinvergiftung unter folgenden Symptomen dar. Zuerst tritt nach den meisten Autoren eine allgemeine erhöhte zentrale Reizbarkeit ein, Bartholow und Slavatsinsky sahen vor dieser noch ein Stadium der Depression auftreten. Dann erfolgt eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit mit tonisch-klonischen Zuckungen, die sich zu heftigen tetanischen Krämpfen steigern. Nach dem Stadium der Reizung folgt eine Periode der Lähmung, der nach größerer Dosis der Tod, nach kleinerer Restitution folgen kann.

Die letale Dosis beträgt nach Cerna 33,3 mg pro kg Körpergewicht.

Beim Warmblüter zeigt die Hydrastinvergiftung folgendes Bild. 1,5 mg Hydrastin pro kg Tier ruft nach Serdzeff nur Pulsverlangsamung hervor. Nervöse Symptome treten nach Marfori und Falk erst bei intravenöser Applikation von mindestens 10 mg, entsprechend 50 mg bei subkutaner Dargebung pro kg Tier auf, und zwar Mattigkeit, fibrilläre Muskelzuckungen, Zittern, Bewegungsstörungen und Dyspnoe. Die Temperatur ist nach Serdzeff normal, Cerna beobachtete ein Sinken, Slavatsinsky ein Steigen derselben. Bei höherer Dosis fand Falk auch beim Warmblüter gesteigerte Reflexerregbarkeit wie: tonisch-klonische Krämpfe, Tetanus, Dyspnoe mit folgendem Exitus. Nach Mays und Cerna setzen größere Dosen die sensible Erregbarkeit herab.

Auf das Herz wirken kleine Dosen von Hydrastin mit Verlangsamung der Herzaktion infolge zentraler Vagusreizung. Marfori und Cerna sahen zuvor noch eine vorübergehende Pulsbeschleunigung. Nach großen oder wiederholten kleinen Dosen tritt zentrale Vaguslähmung mit konsekutiver Steigerung der Pulsfrequenz ein. Bei intensiver Vergiftung fand Falk stets eine Verlangsamung der Herztätigkeit und Tod durch Herzparalyse. Slavatsinsky, Serdzeff und Cerna sind dagegen der Ansicht, daß die Respiration vor der Herzaktion erlahme und das Tier an Erstickung zugrunde gehe.

Die zahlreichen eingehenden Untersuchungen über die Einwirkung des Hydrastin auf den Blutdruck und die peripherischen Gefäße ergaben völlig übereinstimmende Resultate. Nach kleinen Dosen von Hydrastin bei peroraler, subkutaner und intravenöser (0,5 bis 2 mg pro kg Tier) Applikation erfolgt



eine erhebliche Blutdrucksteigerung. Nach mittleren Dosen intravenös (20 mg und mehr pro kg Tier), tritt zunächst eine Blutdrucksteigerung ein, der dann ein Sinken des Blutdrucks folgt. Nach großen toxisch-letalen Dosen ist ein Sinken des Blutdrucks bis unter die Norm zu beobachten.

Das Steigen des Blutdrucks ist die Folge der Kontraktion und dadurch bedingten Verengerung des Lumens der peripherischen Gefäße. Das Sinken des Blutdrucks ist bedingt durch die Dilatation des peripherischen Gefäßsystems, eventuell kombiniert mit der nach großen toxischen Dosen auftretenden Herzschwäche. Über die Ursache dieser Gefäßveränderungen herrscht noch keine vollkommene Klarheit. Marfori, Slavatsinsky und Pellacani erblicken hierin eine reizende bzw. lähmende Irritation des vasomotorischen Zentrums, kombiniert mit lokaler Affektion der Gefäßwandungen. Mays bestreitet die Reizung des vasomotorischen Zentrums, während Falk und Serdzeff die direkte Einwirkung des Alkaloids auf die Gefäße negieren. Letztere beiden Forscher wollen nur eine zentrale Wirkung gelten lassen. Diese Anschauung scheint indessen durch die Durchströmungsversuche der italienischen Autoren an isolierten Organen widerlegt, so daß eine zentrale und periphere Wirkung des Hydrastin anzunehmen ist.

Die Darmperistaltik wird nach Untersuchungen von Cerna durch Hydrastin angeregt, ebenso Speichel und Gallensekretion vermehrt.

Die Pupille wird nach Cerna durch Hydrastin derart beeinflußt, daß anfangs eine Verengerung, später eine Erweiterung derselben stattfindet. Auch Meyer machte die gleiche Beobachtung am Vogelaug mit Hydrastinin, während er die Wirkung des Hydrastin auf die Pupille nicht prüfte.

Die für den Gynäkologen wichtigste Eigenschaft des Hydrastin ist seine Einwirkung auf die Gebärmutter. Nach Untersuchungen von Mays, Fellner, Slavatsinsky und Serdzeff sollen nach Darreichungen von 20 bis 30 mg Hydrastin Uteruskontraktionen auftreten. Diese Kontraktionen sollen nach genannten Autoren im Gegensatz zu tetanischen Krämpfen einen rhythmischen Charakter besitzen. Nach Serdzeff ist die Ursache für dieselben in vasomotorischen Einflüssen oder in einer Reizung des in der Medulla oblongata gelegenen Zentrums für die Uterusbewegung zu suchen, während die Muskulatur des Uterus nicht beeinflußt wird. Diese sehr wichtige Wirkungsweise des Hydrastin auf den Uterus ist zwar bisher nicht durch Gegenexperimente in Abrede gestellt, doch liegen in Untersuchungsergebnissen, die von v. Bunge und Kurdinowsky mit Hydrastinin am schwangeren Uterus gesammelt sind, neue Tatsachen vor, die die oben beschriebene Wirkungsweise zum mindesten zweifelhaft er-

scheinen lassen. Meinen eigenen Standpunkt in dieser Frage werde ich an späterer Stelle präzisieren.

Bei länger dauernder Darreichung von Hydrastin konstatierte Marfori eine kumulative Wirkung des Alkaloids.

Die Ausscheidung des Hydrastin aus dem Körper erfolgt nach Untersuchungen von v. Hirschhausen durch die Nieren und den Darm.

Die letale Dosis beträgt nach v. Bunge bei intravenöser Applikation 0,03 g pro kg Tier, die subkutane Dosis ist zehnmal höher.

#### a) Eigene Beobachtungen am Tierexperiment.

Am Kaltblüter (Frosch) wurden von mir eine Reihe von Versuchen angestellt. Die Ergebnisse, sowohl bezüglich der letalen Dosis als bezüglich der auftretenden Erscheinungen, decken sich so vollkommen mit den Beobachtungen der eingangs erwähnten Autoren, daß auf ihre Wiedergabe verzichtet werden kann.

Von den Warmblütern wurde bezüglich der Pupillenreaktion das Huhn, im übrigen das Kaninchen, und zwar Tiere von 1500 bis 3000 g männlichen und weiblichen Geschlechts, zu den Versuchen benutzt. Als Applikationsweise wurde die intravenöse Injektion gewählt. Es wurde benutzt ein Hydrastinum purissimum cryst. von der Firma Merck-Darmstadt und ein ebensolches von der Firma Riedel-Berlin. Beide Präparate hatten den Schmelzpunkt 131° bis 132°. Außerdem noch ein umgeschmolzenes Hydrastin, ein Originalpräparat von Herrn Professor Dr. Beckurts-Braunschweig, vom Schmelzpunkt 141° bis 142°. Während das erstere ein reines, weißes Pulver ist und sich in Wasser schwer aber klar löst, zeigt das umgeschmolzene Hydrastin eine hellgelbe Farbe, löst sich in Wasser leichter und mit gelblicher Farbe, zeigt auch eine leicht blau-grünliche Fluoreszenz. Nach Beckurts<sup>1)</sup> beruht diese Fluoreszenz nicht auf Abspaltung von Hydrastinin. Pharmakodynamische Differenzen größerer Art zwischen den beiden Hydrastinen konnten im Tierexperiment nicht wahrgenommen werden, für feinere Unterschei-

<sup>1)</sup> Nach brieflicher Mitteilung.

dungen dürfte die kleine Zahl meiner Experimente mit dem Beckurtschen Präparate nicht ausreichend sein. Die Darreichung des Hydrastin erfolgte in Gestalt des salzsauren Salzes. Als Stammlösung wurde von dem ersten Präparate eine sterile 0,5 % Lösung, von dem Beckurtschen Alkaloid eine 1,5 % Lösung verwandt. Das Hydrastin reizt bei intravenöser Applikation, wenn einige Tropfen das perivaskuläre Gewebe treffen, dies weniger, als beim  $\text{Ba Cl}_2$  beobachtet wurde. Nicht so häufig wurde Ödem, seltener Thrombose, nur ganz vereinzelt Nekrose der Injektionsstelle beobachtet. Es konnten bis zu 34 Injektionen in dieselbe Vene verabfolgt werden. Die letale Dosis war großen Schwankungen unterworfen. Ein Tier (XV) starb bereits nach einer Dosis von 25 mg, doch mag hier der etwas reichliche Gehalt  $\text{Na Cl}$  (entstanden beim Neutralisieren der anfangs salzsauren Lösung) etwas dazu beigetragen haben. Zwei Tiere (XXI und XXII) starben nach einer Dosis von 30 mg Hydrastin Beckurts. Diese beiden Tiere waren etwas jünger und von geringerem Gewicht (1750 g), hatten auch nur wenige Injektionen (3 bzw. 4) erhalten, so daß eine Gewöhnung an das Alkaloid noch nicht eingetreten war. Andererseits wurde (von Tier XVI und XVIII) je eine Dosis von 100 mg überstanden, von Tier XVI sogar ohne jede Reaktion. Beide Tiere standen aber fast 2 Monate im Versuche und hatten bereits 32 Injektionen vorher erhalten. Eine exakte Ziffer für die letale Dosis läßt sich aus diesem Grunde nicht ohne weiteres aus meinen Versuchen ableiten. Es zeigte sich vielmehr, daß die individuelle Verschiedenartigkeit der Toleranz gegen Hydrastin eine außerordentlich große war, die weder in einem Abhängigkeitsverhältnis stand zum Gewicht, noch zum Geschlecht, noch andererseits zu dem Druck oder der Geschwindigkeit der Injektion. Die Ursache dieser auffällig großen Toleranzdifferenz konnte nicht aufgefunden werden. Auf der andern Seite konnte mit Sicherheit festgestellt werden, daß eine sehr erhebliche Gewöhnung an das Hydrastin stattfinden kann, nicht muß.

Als Praktiker kann ich hierbei die Erwägung nicht unterdrücken, daß in gleicher Weise wie dem Kaninchen, so auch dem menschlichen Weibe eine außerordentlich große Toleranzdifferenz gegenüber dem Hydrastin zukommen mag, durch die dann die stark divergierende therapeutische Bewertung der Praktiker eine

Erklärung finden könnte. Wenn gegenüber der von v. Bunge für das Kaninchen pro kg Gewicht aufgestellten letalen Dosis von 30 mg 2 Tiere (XVI und XVIII) eine Dosis von 100 mg ertrugen, so kann das wohl nur im Sinne einer Gewöhnung gedeutet werden. Diese Gewöhnung wurde ferner in der eigenartigen Tatsache gefunden, daß die reaktiven Erscheinungen im Anfange der Behandlung meist bereits prompt unter der Injektion auftraten, bei lange vorbehandelten Tieren indessen, selbst bei großen Dosen, erst nach wenigen bis 20 Sekunden. Die sich nach der Injektion darbietenden Erscheinungen waren folgende. Bei kleinen Dosen zeigten sich nur eigenartige Kau- und Schmeckbewegungen sowie lautes Zähneknirschen. Bei größeren Dosen traten Unruhe, Schwanken, Zittern und fibrilläre Muskelzuckungen ein. Dann zeigte sich ein Symptom, das in charakteristischer Weise fast ständig wiederkehrte und das ich in den Protokollen kurz „charakteristische Stellung“ genannt habe. Unter fibrillären Zuckungen richtet sich das Tier auf, steht hoch auf aufgerichteten Extremitäten, legt den Kopf opisthotonisch in den Nacken und beginnt in dieser Stellung gewissermaßen zu tanzen, bald vorwärts, bald rückwärts, bald im Kreise herum, bald macht es einen oder mehrere Sprünge und rennt mit dem Kopf gegen die Wand. Darauf treten tonisch-klonische Krämpfe auf, oft unter lautem Schreien. Die tonisch-klonischen Krämpfe steigern sich häufig zu heftigem mehr oder minder lange anhaltendem Tetanus. Dabei besteht Atembeschleunigung und Dyspnoe, häufig lautes stertoröses Atmen. In nicht wenigen Fällen kehrt nach einem besonders tiefen und lauten Atemzuge die Frequenz der Atmung zur Norm zurück, oder aber das Tier geht unter allmählicher Atemverlangsamung zugrunde. Hierbei muß ich mich der Ansicht von Slavatsky, Serdzeff und Cerna anschließen, dahingehend, daß die Respiration vor der Herzaktion erlahmt. Auch in meinen Fällen konnte ich diese Relation der Respiration zur Herzaktion feststellen und muß ihnen darin beistimmen, daß das Tier an Erstickung zugrunde geht.

Auf das Stadium der Reizung folgt das Stadium der Lähmung. Auch diese verläuft nicht immer unter den gleichen Bedingungen. Im Gegenteil wurde eine große Mannigfaltigkeit der Möglichkeiten beobachtet. Bald trat die Lähmung zuerst an den vorderen, bald

an den hinteren Extremitäten auf; bald befiel sie die ganze Stamm-muskulatur. In einzelnen Fällen schien die Muskulatur des den Kopf tragenden Halses besonders stark befallen zu sein. In einer Reihe von Fällen wurde die Beobachtung gemacht, daß die der Injektionsseite entgegengesetzte Seite entweder allein oder jedenfalls stärker und langdauernder gelähmt war, so daß der Schluß nahe lag, hierin den Ausdruck der gekreuzten motorischen Bahnen zu sehen. Diese Annahme ließ sich indessen nicht halten, denn es gelangte ebenso häufig zur Wahrnehmung, daß die Injektions-seite selbst die entweder allein oder stärker und länger gelähmte Seite war. Ebenso wie der Eintritt, so war auch das Verschwinden der Lähmungserscheinungen kein gesetzmäßiges. In den meisten Fällen verschwand die Lähmung zuerst an den vordern und zuletzt an den hintern Extremitäten, doch kamen auch gegenteilige Fälle zur Beobachtung. Daneben zeigten sich Fälle mit allgemeiner Lokalisation. Die Gesamtsumme der reaktiven Erscheinungen trat meist sofort bis spätestens 20 Sekunden nach der Injektion ein. Die Dauer des Reizstadiums ist meist nur kurz, höchstens wenige Minuten, während die Dauer des Stadiums der Lähmungen erheblich länger ist, oft Stunden, ja in einzelnen Fällen länger als 24 Stunden anhaltend.

In seltenen Fällen wurde auch geringer Speichelfluß beobachtet. In einem Falle (XVI) drang dem Tiere nach einer Dosis von 0,09 g Hydrastin, Blut aus Mund und Nase. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß es hier infolge starker Kontraktion und Verengung der Gefäße zu einer Blutung per rhexin gekommen ist.

Unwillkürlicher Abgang von Harn und Kot wurde nicht beobachtet. In einem Falle (XX) wurde im Darm flüssig-schaumiger Kot, in seltenen Fällen der Darm stark kontrahiert gefunden.

Bezüglich der Wirkung des Hydrastin auf die Pupille wurden Untersuchungen am Auge des Huhns vorgenommen. Ich konnte die Beobachtungen von Cerna und Meyer bestätigen, daß nach lokaler Applikation bei kleinen Dosen eine mehr oder weniger starke Miosis eintritt, die sich wieder ausgleicht, während es bei letalen Dosen zu einer starken Mydriasis kommt.

Auch über die Wirkung des Hydrastin auf die schwangere Gebärmutter konnte ich an einem Tiere (X) Beobachtungen anstellen. Das Tier, das sich am Ende der Trächtigkeit befand,

erhielt drei Dosen von 2,5 mg und zwei Dosen von 5 mg intravenös, ohne daß eine Reaktion auch von seiten der Gebärmutter eintrat. 4 Tage nach der letzten Injektion warf es 8 lebende Junge. Wären die Angaben von May, Fellner, Slavatsky und Serdzeff richtig, daß Hydrastin Uteruskontraktionen auslöst, so hätten erstens solche zur Beobachtung kommen müssen, sie wurden indessen vermißt. Zweitens hätte das Tier, da es sich am Ende der Trächtigkeit befand — wie die ausgetragenen und gut gedeihenden Jungen zeigten — im Verlaufe dieser 5 Tage oder kurz danach werfen müssen, nicht aber 4 Tage später, um so mehr, als das Tier eine Pluripara war. Und schließlich hätten die Jungen lebensschwach oder tot zur Welt kommen müssen, wenn sie 5 Tage lang unter der Wirkung derartiger Kontraktionen standen, wie dies von mehreren Autoren und auch von mir zum Beispiel beim Hydrastinin beobachtet worden ist.

Aus diesen Gründen kann ich den genannten Autoren nicht zugeben, daß dem Hydrastin eine spezifische, die Gebärmutter kontrahierende Eigenschaft zukomme. Diese Beobachtungen am Tierexperiment stimmen auch überein mit den Erfahrungen der Mehrzahl der Praktiker an der Gebärenden und Schwangeren.

Auch bezüglich der Ausscheidungen des Hydrastin aus dem Körper wurden zahlreiche Untersuchungen vorgenommen. Es wurden zu diesem Zwecke die wesentlichsten Fällungs- und Identitätsreaktionen benutzt, von denen sich die Kaliumpermanganatreaktion (oxydative Spaltung) als am zweckmäßigsten erwies.

In zahlreichen Fällen wurde das Hydrastin im Harn, und zwar sowohl im lebenswarm bei der Sektion aus der Blase entnommenen, wie im täglich aufgefangenen, nachgewiesen.

Das Hydrastin wird also durch die Nieren in unverändertem Zustande ausgeschieden, es tritt im Körper keine Umwandlung in Hydrastinin ein. In gleicher Weise gelang es (Tier XI und XIV), das Hydrastin im Blut, Milz, Nieren und Nebennieren, Gehirn und Rückenmark und der gesamten Muskulatur nachzuweisen, während der Nachweis nicht gelang in der Leber, im Magen und Darm. Herz und Lungen wurden ihrer Kleinheit wegen nicht auf ihren Hydrastin-gehalt untersucht.

## b) Tierversuche.

## Tier X.

Weißes Kaninchen, weiblich, 2890 g.

16. 12. 05. 11.30 h. Erhält 0,005 g Hydrastin subkutan; ohne Reaktion.

18. 12. 05. Tier gesund, hat gut gefressen.

10.30 h. Erhält 0,0025 g Hydrastin in die rechte Ohrvene; ohne Reaktion. Harn von 2×24 Stunden 550 ccm enthält 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin.

19. 12. 05. Tier gesund, hat gut gefressen.

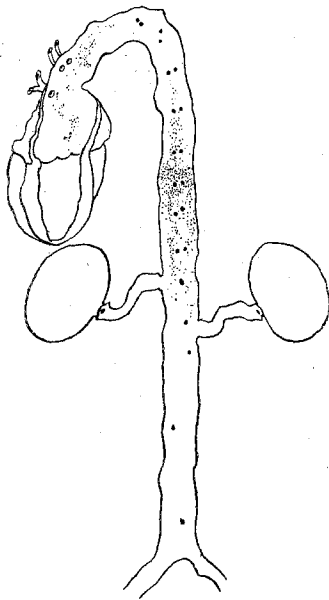
11.10 h. Erhält 0,0025 g Hydrastin in die linke Ohrvene; ohne Reaktion. Harn von 24 Stunden 300 ccm enthält 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin.

20. 12. 05. Tier gesund, hat gut gefressen.

12.20 h. Erhält 0,0025 g Hydrastin in die rechte Ohrvene; ohne Reaktion; 0,0025 g Hydrastin subkutan, ohne Reaktion. Im 24 stündigen Harn 200 ccm 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin.

21. 12. 05. Tier gesund, hat gut gefressen.

11.30 h. Erhält 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene; ohne Reaktion. Im 24 stün-



Tier X.

digen Harn 370 ccm 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin.

22. 12. 05. Tier gesund, hat gut gefressen.

10.50 h. erhält 0,005 g Hydrastin in die rechte Ohrvene; keine Reaktion. Im 24 stündigen Harn 200 ccm 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin.

26. 12. 05. Tier wirft 8 lebende Junge, wird deshalb nicht weiterbehandelt.

17. 5. 06. Tier ist stark abgemagert, macht kranken Eindruck.

18. 5. 06. Liegt auf der Seite, atmet oberflächlich.

19. 5. 06. 7.0 h. p. m. Exitus.

Sektion: Gewicht 2300 g.

Lungen links Bronchopneumonie, rechts Pneumonie.

Herz und Aorta ohne Veränderungen.

Nieren, Milz, Magen, Darm ohne Veränderungen.

Uterus enthält in beiden Hörnern je 4 Eikammern von Haselnußgröße.

Rechtes Horn zeigt das Bild der puerperal septischen Entzündung.

Ergebnis: Tier X erhielt in 6 Injektionen innerhalb 6 Tagen 25 mg Hydrastin intravenös, in Dosen von 2,5 bis 5 mg, d. h. 0,869 bis 1,738 mg pro kg Gewicht. Tier stirbt 5 Monate später an einer septischen puerperalen Infektion des Uterus und Pneumonie. Gewichtsverlust 590 g. Das Tier liefert den Beweis für das Fehlen einer spezifischen Wirkung des Hydrastin auf die Gebärmutter (vgl. Beobachtungen am Tierexperiment). An der Aorta wurden makroskopisch keinerlei Veränderungen wahrgenommen. Bei Behandlung derselben mit 5prozentiger Silbernitrat-Lösung zeigten sich fast durch den ganzen Bereich der Aorta feinste, punktförmige Verkalkungsherde, denen das später zu besprechende mikroskopische Bild durchaus entsprach.

#### Tier XI.

Weißes Kaninchen, weiblich, 2370 g.

8. 1. 06. 12.30 h. 0,0025 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
9. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
12.30 h. 0,005 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
10. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
11.30 h. 0,0075 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
12. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
5.30 h. 0,010 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
13. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
12.30 h. 0,010 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
20. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
4.0 h. p. m. 0,020 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
2. 2. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
6.0 h. p. m. 0,040 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sitzt darauf still im Käfig, macht kranken Eindruck.  
7.0 h. Frißt wieder.
3. 2. 06. Tier hat wenig gefressen, macht kranken Eindruck, hat 50 ccm alkalischen Harn entleert: 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin.  
6.0 h. p. m. Tier hat 65 ccm alkalischen Harn entleert: 0 Alb., 0 Sach., 0 Hydrastin. Behandlung wird ausgesetzt.
20. 2. 06. 4.0 h. p. m. 0,040 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.  
4.30 h. 0,040 Hydrastin in die rechte Ohrvene, bekommt unter der Injektion sehr starke tonisch-klonische bis tetanische Krämpfe,



so daß der Exitus sicher bevorsteht. Es werden daher in extremis sofort die Karotiden freigelegt und eröffnet, sodann das Herz ebenfalls freigelegt und abgetrennt, und etwa 30 ccm Blut gewonnen.

**Sektion:** Herz und Aorta zeigen keine Veränderungen. Magen; in der Schleimhaut zahlreiche kleinste punktförmige Blutungen. Alle andern Organe ohne jede Veränderungen. Harn: 30 ccm aus der Blase; Hydrastinnachweis negativ. Es werden sodann die Organe des Tieres XI und XIV gemeinsam verarbeitet. Blut: etwa 60 ccm werden mit Alk. abs. extrahiert, filtriert und mit Bleiazetat gefällt. Nach Filtration, Einleiten von  $H_2S$  bis zum Ausfallen des Pb als  $PbS$  und Filtrieren. Die filtrierte Flüssigkeit wird verdampft. Der Verdampfungsrückstand wird mit  $H_2O$  aufgenommen und nun entweder direkt oder nach Ausschütteln mit Benzol-Benzin, Verdampfen und Wiederaufnehmen mit  $H_2O$  Hydrastin mit der Kaliumpermanganatreaktion nachzuweisen versucht. Hydrastinnachweis: positiv. Leber: Hydrastin: negativ. Milz: Hydrastin: positiv. Niere und Nebenniere: Hydrastin: positiv. Gehirn und Rückenmark: Hydrastin: positiv. Magen und Darm: Hydrastin: negativ. Gesamte Muskulatur: Hydrastin: positiv. Herz und Lungen: wurden wegen ihrer Kleinheit nicht untersucht.

**Ergebnis:** Tier XI erhielt in 8 Injektionen innerhalb 43 Tagen 175 mg Hydrastin intravenös, in Dosen von 2,5 bis 40 mg, d. h. 1,55 bis 16,455 mg pro kg Gewicht. Bei der starken Toleranz, die das Tier gegen die ersten Injektionsdosen zeigte, sowie bei dem Fehlen jeder pathologisch-anatomischen Veränderungen und bei dem Nachweis des Alkaloids in fast allen Organsystemen muß als Todesursache akute Vergiftung angesprochen werden.

#### Tier XII.

Weißes Kaninchen, männlich, 2200 g (borkiges Ekzem der Nase).

10. 1. 06. 11.30 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
12. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
5.30 h. p. m. 0,01 g Hydrastin in beide Ohrvenen, keine Reaktion.
13. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
12.30 h. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
19. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
12.30 h. 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
20. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
4.0 h. p. m. 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
24. 1. 06. Tier macht kranken Eindruck, hat schlecht gefressen.  
Hintere Extremitäten gelähmt, besonders die rechte, die es zitternd aufhebt.  
11.40 h. 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, 0,02 g Hydrastin in die rechte Ohrvene (die letzten Tropfen subkutan).

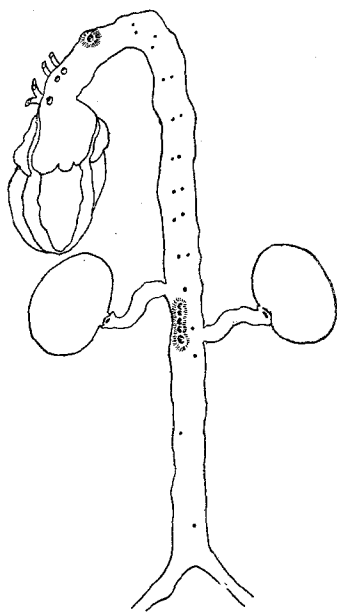
11.45 h. Tier zittert und tanzt, streckt dann die hintern Extremitäten von sich, die auf Berühren intensiv spastisch an den Leib gezogen werden. Opisthotonus bes. der Nackenmuskulatur, starke Dyspnoe. Die Lähmung der hintern Extremitäten geht zum Teil etwas zurück, bleibt jedoch noch deutlich sichtbar bestehen.

25. 1. 06. Lähmungen der hintern Extremitäten stärker, können nicht mehr an den Leib gezogen werden. Auch die vordern Extremitäten leicht gelähmt. Tier kann nicht ruhig liegen, sondern schwankt und zittert.

11.0 h. Wird in agone tot-chloroformiert.

Sektion: 2000 g. Nase, Schnauze, Augen, Kiefer von stark borkigem Ekzem bedeckt. Vordere und hintere Extremitäten zum Teil ohne Haare, sehen entzündet und ödematös aus. Aorta zeigt mehrere kleine bläschenförmige Dellen. Alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XII erhielt in 6 Injektionen innerhalb 14 Tagen 150 mg Hydrastin intravenös in Dosen von 5 bis 70 mg, d. h. 2,25 bis 9,009 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 200 g. Der auch spontan sonst eingetretene Tod ist nicht ohne weiteres sicher zu erklären. Die geringen Veränderungen der Aorta genügen hierfür nicht. Es muß daran gedacht



Tier XII.

werden, ob vielleicht das borkige Ekzem als Todesursache herangezogen werden kann. In größeren Kaninchenbeständen verliert man nicht so selten Exemplare an derartigen Ekzemen. Andererseits könnte das Ekzem mit der durch dasselbe hervorgerufenen starken Kachexie als prädisponierendes Moment für die reaktive Giftwirkung des Hydrastins aufgefaßt werden.

#### Tier XIII.

Weißes Kaninchen, männlich, 1950 g.

8. 1. 06. 12.30 h. 0,0025 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

9. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
12.30 h. 0,005 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
10. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
11.30 h. 0,0075 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
12. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
5.30 h. p. m. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
13. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
12.30 h. 0,01 g Hydrastin in beide Ohrvenen, keine Reaktion.
19. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
12.30 h. 0,02 g Hydrastin in die rechte Ohrvene (die letzten Tropfen subkutan) keine Reaktion.
20. 1. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
4.0 h. p. m. 0,02 g Hydrastin, in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
2. 2. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
6.15 h. p. m. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene.  
6.20 h. Fällt zappelnd um, ohne zu schreien, zeigt Lähmungen der vordern und hintern Extremitäten.  
6.25 h. Richtet sich spontan auf, doch sind die Lähmungen noch wahrnehmbar.  
7.0 h. Sitzt still im Käfig, macht noch kranken Eindruck.
3. 2. 06. Tier krank, hat nicht gefressen, wird nicht injiziert. 40 ccm alkalischen Harns wurden zusammen mit 50 ccm Harn von Tier XI in 3 Portionen auf Hydrastin untersucht.  
1. Portion, sauer mit Marki: negativ,  
2. Portion, alkalisch mit Marki: negativ,  
3. Portion, alkalisch mit Kaliumpermanganat.: negativ.
14. 2. 06. 12.0 h. 0,06 g Hydrastin in die linke Ohrvene, fällt zappelnd und schreiend um und ist nach wenigen dyspnoischen Atemzügen tot.

Sektion: Gewicht 1780 g.

Herz und Aorta sowie alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Hydrastinnachweis:

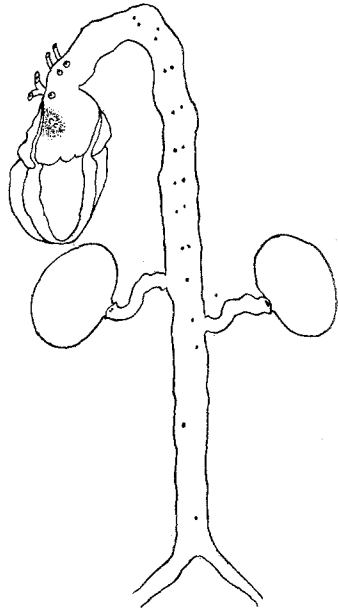
1. im Harn aus der Blase Fluoreszenz: positiv,
2. im alkohol. Extrakt von 15 ccm Blut: positiv,
3. im alkohol. Extrakt der Organe: positiv.

Ergebnis: Tier XIII erhielt in 9 Injektionen innerhalb 37 Tagen 175 mg Hydrastin intravenös in Dosen von 2,5 bis 60 mg, d. h. 1,28 bis 30,77 mg pro kg Gewicht. Bei der großen Toleranz, mit der das Tier 40 mg Hydrastin vertrug, und bei dem Fehlen pathologisch-anatomischer Veränderungen muß akute Vergiftung (durch die sehr große Dose von 60 mg) als Todesursache angenommen werden, um so mehr, als sowohl im Blut wie in den Organen und im Harn Hydrastin mühelos nachgewiesen werden konnte.

## Tier XIV.

Graues Kaninchen, weiblich, 1500 g.

9. 2. 06. 12.0 h. 0,1 g Hydrastin subkutan, keine Reaktion.  
 12.10 h. 0,1 g Hydrastin subkutan.  
 12.50 h. Tier macht leichtkranken Eindruck; entleert 40 cem Harn.  
 Hydrastinnachweis (Marki) negativ.  
 6.0 h. Tier macht wieder gesunden Eindruck, frißt.  
 11. 2. 06. Tier völlig gesund, hat gut gefressen. Im Harn 750 cem  
 Hydrastinnachweis mit Kaliumpermanganat: positiv.  
 20. 2. 06. 4.0 5 h. p. m. 0,025 g Hydrastin in die linke Ohrvene, Tier fällt  
 sofort zappelnd und  
 schreiend um, starke  
 Dyspnoe, Lähmung  
 der vorderen und hinteren Extremitäten.  
 4.15 h. Noch etwas Dyspnoe,  
 vordere Extremitäten  
 nicht mehr, hintere  
 noch etwas gelähmt.  
 4.30 h. Hat sich ziemlich erholt, keine Lähmungen,  
 keine Dyspnoe mehr, hüpfte auf Berührung,  
 macht indes noch kranken Eindruck.  
 4.40 h. 0,025 g Hydrastin  
 in die linke Ohrvene,  
 macht keinen merklichen Eindruck auf das Tier.  
 5.15 h. Tier zeigt ziemliches  
 Wohlbefinden. 0,025 g  
 Hydrastin in die linke Ohrvene, bekommt unter der Injektion  
 sehr starke tonisch-klonische, zum Teil tetanische Krämpfe,  
 und da der Exitus sicher bevorsteht, werden die Karotiden  
 eröffnet, das Herz freigelegt, abgeschnitten und das Blut aufgefangen.



Tier XIV.

Sektion: Aorta zeigt die Eigentümlichkeit, daß sie sich mit ihrer Querseite nach außen umrollt. Außerdem finden sich zwei kleine, submiliare, bläschenförmige Dellen in der Aorta ascendens. Alle andern Organe ohne Veränderungen. Im Harn aus der Blase 15 cem Hydrastinnachweis negativ. Die Organe werden zusammen mit denen von Tier XI gemeinsam zwecks Hydrastinnachweis verarbeitet (vgl. Tier XI).

Ergebnis: Tier XIV erhielt in 5 Injektionen innerhalb 11 Tagen 275 mg Hydrastin. Hiervon wurden 200 mg subkutan ohne heftigere Erscheinungen verabreicht. Den Rest von 75 mg erhielt das Tier intravenös, und zwar in 3 Injektionen innerhalb 70 Minuten. Gerade diese kurze Frist, in der die 75 mg verabreicht wurden, scheint hier die Todesursache abgegeben zu haben, denn die ersten zwei Injektionen wurden noch gut vertragen; während die dritte den Tod auslöste. Die geringen Veränderungen in der Aorta können für die Todesursache nicht herangezogen werden. Für die akute Vergiftung spricht auch der Nachweis des Alkaloids in fast allen Organen.

#### Tier XV.

Graues Kaninchen, weiblich, 2670 g.

17. 8. 06. 6.25 h. Erhält 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Kau- und Schmeckbewegungen, sonst keine Reaktion.
18. 8. 06. 10.20 h. Erhält 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene; keine Reaktion.
20. 8. 06. 10.30 h. 0,0075 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
21. 8. 06. 10.0 h. 0,0075 g     "     "     "     "     "     "
22. 8. 06. 10.0 h. 0,01 g     "     "     "     "     "     "
23. 8. 06. 10.10 h. 0,01 g     "     "     "     "     "     "
24. 8. 06. 10.12 h. 0,01 g     "     "     "     "     "     "
29. 8. 06. 3.47 h. 0,01 g     "     "     "     "     "     "
30. 8. 06. 10.15 h. 0,01 g     "     "     "     "     "     "
31. 8. 06. 10.30 h. 0,01 g     "     "     "     "     "     "
1. 9. 06. 12.10 h. 0,01 g     "     "     "     "     "     "
3. 9. 06. 10.25 h. 0,01 g     "     "     rechte     "     "     "
4. 9. 06. 10.37 h. 0,015 g     "     "     "     "     "     "
5. 9. 06. 10.47 h. 0,015 g     "     "     linke     "     "     "
6. 9. 06. 11.24 h. 0,02 g     "     "     rechte     "     "     "
7. 9. 06. 11.17 h. Erhält 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Sofort tonisch-klonische Krämpfe, Streckzuckungen, tiefe Dyspnoe, Tanzen in charakteristischer Stellung.  
11.19 h. Reizstadium vorüber, Tier matt.  
11.20 h. Hüpfte umher, frisst.
10. 9. 06. 4.33 h. 0,025 g in die rechte Ohrvene. Während der Injektion starkes Zappeln, sofort intensiv tetanische Krämpfe mit völliger Körpersteifigkeit, tiefe Dyspnoe.  
4.35 h. Tier hebt spontan den Kopf.  
4.36 h. Hebt den Vorderkörper, Hinterkörper noch völlig steif.  
4.39 h. Setzt sich spontan aufrecht, noch starke Dyspnoe.

5.20 h. Gesund, hüpf umher, frißt.

11. 9. 06. 4.50 h. 0,025 g (neutralisiert mit HCl und NaCO<sub>2</sub>) in die rechte Ohrvene, sofort stärkster Tetanus, Dyspnoe.

4.52 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2550 g.

Lungen: Bronchopneumonie und Stauung.

Herz: beide Ventrikel stark hypertrophisch und dilatiert.

Aorta sowie Anonyma, Karotiden, Renales usw. ohne Veränderungen.

Leber: Stauung.

Nieren: parenchymatöse Trübung.

Magen und Darm: ohne Veränderungen.

Milz: vergrößert und derb.

Ergebnis: Tier XV erhielt in 18 Injektionen innerhalb 26 Tagen 225 mg Hydrastin in Dosen von 5—25 mg, d.h. 1,87 bis 9,36 mg pro kg Gewicht. Da die geringen Veränderungen in den Organen, wie Bronchopneumonie, Stauung in der Leber und leichte parenchymatöse Nephritis, bei Fehlen jeder Aortenveränderung, zur Erklärung der Todesursache nicht genügen, so muß auch in diesem Falle Tod infolge akuter Vergiftung angenommen werden, und zwar besonders deshalb, weil die zur letzten Injektion verwandte Lösung infolge etwas unvorsichtiger Neutralisation einen ziemlich starken Gehalt NaCl<sub>2</sub> zu besitzen schien.

#### Tier XVI.

Graues Kaninchen, männlich, 2140 g.

17. 8. 06. 6.30 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.  
 18. 8. 06. 10.23 h. 0,005 g     "     "     "     "     "     "  
 20. 8. 06. 10.33 h. 0,0075 g     "     "     "     "     "     "  
 21. 8. 06. 10.13 h. 0,0075 g     "     "     "     "     "     "  
 22. 8. 06. 10.02 h. 0,01 g     "     "     "     "     "     "     An die Erde gesetzt, beginnt das Tier zu zittern. Dann leichte tonisch-klonische Krämpfe der vorderen Extremitäten, leichter Opisthotonus, besonders der Nackenmuskulatur, etwas beschleunigte Atmung. Charakteristisch ist die Stellung. Tier hat Vorder- und Hinterbeine steif aufgerichtet, so daß es wie auf Zehenspitzen steht, die Nase nach oben gerichtet, und in dieser Stellung tanzt es mit gestreckten Beinen.

10.05 h. Tier wieder gesund.

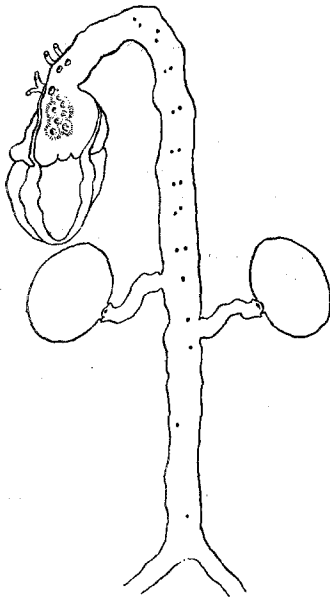
23. 8. 06. 10.12 h. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.  
 24. 8. 06. 10.14 h. 0,01 g     "     "     "     "     "     "  
 29. 8. 06. 3.49 h. 0,01 g     "     "     rechte     "     "     "  
 30. 8. 06. 10.17 h. 0,01 g     "     "     "     "     "     "  
 31. 8. 06. 10.32 h. 0,01 g     "     "     "     "     "     "

1. 9. 06. 12.12 h. 0,01 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
3. 9. 06. 10.27 h. 0,01 g       "       "       "       "       "       "
4. 9. 06. 10.39 h. 0,015 g       "       "       linke       "       Sofort tonisch-  
klonische Krämpfe der Gesamtmuskulatur, besonders des  
Nackens, charakteristische Stellung.
- 10.41 h. Tier wieder gesund.
5. 9. 06. 10.49 h. 0,015 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
6. 9. 06. 11. 4 h. 0,02 g       "       "       rechte       "       Sofort tonisch-  
klonische Krämpfe, tiefe Dyspnoe.
11. 07 h. Reizstadium vorüber, Tier liegt matt da, nicht gelähmt,  
noch etwas Dyspnoe.
- 11.12 h. Versucht zu hüpfen, bleibt aber gleich wieder sitzen, fängt  
an, laut mit den Zähnen zu knirschen.
- 11.20 h. Hüpfet umher, frißt.
7. 9. 06. 11.21 h. Erhält 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort tonisch-  
klonische Krämpfe, tiefe Dyspnoe, charakteristische Stellung.
- 11.23 h. Krämpfe vorbei, Tier liegt mit fliegenden Flanken und ge-  
lähmten vorderen und hinteren Extremitäten unbeweglich da.
- 11.28 h. Zieht spontan die Extremitäten an den Körper und sitzt.
- 11.30 h. Hüpfet umher, macht noch kranken Eindruck.
10. 9. 06. 4. 6 h. Erhält 0,025 g Hydrastin in beide Ohrvenen, zappelt  
stark während der Injektion. An die Erde gesetzt, alle  
Extremitäten steif. Kann aber doch sitzen; tiefe Dyspnoe.
- 4.48 h. Vordere Extremitäten gelähmt.
- 4.50 h. Beginnt sich zu bewegen.
14. 9. 06. 11.30 h. Erhält 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
15. 9. 06. 5.49 h. Erhält 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Sofort  
charakteristische Stellung, tonisch-klonische Kramp fzuckun-  
gen, macht wenige Sprünge, dann leichte Lähmung der  
vorderen und hinteren Extremitäten, tiefe Dyspnoe.
- 5.55 h. Hüpfet umher, sitzt dann aber ganz still, macht noch  
kranken Eindruck.
17. 9. 06. 11.10 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort tonisch-klonische  
Krämpfe, wenige Sprünge in charakteristischer Stellung  
mit steifen Extremitäten, beschleunigte Atmung.
- 11.11 h. Sitzt wenige Sekunden matt mit fliegenden Flanken; stark  
beschleunigte Atmung, hüpfet dann umher.
18. 9. 06. 11.10 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
19. 9. 06. 11.56 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Sofort kurzdauernder  
Tetanus, fällt in charakteristischer Stellung auf die Seite,  
Opisthotonus, lautes Stöhnen, tiefe Dyspnoe, dann tonisch-  
klonische Krämpfe, Atembeschleunigung.
- 11.59 h. Versucht sich aufzurichten, fällt aber wieder um, weil vordere  
und hintere Extremitäten leicht gelähmt.
- 12.0 h. Kann sitzen, ist aber noch sehr matt.

- 12.11 h. Hüpfte gesund umher.
20. 9. 06. 11.10 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
21. 9. 06. 10.40 h. 0,05 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Etwas Schwanken und Zittern, Atembeschleunigung. Aber Tier hüpfte doch gleich fort, wobei die vorderen Extremitäten leicht gelähmt sind.
22. 9. 06. 10.29 h. 0,05 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
24. 9. 06. 6.27 h. 0,05 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Bekommt nur auf einen Moment Spuren von Zuckungen, hüpfte dann fort mit ganz leichter Lähmung der vorderen Extremitäten und etwas Atembeschleunigung.
- 6.30 h. Hüpfte umher, frisst, gesund.
27. 9. 06. 10.51 h. 0,05 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Zeigt einige ganz leichte Schwankungen und etwas Atembeschleunigung, sitzt dann still, etwas krank, da.
- 10.53 h. Hüpfte gesund umher.
28. 9. 06. 12.10 h. 0,06 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Sofort Tetanus, fällt auf die Seite, lautes Knirschen, etwas Speichelfluß, tiefe Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe und Opisthotonus.
- 12.14 h. Richtet sich auf, kann nur angelehnt sitzen, noch leichte Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten, Atembeschleunigung.
- 12.25 h. Hüpfte gesund umher.
29. 9. 06. 4.54 h. 0,06 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sitzt einen Moment still da, dann charakteristische Stellung, Sprünge, Tetanus, fällt auf die Seite, Opisthotonus, tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
- 4.56 h. Setzt sich aufrecht hin, matt, Lähmung der vorderen Extremitäten.
- 5.10 h. Hüpfte gesund umher.
3. 10. 06. 4.44 h. 0,07 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Sofort ein Sprung in charakteristischer Stellung, Tetanus, fällt auf die Seite, Opisthotonus, Dyspnoe mit lautem Schnarchen und Zähneknirschen, dann tonisch-klonische Zuckungen.
- 4.45 h. Setzt sich aufrecht, vordere und hintere Extremitäten gelähmt, Atembeschleunigung.
- 4.50 h. Vordere Extremitäten noch gelähmt, hintere frei.
- 4.55 h. Hüpfte etwas, bleibt dann matt sitzen.
- 5.28 h. Gesund, frisst.
5. 10. 06. 4.23 h. 0,08 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Sofort charakteristische Stellung, Tetanus, fällt zur Seite, Opisthotonus, Dyspnoe, tonisch-klonische Krämpfe in mehreren Attacken, Zähneknirschen, Atembeschleunigung.



- 4.29 h. Hebt den Kopf, kann nur liegen, vordere und hintere Extremitäten gelähmt, Atembeschleunigung.
- 4.48 h. Hüpfte gesund umher.
8. 10. 06. Tier gesund, im rechten Ohr beginnende Nekrose.
- 10.53 h. 0,09 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Sofort charakteristische Stellung, kein Sprung mehr, fällt zur Seite, ganz kurz Tetanus, aus Maul und Nase kommt etwas Blut (zufällig?), dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe mit starker Atemverlangsamung, lautes Zähneknirschen und Schreien. Nach tieferem Atemzug wird die Atmung wieder freier.



Tier XVI.

- 11.0 h. Richtet den Vorderkörper auf, Hinterkörper liegt noch gelähmt auf der Seite.
- 11.03. h Zieht die Hinterbeine an, diese noch ab und zu gelähmt.
- 11.05 h. Hüpfte gesund umher.
9. 10. 06. 12.05 h. 0,1 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Zuckt bei der Injektion, erhält diese dann schnell, keine Reaktion!
15. 10. 06. 4.30 h. 0,1 g Hydrastin in die rechte Ohrvene. Sitzt 10 Sekunden still, dann charakteristische Stellung, Tetanus, fällt zur Seite, Schreien, Zähneknirschen, tiefe Dyspnoe, tonisch-klonische Krämpfe und unter allmählicher Verminderung der Atmung.

4.35 h. Exitus.

Sektion (lebenswarm): Gewicht 2250 g.

Herz: Linker Ventrikel in schlaffer Systole, rechter Ventrikel in schlaffer Diastole. Auf der Wand des linken Ventrikels ein großer grauer Fleck (Schwiele).

Aorta: In der Aorta ascendens 7 größere erhabene Beete bis an die Abgangsstelle der Aorta anonyma reichend. Anonyma, Karotiden, Renales, Iliacae, Pulmonalis ohne Veränderungen.

Thymus: von zahlreichen kleinen Blutungen durchsetzt.

Leber: vereinzelte Parasiten.

Magen, Darm, Milz, Nieren, Nebennieren, Lungen: ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XVI erhielt in 34 Injektionen innerhalb 60 Tagen 1180 mg Hydrastin in Dosen von 5 bis 100 mg, d. h. 2,34 bis 46,72 mg pro kg Gewicht. In diesen zwei Monaten der Behandlung kam es zu einer Gewichtszunahme von 110 g, die in weiterem Wachstum des Tieres ihre Erklärung findet. Die geringen Veränderungen der Organe, auch der Aorta, dürften zur Erklärung der Todesursache allein nicht ausreichen, so daß auch hier die Vergiftung als Todesursache, wenn nicht ausschließlich, so doch sicher zum Teil mit heranzuziehen ist.

#### Tier XVII.

Gelbes Kaninchen, weiblich, 2300 g.

17. 8. 06. 6.35 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion, Kau- und Schmeckbewegungen.
18. 8. 06. 10.26 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion, Kau- und Schmeckbewegungen.
20. 8. 06. 10.36 h. 0,0075 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion, Kau- und Schmeckbewegungen.
21. 8. 06. 10.16 h. 0,0075 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion, Kau- und Schmeckbewegungen.
22. 8. 06. 10.05 h. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Zittern, leichte tonisch-klonische Krämpfe der vorderen Extremitäten, leichter Opisthotonus, besonders der Nackenmuskulatur, beschleunigte Atmung, charakteristische Stellung.
- 10.07 h. Tier wieder gesund.
23. 8. 06. 10.14 h. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
24. 8. 06. 10.16 h. 0,01 g       "       "       "       "       "       "
29. 8. 06. 3.41 h. 0,01 g       "       "       rechte       "       "       "
30. 8. 06. 10.19 h. 0,01 g       "       "       "       "       "       "
31. 8. 06. 10.34 h. 0,01 g       "       "       "       "       "       "
1. 9. 06. 12.15 h. 0,01 g       "       "       "       "       "       "
3. 9. 06. 10.29 h. 0,01 g       "       "       "       "       "       "
4. 9. 06. 10.43 h. 0,015 g       "       "       "       "       "       "
5. 9. 06. 10.51 h. 0,015 g       "       "       linke       "       "       "
6. 9. 06. 11.52 h. 0,02 g       "       "       rechte       "       Sofort tonisch-klonische Krämpfe.
- 11.54 h. Tiefe Dyspnoe, charakteristische Stellung, setzt sich spontan aufrecht.
- 11.55 h. Hüpfte umher, noch krank, ein wenig schwankend beim Sitzen und leichte Atembeschleunigung.
7. 9. 06. 11.31 h. 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort tonisch-klonische Krämpfe, charakteristische Stellung, tiefe Dyspnoe.

- 11.33 h. Krämpfe vorüber, Tier sitzt matt da.  
 11.36 h. Hüpfet umher, frisst.
10. 9. 06. 4.50 h. 0,025 g Hydrastin in die rechte Ohrvene; etwas Zappeln bei der Injektion, sofort starker Tetanus, tiefe Dyspnoe.  
 4.51 h. Hebt den Kopf, rechtes Hinterbein steif.  
 4.58 h. Setzt sich spontan auf, noch tiefe Dyspnoe.
14. 9. 06. 11.32 h. 0,025 g Hydrastin in die linke Ohrvene; Tier etwas matt, beschleunigte Atmung, sonst keine Reaktion.
15. 9. 06. 5.54 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene; sofort Schwanken und Zittern, das aber  
 5.55 h überstanden ist.  
 5.56 h. Tier hüpfet gesund umher.
17. 9. 06. 11.14 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene; nach wenigen Sekunden ruhigen Sitzens plötzliches Schwanken, wenig Zittern, starke Atembeschleunigung, leichte Lähmung mehr der vorderen als der hinteren Extremitäten.  
 11.15 h. Tier hüpfet, legt sich dann, noch krank.
18. 9. 06. 11.20 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
19. 9. 06. 12.05 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, leichtes Schwanken und Angst, etwas Atembeschleunigung, sonst keine Reaktion.  
 12.05 h. Hüpfet fort, legt sich, noch krank.  
 12.11 h. Hüpfet gesund umher.
20. 9. 06. 11.15 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
21. 9. 06. 10.44 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, fällt sofort zur Seite, tonisch-klonische Krämpfe, Opisthotonus, Dyspnoe.  
 10.45 h. Richtet sich auf, Lähmung der vorderen Extremitäten.  
 10.46 h. Hüpfet umher, Lähmung verschwunden.
22. 9. 06. 10.36 h. 0,05 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort Tetanus, fällt zur Seite, springt dann mit dem Kopf gegen die Wand, fällt zur Seite, tonisch-klonische Krämpfe, starke Dyspnoe.  
 10.37 h. Versucht, sich aufzurichten, Hinterkörper noch gelähmt.  
 10.39 h. Hüpfet zum ersten Male, noch krank, beschleunigte Atmung.  
 10.50 h. Hüpfet gesund umher.
24. 9. 06. 6.34 h. 0,05 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sitzt wenige Sekunden still, dann charakteristische Stellung, angstvolle Sprünge, fällt zur Seite, tonisch-klonische Krampfzuckungen, Dyspnoe.  
 6.35 h. Richtet sich auf, sitzt schief nach der rechten Seite, diese gelähmt.  
 6.37 h. Beginnt etwas zu hüpfen, noch Atembeschleunigung, keine Lähmung mehr.
27. 9. 06. 10.56 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort Zappeln, fällt zur Seite, tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.  
 10.57 h. Tier richtet sich mit dem Vorderkörper auf, Hinterkörper noch gelähmt, Kopf im Nacken, Dyspnoe.

- 10.58 h. Richtet sich ganz auf, hüpfet etwas, noch Atembeschleunigung, sitzt matt.
- 11.04 h. Hüpfet umher, gesund.
- 11.25 h. 0,01 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, ohne weitere Reaktion.
28. 9. 06. 12.19 h. 0,06 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort angstvolle Sprünge und starke tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
- 12.20 h. Setzt sich, kann aber den Hinterkörper noch nicht recht in Balance halten, noch gelähmt, auch die vorderen Extremitäten noch leicht gelähmt.
- 12.25 h. Hüpfet umher, gesund.
29. 9. 06. 5.02 h. 0,06 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sitzt erst einen Moment still, dann tonisch-klonische Zuckungen, dann ruhig, Dyspnoe, Lähmung der vorderen Extremitäten.
- 5.04 h. Hüpfet umher, noch Atembeschleunigung.
- 5.10 h. Hüpfet umher, gesund.
3. 10. 06. 4.54 h. 0,07 g Hydrastin in die linke Ohrvene, macht sofort einen Satz in charakteristischer Stellung, fällt auf die Seite, Tetanus, laute Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe.
- 4.57 h. Richtet sich auf, vordere Extremitäten gelähmt, hintere nicht, Atembeschleunigung.
- 5.08 h. Hüpfet etwas weiter, legt sich.
- 5.25 h. Hüpfet umher, gesund.
5. 10. 06. 4.32 h. 0,08 g Hydrastin in die linke Ohrvene, macht sofort einen Sprung in charakteristischer Stellung, überschlägt sich rückwärts, fällt zur Seite, Tetanus, Opisthotonus, Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe, Atembeschleunigung.
4. 37. h. Setzt sich aufrecht, hängt noch auf die linke Seite über, kann die Balance nicht recht halten.
- 4.39 h. Hüpfet etwas weiter, noch krank, Atembeschleunigung, aber keine Lähmung mehr.
- 4.50 h. Läuft gesund umher.
8. 10. 06. 11.05 h. 0,09 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sitzt 12 Sekunden ruhig, dann charakteristische Stellung, überschlägt sich rückwärts, fällt zur Seite, ganz kurz Tetanus und Opisthotonus, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe, ziemlich lange vergebliche Versuche, sich aufzurichten.
- 11.14 h. Richtet sich auf, Hinterkörper liegt gelähmt noch zur Seite.
- 11.15 h. Zieht die Hinterbeine an, vorn noch gelähmt, Atembeschleunigung.
- 11.25 h. Setzt sich aufrecht, vorn noch etwas gelähmt.
9. 10. 06. 12.10 h. 0,1 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sitzt 20 Sekunden ruhig, dann charakteristische Stellung, überschlägt sich rückwärts, fällt zur Seite, Tetanus, Opisthotonus, Zähneknirschen, Schreien, Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe. Unter allmählichem Geringerwerden der Atmung

12.15 h. Exitus.

Sektion: 2070 g Gewicht.

Herz und Aorta: ohne Veränderung. In der Aorta ascendens und im Arcus vielleicht Spuren gelblicher Streifung. Anonyma, Karotiden, Renales, Iliacae, Pulmonalis: ohne Veränderungen. Desgleichen alle übrigen Organe, nur die Leber zeigt einige Parasiten und bindegewebige Narben am freien Rande.

Ergebnis: Tier XVII erhielt in 33 Injektionen innerhalb 54 Tagen 1075 mg Hydrastin in Dosen von 5,0 bis 100,0 mg, d. h. 2,18 bis 43,48 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 230 g. An der Aorta wurden makroskopisch keine Veränderungen wahrgenommen, ebenso wenig zeigten sich solche bei der Behandlung mit 5prozentiger Silbernitratlösung (?), dieselben konnten vielmehr erst mikroskopisch festgestellt werden. Hieraus ergibt sich bereits, daß dieselben für die Beurteilung der Todesursache nicht in Betracht kommen, und da auch die übrigen Organe ohne Veränderungen gefunden wurden, muß als Todesursache chronische Vergiftung angesehen werden.

#### Tier XVIII.

Weißes Kaninchen, weiblich, 2370 g.

17. 8. 06. 6.40 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion, Kau- und Schmeckbewegungen.
18. 8. 06. 10.29 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
20. 8. 06. 10.39 h. 0,0075 g     "     "     "     "     "     "
21. 8. 06. 10.19 h. 0,0075 g     "     "     "     "     "     "
22. 8. 06. 10.08 h. 0,01 g     "     "     "     "     Zittern, leicht tonisch-klonische Krämpfe der vorderen Extremitäten, Opisthotonus des Nackens, Beschleunigung der Atmung, charakteristische Stellung, in dieser aufgerichteten Stellung hüpfte das Tier mit gestreckten Beinen zweimal im Kreise herum.
- 10.10 h. Tier wieder gesund.
23. 8. 06. 10.16 h. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
24. 8. 06. 10.18 h. 0,01 g     "     "     "     "     "     "
29. 8. 06. 3.45 h. 0,01 g     "     "     rechte     "     Zittern, leichte tonisch-klonische Krämpfe des gesamten Körpers und Extremitätenmuskeln, besonders der Nackenmuskeln, charakteristische Stellung.
- 3.47 h. Tier hüpfte umher, gesund.
30. 8. 06. 10.21 h. 0,01 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, Tier zeigt einen Moment die charakteristische Stellung und leichtes Zittern der gesamten Muskulatur.

- 10.22 h. Wieder normal, frißt.
31. 8. 06. 10.36 h. 0,01 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
1. 9. 06. 12.18 h. 0,01 g       "       "       "       "       "       "
3. 9. 06. 10.31 h. 0,01 g       "       "       "       "       "       "
4. 9. 06. 10.45 h. 0,015 g       "       " linke       "       Tier bekommt  
sofort leichtes Zittern des ganzen Körpers, das indes nicht  
intensiv wird.
- 10.47 h. Wieder normal.
5. 9. 06. 10.53 h. 0,015 g Hydrastin in die linke Ohrvene, Tier bekommt sofort  
intensives Zittern und krampfartige Zuckungen des ganzen  
Körpers, charakteristische Stellung, in dieser Rückwärts-  
rutschen.
- 10.55 h. Reizstadium vorüber, Tier sitzt etwas matt da.
- 10.56 h. Hüpf umher, normal.
6. 9. 06. 11.20 h. 0,02 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort intensive,  
tonisch-klonische Krämpfe, Tier fällt schreiend zur Seite.
- 11.22 h. Setzt sich spontan auf, Krämpfe vorbei, noch tiefe Dyspnoe.
- 11.25 h. Hüpf spontan umher, noch etwas krank.
7. 9. 06. 11.37 h. 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort intensive  
tonisch-klonische Krämpfe, charakteristische Stellung, tiefe  
Dyspnoe, macht plötzlich angstvolle Sätze durch das ganze  
Zimmer.
- 11.38 h. Fällt erschöpft zur Seite, schreiend, tiefe Dyspnoe, leichte  
Streckzuckungen.
- 11.40 h. Richtet sich spontan auf, noch Lähmung der vorderen Ex-  
tremitäten und beschleunigte Atmung, Tier sitzt unbeweglich.
- 11.46 h. Hüpf umher, noch etwas krank.
10. 9. 06. 5.02 h. 0,025 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort auf die  
Erde gesetzt, starke tonisch-klonische Krämpfe, dann lang  
anhaltender Tetanus.
- 5.03 h. Dann wieder weniger starke tonisch-klonische Zuckungen.
- 5.05 h. hebt den Kopf und versucht vergeblich, sich aufzurichten,  
vordere Extremitäten ziemlich frei, hintere, besonders die  
rechte, gelähmt.
- 5.07 h. Setzt sich spontan auf.
- 5.10 h. Hüpf weiter, sitzt dann ganz still, noch krank.
14. 9. 06. 11.34 h. 0,03 g Hydrastin in die linke Ohrvene. Tier sitzt sofort  
matt da, sehr beschleunigte Atmung.
15. 9. 06. 5.58 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, hüpf ruhig fort.
- 5.59 h. Bekommt starke Dyspnoe, Schwanken und Zittern.
- 6.0 h. Starke Beschleunigung der Atmung, Schwanken und Zittern.
17. 9. 06. 11.14 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort intensive  
Sprünge in charakteristischer Stellung mit steifen Extre-  
mitäten, fällt dann zur Seite, starker Tetanus, der sich dann  
in tonisch-klonische Krämpfe auflöst.

- 11.17 h. Kann sich aktiv noch nicht aufrichten, wohl aber passiv in Bauchlage gebracht, diese innehalten.
- 11.28 h. Hüpfet umher, aber noch krank.
18. 9. 06. 11.24 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene.
- 11.25 h. Kolossale unkoordinierte Sprünge, rennt mit dem Kopf gegen die Wände, dann fällt es auf die Seite, tetanische Kramp fzuckungen, lautes Schreien, Tetanus löst sich auf in tonisch-klonische Krämpfe, starke Dyspnoe.
- 11.29 h. Tier kann sich soeben aufrecht setzen, vordere Extremitäten gelähmt, starke Atembeschleunigung.
- 11.40 h. Hüpfet umher, normal.
19. 9. 06. 12.11 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort Zittern und Schwanken, Atembeschleunigung, sitzt matt.
- 12.17 h. Hüpfet etwas, sitzt meist noch matt.
20. 9. 06. 11.30 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, leichtes Schwanken und Zittern, Atembeschleunigung, Tier sitzt matt da.
- 11.32 h. Hüpfet davon, gesund.
21. 9. 06. 10.51 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, fällt sofort zur Seite, für mehrere Sekunden völlig steifer Tetanus, mehrmals Schreien, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
- 10.57 h. Richtet sich auf, fällt erst mehrmals auf die linke Seite, ehe es das Gleichgewicht halten kann, linke Seite gelähmt, starke Atembeschleunigung.
- 11.14 h. Sitzt noch matt da, macht kranken Eindruck.
22. 9. 06. 10.44 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort schwerster Tetanus, fällt zur Seite, tiefe Dyspnoe, dann tonisch-klonische Kramp fzuckungen, Tier dicht vor dem Exitus.
- 10.49 h. Vergebliche Versuche, sich aufzurichten, Atembeschleunigung.
- 10.51 h. Richtet sich auf.
- 11.06 h. Noch Lähmung der vorderen Extremitäten.
- 11.15 h. Hüpfet gesund umher.
24. 9. 06. 6.40 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort bei der Injektion Zappeln, an die Erde gesetzt, charakteristische Stellung, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe, Lähmung der vorderen Extremitäten, Tier bleibt aber sitzen.
- 6.45 h. Keine Lähmung mehr, hüpfet umher, noch geringe Atembeschleunigung.
- 6.53 h. 0,01 g Hydrastin in die rechte Ohrvene dazu macht gar keinen Eindruck auf das Tier.
27. 9. 06. 11. 5 h. 0,05 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort Zappeln im Sitzen, tonisch-klonische Krämpfe, dann mehrere angstvolle Sprünge in charakteristischer Stellung, fällt zur Seite, tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
- 11.06 h. Lautes Schreien, keine Krämpfe mehr, Dyspnoe.

- 11.08 h. Richtet sich auf mit dem Vorderkörper, Hinterkörper noch lahm, noch Dyspnoe.
- 11.10 h. Sitzt, Atembeschleunigung.
- 12.27 h. 0,06 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort fällt das Tier auf die Seite, tonisch-klonische Krämpfe, Zähneknirschen, lautes Klagen, Opisthotonus, etwas Speichelfluß, Dyspnoe.
- 12.34 h. Legt sich auf den Bauch, hintere Extremitäten noch gelähmt, ausgestreckt, Atembeschleunigung.
- 12.49 h. Hüpfte umher, gesund.
29. 9. 06. 5.14 h. 0,06 g Hydrastin in die linke Ohrvene, 10 Sekunden sitzt das Tier ruhig, dann Zuckungen, Sprünge, fällt zur Seite, Schreien, Zähneknirschen, Tetanus, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
- 5.18 h. Richtet sich auf, sitzt aber noch schief, nicht völlig in Balance, Lähmung der vorderen Extremitäten, Atembeschleunigung.
- 5.25 h. Hüpfte gesund umher.
3. 10. 06. 5. 7 h. 0,07 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, etwa 10 Sekunden sitzt das Tier ruhig, dann ein Satz in charakteristischer Stellung, fällt zur Seite, Tetanus, Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe und Atembeschleunigung.
- 5.15 h. Richtet sich spontan auf, kann noch nicht recht die Balance halten, hintere Extremitäten etwas, vordere mehr gelähmt, sitzt ganz still.
- 5.20 h. Hinten keine Lähmung mehr.
- 5.35 h. Hüpfte gesund umher.
5. 10. 06. 4.55 h. 0,08 g Hydrastin in die linke Ohrvene, etwa 10 Sekunden sitzt das Tier ruhig, dann charakteristische Stellung, einen Sprung zur Seite, Tetanus (nur für wenige Sekunden), dann tonisch-klonische Krämpfe mit Zähneknirschen, Schreien, stertoröse Atmung.
- 5.0 h. Setzt sich auf, Lähmung vorn und hinten, Atembeschleunigung.
- 5.20 h. Hüpfte gesund umher.
8. 10. 06. 11.15 h. 0,09 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, 10 Sekunden sitzt das Tier ruhig, dann charakteristische Stellung, starke Atembeschleunigung, fällt zur Seite, kurz Tetanus und Opisthotonus, dann tonisch-klonische Krämpfe, tiefe Dyspnoe, darauf sehr starke Atemverlangsamung! (dicht vor dem Exitus).
- 11.35 h. Richtet sich nach vielen vergeblichen Bemühungen auf, vorn noch ganz gelähmt.
9. 10. 06. 12.19 h. 0,1 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sitzt 15 Sekunden still, dann charakteristische Stellung, hoher Satz, fällt zur



Seite, Tetanus, Opisthotonus, tiefe Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe.

12.34 h. Setzt sich auf, sitzt aber noch schief, kann die Balance nicht halten, Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten, vorn noch gelähmt, sitzt still, macht krampfhaften Eindruck.

1.0 h. Zeigt auch vorn keine Lähmung mehr, noch Atembeschleunigung, bewegt sich, macht wenige Hüpfbewegungen, sitzt dann aber wieder still.

15. 10. 06. 4.39 h. 0,1 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, zuckt schon bei der Injektion, macht danach einige Sätze, dann charakteristische Stellung, fällt zur Seite, Tetanus, Zähneknirschen, Schreien, Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe und unter allmählichem Erlöschen der Atmung

4.45 h. Exitus. Gewicht 2360 g.

Sektion: Aorta: ohne Veränderungen, ebenso Anonyma, Karotiden, Pulmonalis, Renales, Iliacae.

Alle übrigen Organe ohne Veränderungen, nur Leber zahlreiche Parasiten.

Ergebnis: Tier XVIII erhielt in 34 Injektionen innerhalb 60 Tagen 1071 mg Hydrastin in Dosen von 5,0 bis 100 mg, d. h. 2,11 bis 42,24 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 100 g. Auch in diesem Falle wurden weder makroskopisch noch mit der Silbermethode Veränderungen der Aorta gefunden. Diese stellte erst das Mikroskop fest. Bei Fehlen sonst jeglicher pathologisch-anatomischer Organveränderungen muß als Todesursache chronische Vergiftung angesehen werden.

#### Tier XIX.

Graues Kaninchen, männlich, 2000 g.

17. 8. 06. 6.45 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, ohne Reaktion, Kau- und Schmeckbewegungen.

18. 8. 06. 10.32 h. 0,005 g Hydrastin in die linke Ohrvene, ohne Reaktion.

20. 8. 06. 10.42 h. 0,0075 g „ „ „ „ „ „ „

21. 8. 06. 10.22 h. 0,0075 g „ „ „ „ „ „ „

22. 8. 06. 10.11 h. 0,01 g „ „ „ „ „ Zittern, tonisch-klonische Krämpfe, die vorderen Extremitäten gelähmt, Opisthotonus des Nackens, Beschleunigung der Atmung, charakteristische Stellung. Tier richtet sich mehrfach auf den Hinterbeinen auf.

10.14 h. Tier gesund.

23. 8. 06. 10.20 h. 0,01 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

24. 8. 06. 10.20 h. 0,01 g „ „ „ „ „ „ „

29. 8. 06. 3.50 h. 0,01 g „ „ „ rechte „ „ „

30. 8. 06. 10.23 h. 0,01 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
31. 8. 06. 10.38 h. 0,01 g       "       "       "       "       "       "       "
1. 9. 06. 12.20 h. 0,01 g       "       "       "       "       "       "       "
3. 9. 06. 10.33 h. 0,01 g       "       "       "       "       "       "       "
4. 9. 06. 10.49 h. 0,015 g       "       "       "       "       "       "       " Sofort charakteristische Stellung, intensive tonisch-klonische Krämpfe, plötzlich macht das Tier mehrere hohe Sätze, rennt mit dem Kopf gegen den Ofen, tiefe Dyspnoe.
- 10.51 h. Tier wird ruhiger, legt sich wieder, Atmung ruhiger, wieder normal.
5. 9. 06. 10.58 h. 0,015 g Hydrastin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
6. 9. 06. 11.24 h. 0,02 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, Tier zappelt bei der Injektion, an der Erde sitzt es nur matt und regungslos, beschleunigte Atmung, hüpfte aber auf Berührung umher.
7. 9. 06. 11.47 h. 0,02 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort fällt das Tier, mit schwerem Tetanus zur Seite, tiefste Dyspnoe.
- 11.48 h. Tetanus löst sich auf in tonisch-klonische Krämpfe, Streckkrämpfe, Opisthotonus besonders der Nackenmuskulatur-tiefe Dyspnoe.
- 11.58 h. Noch dasselbe.
12. 8 h. Noch dasselbe.
- 12.12 h. Passiv in sitzende Stellung gebracht, kann das Tier das Vorderteil mit Mühe darin halten, das Hinterteil fällt noch zur Seite, tiefe Dyspnoe.
10. 9. 06. 5.02 h. 0,0125 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, macht auf das Tier keinen Eindruck, hüpfte gleich wieder.
14. 9. 06. 11.36 h. 0,03 g Hydrastin in die linke Ohrvene, Tier sitzt matt da, sehr beschleunigte Atmung.
15. 9. 06. 6.05 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort starke tonisch-klonische Kramp fzuckungen, dann tetanische Streckkrämpfe in charakteristischer Stellung, alle vier Beine steif gestreckt und Opisthotonus, tiefe Dyspnoe, in dieser Stellung fällt das Tier zur Seite.
- 6.06 h. Richtet sich spontan auf, leichte Lähmung der hinteren Extremitäten, Tier sitzt matt still.
- 6.14 h. Beschleunigung der Atmung.
17. 9. 06. 11.28 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort starke tetanische Krämpfe mit starkem Opisthotonus, tiefe Dyspnoe, Zähneknirschen.
- 11.29 h. Tetanische Krämpfe lösen sich in tonisch-klonische,
- 11.30 h. Tier setzt sich spontan auf, noch Lähmung der vorderen Extremitäten.
18. 9. 06. 11.34 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort mehrere starke, angstvolle Sprünge, fällt dann zur Seite. Tetanus, tiefe Dyspnoe, dann tonisch-klonische Kramp fzuckungen.

- 11.36 h. Tier setzt sich aufrecht, Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten.
- 11.42 h. Hüpf normal umher.
19. 9. 06. 12.16 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort Zittern und Schwanken, Atembeschleunigung.
- 12.17 h. Hüpf, sitzt noch matt da.
20. 9. 06. 11.35 h. 0,04 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, leichtes Schwanken, Zittern und Atembeschleunigung, Tier sitzt matt da.
- 11.40 h. Hüpf gesund umher.
21. 9. 06. 11.03 h. 0,04 g Hydrastin in die linke Ohrvene, sofort fällt das Tier mit lautem Zähneknirschen auf die Seite, wenige Sekunden völliger Tetanus, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
- 11.04 h. Richtet sich mit dem Vorderkörper auf, Hinterkörper gelähmt, Atembeschleunigung.
- 11.09 h. Hüpf umher, Lähmung der hinteren Extremitäten vorüber.
22. 9. 06. 10.57 h. 0,05 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, fällt sofort zur Seite, völliger Tetanus und Opisthotonus, dann tonisch-klonische Krämpfe mit lautem Zähneknirschen, tiefe Dyspnoe.
- 10.58 h. Macht vergebliche Versuche, sich aufzurichten.
11. 1 h. Richtet sich auf, wobei es indes zunächst noch umfällt.
- 11.15 h. hüpf gesund umher.
24. 9. 06. 6.48 h. 0,05 g Hydrastin in die linke Ohrvene, fällt sofort in charakteristische Stellung, tonisch-klonische Zuckungen, Dyspnoe, Tier bleibt aber sitzen, Lähmung der vorderen Extremitäten.
- 6.49 h. Krämpfe vorüber, doch lassen sie sich in abortiver Form auslösen, Atembeschleunigung.
- 6.52 h. Keine Lähmung mehr, doch Atembeschleunigung.
27. 9. 06. 11.14 h. 0,05 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort charakteristische Stellung, fällt zur Seite, Tetanus, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
- 11.17 h. Setzt sich auf, Atembeschleunigung, sitzt matt.
28. 9. 06. 11.37 h. 0,06 g Hydrastin in die linke Ohrvene, fällt sofort auf die Seite, starker Tetanus und Opisthotonus, lautes Knirschen, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
- 12.40 h. Richtet sich auf, noch krank, Atembeschleunigung, keine Lähmung.
29. 9. 06. 5.28 h. 0,06 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort charakteristische Stellung, fällt zur Seite, Tetanus, Opisthotonus, Schreien, Zähneknirschen, Dyspnoe, dann tonisch-klonische Krämpfe.
- 5.32 h. Setzt sich aufrecht, matt, noch Lähmung der vorderen Extremitäten, Atembeschleunigung.
- 5.40 h. Hüpf gesund umher.
3. 10. 06. 5.21 h. 0,07 g Hydrastin in die linke Ohrvene, fällt sofort in charakteristischer Stellung ohne Sprünge zur Seite, Tetanus,

Dyspnoe mit lautem Knirschen, dann tonisch-klonische Krämpfe.

5.31 h. Setzt sich spontan auf, hintere und vordere Extremitäten gelähmt, Atembeschleunigung.

5.36 h. Keine Lähmung mehr, sitzt aber noch krank da.

5. 10. 06. 4.38 h. 0,08 g Hydrastin in die rechte Ohrvene, sofort ein hoher Sprung in charakteristischer Stellung, fällt dann zur Seite, für Sekunden Tetanus, dann tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe mit Zähneknirschen und lauter, stertoröser Atmung.

4.55 h. Richtet sich auf, kann aber den Hinterkörper noch nicht mitnehmen.

4.57 h. Hinten keine Lähmung mehr, vorn wenig, Atembeschleunigung.

5.10 h. Hüpfte gesund umher.

8. 10. 06. 11.40 h. 0,09 g Hydrastin in die linke Ohrvene, erst ruhig, dann charakteristische Stellung, Tetanus und Opisthotonus, fällt zur Seite, tiefe Dyspnoe mit stark erschwelter Inspiration, Schreien, dann tonisch-klonische Krämpfe.

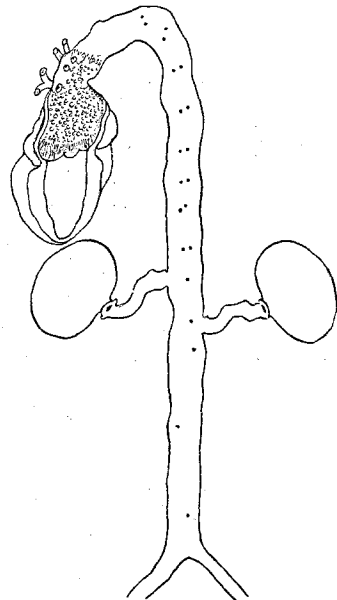
11.53 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2050 g.

Abdomen frei von Flüssigkeit.

Dünndarm in etwa einem Fünftel der ganzen Ausdehnung stark kontrahiert.

Aorta: Aorta ascendens zeigt beim Aufschneiden deutlichen Mangel an Elastizität, sie ist starr.



Tier XIX.

Der aufsteigende Teil zeigt sich bis in den Arcus übersät mit zahllosen gelblichweißen, kleinen Dellen, deren zentrale Einsenkung mit der Lupe deutlich zu erkennen ist. Diese Dellen gehen stellenweise noch auf den Muskelring der Aortenklappen über, während die Klappen selbst unverändert sind. Der Muskelring scheint hierdurch an Kontraktions- und Retraktionsfähigkeit eingebüßt zu haben.

An der Rückseite der Aortenwand, am obersten Rande der noch vom Perikard bedeckten Aorta ascendens befinden sich zahlreiche diffus verbreitete, kleinste, unterstecknadelkopfgröße schwarze Stippchen (Pigment?) und Pünktchen, die hier und da konfluieren.

Aorta in ihrem weiteren Verlaufe ohne Veränderungen, ebenso Anonyma, Karotiden, Renales, Iliacae, Pulmonalis.

Magen: im Fundusteile eine stecknadelkopfgroße frische, hellrote Hämorrhagie ohne Substanzverlust.

Leber: Parasiten, bindegewebige Narben. Alle andern Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XIX erhielt in 32 Injektionen innerhalb 53 Tagen 968 mg Hydrastin in Dosen von 5,0 bis 90 mg, d. h. 2,5 bis 45,0 mg pro kg Gewicht. Kein Gewichtsverlust, sondern Zunahme um 50 g infolge Körperwachstums. Die geringgradigen Veränderungen der Aorta wie das Fehlen weiterer Organveränderungen lassen für die Beurteilung der Todesursache nur die chronische Hydrastinvergiftung zu.

#### Tier XX.

Graues Kaninchen, weiblich, 2000 g.

12. 2. 07. 6.35 h. 0,015 g Hydrastin B<sup>1)</sup> in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
14. 2. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.
  - 6.55 h. 0,0225 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, Tier zappelt etwas bei der Injektion, an die Erde gesetzt, macht es kranken Eindruck, zeigt leichte Atembeschleunigung, hebt den Kopf unter leichtem Zittern.
  - 7.0 h. Sitzt noch etwas matt da.
  - 7.10 h. Hüpfet umher, frisst.
15. 2. 07. Tier gesund, hat gut gefressen. 100 ccm Harn in 24 Stunden: Hydrastinnachweis negativ.
  - 12.50 h. 0,0225 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, Tier zappelt schon bei der Injektion, sitzt krank an der Erde, geringes Zittern des Kopfes und etwas Atembeschleunigung.
  - 12.55 h. Tier wieder normal.
16. 2. 07. 11.30 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, wenige Sekunden danach hebt das Tier unter Zittern den Kopf, streckt die Vorderbeine, beginnt leicht zitternd tanzende Sprünge, Atembeschleunigung.
  - 11.35 h. Tier liegt wieder ruhig da, macht kranken Eindruck.
18. 2. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.
  - 1.30 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, ohne Reaktion. Tier gesund, hat gut gefressen.
21. 2. 07. 5.40 h. 0,030 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, sofort unter der Injektion Zappeln, Tier wird völlig steif, liegt auf der Seite, Atembeschleunigung, nach wenig Sekunden richtet es sich auf, hintere Extremitäten gelähmt.
  - 6.0 h. Hüpfet gesund umher.

<sup>1)</sup> Hydrastin B. = Umgeschmolzenes Hydrastin Beckurts mit dem Schmelzpunkt 141°—142°.

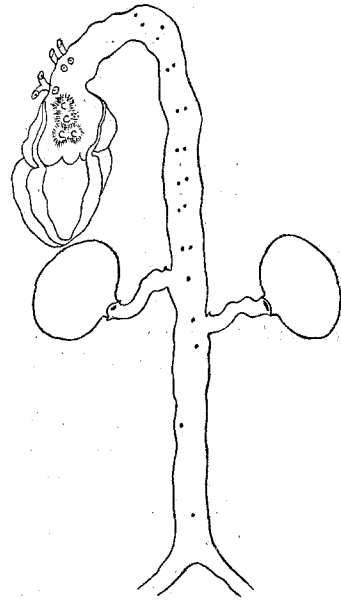
7. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.  
 5.37 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, unter der Injektion Zappeln, Tier wird steif, liegt auf einer Seite, nach 30 Sekunden richtet es den Kopf auf, Atembeschleunigung.  
 5.39 h. Tier setzt sich, vordere Extremitäten mehr, hintere weniger gelähmt.  
 5.48 h. Tier wieder normal.
9. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.  
 12.05 h. 0,030 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, nach wenigen Sekunden Tetanus, der sich in tonisch-klonische Krämpfe auflöst, Tier liegt auf der Seite, nach 30 Sekunden hebt es den Kopf, nach 50 Sekunden richtet es sich auf.  
 12.10 h. Hüpf umher.
11. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.  
 12.44 h. 0,045 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe, Atembeschleunigung.  
 12.50 h. Setzt sich aufrecht.
12. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.  
 6.0 h. 0,045 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, Kau- und Schmeckbewegungen, Zittern, Atembeschleunigung (kein Tetanus).  
 6.10 h. Hüpf umher, gesund.
13. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.  
 5.0 h. 0,045 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, Kau- und Schmeckbewegungen, Zittern, Atembeschleunigung (kein Tetanus und Krämpfe).
14. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.  
 12.30 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, sofort Tetanus, dann tonisch-klonische Krämpfe, nach wenigen Sekunden erholt, setzt sich aufrecht, erhält dann 0,015 g Hydrastin B in dieselbe Ohrvene, ohne weitere Reaktion.  
 12.35 h. Hüpf umher, gesund.
19. 3. 07. Tier gesund, gut erholt.  
 11.10 h. 0,015 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, sofort Kau- und Schmeckbewegungen, Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe, Atembeschleunigung, Zähneknirschen.  
 11.18 h. Hebt den Kopf.  
 11.29 h. Setzt sich aufrecht.  
 11.40 h. Hüpf umher, macht noch kranken Eindruck.
20. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.  
 11.18 h. 0,045 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, nach wenigen Sekunden Kau- und Schmeckbewegungen, Tetanus, Atembeschleunigung, tonisch-klonische Krämpfe.  
 11.25 h. Setzt sich aufrecht.  
 11.40 h. Hüpf umher, gesund.

21. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.  
 1.05 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, sofort Zappeln, Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe, Atembeschleunigung.  
 1.10 h. Setzt sich. Erhält 0,015 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, ohne Reaktion.  
 1.24 h. Hüpfte umher, gesund.
23. 3. 07. 11.0 h. 0,030 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, sofort Zappeln, fällt zur Seite, Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe nur für Sekunden; Tier hüpfte gleich umher, darauf in dieselbe Vene noch 0,030 g Hydrastin B, ohne weitere Reaktion.
25. 3. 07. 5.48 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, sofort Zappeln, Tier fällt steif zur Seite, Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe, Atembeschleunigung, starkes Zähneknirschen und Schreien.  
 5.53 h. Tier setzt sich aufrecht.  
 6.05 h. 0,030 g Hydrastin B in dieselbe Vene, ohne Reaktion.
31. 3. 07. Morgens tot aufgefunden.  
 Sektion: Gewicht 1050 g.  
 Aorta: ohne Veränderungen, ebenso Anonyma, Karotiden, Renales, Iliacae, Pulmonalis. Alle übrigen Organe ohne Veränderungen bis auf Leber, die von Parasiten durchsetzt ist, und Gallenblase: Hydrops.  
 Darm enthält flüssig-schaumigen Kot.
- Ergebnis: Tier XX erhielt in 17 Injektionen innerhalb 48 Tagen 645 mg Hydrastin Beckurts in Dosen von 15,0 bis 60,0 mg, d. h. 7,50 bis 30,0 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 950 g. Bei dem Fehlen schwerer anatomischer Veränderungen sowohl der Aorta, und zwar makroskopisch wie mikroskopisch, wie der übrigen Organe muß chronische Hydrastinvergiftung als Todesursache angenommen werden.

### Tier XXI.

- Graues Kaninchen, weiblich, 1750 g (borkiges Ekzem der Nase).
21. 2. 07. 6.0 h. 0,015 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, schreit und zappelt, leichtes Zittern und Streckbewegungen, nach wenigen Sekunden Tier wieder normal.
7. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.  
 5.43 h. 0,027 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, Schreien, Zappeln, nach 10 Sekunden charakteristische Stellung, Tier fällt zur Seite, für Sekunden Tetanus, der sich dann auflöst in tonisch-klonische Krämpfe (Tier dacht vor dem Exitus).  
 5.48 h. Hebt den Kopf, Sitzen noch nicht möglich.  
 5.51 h. Tier setzt sich, Hinterbeine wenig, Vorderbeine stärker gelähmt.

- 5.59 h. Bekommt bei schwankendem Sitzen noch einige Krampfschüßeln, Tier sehr schwach, auf die Seite gelegt, hält es Seitenlage inne.
- 6.03 h. Richtet sich wieder auf.
- 6.15 h. Fällt wieder zur Seite, Tier sehr matt, Atembeschleunigung (scheint zu Ende zu gehen).
- 6.19 h. Setzt sich wieder aufrecht, Lähmungen nicht mehr so stark, kann aber noch nicht hüpfen, weil zu matt.
9. 3. 07. Wurde einen Tag ausgesetzt.
- 12.20 h. 0,030 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, Zappeln während der Injektion; an die Erde gesetzt, charakteristische Stellung, dann Atembeschleunigung, fällt zur Seite, Tetanus, dann tonisch-klonische Krämpfe und Atemverlangsamung.
- 12.25 h. Tier richtet sich auf, noch sehr matt.
11. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.
- 12.50 h. 0,030 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, Zappeln und Schreien unter der Injektion, lebhaftes Kau- und Schmeckbewegungen, Tetanus, tonisch-klonische Krämpfe, Zittern, Atembeschleunigung.
- 12.55 h. Richtet sich auf, macht kräftigen Eindruck.
- 1.0 h. Hüpfte umher, gesund.
- Abends Exitus, unbeobachtet.



Tier XXI.

Sektion: Aorta zeigt im aufsteigenden Ast vier kleine sklerotische Beete.

Alle übrigen Organe ohne Veränderungen. Im Harn aus der Blase 18 cem wird Hydrastin mit Kaliumpermanganat nachgewiesen.

Ergebnis: Tier XXI erhielt in 4 Injektionen innerhalb 19 Tagen 102 mg Hydrastin Beckurts in Dosen von 15,0 bis 30,0 mg, d. h. 8,82 bis 17,64 mg pro kg Gewicht. Da die Veränderungen in der Aorta zu geringgradig sind und sonstige anatomische Organveränderungen fehlen,



muß als Todesursache chronische Hydrastinvergiftung angenommen werden. Inwieweit das nicht allzu ausgedehnte borkige Ekzem der Nase den Tod mitverschuldet hat, entzieht sich der Beurteilung.

#### Tier XXII.

Blaugraues Kaninchen, männlich, 1750 g (borkiges Ekzem der Nase).

21. 2. 07. 6. 5 h. 0,015 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, Schreien und Zittern, Kau- und Schmeckbewegungen, nach wenigen Sekunden Tier wieder normal.

7. 3. 07. Tier gesund, hat gut gefressen.

5.51 h. 0,030 g Hydrastin B in die linke Ohrvene, starke Kau- und Schmeckbewegungen, Schreien und Zappeln, Atembeschleunigung, sofort Tetanus mit Nackenstarre für wenige Sekunden, dann tonisch-klonische Krämpfe, etwas Speichelfluß, Schreien (dicht vor dem Exitus).

5.59 h. Hebt den Kopf, Aufrichten noch nicht möglich.

6.03 h. Richtet sich auf, fällt aber wieder zur Seite.

6.04 h. Richtet sich auf, Vorderbeine stärker, Hinterbeine weniger gelähmt.

6.22 h. Tier vorn noch gelähmt, hüpfte aber, im übrigen noch schwach und matt.

9. 3. 07. 12.15 h. 0,030 g Hydrastin B in die rechte Ohrvene, Zappeln unter der Injektion, an die Erde gesetzt, Kau- und Schmeckbewegungen, charakteristische Stellung, Atembeschleunigung, dann Tetanus mit Nackenstarre, tonisch-klonische Krämpfe, Schreien, Atemverlangsamung.

12.19 h. Unter stetiger Atemverlangsamung Exitus.

Sektion: Aorta: makroskopisch sowie alle übrigen Organe ohne Veränderungen. Mikroskopisch wurde allerdings in der Aorta, und zwar in allen Schichten, geringe, aber deutlich wahrnehmbare fettige Degeneration gefunden.

Ergebnis: Tier XXII erhielt in 3 Injektionen innerhalb 17 Tagen 75 mg Hydrastin Beckurts in Dosen von 15,0 bis 30,0 mg, d. h. 8,32 bis 17,64 mg pro kg Gewicht. Bei dem Fehlen bedeutenderer anatomischer Veränderungen muß Hydrastinvergiftung als Todesursache angenommen werden.

Eine übersichtliche Vergleichung der Versuchsergebnisse dieser Serie ist in der folgenden Tabelle gegeben.

#### Schlüsse.

1. Hydrastin ruft beim Kaninchen bei intravenöser Applikation arterienkretische Gefäßveränderungen hervor.

## Hydrastin.

Tier Nr.	Zahl d. In- jektio- nen	Gewicht d. Tieres i. g	Ge- wichts- verlust	Dosis i. mg	Gesamt- menge Hydrastin in mg	Dosis pro kg i. mg	Ver- suchs- dauer in Tagen	Aortenveränderungen			
								makro- sko- pisch	che- misch	mikro- sko- pisch	Fett
X	6	2890	590	2,5—5,0	25	0,87—1,74	6	—	+	+	—
XI	8	2370	—	2,5—40,0	175	1,55—16,46	43	—	—	—	—
XII	6	2200	200	5,0—40,0	105	2,25—9,01	14	+	—	+	—
XIII	9	1950	170	2,5—60,0	175	1,28—30,77	37	—	—	—	—
XIV	5	1500	—	intravenös 25,0— subkutan 100,0	275	intravenös 16,66— subkutan 66,66	11	+	—	+	—
XV	18	2670	120	5,0—25,0	225	1,87—9,36	26	—	—	—	—
XVI	34	2140	+110	5,0—100,0	1180	2,34—46,72	60	+	—	+	+
XVII	33	2300	230	5,0—100,0	1075	2,18—43,48	54	—	—	+	+
XVIII	34	2370	100	5,0—100,0	1071	2,11—42,24	60	—	—	+	+
XIX	32	2000	+50	5,0—90,0	968	2,5—45,0	53	+	—	+	+
XX	17	2000	950	15,0—60,0	645	7,5—30,0	48	—	—	—	—
XXI	4	1750	—	15,0—30,0	102	8,82—17,64	19	+	—	+	—
XXII	3	1750	—	15,0—30,0	75	8,82—17,64	17	—	—	—	+

2. Solche Veränderungen treten auf in über 69,23 % der Fälle.

3. Die von v. Bunge aufgestellte letale Dosis beträgt 30 mg pro kg Tier. Indessen scheint eine Gewöhnung aufzutreten.

4. Die klinischen Beobachtungen des Verf. decken sich mit denen der Voruntersucher. Der Tod bei der Hydrastinvergiftung erfolgt durch Erstickung.

5. Die geringen Veränderungen in andern Organen entbehren pathognomonischer Bedeutung.

6. Es gelang der Nachweis des Hydrastin in Milz, Nieren und Nebennieren, Gehirn und Rückenmark; er gelang nicht in Leber, Magen und Darm; er unterblieb in Herz und Lungen.

### Literatur.

Die Literatur zu Kap. VI. Hydrastin und Kap. VII Hydrastinin ist bis zum Jahre 1895 erschöpfend zusammengestellt bei:

1. v. Bunge, K., Zur Kenntnis der *Hydrastis canadensis* und ihrer Alkaloide in: Arbeiten d. pharm. Inst. zu Dorpat 1895.

Außer den dort zusammengestellten Literaturangaben ist noch zu berücksichtigen:

2. Kehrer, E., Arch. f. Gyn. 1907. Bd. 81 S. 160.
3. Kurdinowsky, E. M., Arch. f. Gyn. 1904. Bd. 73 S. 425.
4. Derselbe, Engelmann's Arch. f. Phys. 1904. Suppl.-Bd. S. 322.
5. Meyer, H., Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1893. Bd. 32 S. 101.

### VII. Hydrastinin.

Während die Entdeckung des Hydrastins bereits 1851 Durand gelang, gingen fast vier Jahrzehnte darüber hin, bis 1886 F. B. Power in der Wurzel der *Hydrastis canadensis* einen neuen Stoff entdeckte, der sich zunächst durch eine starke Fluoreszenz auszeichnete, und den er für ein Oxydat des Hydrastin hielt. Diese Zeitdifferenz in der Auffindung dieser beiden verwandten Stoffe war verständlich durch die Annahme Lyons, daß dieser zweite

neue Stoff — das Hydrastinin — in dem Rhizom nicht präformiert sei, sondern erst durch Oxydation des Hydrastin entstehe, eine Annahme, die heute allgemein akzeptiert ist. Will und Freund untersuchten diesen neuen Körper genauer, bestätigten die Annahme Powers, daß er ein Oxydationsprodukt des Hydrastin sei, und nannten ihn Hydrastinin. Das Hydrastinin hat die Formel  $C_{11}H_{13}NO_3$  und wird aus dem Hydrastin gewonnen durch Behandeln mit oxydierenden Substanzen, wobei es in Opiansäure und Hydrastinin zerfällt.

Das Hydrastinin ist eine Base, die in reinem Zustande vollkommen weiß und kristallinisch ist und bei 116 bis 117° schmilzt. Längere Zeit auf 100° erhitzt, erweicht sie zu einer zähen, braun gefärbten Flüssigkeit. Das Hydrastinin ist in Alkohol, Äther und Chloroform leicht löslich, schwerer in warmem Wasser.

Beim Kochen mit Kalilauge zerfällt es in zwei neue Körper, das Hydrohydrastinin und das Oxyhydrastinin, bezüglich deren ich auf die Arbeit von W. Kramm verweisen muß.

Das Hydrastinin bildet eine große Reihe von Salzen, von denen das wichtigste das Hydrastininum hydrochloricum ist. Dieses Salz ist bisher allen pharmakologischen Untersuchungen wie therapeutischen Versuchen und so auch meinen folgenden Untersuchungen zugrunde gelegt. Das salzsaure Hydrastinin hat die Formel  $C_{11}H_{11}NO_2 \cdot HCl$ , kristallisiert in schwach gelblich gefärbten Nadeln von intensiv bitterem Geschmack und schmilzt bei 205 bis 208° unter Zersetzung. Es ist in Alkohol und Wasser vollkommen löslich. Die wässrige Lösung ist gelb gefärbt, zeigt intensiv blaue Fluoreszenz, reagiert neutral und ist optisch aktiv.

Die Reaktionen des Hydrastinin sind von Vitali und v. Bunge genauer studiert worden, auf deren Arbeiten ich hierüber verweise.

Die ersten experimentellen Arbeiten über das Hydrastinin stammen von Marfori. Er wie die nachfolgenden Untersucher Falk, Archangelsky und v. Bunge kamen für den Kaltblüter (Frosch) zu im wesentlichen völlig übereinstimmenden Resultaten. Nach diesen tritt bei kleinen Dosen von 1 bis 3 mg zunächst eine Beschleunigung der Respiration und der Herztätigkeit sowie Steigerung der Tast- und Schmerzempfindung auf, auch zeigt sich bereits kurz andauernde Parese der hinteren Extremitäten. Nach 5 bis 10 Minuten treten Motilitätsstörungen auf, die Respiration wird erschwerter, es tritt Dyspnoe ein, und die Respiration erlischt schließlich ganz. Nach 20 Minuten (bei größeren Dosen früher) geht die Parese der hinteren Extremitäten in völlige Paralyse über. Hierbei bleibt nach Falk die Sensibilität erhalten, während sie nach Archangelsky herabgesetzt wird, Erhöhung der Reflexerregbarkeit besteht indessen nicht. Gleichzeitig treten Ödeme auf, und die Haut nimmt infolge Pigmentschwundes eine hellere Färbung an. Die Lähmung ist eine rein zentrale. eine lokale Wirkung besitzt das Hydrastinin nicht.

Die Herztätigkeit wird nach Archangelsky durch kleine Gaben beschleunigt, indem die peripherischen Endigungen des Vagus gelähmt, die intrakardialen motorischen Zentra aber gereizt werden. Nach Falk wirkt das Hydrastinin wahrscheinlich erregend auf die Muskulatur. Nach größeren Dosen tritt eine erhebliche Verlangsamung der Herzaktion zutage, bisweilen nach vorangegangener kurzdauernder Beschleunigung. Am Williams-schen Apparat fand Falk eine geringe lähmende Wirkung des Hydrastinin auf den Herzmuskel. Nach ihm ist also das Hydrastinin im Gegensatz zum Hydrastin kein Herzgift. Marfori glaubt, daß dem Hydrastinin eine direkte Einwirkung auf die Herztätigkeit nicht zukomme, daß deren Beeinflussung vielmehr der Ausdruck der allgemeinen Vergiftungserscheinungen sei. Das Herz zeigt die Neigung, in Systole zu verharren.

Der Blutdruck wird erhöht durch Verengung der peripherischen Gefäße, infolge Reizung des vasomotorischen Zentrums.

Bei größerer Dosis unterhalb der letalen können in  $3 \times 24$  Stunden die Erscheinungen wieder schwinden bis zur Restitution. Hierbei tritt nach Archangelsky zuerst Restitution der Sensibilität, dann der Respiration, später der Motilität ein.

Die letale Dosis beträgt nach v. Bunge etwa 0,40 g pro kg Frosch.

Beim Warmblüter sind nach größeren Dosen, unterhalb der letalen, die allgemeinen Erscheinungen ähnliche. Zunächst tritt eine leichte Hyperästhesie, allgemeiner Tremor und Beschleunigung der Respiration auf. Nach größeren Dosen folgt Dyspnoe, Beschleunigung der Herzaktion, Mydriasis und Motilitätsstörungen, wie schwankender Gang, Parese der Extremitäten mit Übergang in Paralyse. Die Sensibilität wird herabgesetzt, desgleichen nach Archangelsky und v. Bunge die Schmerzempfindung, während Falk eine lokale anästhesierende Wirkung des Hydrastinin in Abrede stellt. Die Temperatur sinkt nach Falk um  $\frac{1}{2}$  bis  $1^\circ$ . Durch große Dosen wird auch die Reizbarkeit der peripherischen motorischen Apparate (quergestreifte Muskulatur) nach Archangelsky und v. Bunge herabgesetzt.

Die Motilitätsstörungen werden von Marfori, Falk, Archangelsky und Kiseleff als quantitativ differente Stadien der Parese geschildert, die dann in allgemeine Paralyse übergeht. Nur v. Bunge hat auch Konvulsionen beobachtet, doch will er diese nicht auf eine Hydrastininwirkung beziehen, sondern als Folge der gestörten Respiration aufgefaßt wissen. Die Lähmung ist nach Falk eine rein zentrale.

Genauere Untersuchungen über die Wirkung des Hydrastinin auf die psychomotorische Sphäre der Großhirnrinde stellte Kiseleff an. Nach ihm sinkt nach Injektion von Hydrastinin die Reizbarkeit der Hirnrinde, ohne aber selbst bei letaler Dosis völlig zu erlöschen. Die Reizbarkeit der weißen Substanz wird in geringerem Grade als die der grauen herabgesetzt. Epileptische Krämpfe beim Meerschweinchen konnte er durch Hydrastinin abschwächen bzw. aufheben. Hierher gehört auch die interessante Beobachtung von Falk, daß durch Hydrastinin bei Ratten und Fröschen die durch Strychnin hervorgerufenen Vergiftungssymptome zum Verschwinden

gebracht werden, ja daß die tödliche Wirkung des Strychnins durch antidotarische Darreichung von Hydrastinin aufgehoben werden kann, wenn beide Gifte im Verhältnis von 1 : 500 bis 1000 angewandt werden.

Am intensivsten wirkt das Hydrastinin ein auf den Zirkulationsapparat.

Auf das Herz wirkt das Hydrastinin anregend in der Weise ein, daß bei größeren Dosen erst eine kurze Pulsbeschleunigung, dann eine langdauernde Pulsverlangsamung eintritt. Hierbei ist die Leistungsfähigkeit des Herzens erhöht. Die Systole wird verlängert, und das Herz zeigt die Tendenz, in dieser zu verharren. Hervorgerufen werden diese Erscheinungen durch zentrale und periphere Vagusreizung, sowie Reizung der vasomotorischen Herzganglien und der Muskulatur. Es werden somit durch das Hydrastinin sowohl die herzhemmenden, wie die herzbeschleunigenden Zentra gereizt, doch überwiegt bei weitem die Reizung der herzhemmenden Zentra.

Nur bei tödlich toxischen Dosen tritt die Reizung der herzbeschleunigenden Zentra in den Vordergrund. Besonders Kiseleff betont, daß es bei solchen Dosen nicht zu einer Verlangsamung der Herztätigkeit komme, sondern zu einer Beschleunigung, die bei jeder Injektion zunehme. Hierbei nahm die Pulswelle an Kraft ab, und schließlich trat eine derartige Beschleunigung des Pulses ein, daß sich derselbe nicht mehr zählen ließ. Auch v. Bunge sah derartige Herzbeschleunigung, wenngleich in nicht so markanter Weise.

Der Blutdruck wird durch Hydrastinin gesteigert. Während Marfori aber diese blutdrucksteigernde Wirkung des Hydrastinin für geringer hält als die des Hydrastin, wird ihm darin von Falk, Archangelsky und v. Bunge widersprochen. Nach letzteren Autoren ist die blutdrucksteigernde Wirkung des Hydrastinin anhaltender und vor allem wesentlich stärker als die des Hydrastin. Die Blutdrucksteigerung tritt nach jeglicher Art von Applikation ein: intravenös, subkutan, peroral und perrektal. Bei intravenöser Darreichung genügen nach Archangelsky bereits 2 bis 3 mg pro kg Gewicht, um eine lang andauernde Drucksteigerung zu erzielen. Nach tödlichen Dosen tritt nach anfänglicher Drucksteigerung eine Senkung ein, doch fällt diese — bei ungestörter Respiration — nicht bis unter die Norm, wie bei Hydrastin. Die Auslösung der Blutdrucksteigerung hat nach Archangelsky zweierlei Ursachen: erstens die Reizung des peripherischen vasomotorischen Apparates in der Gefäßwand selbst, zweitens die Reizung des vasomotorischen Zentrums in der Medulla oblongata. Marfori und v. Bunge sehen in der Blutdrucksteigerung nur den Ausdruck eines zentralen Reizes.

Die Wirkung des Hydrastinin auf die Gefäße wird von den einzelnen Untersuchern verschieden beurteilt. Übereinstimmend berichten alle Untersucher von einer kontrahierenden Wirkung des Hydrastinin auf die peripherischen Gefäße. Bezüglich der Gefäße in den Abdominalorganen herrscht indessen eine starke Differenz bei den Autoren. Falk und Archangelsky fanden diese kontrahierende Wirkung auf die peripherischen Gefäße noch verstärkt für die Gefäße der Nieren, so daß Herabsetzung der Harnsekretion bis völlige Anurie zur Beobachtung kam. v. Bunge dagegen fand für die

intraabdominellen Gefäße einschließlich der Nierengefäße keine Kontraktion, sondern im Gegenteil eine Dilatation. Eine Ausnahme machen nach v. Bunge hiervon nur die Gefäße der Milz. Für diese stellte er in exakten Versuchen fest, daß kleine Dosen die Milzgefäße kontrahieren durch Reizung der vasomotorischen Zentra in der Gefäßwand. Erst nach längerer Darreichung oder größeren Dosen von Hydrastinin tritt eine Erweiterung durch Lähmung der vasomotorischen Gefäßwandzentra ein.

Die Respiration wird durch kleine Gaben anfangs beschleunigt, bei fortgesetzter Darreichung und größeren Dosen verlangsamt. Die Ursache dieser Symptome liegt in der Reizung bzw. Lähmung des Respirationszentrums. Der Tod des Tieres tritt schließlich durch Lähmung des Respirationszentrums ein, während die Herzaktion die Respiration überdauert.

Die Wirkung des Hydrastinin auf den Magendarmtraktus wurde von v. Bunge studiert. Er fand, daß kleine Dosen auf die Darmbewegung keinen Einfluß ausüben, daß größere 0,04 g pro kg Gewicht peristaltische Bewegungen auslösen.

Bezüglich der Beeinflussung der Gallenabsonderung durch Hydrastinin fand Rutherford, daß demselben eine cholagoge Eigenschaft zukomme, während v. Bunge diese nicht bestätigen konnte.

Auch die Einwirkung des Hydrastinin auf die Pupille ist Gegenstand verschiedener Ansichten. Falk, Archangelsky und Kiseleff sahen danach stets eine starke Mydriasis auftreten. W. Meyer hingegen, der gleichfalls eine mydriatische Reaktion erwartete, sah das Gegenteil. Es trat wenige Minuten nach der Installierung maximale Miosis ein, die nach 30 Minuten verschwand, ohne folgende Mydriasis. An der vorher kurarisierten Pupille kein Erfolg. Meyer sah deshalb die Ursache dieser Wirkung in einer einfachen Reizung des Okulomotoriusendigungen.

Die Wirkung des Hydrastinin auf den Uterus nimmt wiederum das besondere Interesse des Gynäkologen in Anspruch. Die experimentellen Untersuchungen dieser Frage sind außerordentlich spärlich. Der erste Untersucher, der dieser Frage näher trat, ist Archangelsky. Er fand, daß Hydrastinin Kontraktionen der Gebärmutter in schwängerem und puerperalem Zustande auslöst derart, daß diese im Gegensatze zu tetanischen Krämpfen rhythmische Kontraktionen zeigen. Diese Wirkung trat bereits ein nach Dosen von 0,02 g pro kg Tier. Wiederholte größere Gaben rufen beim trächtigen Tier Abort hervor. Die Ursache dieser Wirkung sieht Archangelsky in einer Reizung der Uterusmuskulatur, die unabhängig ist von vasomotorischen Einflüssen.

Diese mit den vielfachen Erfahrungen der Geburtshelfer für den Menschen in Widerspruch stehenden Angaben veranlaßten v. Bunge, diese Frage nachzuprüfen.

v. Bunge fand an Hunden und Katzen, die am Ende der Trächtigkeit standen, daß selbst nach Darreichung von 0,3 g pro kg Tier Uteruskontraktionen nicht auftraten. Dagegen sah er nach jeder Injektion mehr oder weniger lebhaft fötale Bewegungen sich markieren. Das Auftreten dieser fötalen Be-

wegungen erklärt v. Bunge durch den chemisch von ihm nachgewiesenen Übergang des Alkaloids in den fötalen Kreislauf.

Neuerdings untersuchten Kurdinowsky und E. Kehrer die Wirkung des Hydrastinin auf die Gebärmutter, und zwar experimentierten sie an der isolierten wie nicht isolierten Gebärmutter. Sie fanden hierbei, daß das Hydrastinin auf das Zentrum der Uterusbewegung allem Anscheine nach, wenigstens bezüglich seiner zusammenziehenden Tätigkeit, so gut wie keinen Einfluß ausübe. Vielmehr greift die Wirkung des Alkaloids an dem eigentlichen Nerv-Muskelapparat des Uterus an. Die von ihm ausgelösten Zusammenziehungen sind tetanischer Natur. Kurdinowsky fand weiter keine Einwirkung des Hydrastinin auf die Gefäße der isolierten Gebärmutter. Er schließt daraus, daß die durch dasselbe hervorgerufenen Zusammenziehungen nicht von einer Verengerung der Gefäße abhängen, und daß die ihm eigentümliche gefäßverengernde Wirkung nicht auf peripherischem, sondern auf zentralem Wege erreicht wird.

Bezüglich der Ausscheidung aus dem Organismus liegen nur Untersuchungen von Archangelsky und v. Bunge vor. Ersterer konnte das Hydrastinin nur im Harn wiederfinden und ist daher der Ansicht, es werde lediglich durch die Nieren ausgeschieden. v. Bunes Untersuchungen sind weiterreichend. Er konnte das Hydrastinin nachweisen im Harn, im Speichel, im Mageninhalt, im Darminhalt, dagegen nicht in der Galle und im Fruchtwasser. Bei Organuntersuchungen fand er das Alkaloid im Blut, in der Magen- und Darmschleimhaut, in der Leber und Niere, ebenso konnte er es in Föten und Placenten nachweisen. Dagegen fiel das Resultat negativ aus für Milz und Gehirn.

Bei längerer Darreichung von Hydrastinin tritt nach Archangelsky eine kumulative Wirkung ein, die er durch längere Retention des Alkaloids im Organismus erklärt, infolge Verhinderung der Nierenausscheidung durch Gefäßkontraktion.

Die schließliche Todesursache ist nach allen Autoren Erstickung infolge Lähmung des Respirationszentrums. Die tödliche Dosis liegt für Kaninchen bei subkutaner Applikation bei 0,30 bis 0,35 g pro kg Gewicht, für die intravenöse ist sie nicht ermittelt.

#### a) Eigene Beobachtungen am Tierexperiment.

Am Kaltblüter wurden Untersuchungen an Fischen vorgenommen, um die Frage zu entscheiden, ob und inwieweit das Hydrastinin, wie z. B. die Saponine, auf den Fisch würden von außen einwirken. Die Fische wurden unter 0 Zuführung in Hydrastininlösungen gesetzt. Aber selbst bei einer Konzentration von 1:5000 wurde keinerlei Reaktion ausgelöst. Es muß also die oben beregte Frage negiert werden.

Am Warmblüter wurden Versuche am Kaninchen angestellt. Hierzu wurden Kaninchen beiderlei Geschlechts von



etwa 1500 bis 3000 g benutzt. Als Applikationsweise wurde die intravenöse Injektion gewählt. Das benutzte Präparat war das von der Firma Merck-Darmstadt bezogene Hydrastininum hydrochloricum. Als Stammlösung wurde eine sterile 10prozentige Lösung verwandt.

Eine Reizung des perivaskulären Bindegewebes, wenn einige Tropfen der Lösung neben die Vene gelangten, wurde nur verhältnismäßig selten beobachtet. In diesen Fällen trat nur ein leichtes Ödem des Ohres auf, stärkere Grade sowie Thrombose oder Nekrose wurden nicht registriert. Es konnten bis zu 23 Injektionen in die Venen appliziert werden.

Die Allgemeinerscheinungen nach der Injektion sind denen nach Hydrastindarreichung recht ähnlich. Kleinere Dosen lösen gar keine Reaktion aus, größere verursachen mit ziemlicher Regelmäßigkeit: Unruhe, fibrilläre Muskelzuckungen, Zittern, seltener Kau- und Schmeckbewegungen, Beschleunigung der Herzaktion, Atembeschleunigung und Dyspnoe. Hiernach tritt entweder das Stadium der Reizung ein, oder es unterbleibt ganz und es zeigt sich sofort das Stadium der Motilitätsstörung. Diese zeigt eine große Reihe von quantitativen Abstufungen, die indessen eine keineswegs stets regelmäßige Klimax bilden. Im Gegenteil ist die auftretende Variation hier eine sehr große, und konnte eine Erklärung für dieselbe nicht gefunden werden. Häufig stellte sich als erstes Zeichen ein leichtes Seitwärtsschwanken des Körpers ein, dem dann meist eine mehr oder weniger starke Parese der Extremitäten folgte. Auch im Auftreten dieser Parese boten sich große Differenzen dar. Meist befiel diese zuerst die vorderen, weniger häufig die hinteren Extremitäten, bald wurden zuerst die Extremitäten der injizierten Seite gelähmt, bald die der Gegenseite. In seltenen Fällen wurde auch nur eine, dann meist eine hintere Extremität paretisch gefunden. Eine Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der Injektion und dem bei derselben ausgeübten Druck konnte nicht gefunden werden. Diese Parese ist gewöhnlich von kurzer Dauer, ihr kann völlige Restitution folgen, sie geht indessen meist in das Stadium der Paralyse über. Auch diese zeigt verschiedene Formen. Bald befällt sie erst die vorderen Extremitäten, bald die hinteren,

bald umgekehrt, bald die der injicierten Seite, bald die der Gegenseite. Auch Paralyse einer einzelnen Extremität wurde beobachtet. Häufig kam, wie auch beim Hydrastin, eine Paralyse der Hals- und Nackenmuskulatur zur Beobachtung, so daß der Kopf schlaff der Unterlage auflag. Auch für diese Differenzen steht eine Erklärung nicht zur Verfügung. Diesen paralytischen Erscheinungen kann ebenfalls Restitution folgen, häufig bleibt sie indessen bestehen, und das Tier geht in diesem Stadium zugrunde, wobei oft noch in der Agone ein kurzes Reizstadium auftritt. Im Gegensatz zur kurzen Dauer des Stadiums der *Parese* dauert das der *Paralyse* meist sehr viel länger, oft Stunden, ja selbst länger als einen ganzen Tag.

Über die Reizung des Nervensystems müssen noch einige Worte gesagt werden. Marfori, Falk und Archangelsky erwähnen von einer solchen überhaupt nichts. v. Bunge hat solche offenbar gesehen, doch rubriciert er sie nicht unter einem besonderen Typus, sondern nennt sie nur „allgemeine Konvulsionen“. Er sah sie auftreten synchron mit der sistierenden Atmung und will sie daher nicht als Hydrastininwirkung auffassen. Ich kann mich diesen Beobachtungen nicht vollkommen anschließen. Wenn ich auch v. Bunge unbedingt darin beistimme, daß die Hydrastinvergiftung vollkommen von dem Bilde der Lähmungen beherrscht wird, so habe ich doch häufig ein Reizstadium vor den Lähmungen konstatieren müssen. Allerdings war dieses Reizstadium keineswegs so typisch ausgebildet wie z. B. beim Hydrastin. So wurden die Erscheinungen des Tetanus und Opisthotonus fast völlig vermißt und kamen nur einmal (Tier XXXIV) und auch hier nur ganz kurz zur Beobachtung. Dagegen war das Auftreten leichter tonisch-klonischer Krämpfe nicht so selten. Sie wurden gefunden in sieben Fällen (XXIII, XXIV, XXV, XXIX, XXXI, XXXIII, XXXIV), während in fünf Fällen jedes Reizstadium fehlte (XXVI, XXVII, XXXVIII, XXX, XXXII). Aber auch in den Fällen, in denen Reizerscheinungen zur Wahrnehmung kamen, boten sie ein wesentlich abgeschwächtes Bild derer dar, wie sie beim Hydrastin auftraten. Diese quantitative Differenz der Reizerscheinungen gegenüber den vom Hydrastin ausgelösten würde ihre Begründung finden in der von Kiseleff festgestellten

Herabsetzung der Reizbarkeit der Hirnrinde durch Hydrastinin. Für die Verschiedenheit meiner Beobachtungen von denen meiner Voruntersucher habe ich keine Erklärung. Weitere Untersuchungen müßten diese Differenz klären.

Die Beeinflussung des Herzens durch Hydrastinin wurde dauernd kontrolliert und hierbei die Angaben meiner Voruntersucher bestätigt. Kleinere Gaben rufen eine Beschleunigung der Herzaktion, verbunden mit Verlangsamung der Pulsweite, tödliche Dosen eine Verlangsamung der Herztätigkeit mit Beschleunigung des Pulses hervor.

Blutdruckversuche wurden nicht vorgenommen, weil sie den Rahmen meiner Arbeit über Gebühr erweitert haben würden.

Die Respiration wurde anfangs durch kleinere wie durch größere Gaben beschleunigt gefunden. Dieser Beschleunigung folgte eine mehr oder weniger starke Dyspnoe, die meist längere Zeit anhält. Häufig kommt es zu lauter, schnarchender, stertoröser Atmung. Bei tödlicher Dosis wird die Atmung verlangsamt, und das Tier stirbt durch Erstickung infolge Lähmung des Zentrums der Respiration, die vor der Herzaktion sistiert.

Der Magendarmtraktus wird durch das Alkaloid gleichfalls, wenn auch nicht konstant, affiziert. In einigen Fällen wurde der Darm in gewisser Ausdehnung etwas kontrahiert gefunden. In andern Fällen kam eine starke Diarrhöe mit flüssig-schaumigem Kot zur Beobachtung. Diese Diarrhöe hielt mitunter mehrere Tage an und brachte das Tier sehr herunter. In solchen Fällen zeigte die Sektion das Bild einer Enteritis nodularis mit starker Schwellung der Lymphknötchen. Auch vereinzelte Hämorrhagien und hämorrhagische Ulzera wurden im Darm gefunden. In gleicher Weise fanden sich auch im Magen nicht selten kleine, punktförmige Hämorrhagien meist in der Schleimhaut des Fundusteils.

Auch bezüglich der Wirkung auf die schwangere Gebärmutter konnten in einem Falle (XXXIII) Erhebungen angestellt werden. Das Tier befand sich am Ende der Trächtigkeit, wie die gut entwickelten fünf lebenden Jungen zeigten. Bei der Sektion wurde festgestellt, daß das Tier eine Primipara war. Nach einer einmaligen Injektion von 100 mg Hydrastinin warf das Tier

nach 21 Stunden fünf lebende und als letztes ein totes Junges. Diese Beobachtung kann nur mit Vorsicht gedeutet werden. Da die Tätigkeit des Uterus hierbei nicht genügend kontrolliert werden konnte, kann ich über das Vorhandensein oder Fehlen von Uteruskontraktionen nichts aussagen. Lediglich die Tatsache steht zur Verfügung, daß das Tier 21 Stunden nach einmaliger Injektion geworfen hat. Möglich ist, daß dies Zusammentreffen ein zufälliges ist, möglich auch, daß der Eintritt des Partus nach der Annahme von v. Bunge bedingt ist durch starke Bewegungen der Föten, die durch das Hydrastinin geschädigt waren. Für letztere Tatsache scheint zu sprechen, erstens, daß in den Placenten, wie den Föten Hydrastinin nachgewiesen werden konnte, zweitens, daß das letzte Junge, welches also am längsten unter der Einwirkung des Hydrastinin gestanden hatte, tot zur Welt kam. Andererseits ist nicht zu verhehlen, daß man vielleicht beide Tatsachen auch im Sinne von durch das Hydrastinin hervorgerufenen Uteruskontraktionen deuten könnte. Die Ergebnisse meiner Voruntersucher sprechen gegen diese Deutung, und diese einmalige, nicht genau genug kontrollierte Tatsache soll keineswegs gegensätzlich gedeutet werden. Immerhin könnten Bedenken gegen die Richtigkeit der v. Bunge'schen These auftauchen, daß Hydrastinin kein Wehenmittel für Tiere sei, und diese Frage könnte nur durch weitere exakte Tierversuche entschieden werden.

Bezüglich der Frage nach der Ausscheidung des Hydrastinins aus dem Organismus wurden eine Reihe von Untersuchungen angestellt. Entweder konnte direkt, wie oft beim Harn durch die Fluoreszenz desselben das Hydrastinin nachgewiesen werden, in anderen Fällen, wie z. B. beim Blut, gelang der Nachweis nach alkoholischer Extrahierung und Filtration. Bei Organen und Organsystemen wurde nach Zerkleinerung und alkoholischer Extrahierung mit Bleizucker gereinigt, filtriert und durch das Filtrat  $H_2S$  hindurchgeleitet. Nach abermaligem Filtrieren wurde dann im nun klaren Filtrat meist deutliche Fluoreszenz wahrgenommen. So wurde Hydrastinin nachgewiesen im Harn und Magendarminhalt. Hierdurch wurde also die schon von v. Bunge nachgewiesene Ausscheidung des Hydrastinin durch die Nieren und den Magendarmtraktus bestätigt.

Im übrigen wurde das Hydrastinin auf obigem Wege nachgewiesen in: Blut, Herz, Leber, Lungen, Nieren, Nebennieren, Magen- und Darmschleimhaut, gesamte Muskulatur, auch in der Milz sowie im Gehirn und Rückenmark, in dem v. Bunge das Hydrastinin nicht fand, konnte es nachgewiesen werden. Weiter wurde es nachgewiesen in den Placenten wie in allen Organen der Föten, während es mir ebenso wie v. Bunge nicht gelang, den Nachweis für das Fruchtwasser zu erbringen.

Die Toleranz der Tiere gegen das Hydrastinin wurde nicht so groß gefunden wie beim Hydrastin, aber immerhin doch recht erheblich. Tier XXVII ertrug 23 Injektionen von 27,78 bis 41,67 mg pro kg Körpergewicht. Aber auch Dosen von 133,33 ja sogar 153,85 mg wurden vertragen, ohne daß Exitus eintrat. Es muß auch hier wieder eine gewisse Gewöhnung angenommen werden. Daß sich jüngere Tiere gegen Hydrastinin refraktär verhalten, wie es Josué und Loeb für das Adrenalin beobachtet haben, konnte nicht festgestellt werden.

Eine genaue Angabe über die tödliche Dosis kann ich auf Grund meiner Untersuchungen für die intravenöse Injektion beim Kaninchen nicht machen. Vielmehr zeigten sich bezüglich derselben sehr große Verschiedenheiten. Dieselbe Dosis, die an einem Tage nur geringfügige Erscheinungen auslöste, verursachte einige Tage später schwerste Allgemeinstörungen, dann mehrere Tage keine Reaktion und plötzlich den Tod des Tieres. Die Breite innerhalb der Dosen, nach denen der Tod eintrat, ist eine sehr große. Die kleinste ist 36,36 mg, die größte 153,85 mg pro kg Tier.

Die Todesursache bei der Vergiftung mit Hydrastinin ist von allen Untersuchern gleichmäßig beurteilt worden. Marfori, Falk, Archangelsky, Kiseleff und v. Bunge nehmen als Todesursache die Lähmung des Zentrums für die Respiration an, welche von der Herzaktion überdauert wird. Diese Angaben kann ich nach meinen Untersuchungen voll bestätigen.

#### b) Tierversuche.

##### Tier XXIII.

Graues Kaninchen, weiblich, 1500 g.

7. 3. 06. 12.0 h. 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, bekommt sofort

nach der Injektion starkes Zittern und tiefe Dyspnoe sowie leichte tonisch-klonische Krämpfe.

12.05 h. Da das Tier sofort eingehen muß, werden die Karotiden freigelegt, eröffnet, ebenso das freigelegte Herz abgeschnitten und das Blut aufgefangen.

Sektion: Organe ohne Veränderungen, besonders Herz und Aorta normal.

Hydrastininachweis:

Blut: nach alkoholischer Extrahierung und Filtration starke Fluoreszenz.

Leber, Nieren und Nebennieren, Milz, Lungen: nach Zerkleinerung, alkoholischer Extrahierung, starke Fluoreszenz.

Gehirn, Rückenmark: nach Zerkleinerung, alkoholischer Extrahierung, Fällung mit Bleizucker, Filtration,  $H_2S$ , Kochen mit Tierkohle, deutliche Fluoreszenz. In der Flüssigkeit haben sich zahlreiche Cholestearinkristalle gebildet.

Magen-Darmschleimhaut, Muskeln: nach Zerkleinerung, alkoholischer Extraktion, Bleizucker, Filtrat starke Fluoreszenz.

Magen-Darminhalt: Fluoreszenz positiv.

Harn: Fluoreszenz positiv.

Ergebnis: Tier XXIII erhielt eine Injektion von 150 mg Hydrastinin, d. h. 100 mg pro kg Gewicht. Tier stirbt sofort an akuter Vergiftung. Hydrastinin konnte in allen Organen nachgewiesen werden. Die Organe wurden versehentlich nicht aufgehoben, so daß die Silberbehandlung und mikroskopische Untersuchung der Aorta nicht vorgenommen werden konnte.

#### Tier XXIV.

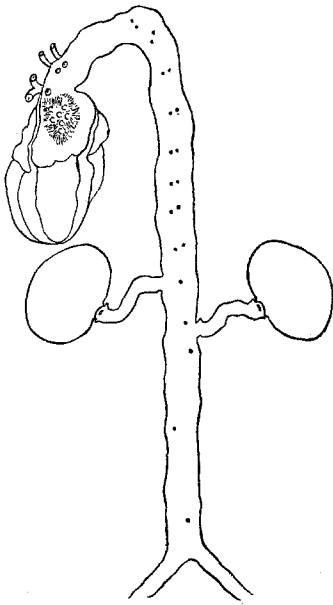
Weißes Kaninchen, männlich, 1300 g.

7. 3. 06. 12.10 h. 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
9. 3. 06. Im  $3 \times 24$  stündigen Harn: nach Reinigung mit Bleizucker,  $H_2S$ , Filtration, Kochen mit Kieselgur: starke Fluoreszenz.
12. 3. 06. Im  $3 \times 24$  stündigen Harn: Kochen mit Kieselgur, starke Fluoreszenz.
- 6.0 h. p. m. 0,20 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, bekommt sofort starkes Zittern und Dyspnoe sowie leichte tonisch-klonische Krämpfe.
- 6.05 h. Krämpfe lassen nach, Lähmung der vorderen Extremitäten.
- 6.10 h. Macht gesunden Eindruck.
13. 3. 06. 5.30 h. p. m. 0,20 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, bekommt sofort Unruhe, Zittern, starke Dyspnoe, leichte tonisch-klonische Krämpfe.
- 5.31 h. treten Lähmungen der vorderen und hinteren Extremitäten auf. Atmung wird immer langsamer, sistiert dann, später der Herzschlag.

5.32 h. Exitus.

Sektion: Alle Organe, besonders Herz und Aorta, frei von Veränderungen.

Ergebnis: Tier XXIV erhielt in 3 Injektionen innerhalb 7 Tagen 525 mg Hydrastinin in Dosen von 125 bis 200 mg, d. h. 96,16 bis 153,85 mg pro kg Gewicht. Bei dem Fehlen jeglicher anatomischer Organveränderungen muß als Todesursache Vergiftung angesprochen werden. Auch in diesem Falle wurde versehentlich die Aorta nicht aufbewahrt, so daß die Behandlung mit Silbernitrat und mikroskopische Untersuchung nicht vorgenommen werden konnte.



Tier XXV.

#### Tier XXV.

Weißgraues Kaninchen, weiblich, 1550 g.

7. 3. 06. 12.15 h. 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

9. 3. 06. Im 2×24 stündigen Harn: starke Fluoreszenz.

12. 3. 06. Im 3×24 stündigen Harn: starke Fluoreszenz.

6.05 h. p. m. 0,20 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, zeigt sofort nach der Injektion starkes Zittern, Dyspnoe, geringe tonisch-klonische Krämpfe.

6.10 h. Krämpfe lassen nach, Lähmung der vorderen Extremitäten.

6.15 h. Läuft umher, gesund.

13. 3. 06. 5.35 h. p. m. 0,20 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, bekommt sofort Unruhe, Zittern.

5.40 h. Hüpfte umher, wieder gesund.

14. 3. 06. 5.55 h. p. m. 0,20 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, bekommt sofort Unruhe und Zittern, starke Dyspnoe, leichte tonisch-klonische Krämpfe.

5.57 h. Macht angstvolle, heftige Sprünge.

6.0 h. Exitus.

Sektion: Aorta: in der Aorta ascendens eine kleine, erhabene Stelle, auf dieser 7 kleine Dellen.

Alle übrigen Organe frei von Veränderungen.

Ergebnis: Tier XXV erhielt in 4 Injektionen innerhalb 8 Tagen 750 mg Hydrastinin in Dosen von 150 bis 200 mg, d. h. 100,0 bis 133,3 mg pro kg Gewicht. Da die Veränderungen der Aorta zu geringgradig sind, um den Tod des Tieres zu erklären, andere Organveränderungen aber fehlen, muß Vergiftung als Todesursache angenommen werden.

#### Tier XXVI.

Weißes Angora-Kaninchen, männlich, 3600 g.

- 20. 3. 06. 12.30 h. p. m. 0,1 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
- 21. 3. 06. Tier gesund, im 24 stündigen Harn: sehr starke Fluoreszenz bereits unfiltriert, noch stärker nach Reinigung und Filtration.  
12.30 h. 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
- 22. 3. 06. Tier gesund, im 24 stündigen Harn: starke Fluoreszenz.  
12.30 h. 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
- 23. 3. 06. Tier gesund, im 24 stündigen Harn: starke Fluoreszenz.  
12.30 h. 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
- 26. 3. 06. Tier gesund, im 3×24 stündigen Harn: starke Fluoreszenz.  
1.0 h. 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
- 27. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
12.0 h. 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
- 28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
7.0 h. 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
- 31. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
4.25 h. 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
- 2. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
5.30 h. 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
- 3. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
5.15 h. 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
- 16. 5. 06. Tier gesund.  
5.45 h. 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
- 18. 5. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
5.20 h. 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
- 19. 5. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.  
10.50 h. 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
- 20. 5. 06. Tier hat profuse Durchfälle, frißt gut.
- 21. 5. 06. Ebenso.

12.15 h. Tier tot aufgefunden.

Sektion: Gewicht 2500 g.

Lungen: zahlreiche bronchopneumonische Herde.

Leber, Milz, Nieren: ohne Veränderungen.

Magen: zahlreiche punktförmige Blutungen, ein großes frisches, hämorrhagisches Ulkus.



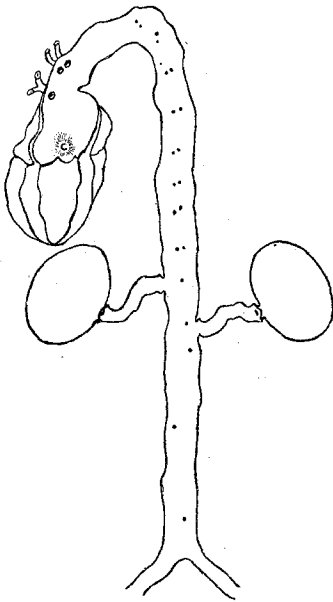
Darm: follikuläre Enteritis, im Darm schaumig-flüssiger Kot.

Herz: Hypertrophie und Dilatation beider Kammern. Im Klappensegel der Mitralis Blutungen.

Aorta: nur eine kleine Delle in der Aorta ascendens.

Blut, Harn fluoreszieren intensiv.

Ergebnis: Tier XXVI erhielt in 13 Injektionen innerhalb 33 Tagen 1800 mg Hydrastinin in Dosen von 100 bis 150 mg, d. h. 27,78 bis 41,67 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 1100 g. Wenn auch die geringfügige Aortenveränderung zur Erklärung des Todes nicht herangezogen werden kann, so ist es nicht ohne weiteres zu entscheiden, inwieweit die Summe der kleinen Organveränderungen, inwieweit die Giftwirkung oder die Kombination beider als Todesursache anzusehen ist.



Tier XXVI.

#### Tier XXVII.

Graues Kaninchen, weiblich, 2350 g.

26. 3. 06. 1.10 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
27. 3. 06. Tier gesund, starke Fluoreszenz des Harns.
- 12.05 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
- 7.05 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

31. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
- 4.30 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
2. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
- 5.32 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
3. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.
- 5.17 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
16. 5. 06. Tier gesund.
- 5.47 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
18. 5. 06. Tier gesund.
- 5.28 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
19. 5. 06. Tier gesund.

- 10.55 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
22. 5. 06. Tier gesund.
- 5.45 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
23. 5. 06. Tier gesund.
- 4.40 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
26. 5. 06. Tier gesund.
- 10.45 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
29. 5. 06. Tier gesund.
- 6.30 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
30. 5. 06. Tier gesund.
- 5.10 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
11. 6. 06. Tier gesund.
- 11.00 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
12. 6. 06. Tier gesund.
- 4.30 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
13. 6. 06. Tier gesund.
- 4.30 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
14. 6. 06. Tier gesund.
- 4.30 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
16. 6. 06. Tier gesund.
- 10.15 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
18. 6. 06. Tier gesund.
- 5.15 h. 0,10 g Hydrastinin in beide Ohrvenen, keine Reaktion.
20. 6. 06. 5.45 h. 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, zappelt während der Injektion. Danach leichte Lähmung, läßt den Kopf seitwärts kraftlos zur Erde fallen.
- 5.47 h. Tier wieder gesund.
21. 6. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
- 11.30 h. 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, zappelt während der Injektion. Läßt den Kopf zur Seite fallen und zeigt Lähmung der vorderen Extremitäten.
- 11.32 h. Hebt den Kopf. Lähmung der vorderen Extremitäten besteht noch und zwar rechts mehr als links.
- 11.38 h. Linke vordere Extremität frei beweglich.
- 11.43 h. Rechte vordere Extremität frei beweglich, Tier hüpfte wieder umher, gesund
26. 6. 06. Tier gesund, hat gut gefressen.
- 7.10 h. 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, Tier macht sofort angstvolle unkoordinierte Sprünge, Extremitäten dabei zum Teil gelähmt, starke Dyspnoe.
- 7.13 h. Fällt wie tot zur Seite.
- 7.20 h. Kann sitzen und den Kopf halten, noch völlige Lähmung der Extremitäten, starke Dyspnoe.
- 7.32 h. Schreit dreimal laut auf, Atmung zehnmal in der Minute, tief stertorös. Atmung sistiert zuerst, danach später der Herzschlag.

7.40 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2200 g.

Leber: mäßige Stauung.

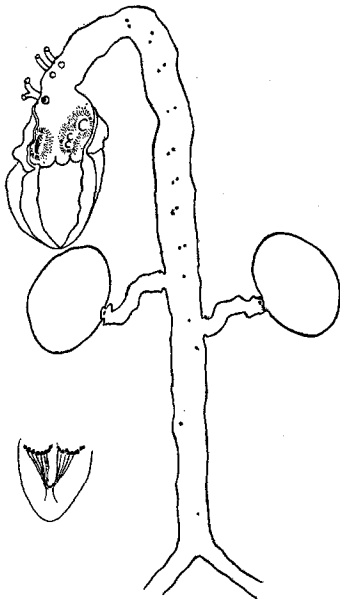
Milz, Lungen, Nieren, Darm: ohne Veränderungen.

Magen: Kardiasteil ohne Veränderungen, Fundusteil von zahlreichen kleinen Blutungen durchsetzt.

Gehirn: mit Aa. basillares und vertebrales ohne Veränderungen.

Herz: Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel, im Perikard geringer seröser Erguß.

Aorta: in der Aorta ascendens eine Wandverdickung mit gelblicher Farbe und etwas herabgesetzter Elastizität, sonst nichts von sklerotischen Veränderungen, ebensowenig in der Anonyma, Karotiden, Renales, Iliacae, Pulmonalis.



Tier XXVIII.

Ergebnis: Tier XXVII erhielt in 23 Injektionen innerhalb 93 Tagen 2450 mg Hydrastinin in Dosen von 100 bis 150 mg, d. h. 42,55 bis 63,83 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 150 g. Bei dem Fehlen erheblicher anatomischer Veränderungen muß Vergiftung als Todesursache angesprochen werden.

#### Tier XXVIII.

Schwarzes Kaninchen, weiblich, 1850 g.

21. 3. 06. 1.15 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, Tier macht sofort zappelnde Bewegungen, zeigt Dyspnoe, leichte Lähmung der

vorderen Extremitäten, läßt den Kopf kraftlos fallen.

1.25 h. Hüpfte umher, gesund.

- |                     |   |
|---------------------|---|
| 27. 3. 06. 12.10 h. | Tier gesund, starke Fluoreszenz des Harns. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion. |
| 28. 3. 06.          | Tier gesund, Fluoreszenz des Harns. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.        |
| 31. 3. 06.          | Tier gesund, Fluoreszenz des Harns. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.        |
| 2. 4. 06.           | Tier gesund, Fluoreszenz des Harns. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.        |
| 3. 4. 06.           | Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.   |

13. 5. 06. Tier unbeobachtet gestorben.

Sektion: Gewicht 1200 g.

Lungen, Nieren: ohne Veränderungen.

Leber: Stauung, Cysticerken.

Magen: vereinzelte Blutungen.

Darm: starke Gefäßinjektion.

Herz: Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels, Klappenblutungen an den Trikuspidalsegeln.

Aorta: in der Aorta ascendens zwei kleine Dellen und zwei größere sklerotische Beete.

Im Harn aus der Blase Hydrastinin nicht nachzuweisen.

Ergebnis: Tier XXVIII erhielt in 5 Injektionen innerhalb 49 Tagen 500 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg d. h. 54 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 650 g. Bei dem Fehlen stärkerer anatomischer Veränderungen muß Vergiftung als Todesursache angesehen werden.

#### Tier XXIX.

Graues Kaninchen, weiblich, 2750 g.

26. 3. 06. 7.00 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
27. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
12.00 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
7.15 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
31. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
4.40 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene.  
4.42 h. Wird unruhig, beginnt zu zappeln, leichte tonisch-klonische Krämpfe der vorderen und hinteren Extremitäten.  
4.43 h. Fällt zur Seite, läßt den Kopf kraftlos fallen, starke Dyspnoe, schreit mehrmals auf, liegt wie tot da.  
4.47 h. Hebt den Kopf, vordere und hintere Extremitäten noch gelähmt.  
4.50 h. Vordere Extremitäten nicht mehr gelähmt.  
4.52 h. Hüpfte umher, wieder gesund.
2. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
5.36 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
3. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
5.21 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
6. 4. 06. Tier zeigt profuse Durchfälle, frißt schlecht.
10. 5. 06. Tier unbeobachtet gestorben.

Sektion: Gewicht 2230 g.

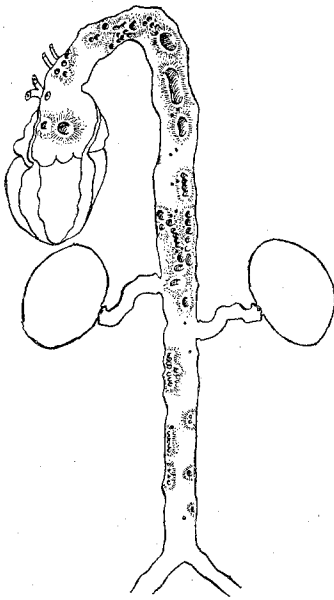
Lungen, Leber, Nieren, Milz, Genitalorgane: ohne Veränderungen.

Magen und Darm: Lymphknötchen stark geschwollen, Enteritis nodularis. Im Darm nur flüssiger Kot mit schleimig-eitriger Beimengung.

Blut: im Blute läßt sich Hydrastinin nicht nachweisen.

Herz: Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel.

Aorta: starke Aneurysmabildung und sklerotische Veränderungen. Diese Veränderungen, die stellenweise nur kleinste, stellenweise größere Beete darstellen, bald konfluieren, bald als große Aneurysmen imponieren, die etwa die Hälfte der Zirkumferenz einnehmen, sind über die gesamte Ausdehnung der Aorta verstreut. Am stärksten ist die Aorta abdominalis bis zu den Nierenarterien betroffen, doch auch unterhalb derselben bis zu den Iliacae wie auch andererseits in der Aorta ascendens und im Arcus sind zahlreiche Veränderungen anzutreffen.



Tier XXIX.

Ergebnis: Tier XXIX erhielt in 6 Injektionen innerhalb 46 Tagen 600 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg d. h. 36,36 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 520 g. Diese sehr starken Veränderungen der Aorta, unterstützt durch die geringen Veränderungen des Herzens wie des Magens und Darms, sind erheblich genug, um hieraus den Tod des Tieres erklären zu können. Inwieweit dies indessen der Fall war, oder inwieweit der Tod auf Rechnung der Giftwirkung des Hydrastinins zu setzen ist, entzieht sich der Kontrolle.

Tier XXX.

Weißgelbes Kaninchen, weiblich, 2450 g.  
26. 3. 06. 7.10 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

- |            |  |
|------------|--|
| 27. 3. 06. | Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  |
| 12.10 h.   | 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, bekommt für wenige Sekunden leichtes Zittern und Dyspnoe. |
| 28. 3. 06. | Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  |
| 7.20 h.    | 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.   |
| 31. 3. 06. | Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  |
| 4.42 h.    | 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.   |
| 2. 4. 06.  | Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  |
| 5.38 h.    | 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.   |
| 3. 4. 06.  | Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  |
| 5.23 h.    | 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.  |

13. 5. 06. Tier zeigt Durchfall, frißt aber gut.  
 16. 5. 06. Tier hat profuse Durchfälle, Fell naß, frißt schlecht.  
           5.50 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.  
 18. 5. 06. Durchfälle haben sistiert, Kot wieder fest. Tier sieht sehr  
           abgetrieben aus, frißt aber gut.  
           5.35 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.  
 19. 5. 06. Tier gesund, keine Durchfälle mehr.  
           11.00 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.  
           1.00 h. Wird tot aufgefunden.

Sektion: Gewicht 1470 g.

Lungen, Milz, Niere: Stauung, Blutungen.

Leber: Stauung und Psorospermien.

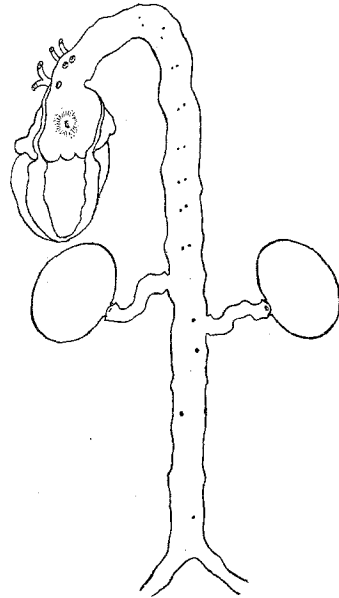
Magen: viele kleine Blutungen.

Darm: im Proc. vermiform. Lymphknötchen stark geschwellt, im Dickdarm ein Ulkus mit Hämorrhagie.

Herz: Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel.

Aorta: in der Aorta ascendens ein sklerotisches Beut.

Ergebnis: Tier XXX erhielt in 9 Injektionen innerhalb 55 Tagen 900 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg, d. h. 40,82 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 980 g. Gegenüber den geringen anatomischen Veränderungen der Organe muß Vergiftung als Todesursache angenommen werden.



Tier XXX.

#### Tier XXXI.

Graues Kaninchen, weiblich, 2200 g.

26. 3. 06. 7.20 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, sofort starke  
           Dyspnoe, leichte, kurzdauernde tonisch-klonische Krämpfe,  
           Schreien, Tier fällt wie tot um, Lähmung der vorderen und  
           hinteren Extremitäten.  
           7.35 h. Tier wieder gesund.  
 27. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
           12.15 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.  
 28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
           7.25 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, sofort starke Dys-  
           pnoe, leichte, kurzdauernde tonisch-klonische Krämpfe,  
           Schreien, Tier fällt wie tot zur Seite, Lähmung der vorderen

und hinteren Extremitäten. Atmung wird immer langsamer und sistiert schließlich vor der Herzaktion.

7.35 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2180 g.

Organe, auch Herz und Aorta: ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XXXI erhielt in 3 Injektionen innerhalb 3 Tagen 300 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg, d. h. 45,45 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 20 g. Bei dem Fehlen jeder anatomischen Organveränderungen ist Vergiftung als Todesursache anzusehen.

#### Tier XXXII.

Weißschwarzes Kaninchen, weiblich, 2450 g.

26. 3. 06. 7.25 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

27. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.

12.15 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.

7.30 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene.

7.45 h. Tier wird plötzlich unruhig, starke Dyspnoe, Schreien, fällt zur Seite.

7.50 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2500 g!

Organe, auch Herz und Aorta: ohne Veränderung.

Ergebnis: Tier XXXII erhielt in 3 Injektionen innerhalb 3 Tagen 300 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg, d. h. 40,82 mg pro kg Gewicht. Gewichtszunahme von 50 g, die durch eine größere Mahlzeit leichter erklärt ist. Bei dem Fehlen anatomischer Organveränderungen ist Vergiftung als Todesursache anzusehen.

#### Tier XXXIII.

Graues Kaninchen, weiblich, 2350 g.

26. 3. 06. 7.30 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.

4.30 h. Tier wirft 6 Junge, 5 lebend, 1 tot.

30. 3. 06. Das tote Junge wird zerkleinert und mit Alk. abs. extrahiert. Der alkoholische Extrakt wird mit Bleizucker gereinigt, filtriert,  $H_2S$  hindurchgeleitet und abmals filtriert. Das Filtrat zeigt schwache, aber deutliche Fluoreszenz. Daher werden die 5 lebenden Jungen getötet und ihre Organe zusammen wie oben verarbeitet. Es läßt sich hierbei Hydrastinin durch die Fluoreszenz nachweisen, und zwar ist die Fluoreszenz intensiv in: Placenten, Blut,

Herz, Leber, Gehirn, Rückenmark, Magen und Darm und in der Gesamtmuskulatur. Die Fluoreszenz ist schwach, aber deutlich in: Milz, Nieren und Nebennieren und Lunge. Im aufgefangenen Fruchtwasser ist der Hydrastininachweis negativ.

31. 3. 06. Tier gesund.  
 4.52 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.  
 2. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
 5.40 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene.  
 5.45 h. Tier wird unruhig, Zittern, leichte, kurzdauernde tonisch-klonische Krämpfe, tiefe Dyspnoe, Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten.  
 5.50 h. Unter tiefster Dyspnoe Exitus.

Sektion: Gewicht 1870 g.

Lungen: bronchopneumonische Herde.

Leber: Leberegel.

Nieren, Milz, Magen, Darm: ohne Veränderungen.

Genitalien: Status puerperalis, primipara.

Herz und Aorta: ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XXXIII erhielt in 3 Injektionen innerhalb 8 Tagen 300 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg, d. h. 42,56 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 480 g. Bei dem Fehlen stärkerer Organveränderungen muß als Todesursache Vergiftung angenommen werden. Inwieweit für diese der Status puerperalis als prädisponierendes Moment wirksam war, entzieht sich der Beurteilung.

#### Tier XXXIV.

Schwarzweißes Kaninchen, weiblich, 2000 g.

26. 3. 06. 7.35 h. p. m. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.  
 28. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
 7.35 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.  
 31. 3. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
 4.55 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.  
 2. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
 5.42 h. 0,10 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.  
 3. 4. 06. Tier gesund, Fluoreszenz des Harns.  
 5.25 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.  
 16. 5. 06. Tier gesund.  
 5.55 h. 0,10 g Hydrastinin in die linke Ohrvene.  
 5.57 h. Unruhe, Zittern, leichte tonisch-klonische Krämpfe, kurzdauernder Opisthotonus.



6.10 h. Einige tetanische Streckkrämpfe, stertoröse Atemzüge.  
Atmung erlischt vor der Herzaktion.

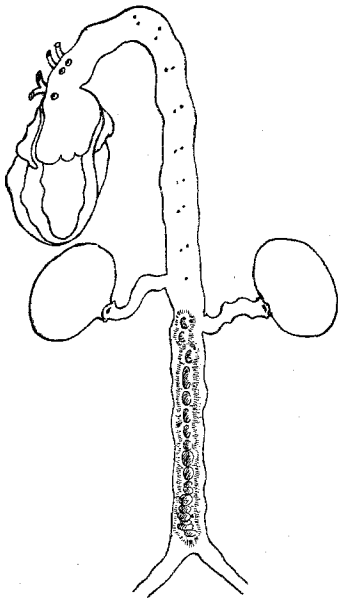
6.13 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 1590 g.

Lungen, Leber, Milz, Magen, Darm: ohne Veränderungen.

Herz: Hypertrophie und Dilatation beider Ventrikel.

Aorta: Aorta ascendens, Arcus aortae und Aorta descendens bis zu den Aa. renales ohne Veränderungen. Aorta abdominalis abwärts von der A. renalis sinistra zeigt bis zur Teilung in die Iliacae intensive sklerotische Beete von großer Ausdehnung.



Tier XXXIV.

Ergebnis: Tier XXXIV erhielt in 6 Injektionen innerhalb 52 Tagen 600 mg Hydrastinin in Dosen von 100 mg, d. h. 50 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 410 g. Eine Erklärung für die vereinzelt dastehende und auffallende Lokalisation der sklerotischen Veränderungen der Aorta steht nicht zur Verfügung. Inwieweit diese Veränderungen allein, inwieweit das Dazukommender Giftwirkung oder die Kombination beider den Tod des Tieres verursacht haben, läßt sich nicht entscheiden.

Eine übersichtliche Vergleichung der Versuchsergebnisse dieser Serie ist in der nebenstehenden Tabelle gegeben.

### Schlusssätze.

1. Hydrastinin erzeugt bei intravenöser Injektion am Kaninchen arterio-nekrotische Aortenveränderungen.

2. Diese treten in 90,9 % auf.

3. Der Tod bei der Hydrastininvergiftung erfolgt durch Respirationslähmung.

## Hydrastinin.

Tier Nr.	Zahl d. In- jektio- nen	Gewicht d. Tieres in g	Ge- wichts- verlust	Dosis in mg	Gesamt- menge Hydrasti- nin in mg	Dosis pro kg Ge- wicht in mg	Ver- suchs- dauer in Tagen	Aortenveränderungen			
								makro- sko- pisch	che- misch	mikro- sko- pisch	Fett
XXIII	1	1500	—	150	150	100	—	—	—	—	—
XXIV	3	1300	—	125—200	525	96,16—153,85	7	—	—	—	—
XXV	4	1500	—	150—200	750	100,0—133,33	8	+	—	+	?
XXVI	13	3600	1100	100—150	1800	27,78—41,67	33	+	—	—	+
XXVII	23	2350	150	100—150	2450	42,55—63,83	93	—	—	—	+
XXVIII	5	1850	650	100	500	54,0	49	+	—	+	+
XXIX	6	2750	520	100	600	36,36	46	+	—	+	+
XXX	9	2450	980	100	900	40,82	55	+	—	+	+
XXXI	3	2200	20	100	300	45,45	3	—	—	+	—
XXXII	3	2450	+50	100	300	40,82	3	—	—	+	+
XXXIII	3	2350	480	100	300	42,56	8	—	—	—	+
XXXIV	6	2000	410	100	600	50,0	52	+	—	+	+

4. Die klinischen Beobachtungen stimmen mit denen anderer Voruntersucher im wesentlichen überein.

5. Es gelingt, das Hydrastinin in allen Organen der vergifteten Tiere und in den Föten nachzuweisen. Der Nachweis im Fruchtwasser gelang nicht.

6. Über die letale Dose lassen sich nach den Untersuchungen des Verfassers nur schwer genaue Angaben machen. Die kleinste liegt bei 36,36 mg, die größte bei 153,85 mg pro kg Tier.

---

#### Literatur. Siehe Kap. VI.

---

### VIII. Antidotarische Beeinflussung der ge- fäßverändernden Mittel. — Spermin.

Wir haben in einem vorhergehenden Kapitel die Wirkungen des Adrenalins und einer ganzen Reihe recht verschiedenartiger Körper, die teils organischer, teils anorganischer Natur sind, auf das Gefäßsystem des Kaninchens bei intravenöser Applikation besprochen.

Es ist klar, daß alle diese Stoffe, vom rein chemischen Gesichtspunkte aus betrachtet, nichts Gemeinsames miteinander haben. Denn es dürfte sich schwerlich ein gemeinsamer Gesichtspunkt für die chemische Betrachtung, z. B. des  $\text{Ba Cl}_2$  oder des  $\text{Hg Cl}_2$  einerseits und des Adrenalin oder Phloridzin andererseits, finden.

Aber auch vom biologisch-chemischen Standpunkte aus lassen sich, wie wir sehen werden, all diese Körper nicht — mindestens nicht ohne weiteres — unter einem einheitlichen Gesichtswinkel betrachten.

B. Fischer glaubte zunächst, da er bei seinen mit Adrenalin behandelten Tieren fast stets Glykosurie auftreten sah, für diese Wirkung die gleiche Komponente des Adrenalins wie für die Wirkung auf die Gefäße verantwortlich machen zu können.

Und in der Tat fand er auch die erwähnten Gefäßveränderungen bei der Behandlung der Tiere mit Phloridzin, bei der bekanntlich als charakteristische Wirkung Glykosurie auftritt. Aber er und viele andere fanden die Gefäßveränderungen auch bei der

Anwendung von Stoffen, die absolut keine Glykosurie hervorrufen. Überdies ist die Beobachtung von Fischer, daß bei Adrenalinbehandlung Glykosurie auftritt, keineswegs allgemein bestätigt worden.

Ein anderer Gesichtspunkt, der anfangs allgemeinere Bedeutung anzunehmen versprach, ist der, daß man die Adrenalinwirkung auf die Gefäße mit der Drucksteigerung im Gefäßsystem, die nach intravenöser Injektion dieses Stoffes auftritt, in Zusammenhang zu bringen versuchte.

Dieser Gesichtspunkt erschien wohl hauptsächlich deshalb bedeutungsvoll zu werden, da es gelang, mit fast allen Stoffen, die den Blutdruck im Gefäßsystem erhöhen, bei intravenöser Injektion derselben die „Adrenalinwirkungen“ hervorzurufen.

Selbst die Tatsache, daß es gelungen ist, auch mit anderen Stoffen, die keine Blutdrucksteigerung hervorrufen, die Gefäßveränderungen zu erzeugen, würde nicht unbedingt gegen diese Annahme sprechen. Denn es ist mindestens denkbar, daß die gleichen oder ähnliche Veränderungen auf verschiedenen Wegen zustande kommen können, daß z. B. in unserem Falle die Gefäßveränderungen bei der einen Gruppe der angewandten Stoffe durch die Blutdrucksteigerung erzeugt werden, während bei den anderen Körpern, die auch diese Gefäßveränderungen hervorrufen, andere Verhältnisse, über die wir nicht orientiert sind, wirksam sind.

Wir sehen ja in den Gefäßveränderungen nur den schließlichen Effekt der Wirkung und können über das Zustandekommen desselben nur auf spekulativem Wege Schlüsse ziehen. Das eigentliche Zustandekommen selbst entzieht sich natürlich unserer Beobachtung völlig.

In der Tat wird noch von mancher Seite an der Annahme festgehalten, daß es die Blutdrucksteigerung ist, die bei den Stoffen, die „Adrenalinwirkung“ auf die Gefäße haben, zur Geltung kommt.

So schreibt Marini z. B. die Adrenalin-Arterionekrose des Kaninchens lediglich der Blutdrucksteigerung zu, und Harvey sieht in der Blutdrucksteigerung, wenn auch nicht das alleinige, ausschlaggebende Moment für das Zustandekommen der Arterionekrose, doch ein wichtiges prädisponierendes Moment dafür. Ehe wir auf die Experimente eingehen, die die Annahme, daß es sich bei der Adrenalin-Arterionekrose um eine Wirkung handelt, die im wesentlichen durch die Blutdrucksteigerung bedingt ist,

derartig erschüttert haben, daß sie von vielen Seiten ganz aufgegeben oder doch sehr beschränkt worden ist, wollen wir das wenige, was über die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße selbst durch Experimente festgestellt ist, kurz erwähnen.

v. Frey experimentierte an ausgeschnittenen Ringen aus Gefäßen von Kälbern und Rindern, die er in eine Ringerlösung brachte, die Adrenalin enthielt. Die Gefäßringe verkürzten sich hierbei, und zwar stieg die Verkürzung sehr langsam an, konnte aber so hochgradig werden, als ob sie durch einen Induktionsstrom hervorgebracht worden wäre. Aus dieser langsam ansteigenden Verkürzungskurve glaubte v. Frey annehmen zu dürfen, daß es sich bei der Adrenalinwirkung nicht um eine Muskelwirkung, sondern um eine Wirkung auf die Gefäßnerven handelte. Ähnliche Experimente sind auch von B. Meyer angestellt worden. (Nebenbei bemerkt sei, daß die Adrenalinwirkung noch schwach aber deutlich auftritt, wenn in 15 ccm Blut resp. Nahrösung nur 0,000015 mg (!) Adrenalin vorhanden ist.)

Diese Gefäßverengung, die also durch Erregung der Vasokonstriktoren bedingt ist, kann, neben eventuell noch vorhandenen zentralen Wirkungen, als Ursache der Blutdrucksteigerung aufgefaßt werden.

Es liegt natürlich nun der Gedanke nahe, durch geeignete Stoffe, die im entgegengesetzten Sinne wirken, d. h. das Vasomotorenzentrum und die peripherischen vasomotorischen Nerven lähmen, diese Wirkung des Adrenalins auszuschalten. Solche Stoffe besitzen wir z. B. in den Nitriten.

Braun kombinierte so das Adrenalin mit Amylnitrit.

Klotz benutzte das Nitroglyzerin, das im wesentlichen dieselben Wirkungen wie die Nitrite ausübt.

Der Erfolg dieser Experimente war ein völlig negativer. Die Adrenalinveränderungen traten ein, ebenso als ob das Adrenalin allein angewandt worden wäre.

Dieselbe Erfahrung machte Mironescu. Er kombinierte das Adrenalin mit dem ziemlich ungiftigen Euphthalmin (einer Methylvinyl diazetonalkaminverbindung der Mandelsäure), das auch wie seine nahen Verwandten, die Eukaine gefäßerweiternd und somit blutdruckerniedrigend wirkt. Dieser Autor versucht aber das Phänomen durch die Beobachtung zu

erklären, daß der Blutdruck bei der gleichzeitigen Injektion beider Stoffe erst etwas ansteigt, um dann rapide herabzusinken. In diesem rapiden Abfall sieht er möglicherweise den Grund für das Zustandekommen der arterionekrotischen Veränderungen.

Auf anderem Wege suchten Lissauer sowie Loeb und Githens darzutun, daß es nicht die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins ist, die die Gefäßveränderungen verursacht.

Lissauer experimentierte mit Coffein. Er sah nach intravenöser Injektion dieses Stoffes, der bekanntlich exquisit blutdrucksteigernd wirkt, keine Arterionekrosen auftreten.

Loeb und Githens fanden, daß bei intravenöser Injektion von Pyrokatechin, einer Komponente des Adrenalins, die besonders stark blutdrucksteigernd wirkt, die auftretenden Gefäßnekrosen im Vergleich zu den durch Adrenalin erzeugten außerordentlich geringe waren.

Endlich sei noch eine Arbeit von Falk erwähnt. Falk fand, daß durch Mitinjektion verschiedener Substanzen die durch intravenöse Adrenalininjektionen hervorgerufene Arterionekrose gehemmt oder gehindert wurde. Er konnte dies experimentell nachweisen für: junge Bouillonkulturen von *Staphylococcus aureus*, abgetötete *Staphylokokken*leiber, *Pyocyaneus*protein, Terpentinöl, Aleuronat, Jodipin und Sesamöl.

Andererseits fand Falk, daß der Prozeß der Gefäßerkrankung nach Adrenalin enorm gesteigert wurde durch subkutan eingebrachte, hauptsächlich nekrotisierende Körper, wie: Krotönöl, Gumigutti und *Staphylokokkus*gift.

Im allgemeinen weisen die Experimente von Braun, Klotz, Mironescu und Falk, die darauf beruhen, daß die blutdrucksteigernde Komponente des Adrenalins durch Kombination mit einem blutdruckerniedrigenden Stoffe ausgeschaltet werden soll, ganz erhebliche Ungenauigkeiten und Fehlerquellen auf, die in der Methode der Versuchsanordnung begründet sind. Wollte man exakt verfahren, so müßte:

1. für jedes Tier die Höhe des normalen Blutdrucks bestimmt werden,
2. die Erhöhung des Blutdrucks durch das betreffende Mittel festgestellt werden,

3. das antidotarische Mittel daraufhin untersucht werden, ob es auch an sich keine Veränderung erzeugt,

4. die Erniedrigungsquote des antidotarischen Mittels eruiert werden,

5. die Dose des antidotarischen Mittels bestimmt werden, die eine gewisse Blutdrucksteigerung gerade annulliert, ohne andererseits eine Blutdrucksenkung unter die Norm hervorzurufen.

Da sich sicher die einzelnen Individuen nicht völlig gleich verhalten, so müßten diese Experimente zuvor an jedem Tiere angestellt werden, ehe es zu dem eigentlichen Versuch benutzt würde. Es ist kaum wahrscheinlich, daß die Tiere diese nicht unerheblichen Eingriffe überstehen würden, und selbst wenn es der Fall wäre, so würde erstens ihre vitale Energie erheblich reduziert sein, zweitens aber hätten sie ja bereits unter der Einwirkung obiger Mittel gestanden, so daß auch dann das Ergebnis kein absolut einwandsfreies wäre.

Jedenfalls ist soviel sicher, daß die Experimente der Autoren, die das Adrenalin mit blutdruckerniedrigenden und andren Stoffen kombinierten, mit sehr viel Kritik und Reserve aufgenommen werden müssen.

Der Verfasser möchte gleich an dieser Stelle darauf aufmerksam machen, daß er bei seinen eigenen Experimenten, die nachher zur Besprechung gelangen, diese soeben gerügten Ungenauigkeiten, die in dieser ganzen Experimentanordnung liegen, selbst nicht hat umgehen können.

Die Fehlerquelle ist indessen vielleicht hier aus mehreren Gründen keine besonders große, denn

1. ist das Spermin, mit dem Verfasser experimentierte, ein absolut ungiftiger Körper,

2. besitzt es eine so intensive gefäßerweiternde und blutdruckerniedrigende Eigenschaft, daß angenommen werden konnte, daß bei den kombinierten Darreichungen die Blutdrucksteigerung völlig aufgehoben worden sei.

Es käme also höchstens die Möglichkeit in Frage, ob nicht eventuell eine Blutdruckerniedrigung unter die Norm zustande gekommen wäre. Daß durch eine solche aber Gefäßveränderungen hervorgerufen würden, ist bisher noch nicht bekannt geworden.

Die Schlüsse, die aus den Experimenten von Braun, Klotz u. a. gezogen worden sind, können dahin zusammengefaßt werden, daß die Adrenalinwirkung eine doppelte ist. Einmal bewirkt dieser Stoff eine Blutdrucksteigerung. Damit aber ist seine Wirksamkeit noch keineswegs erschöpft, es kommt vielmehr dann eine spezifisch toxisch wirkende Komponente zur Geltung, die die bekannten arterioneerotischen Veränderungen bedingt.

Die Blutdrucksteigerung würde dann höchstens ein prädisponierendes Moment für das Zustandekommen der Gefäßerkrankungen darstellen.

Diese toxische Komponente des Adrenalins, die — wenigstens im Tierexperiment — von der blutdrucksteigernden abgetrennt werden kann, wenn wir die Experimente einmal für einwandsfrei ansehen wollen, ist im näheren nicht bekannt. Kolisch suchte sie zunächst in einer Amin- ( $\text{NH}_2$ ) Gruppe, da er gefunden zu haben glaubte, daß nur die Stoffe, die eine  $\text{NH}_2$ -Gruppe enthalten, die Gefäßveränderungen hervorzurufen vermögen. Er mußte indessen diese Annahme selbst fallen lassen, nachdem er die Gefäßerkrankungen auch bei Anwendung des Phloridzins auftreten sah, das überhaupt kein N. enthält.

Seitdem sind noch sehr viele andere Stoffe, die auch N-frei sind, gefunden, mit denen arterioneerotische Erkrankungen hervorgerufen werden konnten.

In neuester Zeit ist von Loeb ein Zusammenhang in der chemischen Konstitution einer Reihe von Arterioneekrose erzeugenden Stoffen beschrieben worden, den er selbst mit dem bislang einzig dastehenden Zusammenhang zwischen der chemischen Konstitution und anatomischer Veränderung für die anästhesierenden Körper der Kokainreihe vergleicht.

Er glaubt nämlich nachgewiesen zu haben, daß aliphatische Aldehyde, nicht aber Furfurol und aromatische Aldehyde, typische Arterienveränderungen hervorzurufen vermögen.

Die aliphatischen Aldehyde, mit denen er Arterioneekrose erzeugen konnte, waren: Formaldehyd, Formaldehydnatriumbisulfit, Helmitol (= Anhydromethylen-zitronensaures Hexamethylen-tetramin), Valeraldehyd, Oenantaldehyd,



Zitral. Nicht dagegen gelang es ihm, Arterionekrose hervorzurufen mit Furfurol. Ebenso versagten die aromatischen Aldehyde: Benzaldehyd, Salizylaldehyd und Zimtaldehyd.

Trotzdem wird man vom rein chemischen Standpunkte aus dieser Frage im allgemeinen bei der großen Verschiedenartigkeit der Stoffe, die arterionekrotische Veränderungen zu erzeugen vermögen, kaum näher kommen können.

Ist nun die Adrenalinwirkung eine spezifisch toxische und von der Blutdrucksteigerung mehr oder weniger unabhängig, so ist es naturgemäß ein aussichtsloses Unternehmen, nach einem Körper zu suchen, der die Adrenalinwirkungen zu annullieren vermag.

Vom rein empirischen Gesichtspunkte aus, auf Grund der alten Tatsache, daß Jod und Jodpräparate sich bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen, speziell der Arteriosklerose, von alters her eines guten Rufes erfreuen, kam Korány und, durch ihn angeregt, Boveri dazu, Versuche zu machen, die Adrenalinwirkung durch gleichzeitige Applikation von Jodipin zu annullieren.

Sie hatten dabei nach ihrer Angabe sehr günstige Erfolge.

Von anderer Seite indessen sind diese Erfolge nicht bestätigt worden. Klieneberg widerlegt die Anschauung, daß Jod die Adrenalin-Arterionekrose zu hindern vermag. Biland behauptet, daß Jodkali die Adrenalinwirkung sogar noch steigere, und Hedinger und Loeb endlich neigen der Anschauung zu, daß Jodkali allein schon adrenalinähnliche Wirkungen hervorzubringen vermöge.

Wie dem auch sei, jedenfalls scheinen auch hier, wie in der Therapie der Gefäßerkrankungen, die Wirkungen des KJ zweifelhafte und keineswegs konstante zu sein.

Es sind nun drei Gesichtspunkte, die den Verfasser dieser Arbeit bewogen, mit einem Stoffe Versuche anzustellen, mit dem bisher noch keine Versuche über antidotarische Wirkungen gegenüber „adrenalinartig“ wirkenden Substanzen gemacht worden sind.

Es lag nicht im Rahmen meiner Arbeit, mit dem Adrenalin selbst zu experimentieren, sondern ich kombinierte diesen Stoff, das Sperminum hydrochloricum (Poehl), mit anderen Stoffen, die Adrenalinwirkung zeigen, nämlich dem

Chlorbaryum und dem Hydrastinin. Die leitenden Gesichtspunkte für die Anwendung gerade des Spermins waren die folgenden:

1. Das Spermin besitzt nach Kakowsky eine sehr starke gefäßerweiternde und blutdruckherabsetzende Wirkung, die er an den Koronararterien nachwies. Die blutdruckerniedrigende Wirkung des Spermin war stärker als die einer Reihe anderer von ihm untersuchter, ebenfalls blutdruckerniedrigender Mittel.

2. Das Spermin übt einen günstigen spezifischen Einfluß auf den motorischen Apparat des Herzens aus. Es beseitigt Arrhythmie, Bradykardie und andere Abnormitäten der Herz-tätigkeit, indem es gewissermaßen tonisierend auf den motorischen Apparat einwirkt.

3. Das Spermin ist selbst in größeren Dosen ungiftig. Es liegt nun der Gedanke nahe, daß durch das Zusammenwirken dieser Eigenschaften eine antidotarische Wirkung des Spermin gegenüber adrenalinartig wirkenden Stoffen hervorgerufen werden könne. Es liegen auch schon insofern Vorexperimente vor, als Kakowsky die Beobachtung machte, daß ein durch Digitalisinfus vergiftetes Herz durch Spermin wieder entgiftet werden konnte.

4. Nach Experimenten von Poehl „wirken Nebennierensubstanz und Brenzkatechin als Katalysatoren, während im Gegensatz dazu Spermin auf oxydative Prozesse katalytisch wirkt“.

5. Nach den Experimenten von J. Baum ist das Spermin bei lokaler Anwendung ein absoluter Antagonist des Adrenalins.

Eine andere Frage scheint indessen von vornherein erwogen werden zu müssen. Kakowsky machte darauf aufmerksam, daß das Spermin nur auf männliche Tiere in diesem Sinne wirkt, während es weibliche vielleicht geradezu schädigt. Es muß also jedenfalls bei den Sperminexperimenten stets auf das Geschlecht der Tiere geachtet werden, wofern sich diese der Nachprüfung sehr bedürftige Angabe bewahrheiten sollte.

#### a) Eigene Beobachtungen am Tierexperiment.

Als Versuchstiere wurden zwei Kaninchen (männlich und weiblich) von 2750 bzw. 2700 g benutzt und mit intravenösen

Injektionen behandelt. Das benutzte Präparat war das Originalpräparat *Sperminum hydrochloricum* (Poehl) pro injectione sterilisatum, das mir auf meine Bitte bereitwilligst von Herrn Professor v. Poehl zur Verfügung gestellt wurde. Es kommt in kleinen Glasampullen von etwa 2 ccm Inhalt in den Handel. Es enthält in einer physiologischen Na Cl-Lösung 2% salzsauren Spermins.

Klinische Allgemeinerscheinungen wurden durch das Präparat nicht ausgelöst. Es wurden weder irgendwelche Reaktionen von seiten des Zirkulations- noch des Nervensystems, weder des Respirations- noch des Magendarmtraktes beobachtet. Die Tiere zeigten vielmehr in Freßlust wie Bewegungen und sonstigem Verhalten ein unverändertes Wohlbefinden, das auch durch die in Fall XXXVI verabreichte Dosis von 480 mg nicht geändert wurde.

Nur eine auffallende Tatsache wurde festgestellt. Tier XXXV war weiblich. Bei ihm, das nur die Hälfte des Quantum Spermin wie Tier XXXVI erhielt, das männlich war, zeigte sich, daß es fast ein Drittel seines Körpergewichtes im Laufe des Versuches verloren hatte. Es kann dies natürlich möglicherweise nur ein Zufall sein, daß dieser Gewichtsverlust, und zwar bei seiner Größe ein bedeutender, dem man Bedeutung beilegen darf, gerade das Weibchen betraf, während er bei dem Männchen vermißt wurde. Andererseits glaubte auch schon K a k o w s k y gewisse Anhaltspunkte dafür gefunden zu haben, daß das Spermin nur günstig auf die männlichen Tiere, auf die weiblichen dagegen eher ungünstig einwirkte. Wenn man derartigen Angaben auch stets mit aller Reserve gegenüberzutreten wird, so ist es auffallend, wenn verschiedene Untersucher auf ganz verschiedenen Wegen und gewissermaßen wegen des Unwahrscheinlichen der Tatsache nur widerstrebend zu dem gleichen Schlusse gelangen.

Angenommen, es sollte sich bei zahlreichen Versuchen diese Tatsache bestätigen, zu deren Beweis diese eine Beobachtung selbstverständlich nicht dienen kann, so wäre vielleicht eine Erklärung hierfür gar nicht einmal zu schwierig.

Ich möchte als Analogon hierfür ein Beispiel aus der Immunitätslehre heranziehen. Wenn man z. B. beim Typhus dem Menschen abgetötete Typhuskulturen einverleibt, so erzeugt man bei ihm

eine aktive Immunität. Dem Eintritt dieser aktiven Immunität geht aber ein mehr oder weniger heftiger Kampf des Organismus mit den eingeführten Stoffen vorher. Die eingeführten Stoffe sind nun die abgetöteten Bakterienleiber und eventuell deren Toxine und Stoffwechselprodukte, also jedenfalls Körper, welche zunächst als Eiweißkörper anzusprechen sind oder ihnen mehr oder weniger nahe stehen. Durch den Zerfall dieses körperfremden Eiweißes können nun im Organismus sehr starke klinische Erscheinungen ausgelöst werden, die sich in hohen Temperaturen, Reaktion des Zentralnervensystems, ja eventuell in Kollaps äußern können.

Wenn wir nun in solchen und ähnlichen Fällen erleben, daß derartige Reaktionen auftreten nach Einführung von Eiweißstoffen, die sich höchst wahrscheinlich nur in sehr feiner Weise von den Eiweißkörpern des menschlichen Organismus unterscheiden, so wäre vielleicht die Vorstellung auch nicht zu schwierig, daß das Spermin in ähnlichem Sinne wirken könnte. Das Spermin wird hergestellt aus Stierhoden und enthält als wichtigstes Prinzip den Extrakt der männlichen Geschlechtszellen. Nun wissen wir aber, daß gerade den Keimzellen eine außerordentlich vitale, kinetische Energie innewohnt. Es wäre also vielleicht wohl denkbar, daß die männlichen und weiblichen Keimzellen sich durch irgendwelche chemischen Verschiedenheiten ihrer Eiweißkörper unterscheiden. Dann könnte es aber auch nicht wunder nehmen, wenn ein stark prozentiger Extrakt derartiger Stoffe ähnlich wie beim Typhusimmunserum mehr oder weniger starke Körperreaktionen auslösen würde.

Es sind dies spekulative Betrachtungen, die naturgemäß keinerlei Anspruch auf Richtigkeit machen wollen, die aber vielleicht geeignet sind, die zunächst höchst unwahrscheinlich klingende Beobachtung, daß das Spermin auf die männlichen Tiere günstig, auf die weiblichen aber ungünstig wirke, in den Bereich der Möglichkeit zu rücken.

#### b) Tierexperimente.

##### Tier XXXV.

Grauweißes Kaninchen, weiblich, 2750 g.

- |     |        |          |        |         |    |     |        |          |       |           |
|-----|--------|----------|--------|---------|----|-----|--------|----------|-------|-----------|
| 27. | 7. 06. | 4.30 h.  | 0,02 g | Spermin | in | die | rechte | Ohrvene, | keine | Reaktion. |
| 28. | 7. 06. | 10.35 h. | 0,02 g | "       | "  | "   | "      | "        | "     | "         |

30.	7. 06.	10.40 h.	0,02 g	Spermin	in die rechte Ohrvene,	keine Reaktion.
31.	7. 06.	10.30 h.	0,02 g	"	"	"
1.	8. 06.	10.10 h.	0,02 g	"	"	"
7.	8. 06.	4.40 h.	0,02 g	"	"	"
8.	8. 06.	10.00 h.	0,02 g	"	"	"
9.	8. 06.	4.00 h.	0,02 g	"	"	"
10.	8. 06.	4.50 h.	0,02 g	"	"	"
11.	8. 06.	10.00 h.	0,02 g	"	"	"
13.	8. 06.	10.00 h.	0,02 g	"	"	"
14.	8. 06.	10.00 h.	0,02 g	"	"	"

Da das Tier unverändertes Wohlbefinden zeigt, wird es am 15. 8. 06 getötet.  
Sektion: Gewicht 2020 g.

Alle Organe, besonders Herz und Aorta: ohne Veränderungen.

Im Harn aus der Blase: 0 Sach., reichlich Alb.

Ergebnis: Tier XXXV erhielt in 12 Injektionen innerhalb 19 Tagen 240 mg Spermin in Dosen von 20 mg, d. h. 7,3 mg pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 730 g. Da das Tier weder klinische Erscheinungen noch anatomische Organ-Veränderungen zeigte, muß Spermin als ungiftig angesehen werden. Auffallend ist nur der Verlust von fast einem Drittel des Körpergewichts. Mangels jeder andern Erklärung wäre eventuell daran zu denken, daß sich in dieser möglicherweise die bereits von Karkowsky beobachtete Eigenschaft des Spermins zeigt, auf den weiblichen Organismus ungünstig einzuwirken.

#### Tier XXXVI.

Graues Kaninchen, männlich, 2700 g.

27.	7. 06.	4.35 h.	0,04 g	Spermin	in beide Ohrvenen,	keine Reaktion.
28.	7. 06.	10.40 h.	0,04 g	Spermin	in die rechte Ohrvene,	keine Reaktion.
30.	7. 06.	10.45 h.	0,04 g	"	"	"
31.	7. 06.	10.35 h.	0,04 g	"	"	"
1.	8. 06.	10.15 h.	0,04 g	"	"	"
7.	8. 06.	4.45 h.	0,04 g	"	"	"
8.	8. 06.	10.05 h.	0,04 g	"	"	"
9.	8. 06.	4.05 h.	0,04 g	"	"	"
10.	8. 06.	4.55 h.	0,04 g	"	"	"
11.	8. 06.	10.05 h.	0,04 g	"	"	"
13.	8. 06.	10.05 h.	0,04 g	"	"	"
14.	8. 06.	10.05 h.	0,04 g	"	"	"

Da das Tier dauernd Wohlbefinden zeigt, wird es am 15. 8. 06 getötet.  
Sektion: Gewicht 2670 g.

Alle Organe, besonders Herz und Aorta: ohne Veränderungen.

Im Harn aus der Blase: 0 Sach., reichlich Alb.

Ergebnis: Tier XXXVI erhielt in 12 Injektionen innerhalb 19 Tagen 480 mg Spermin in Dosen von 40 mg, d. h. 14,8 mg pro kg Gewicht. Da das Tier keinerlei klinische Erscheinungen wie anatomische Organveränderungen zeigte, muß Spermin als ungiftig angesehen werden.

Aus diesen Versuchen lassen sich als Endergebnis folgende Schlüsse gewinnen.

1. Spermin ist selbst in größeren Dosen ungiftig.
2. Spermin löst keinerlei klinische Allgemeinerscheinungen aus.
3. Spermin wirkt möglicherweise auf weibliche Tiere ungünstig ein.
4. Infolge seiner unschädlichen Wirkung, wie seiner eingangs dargelegten günstigen Einflüsse scheint Spermin geeignet zu sein, als antidotarisches Mittel gegen die gefäßschädigenden Wirkungen der untersuchten Präparate versucht zu werden.

---

### Literatur.

(Siehe auch die Literatur zu Kapitel IV.)

1. v. Frey, Sitzungsbericht der Phys.-med. Ges. zu Würzburg, Sitzung vom 25. Januar 1905.
2. Kakowsky, Archives int. de Pharmacodyn. et de Ther., 1905, Vol. 15.
3. Kobert, R., Lehrbuch der Intoxikationen. II. Aufl. Stuttgart. 1902/6.
4. Maurus, Deutsche Ärztezeitung, 1906, H. 13, S. 295.
5. v. Poeh., A., Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther., 1905-06, Bd. 9.
6. Fürst v. Trachanoff, Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther., 1905-06, Bd. 9.

---

### IX. Chlorbaryum + Spermin.

#### a) Eigene Beobachtungen am Tierexperiment.

Da die Wirkungsweise des  $BaCl_2$  in Kapitel V und die des Spermins in Kapitel VIII eingehend erörtert sind, kann ich dieselben hier übergehen und mich lediglich auf die Beobachtungen beschränken, die durch die Kombination beider Mittel hervorgerufen wurden.

Die Kombination wurde in verschiedener Weise ausgeführt.

Modus I: Es wurden 0,02 g Spermin in die Ohrvene injiziert und darauf getrennt vom Spermin 0,025 g  $\text{Ba Cl}_2$ .

Wurde die Menge des  $\text{Ba Cl}_2$  derart getrennt, daß 0,015 g intravenös und 0,01 g subkutan injiziert wurde, so ließ sich auf diese Weise ein Unterschied in der Wirkung nicht feststellen.

Modus II: Es wurden die zur Injektion erforderlichen Mengen 0,02 g Spermin und 0,025 g  $\text{Ba Cl}_2$  in sterilem Gefäße gut gemischt. Die Mischung blieb klar. Sie wurde dann für 24 Stunden im Eisschranke aufbewahrt, ohne Veränderungen zu zeigen, die auch dann fehlten, wenn die Mischung nun im Wasserbade auf Körpertemperatur erwärmt wurde.

Die Injektionen wurden dann mit dieser Mischung vorgenommen.

Modus III: Es wurde zuerst die Menge des  $\text{Ba Cl}_2$  injiziert, und zwar 0,015 g intravenös und 0,01 g subkutan, und darauf, getrennt hiervon, 0,02 g Spermin.

Auf Grund theoretischer Erwägungen ließ sich annehmen, daß der Modus I derjenige sein könnte, der eventuell am ehesten die Wirkung des  $\text{Ba Cl}_2$  hintanhalten könnte. Wurde doch bei dieser Darreichungsform durch das zuerst applizierte Spermin das Gefäßsystem in einen Dilatationszustand versetzt. Wenn nun das  $\text{Ba Cl}_2$  ein Gefäß von normalem Tonus zur Kontraktion bringt, so war es doch fraglich, ob es imstande sei, diese Wirkung auch an einem Gefäßsystem zu entfalten, das sich im Zustande der Dilatation befindet. Diese Annahme schien eine gewisse Bestätigung zu finden in den je zwei ersten Injektionen bei Tier XXXVII und XXXIX. Während bei beiden Tieren bei den ersten beiden nach dem Modus I vorgenommenen Injektionen keine Reaktion eintrat, blieb eine solche einmal aus, wenn beide Mittel in Mischung gegeben wurden.

Diese Beobachtung kann indessen insofern ein Zufall sein, als bei Tier XL die zwei ersten, bei Tier XLII die drei ersten Injektionen nach dem Modus II auch keine Reaktion auslösten.

Über die Angriffsweise der beiden Substanzen bei dem Modus II ist es schwer, auch nur eine Vermutung auszusprechen. Da durch das Vermischen eine Veränderung beider Substanzen nicht vorzugehen scheint, muß man annehmen, daß ihre Wirkung parallel

und unabhängig voneinander im Gefäßsystem angreift. Es dürfte gerade bei diesem Modus am meisten darauf ankommen, daß die dem Kontraktions- und dem Dilatationsmittel innewohnenden Energiemengen zum mindesten adäquat, eher noch das Dilatationsmittel im Überschuß vorhanden sein müssen, um die Kontraktionswirkung zu verhüten.

Ich habe aber im vorhergehenden Kapitel auseinandergesetzt, an welchen Schwierigkeiten diese absolut genaue Dosierung scheitert.

Vielleicht ist es dem Prävalieren des  $\text{Ba Cl}_2$  zuzuschreiben, daß in den meisten Fällen der nach dem Modus II ausgeführten Injektionen die Reaktionen auftraten. Und zwar machte es fast den Eindruck, als wenn ihre Intensität eher stärker war, als ohne gleichzeitige Darreichung des Spermin — mit Ausnahme der vorher erwähnten Injektionen bei Tier XL und XLII.

Bei dem Modus III endlich liegen die Verhältnisse so, daß bei dem durch die Darreichung von  $\text{Ba Cl}_2$  kontrahierten Gefäßsystem durch nachträgliche Injektion des gefäßdilatierenden Spermin der normale Gefäßtonus wiederhergestellt werden soll. Wenn dies überhaupt möglich ist, so muß vielleicht in diesem Falle die Menge des Dilatationsmittels eine ganz besonders große sein, um das kontrahierte Gefäßsystem von seinem Kontraktionszustande zu befreien und zu normaler Weite, eventuell gar zur Dilatation zu bringen.

Nach dem Modus III wurde nur ein Tier XXXVIII behandelt. Nach der Applikation des  $\text{Ba Cl}_2$  trat zunächst prompt eine Reaktion auf. Nach Abklingen derselben wurde das Spermin injiziert. Auffallenderweise wurde nun durch die Injektion des Spermin die vorher überstandene Reaktion mit erneuter und gesteigerter Heftigkeit ausgelöst, so daß das Tier sogar im Anfall zugrunde ging. Eine Erklärung für diese merkwürdige Erscheinung steht mir nicht zur Verfügung.

Was die Reaktionen selbst betrifft, so waren sie qualitativ nicht verschieden von den in Kapitel V beschriebenen, die vom  $\text{Ba Cl}_2$  allein hervorgerufen wurden. Kau- und Schmeckbewegungen, Unruhe, Harn- und Kotentleerungen, Durchfall, Dyspnoe, Störungen der Motilität wie: Mattigkeit, tonisch-klonische Krämpfe, Opisthotonus, Lähmungen und Exitus traten trotz gleichzeitiger Darreichung des Spermin genau so auf, als ob  $\text{Ba Cl}_2$  allein gegeben



wäre. Auch die Schwankungen in der Toleranz, die Ungesetzmäßigkeit in dem Eintritt der Reaktion wurden in gleicher Weise beobachtet.

Während ich in der Serie der in Kapitel V beschriebenen Experimente mit  $\text{Ba Cl}_2$  keine Gelegenheit hatte, die Wirkung dieser Substanz auf die schwangere Gebärmutter zu studieren, bot sich mir eine solche in dieser Versuchsreihe bei Tier XLII. Das Tier, eine Pluripara, befand sich am Ende der Trächtigkeit. Es erhielt sechs Injektionen von je 0,02 g Spermin und 0,025 g  $\text{Ba Cl}_2$ , also im ganzen 0,12 g Spermin und 0,15 g  $\text{Ba Cl}_2$ . Nach der letzten Injektion wurde ein totes, ausgetragenes Junges mit Placenta ausgestoßen, und bei der wenige Stunden danach folgenden Sektion wurde ein weiteres ausgetragenes totes Junges im Uterus gefunden.

Wie ist nun diese Abortivwirkung zu erklären?

Aus theoretischen Gründen darf man vielleicht annehmen, daß zunächst dem Spermin hierfür kein Gewicht beizulegen ist. Wenigstens sind bisher keine Tatsachen bekannt, die dafür sprechen, daß gefäßdilatierende Mittel durch ihre spezifische Wirkung einmal das Zentrum der Uterusbewegung oder die nervösen Elemente des Uterus selbst beeinflussen, anderseits etwa durch Veränderung der Blutzirkulation des Fötus diesen zu schädigen vermögen.

Anders liegen die Verhältnisse für das  $\text{Ba Cl}_2$ . Auch für dieses ist es nicht bekannt, daß es etwa eine spezifische Wirkung auf die zentralen oder peripherischen Nervenapparate der Gebärmutter besitzt, und auch wohl nicht wahrscheinlich. Die abortive Wirkung kann indessen unschwer erklärt werden durch die starke gefäßkontrahierende Wirkung dieser Substanz. Durch die starke Gefäßkontraktion können die Ernährungsbedingungen des Fötus ganz erheblich verändert werden. Die Kommunikation zwischen mütterlichem und fötalem Blute wird allmählich oder plötzlich eine geringere, bis eventuell stellenweise völlig aufgehobene, der placentare Kreislauf ist unterbrochen, und die Frucht geht infolge O-Mangels an Erstickung zugrunde.

Es lag nicht im Rahmen meiner Arbeit, auf die im vorhergehenden durch die Stipulierung der drei Modi angedeuteten Fragen eine erschöpfende Antwort zu geben. Die Überwindung der Schwierigkeiten der Vorversuche und die Ausarbeitung einer

exakten Technik würden dankenswerte Probleme weiterer Arbeiten sein.

Für die Zwecke meiner Untersuchungen kam lediglich die Frage in Betracht: Gelingt es, durch die kombinierte Darreichung von Spermin, die durch  $\text{BaCl}_2$  bedingten Gefäßveränderungen zu verhindern oder nicht?

### b) Tierversuche.

#### Tier XXXVII.

Blaugraues Kaninchen, männlich, 2970 g.

16. 7.06. 6.25 h. 0,02 g Spermin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion; darauf 0,015 g  $\text{BaCl}_2$  in die rechte Ohrvene und 0,01 g  $\text{BaCl}_2$  subkutan, keine Reaktion.
17. 7.06. 10.0 h. 0,02 g Spermin in die rechte Ohrvene, darauf 0,015 g  $\text{BaCl}_2$  in die rechte Ohrvene und 0,01 g  $\text{BaCl}_2$  subkutan, keine Reaktion.
18. 7.06. Es wird 0,04 g Spermin mit 0,05 g  $\text{BaCl}_2$  gemischt. Die Mischung bleibt klar. Auch nach 24 stündigem Aufenthalt im Eisschrank tritt keine Fällung auf, ebenso wenig wie beim Erwärmen auf Körpertemperatur.
19. 7.06. 5.25 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g  $\text{BaCl}_2$  in die rechte Ohrvene, Tier macht sofort angstvolle, unkoordinierte Sprünge, fällt zur Seite, tiefe Dyspnoe. Künstliche Atmung.  
5.27 h. Richtet sich spontan auf, zeigt aber noch etwas Unruhe und macht kranken Eindruck.
20. 7.06. 5.20 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g  $\text{BaCl}_2$  in die rechte Ohrvene, Tier zunächst ganz ruhig.  
5.22 h. Macht stürmische Sprünge, rennt mit dem Kopf gegen Wände und Ofen, fällt dann zur Seite, tiefe Dyspnoe. Fünf Minuten künstliche Atmung.  
5.27 h. Richtet sich spontan auf, sitzt aber noch krank da.  
5.35 h. Zeigt Lähmungen der hinteren Extremitäten, stark beschleunigte Atmung, etwa 240 in der Minute.  
7.0 h. Macht kranken Eindruck, Atmung etwa 200 in der Minute, auf die Seite gelegt, kann es sich nicht aufrichten.  
8.45 h. Nachdem das Tier dauernd auf der Seite gelegen, bekommt es noch einmal einen Anfall von tiefer Dyspnoe mit angstvollen Sprüngen, erholt sich aber sehr schnell.  
10.0 h. Wird von zwei Hunden totgebissen.

21. 7.06 Sektion: Gewicht 2800 g.

Bauchhöhle erfüllt von flüssigem Blut. Die Ursache hierfür wird in einer Zerreißung der Art. renalis dextra und Art. meseraica sup. gefunden.

Alle Organe stark anämisch.

Herz und Aorta sowie Karotiden, Anonyma, Renales, Iliacae und Pulmonalis ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XXXVII erhielt in 4 Injektionen innerhalb 5 Tagen 0,08 g Spermin und 0,1 g Ba Cl<sub>2</sub> intravenös in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub>, d. h. 0,0067 g Spermin und 0,0085 g Ba Cl<sub>2</sub> pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 170 g. Tier stirbt infolge eines Traumas durch Ruptur der Art. renalis dextr. und meseraica sup. Pathologisch-anatomische Veränderungen fehlen.

#### Tier XXXVIII.

Graues Kaninchen, männlich, 2370 g.

16. 7. 06. 6.30 h. 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, Tier macht sofort Sprünge, tonisch-klonische Krämpfe, fällt zur Seite, tiefe Dyspnoe. Künstliche Atmung.

6.35 h. Richtet sich spontan auf. 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne weitere Reaktion.

6.37 h. 0,02 g Spermin in die rechte Ohrvene, Tier fällt sofort unter tonisch-klonischen Krämpfen zur Seite, starker Opisthotonus, tiefe Dyspnoe trotz künstlicher Atmung.

6.40 h. Exitus.

Sektion: Herz: Koronararterien mit Blut prall gefüllt, ebenso die Vorhöfe und das rechte Herz, linker Ventrikel in Diastole.

Aorta sowie Anonyma, Karotiden, Renales, Iliacae ohne Veränderungen.

Lungen: zahlreiche kleine Ekchymosen der Pleura.

Darm: in ganzer Ausdehnung ad maximum kontrahiert.

Ergebnis: Tier XXXVIII erhielt eine Injektion von 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> intravenös und 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, darauf 0,02 g Spermin intravenös, d. h. pro kg Gewicht 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> und 0,0085 g Spermin. Tier stirbt 10 Minuten nach der Injektion an Vergiftung. Pathologisch-anatomische Veränderungen fehlen.

#### Tier XXXIX.

Weißes Kaninchen, männlich, 1840 g.

16. 7. 06. 6.45 h. 0,02 g Spermin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion; darauf 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene und 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, keine Reaktion.

17. 7. 06. 10.05 h. 0,02 g Spermin in die linke Ohrvene, keine Reaktion; darauf 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene und 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan, ohne Reaktion.

19. 7. 06. 5.35 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> gemischt in die linke Ohrvene; Tier macht sofort angstvolle, ungestüme Sprünge, fällt zur Seite, erholt sich aber nach wenigen Sekunden,

richtet sich spontan auf, hüpfet umher und macht gesunden Eindruck.

6.30 h. Tier liegt wie tot auf der Seite, 5 Minuten künstliche Atmung.

6.35 h. Richtet sich spontan auf.

7.30 h. Liegt wieder wie tot da, 5 Minuten künstliche Atmung.

7.35 h. Richtet sich spontan auf und erholt sich langsam.

20. 7. 06. 5.31 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene, zunächst keine Reaktion.

5.33 h. Tonisch-klonische Krämpfe, angstvolle Sprünge, fällt wie tot zur Seite, tiefe Dyspnoe, 7 Minuten künstliche Atmung.

5.40 h. Richtet sich spontan auf, Lähmung der hinteren Extremitäten, macht schwerkranken Eindruck.

7.00 h. Macht noch schwerkranken Eindruck; auf die Seite gelegt, kann es sich nur mit vieler Mühe aufrichten.

23. 7. 06. Tier hat gut gefressen, macht gesunden Eindruck.

10.20 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, zunächst keine Reaktion.

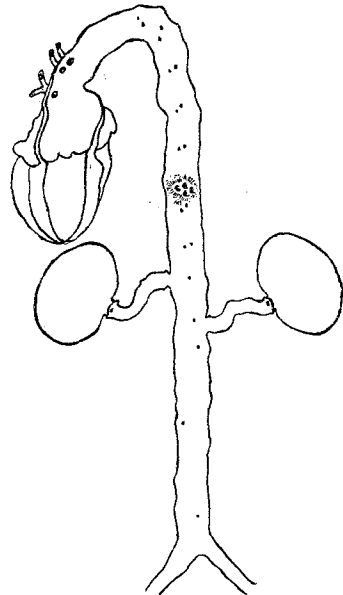
10.21 h. Tier macht angstvolle Sprünge, rennt mit dem Kopfe gegen die Wand, fällt wie tot zur Seite, Atmung sistiert fast völlig. 7 Minuten künstliche Atmung.

10.28 h. Beginnt wieder spontan zu atmen, doch noch tief dyspnoisch, von Zeit zu Zeit muß noch künstliche Atmung wiederholt werden, auch kehren Anfälle von unkoordinierten Sprungbewegungen noch wieder. Lähmung besonders der linken Seite, auf die das Tier schlaff herüberfällt.

2.00 h. Erst jetzt Tier ziemlich erholt, sitzt aufrecht, zeigt beim Hüpfen keine Lähmungen mehr.

24. 7. 06. 5.05 h. 0,02 g Spermin und 0,015 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene und 0,01 g Ba Cl<sub>2</sub> subkutan.

5.06 h. Tier macht sehr heftige Sprünge, fällt wie tot zur Seite,



Tier XXXIX.

tiefste Dyspnoe, auch durch künstliche Atmung nicht zu beheben.

5.12 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 1610 g.

Aorta descendens zeigt zwischen dem 6. und 7. Paare der Aa. intercostales 4 kleine Dellen. Andere Gefäße unverändert.

Alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XXXIX erhielt in 6 Injektionen innerhalb 9 Tagen 0,12 g Spermin und 0,15 g Ba Cl<sub>2</sub> intravenös, in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub>, d. h. pro kg Gewicht 0,01 g Spermin und 0,014 g Ba Cl<sub>2</sub>. Gewichtsverlust 170 g. Da die geringen Veränderungen der Aorta zur Erklärung der Todesursache nicht ausreichen, muß als solche Vergiftung angenommen werden.

#### Tier XL.

Graues Kaninchen, weiblich, 3470 g.

20. 7. 06. 5.40 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in frischer Mischung in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

23. 7. 06. 10.30 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in frischer Mischung in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

24. 7. 06. 5.40 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Ba Cl<sub>2</sub> in frischer Mischung in die linke Ohrvene, sofort Kau- und Schmeckbewegungen, Tier matt.

5.50 h. Tier frißt ruhig.

6.35 h. Tier schreit plötzlich laut auf, zeigt Lähmungen aller Extremitäten, tiefe Dyspnoe, die auch durch künstliche Atmung nicht mehr zu beheben ist.

6.42 h. Exitus.

Sektion: Bauchhöhle ist erfüllt von flüssigem Blute. Da indessen nirgends eine Gefäßruptur zu finden ist, so wird die Frage in Erwägung gezogen, ob die Blutung etwa entstanden sein könne durch Diapedese infolge starker Dilatation der Kapillaren durch das Spermin.

Alle Organe, besonders Herz und Aorta ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XL erhielt in 3 Injektionen innerhalb 3 Tagen 0,06 g Spermin und 0,1 g Ba Cl<sub>2</sub> intravenös, in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,025 bis 0,05 g Ba Cl<sub>2</sub>, d. h. pro kg Gewicht 0,0058 g Spermin und 0,007 bis 0,014 g Ba Cl<sub>2</sub>. Kein Gewichtsverlust. Fehlen jeder pathologisch-anatomischen Veränderungen. Frageder inneren Verblutung durch Diapedese infolge Spermin.

#### Tier XLI.

Graues Kaninchen, männlich, 3220 g.

24. 2. 06. 6.00 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Ba Cl<sub>2</sub> in frischer Mischung in die rechte Ohrvene. Tier fängt unter der Injektion an

laut zu schreien. An die Erde gesetzt, macht es ungestüme Sprungbewegungen, fällt dann wie tot zur Seite, tiefe Dyspnoe, Atmung sistiert. Darauf künstliche Atmung, trotzdem

6.10 h. Exitus.

Sektion: Herz, Aorta, Gefäße und alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XLI erhielt 1 Injektion von 0,02 g Spermin und 0,05 g Ba Cl<sub>2</sub> intravenös, d. h. pro kg Gewicht 0,006 g Spermin und 0,016 g Ba Cl<sub>2</sub>. Tier stirbt 10 Minuten nach der Injektion an Vergiftung. Pathologisch-anatomische Veränderungen fehlen.

#### Tier XLII.

Grünes Kaninchen, weiblich, 3570 g.

25. 7. 06. 6.15 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene, Tier etwas unruhig, sonst keine Reaktion.
26. 7. 06. 11.00 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
27. 7. 06. 4.25 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
28. 7. 06. 10.15 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in die linke Ohrvene, Tier macht unter der Injektion heftige Zuckungen. An die Erde gesetzt, angstvolle Sprünge, rennt mit dem Kopfe an die Wand, tiefe Dyspnoe, Lähmungen, besonders der hinteren Extremitäten.  
10.40 h. Ziemlich erholt, sitzt noch etwas apathisch da.
30. 7. 06. 10.20 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene, zunächst keine Reaktion.  
10.33 h. Tier zeigt Unruhe und geringe Lähmungen der vorderen und hinteren Extremitäten, fällt beim Hüpfen öfters etwas auf die Seite, sitzt dann still und krank da.  
10.45 h. Wieder ganz gesund.
31. 7. 06. 10.10 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g Ba Cl<sub>2</sub> in die rechte Ohrvene. An die Erde gesetzt, fällt das Tier gleich auf die Seite, schreit laut, tiefe Dyspnoe, angstvolle Sprünge, völlige Lähmung der hinteren Extremitäten. Tier schiebt sich rückwärts, knirscht laut mit den Zähnen.  
10.15 h. Tier richtet sich auf, tonisch-klonische Zuckungen, ab und zu kurz Opisthotonus.  
10.20 h. Entleert diarrhoischen Stuhl.  
11.35 h. Status idem.  
5.00 h. Im Käfig findet sich ein totes ausgetragenes Junges und Placenta. Tier macht noch schwer kranken Eindruck.  
6.15 h. Exitus unter tonisch-klonischen, zum Teil opisthotonischen Kramp fzuckungen.

Sektion: Gewicht 3330 g.

Herz: perikarditisches Exsudat.

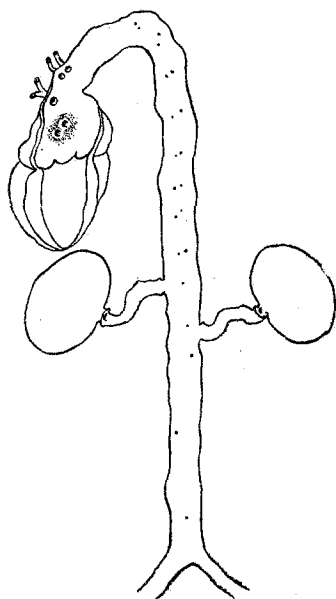
Aorta: zeigt im aufsteigenden Teile eine kleine Stelle fettiger Usur, neben der sich zwei Dellen befinden. Alle übrigen Gefäße ohne Veränderungen.

Uterus: enthält noch ein totes ausgetragenes Junges.

Magen: zahlreiche kleine Hämorrhagien und hämorrhagische Ulcera.

Ergebnis: Tier XLII erhielt in 6 Injektionen innerhalb 7 Tagen 0,12 g Spermin und 0,15 g  $\text{BaCl}_2$  intravenös, in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,025 g  $\text{BaCl}_2$ , d. h. pro kg Gewicht 0,0056 g Spermin und 0,007 g  $\text{BaCl}_2$ .

Gewichtsverlust 240 g. Da die pathologisch - anatomischen Veränderungen den Tod des Tieres nicht genügend erklären, muß als Todesursache Vergiftung angenommen werden.



Tier XLII.

#### Tier XLIII.

Graues Kaninchen, weiblich, 2670 g.

24. 7. 06. 6.20 h. 0,02 g Spermin und 0,025 g  $\text{BaCl}_2$  in die linke Ohrvene. Tier schreit unter der Injektion. An die Erde gesetzt, macht es wilde Sprünge, sofort danach Lähmung der vorderen und hinteren Extremitäten, tiefe Dyspnoe, Abgang flüssigen Kotes.

6.50 h. Trotz künstlicher Atmung erholt sich das

Tier nicht, stark schaumiger Speichelfluß, diarrhoischer Kot.

8.00 h. Exitus.

Sektion (25. 7. 06): Aorta: im aufsteigenden Aste eine kleine Stelle fettiger Usur.

Galle: enthält etwas Blut.

Andere Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XLIII erhielt in 1 Injektion 0,02 g Spermin und 0,025 g  $\text{BaCl}_2$  intravenös, d. h. pro kg Gewicht 0,0075 g Spermin und 0,01 g  $\text{BaCl}_2$ . Tier stirbt 2 Stunden nach der Injektion an Vergiftung. Pathologisch-anatomische Veränderungen fehlen.

Eine vergleichende Übersicht über die Versuche dieser Serie gibt die folgende Tabelle.

### Chlorbaryum + Spermin.

Tier Nr.	Zahl der In- jektionen	Ge- wicht des Tieres in g	Gewichts- verlust	Dosis in g		Gesamt- menge in g		Dosis pro kg Gewicht in g		Versuchs- dauer i. Tag.	Artenver- änderungen
				Sper- min	Ba Cl <sub>2</sub>	Sper- min	Ba Cl <sub>2</sub>	Spermin	Ba Cl <sub>2</sub>		
XXXVII	4	2970	170	0,02	0,025	0,08	0,1	0,0067	0,0085	5	—
XXXVIII	1	2370	—	0,02	0,025	0,02	0,025	0,0085	0,01	1	—
XXXIX	6	1840	170	0,02	0,025	0,12	0,15	0,01	0,014	9	+
XL	3	3470	—	0,02	0,025	0,06	0,1	0,0058	0,007	3	?
					—0,05				—0,014		
XLI	1	3220	—	0,02	0,05	0,02	0,05	0,0062	0,016	1	—
XLII	6	3570	240	0,02	0,025	0,12	0,15	0,0056	0,007	7	+
XLIII	1	2670	—	0,02	0,025	0,02	0,025	0,0075	0,01	1	(+)

Untersuchen wir nun die Ergebnisse dieser Versuchsreihe in bezug auf die sich aus ihr ergebenden Schlußfolgerungen, so beschränke ich mich hierbei auf die Frage, ob das Spermin instande ist, durch Ba Cl<sub>2</sub> bedingte Gefäßveränderungen zu verhüten. Eine Reihe weiterer Fragen, die sich zwanglos anschließen würden, übergehe ich, weil die Zahl meiner Versuche zu einer Beweisführung zu klein ist.

Sollen die 7 Tiere dieser Serie auf Gefäßveränderungen untersucht werden, so müssen zunächst diejenigen Tiere ausgeschaltet werden, welche der ersten Injektion erlagen. Es kann nicht angenommen werden, daß innerhalb Stunden oder gar nur Minuten anatomische Veränderungen im Zirkulationsapparate entstehen.

Aus diesem Grunde müßten dann die Tiere XXXVIII, XLI, XLIII ausgeschaltet werden. Sie gingen 10 Minuten bis 2 Stunden nach der ersten Injektion zugrunde.

Auch der bei Tier XLIII gefundenen geringen fettigen Usur der Aorta ascendens möchte ich deshalb keine Bedeutung beilegen, weil die Wahrscheinlichkeit sicher größer ist, daß diese Veränderung bereits vor der Injektion bestanden hat, als daß sie durch dieselbe hervorgerufen worden ist.

Es blieben demnach noch 4 Tiere XXXVII, XXXIX, XL, XLII übrig. Bei diesen Tieren zeigte sich nun, daß eine gewisse Zahl von Injektionen, sowie eine gewisse Dauer des Versuchs not-



wendig war, bevor es zu anatomischen Veränderungen des Zirkulationsapparates kam.

Tier XL, das 3 Injektionen bekam und 3 Tage im Versuche stand, sowie Tier XXXVII, das 4 Injektionen bekam und 5 Tage im Versuche stand, ließen anatomische Veränderungen des Gefäßapparates noch vermissen.

Dagegen wurden solche gefunden bei Tier XLII, das in 7 Tagen 6 Injektionen, und Tier XXXIX, das in 9 Tagen 6 Injektionen erhielt.

Zur Entscheidung der Frage, ob diese Veränderungen durch den Zusatz von Spermin schwerer auszulösen, geringer an Qualität und Quantität und seltener an Zahl sind, ist mein Versuchsmaterial zu klein.

Die mir gestellte Frage möchte ich indessen dahin zum Schlusse beantworten:

1. Spermin verhindert das Auftreten der durch  $\text{BaCl}_2$  bedingten Gefäßveränderungen nicht.

2. Solche wurden trotz Sperminindarreicherung gefunden unter 4 Tieren 2mal = 50% der Fälle.

## X. Hydrastinin + Spermin.

### a) Eigene Beobachtungen am Tier-experiment.

Da sich die Wirkung des Hydrastins und die des Hydrastinins auf den Gefäßapparat nach meinen Untersuchungen nur unwesentlich unterschied, derart, daß die Wirkung des Hydrastinins eine nur noch intensivere war als die des Hydrastins, wurde das Hydrastinin allein zur Kombination mit dem Spermin verwandt.

Dies geschah aus zwei Gründen. Einmal findet in der Gynäkologie therapeutisch mehr und mehr das gleichmäßig und konstant wirkende Hydrastinin Verwendung. Zweitens war es naheliegend anzunehmen, daß im Falle einer Paralysierung der intensiveren Hydrastininwirkung, eine solche auch für das weniger stark wirkende Hydrastin angenommen werden konnte.

Bezüglich der Wirkungsweise des Hydrastinin und des Spermin verweise ich auf das Kapitel VII und VIII und bespreche hier lediglich die durch die Kombination beider Mittel zutage getretenen Beobachtungen.

Da in dem vorherigen Kapitel durch die verschiedenartige Kombination nach Modus I bis III bemerkenswerte Differenzen nicht konstatiert werden konnten, wurde hier nur die von Modus II gewählt.

Es wurden die zu jeder Injektion notwendigen Mengen Spermin und Hydrastinin in sterilem Gefäße gemischt. Diese Mischung wurde 24 Stunden im Eisschranke aufbewahrt und dann auf Körpertemperatur erwärmt. Die Mischung blieb völlig klar, und es konnten keine Anhaltspunkte dafür gefunden werden, daß eine Zersetzung beider Mittel oder eine chemische Veränderung derselben eintrat.

Bei den Versuchen wurde dann eine solche frisch bereitete Mischung zur Injektion verwandt.

Ein Unterschied in der Applikation wurde nur insofern gemacht, als bei Tier XLIV bis XLVIII nach den Voraussetzungen von Kapitel VIII angenommen wurde, daß bei der starken gefäß-dilatierenden Eigenschaft des Spermin durch eine Darreichung von 0,02 g Spermin die gefäßkontrahierende Wirkung auch größerer Hydrastinin Dosen paralytisiert werden könnte.

Die Darreichung gleichwertiger Dosen von Spermin wie Hydrastinin — in Gramm Substanz — boten gewisse Schwierigkeiten durch die dadurch notwendige intravenöse Einverleibung großer Flüssigkeitsmengen (bis zu 6 ccm). Sie wurde indessen zur Kontrolle bei Tier XLIX durchgeführt.

Bei der ersten Darreichungsart war der Eintritt der ersten Reaktionen ziemlich konstant. Bei gleichzeitiger Applikation von 0,02 g Spermin wurden 0,125 g Hydrastinin gewöhnlich ohne Reaktion vertragen. Bei der Darreichung von 0,15 g Hydrastinin beginnt gewöhnlich der Eintritt der Reaktion, die bei größeren Gaben von Hydrastinin erheblich an Heftigkeit zunimmt.

Eine Ausnahme von dieser letzten Tatsache kam bei den letzten 4 Injektionen bei Tier XLIV zur Beobachtung. Während bei diesem Tier durch 0,15 g Hydrastinin neben 0,02 g Spermin intravenös 10mal Reaktionen ausgelöst wurden, fehlten diese, als die Menge des Hydrastinin auf 0,2 bis 0,4 g gesteigert wurde, obwohl gleichzeitig mit der Menge des Spermin von 0,02 bis 0,005 g heruntergegangen wurde. Die Erklärung hierfür darf wohl darin gesucht werden, daß diese letzten 4 Injektionen wegen Verödung der Ohrvenen subkutan appliziert werden mußten.

Wurde, wie bei Tier XLIX das gleiche Quantum Substanz Spermin und Hydrastinin verabreicht, so konnte eine zugunsten dieser Applikationsart auftretende Differenz im Eintritt der Reaktion nicht beobachtet werden. Im Gegenteil trat hier sogar die erste Reaktion bei Darreichung von 0,125 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin auf.

Bezüglich der Art der Reaktion selbst konnten qualitative Unterschiede von denen, wie sie in Kapitel VII vom Hydrastinin beobachtet wurden, nicht gefunden werden. Es kamen zur Beobachtung: Unruhe, fibrilläre Muskelzuckungen, Zittern, Beschleunigung der Herzaktion, Atembeschleunigung und Dyspnoe. Schwach ausgeprägt war das Stadium der Reizung: leichte tonisch-klonische, opisthotonische auch tetanische Zuckungen bis Krämpfe.

Stärker vorherrschend war das Stadium der Motilitätsstörung: Gleichgewichtsstörung, Parese und Paralyse. Der Magendarmtraktus reagierte mehrfach durch Diarrhöen. Beim Eintritt des Exitus sistierte die Atmung vor der Herzaktion.

Untersuche ich diese Serie auf die von K a k o w s k y erwähnte Annahme, daß das Spermin männliche Tiere günstig, weibliche ungünstig beeinflusse, so kann ich hieraus keine Stütze für seine Ansicht gewinnen. Von den männlichen Tieren vertrug XLIX die geringste Zahl von 8 Injektionen innerhalb 12 Tagen und verlor 120 g an Körpergewicht. Tier XLVII erhielt 11 Injektionen innerhalb 13 Tagen und verlor 250 g = etwa  $\frac{1}{10}$  seines Körpergewichts.

Demgegenüber vertrug von den weiblichen Tieren XLIV 23 Injektionen innerhalb 31 Tagen und nahm nur 130 g ab, während Tier XLV nur 70 g abnahm, und Tier XLVI sogar 80 g an Gewicht zunahm.

Es läßt sich also hieraus eher eine im Gegenteil ungünstige Beeinflussung der männlichen Tiere ableiten. Nun könnte allerdings die gleichzeitige Darreichung von Hydrastinin auf die Wirkung des Spermins von irgendwelchem unbekannten Einflusse sein, so daß Schlußfolgerungen aus diesen Beobachtungen ungerechtfertigt sein dürften.

Es soll auch im folgenden nur die Frage einer Beantwortung zugeführt werden: Gelingt es, durch kombinierte Darreichung von Spermin die durch Hydrastinin

bedingten Gefäßveränderungen zu verhindern oder nicht?

b) Tierversuche.

Tier XLIV.

Weißgelbes Kaninchen, weiblich, 1890 g.

9. 8. 06. 4.10 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
10. 8. 06. 5.00 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
11. 8. 06. 10.10 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
13. 8. 06. 10.10 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
14. 8. 06. 10.10 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
15. 8. 06. 11.00 h. 0,02 g Spermin und 0,075 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
16. 8. 06. 11.00 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in beide Ohrvenen. Tier bei der Injektion etwas unruhig. An die Erde gesetzt, ist es für wenige Minuten etwas benommen und schwindelig, doch schnell erholt, frißt bald wieder.
17. 8. 06. 9.30 h. 0,02 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
18. 8. 06. 11.15 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. An die Erde gesetzt, sofort tonisch-klonische Krämpfe, fällt dann gelähmt zur Seite.  
     11.17 h. Richtet sich auf, noch krank.  
     11.20 h. Hüpf umher, gesund.
20. 8. 06. 11.10 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Anfangs leichte Muskelzuckungen der vorderen und hinteren Extremitäten, auch leichte opisthotonische Zuckungen.  
     11.13 h. Keine Zuckungen mehr, Tier matt.  
     11.18 h. Hüpf umher, gesund.
21. 8. 06. 11.05 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Tier schreit schon bei den ersten Tropfen. Liegt dann auf der Seite, tiefe Dyspnoe, völlige Lähmung.  
     11.10 h. Hebt den Kopf.  
     11.19 h. Hüpf umher, gesund.
22. 8. 06. 10.42 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, schreit bei den ersten Tropfen laut, ungeberdig bei der Injektion, liegt dann auf der Seite, macht wenige tonisch-klonische Kramp fzuckungen, liegt dann wie tot da. Atmung sehr spärlich, oft aussetzend.  
     10.52 h. Richtet sich spontan auf.

- 10.53 h. Hüpf umher, noch leicht krank.
23. 8. 06. 11.00 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, schreit und zappelt bei der Injektion, fällt dann auf die Seite, macht wenige tonisch-klonische Krampfzuckungen, starke Dyspnoe, dann Atmung aussetzend, vereinzelt, ganz oberflächlich, wie verendend.
- 11.07 h. Richtet sich spontan auf.
- 11.08 h. Hüpf umher, noch leicht krank.
24. 8. 06. 10.00 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, schreit und zappelt bei der Injektion, fällt dann wie tot zur Seite, wenige tonisch-klonische Krampfzuckungen, starke Dyspnoe.
- 10.02 h. Richtet sich spontan auf.
- 10.03 h. Hüpf umher, noch etwas benommen.
29. 8. 06. 4.06 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, geringes Zappeln.
- 4.07 h. Fällt wie tot zur Seite, tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.
- 4.09 h. Setzt sich spontan auf, zeigt noch Störung des Gleichgewichts, fällt noch öfter um.
- 4.11 h. Hüpf umher, noch krank.
- 4.19 h. Frißt, hüpf umher, gesund.
30. 8. 06. 10.25 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, stöhnt laut, zappelt stark, mäßige Gleichgewichtsstörung.
- 10.26 h. Hüpf umher, frißt, wieder gesund.
31. 8. 06. 10.45 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, stöhnt laut, zappelt bei der Injektion. Sitzt dann schwankend, macht einige unkoordinierte Sprünge, läßt den Kopf fallen.
- 10.46 h. Hüpf umher, gesund.
1. 9. 06. 12.59 h. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, schreit laut, zappelt bei der Injektion. Sitzt dann schwankend, fällt ab und zu um, richtet sich aber spontan wieder auf, macht einige unkoordinierte Sprünge, läßt den Kopf fallen.
- 1.00 h. Hüpf umher, frißt, gesund.
3. 9. 06. 10.20 h. Tier, das von Anfang an schlechte Ohrvenen hatte, kann nicht mehr intravenös injiziert werden. 0,025 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin subkutan, keine Reaktion.
4. 9. 06. 10.35 h. 0,02 g Spermin und 0,2 g Hydrastinin, subkutan, keine Reaktion.
5. 9. 06. 10.45 h. 0,015 g Spermin und 0,25 g Hydrastinin subkutan, keine Reaktion.
6. 9. 06. 11.00 h. 0,01 g Spermin und 0,3 g Hydrastinin subkutan, keine Reaktion.

7. 9. 06. 11.15 h. 0,005 g Spermin und 0,4 g Hydrastinin subkutan, keine Reaktion.

8. 9. 06. Tier tot aufgefunden.

Sektion: Gewicht 1760 g.

Herz: vergrößert, prall mit Blut gefüllt, nach dessen Entfernung das Herz schlaff. Muskelwand brüchig.

Aorta: zeigt im aufsteigenden Aste in der Nachbarschaft der Art. anonyma 6 kleine Beete, gegenüber von diesen ein großes sklerotisches Beet.

Die übrigen Gefäße frei von Veränderungen.

Nieren: blaß und brüchig.

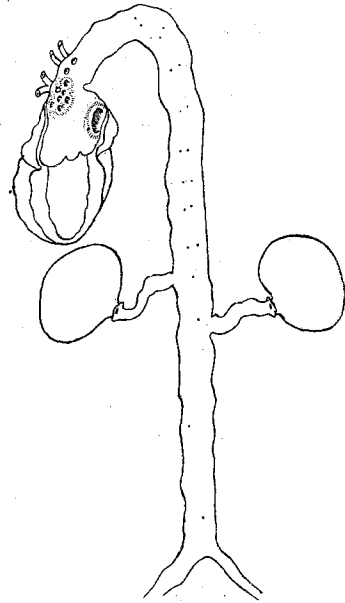
Leber: deutliche Acinuszeichnung,

Parasiten.

Magen: mehrere kleine punktförmige Blutungen.

Darm: im Duodenum, wenige Zentimeter vom Pylorus, eine bläschenförmige, hanfkorngroße Hämorrhagie.

Ergebnis: Tier XLIV erhielt in 23 Injektionen innerhalb von 31 Tagen 0,47 g Spermin und 3,35 g Hydrastinin intravenös, in Dosen von 0,005 bis 0,02 g Spermin und 0,05 bis 0,4 g Hydrastinin, d. h. 0,0026 bis 0,011 g Spermin und 0,026 bis 0,2 g Hydrastinin pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 130 g. Todesursache nicht sicher festzustellen.



Tier XLV.

Weißschwarzes Kaninchen, weiblich,  
1500 g.

9. 8. 06. 4.15 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

10. 8. 06. 5.05 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

11. 8. 06. 5.15 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

13. 8. 06. 10.15 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

14. 8. 06. 10.15 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

15. 8. 06. 11.05 h. 0,02 g Spermin und 0,075 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

Tier XLIV.

16. 8. 06. 11.05 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, Tier nur wenig benommen, nach wenigen Sekunden wieder gesund.
17. 8. 06. 9.15 h. 0,02 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
18. 8. 06. 11.00 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Zunächst normal.
  - 11.02 h. Tonisch-klonische Krämpfe der vorderen und hinteren Extremitäten, Opisthotonus.
  - 11.04 h. Macht angstvolle Sprünge.
  - 11.05 h. Fällt wie tot zur Seite.
  - 11.09 h. Hebt den Kopf.
  - 11.15 h. Setzt sich aufrecht, ist aber noch krank.
  - 11.25 h. Wird allmählich schwächer, liegt schlaff auf der Seite, Atmung spärlich, zum Teil aussetzend, oberflächlich, völlige Lähmung.
  - 12.00 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 1430 g.

Lungen: hämorrhagisch infarziert. Pneumonie.

Leber: Parasiten.

Herz, Aorta, sowie die übrigen Gefäße: ohne Veränderungen.

Alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XLV erhielt in 9 Injektionen innerhalb 10 Tagen 0,18 g Spermin und 0,7 g Hydrastinin in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,05 bis 0,15 g Hydrastinin, d. h. 0,013 g Spermin und 0,033 bis 0,1 g Hydrastinin pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 70 g. Todesursache: Vergiftung eventuell in Gemeinschaft mit Pneumonie.

#### Tier XLVI.

Graues Kanipchen, weiblich, 1500 g.

9. 8. 06. 4.20 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
10. 8. 06. 5.10 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
11. 8. 06. 10.20 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
13. 8. 06. 10.25 h. 0,02 g Spermin und 0,05 Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
14. 8. 06. 10.20 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
15. 8. 06. 11.10 h. 0,02 g Spermin und 0,075 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
16. 8. 06. 11.10 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.

17. 8. 06. 9.35 h. 0,02 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
18. 8. 06. 11.25 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, starke Unruhe und Zappeln bei der Injektion. An die Erde gesetzt, sofort schwere tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe.

11.27 h. Tetanus, Exitus.

Sektion: Gewicht 1580 g.

Herz, Aorta: frei von Veränderungen, ebenso die übrigen Gefäße.  
Leber: Coccidiose.

Alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XLVI erhielt in 9 Injektionen innerhalb 10 Tagen 0,18 g Spermin und 0,7 g Hydrastinin in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,05 bis 0,15 g Hydrastinin, d. h. 0,013 g Spermin und 0,033 bis 0,1 g Hydrastinin pro kg. Gewicht. Kein Gewichtsverlust, sondern Zunahme um 80 g infolge Wachsens des jungen Tieres. Todesursache: Vergiftung.

#### Tier XLVII.

Gelbes Kaninchen, männlich, 2620 g.

9. 7. 06. 4.25 h. 0,02 g Spermin und 0,05 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
10. 8. 06. 5.15 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
11. 8. 06. 10.25 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
13. 8. 06. 10.30 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
14. 8. 06. 10.20 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
15. 8. 06. 11.15 h. 0,02 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
16. 8. 06. 11.05 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Tier zeigt sofort Unruhe, zittert, zappelt usw. Nach wenigen Minuten Mattigkeit und Apathie.
- 11.15 h. Frißt, hüpfte umher, ist gesund.
17. 8. 06. 9.50 h. 0,02 g Spermin und 0,175 g Hydrastinin in beide Ohrvenen. Tier zeigt nur geringe Unruhe, Kopf fällt einmal zur Seite, wird aber gleich wieder aufgerichtet.
- 9.52 h. Wieder normal.
- 10.25 h. Tier springt plötzlich mit einem Satze aus dem Käfig, fällt auf die Seite, tiefe Dyspnoe, Tetanus mit mehrmaligem lauten Schreien.
- 10.28 h. Richtet sich auf, hüpfte umher, ist gesund.



18. 8. 06. 11.37 h. 0,02 g Spermin und 0,2 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Nach den ersten Tropfen überlautes Schreien während der ganzen Injektion. Danach Tier matt.  
11.40 h. Hüpf umher, frisst, ist gesund.
20. 8. 06. 11.19 h. 0,02 g Spermin und 0,2 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Nur bei den ersten Tropfen der Injektion sehr lautes Schreien. An der Erde sofort tonisch-klonische Krämpfe der vorderen und hinteren Extremitäten und mäßiger Opisthotonus.  
11.20 h. Tier matt und schlaff, kann den zur Seite fallenden Körper nicht aufrichten, Dyspnoe.  
11.25 h. Scheint dicht vor dem Verenden.  
11.30 h. Erholt sich, hebt den Kopf, setzt sich aufrecht, hüpf.  
11.40 h. Ffrisst, hüpf umher, ist gesund.
21. 8. 06. 11.20 h. 0,02 g Spermin und 0,2 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Schreien und Zappeln bei der Injektion. An der Erde fällt es auf die Seite, starke tonisch-klonische Krämpfe, tiefe Dyspnoe, ab und zu tetanische Zuckungen.  
11.25 h. Nur noch ganz oberflächliche, unregelmäßig aussetzende, vereinzelte Atemzüge.  
11.30 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 2370 g.

Herz: vergrößert.

Aorta: ohne Veränderungen, ebenso die übrigen Gefäße.

Lungen: Pneumonie.

Leber: Stauung und Parasiten.

Nieren: Stauung.

Die übrigen Organe ohne Veränderung.

Ergebnis: Tier XLVII erhielt in 11 Injektionen innerhalb 13 Tagen 0,22 g Spermin und 1,5 g Hydrastinin intravenös, in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,05 bis 0,2 g Hydrastinin, d. h. 0,008 g Spermin und 0,01 bis 0,08 g Hydrastinin pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 250 g. Todesursache: Vergiftung, eventuell kombiniert mit Pneumonie.

#### Tier XLVIII.

Graues Kaninchen, weiblich, 3350 g.

9. 8. 06. 4.30 h. 0,02 g Spermin und 0,05 Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
10. 8. 06. 5.20 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
11. 8. 06. 10.30 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
13. 8. 06. 10.15 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.

14. 8. 06. 10.20 h. 0,02 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
15. 8. 06. 11.20 h. 0,02 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene, keine Reaktion.
16. 8. 06. 11.30 h. 0,02 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Leichte Unruhe und Zittern, besonders auf Berührung, darauf fällt der Kopf schlaff auf die Seite, nach Sekunden wird er spontan gehoben.
- 11.32 h. Frißt, hüpfet umher, ist gesund.
17. 8. 06. 9.45 h. 0,02 g Spermin und 0,175 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Sofort Unruhe und Zappeln, dann Zittern der vorderen Extremitäten und Nackensteifigkeit. Darauf Mattigkeit, Kopf fällt auf die Seite, kann aber stets wieder spontan gehoben werden; dabei leichte Andeutung tonisch-klonischer Krämpfe.
- 9.52 h. Frißt, hüpfet umher, ist gesund.
18. 8. 06. 11.45 h. 0,02 g Spermin und 0,2 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Lautes Schreien während der Injektion. An die Erde gesetzt, fällt es auf die Seite, zappelt, tiefe Dyspnoe, tonisch-klonische Krämpfe, kann sich nicht mehr aufrichten. Allmählich lassen die Krämpfe nach, und unter vereinzelt tetanischen Zuckungen erfolgt
- 11.55 h. Exitus.

Sektion: Gewicht 3150 g.

Herz: sehr stark vergrößert. Herzmuskel starkwandig, brüchig.

Aorta: frei von Veränderungen, ebenso die übrigen Gefäße. Nur das ganze Venensystem fällt auf durch pralle Füllung und Dilatation.

Lungen: Pneumonie.

Leber: Stauungsleber.

Nieren: Stauungsniere.

Magen: zahlreiche kleine, punktförmige Hämorrhagien.

Alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XLVIII erhielt in 9 Injektionen innerhalb 10 Tagen 0,18 g Spermin und 1,1 g Hydrastinin intravenös, in Dosen von 0,02 g Spermin und 0,05 bis 0,2 g Hydrastinin, d. h. 0,006 g Spermin und 0,015 bis 0,06 g Hydrastinin pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 200 g. Todesursache: Vergiftung, eventuell kombiniert mit Pneumonie.

#### Tier XLIX.

Grauweißes Kaninchen, männlich, 2770 g.

20. 8. 06. 11.30 h. 0,1 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Schreien und Zappeln während der Injektion. An der Erde keine Reaktion.

21. 8. 06. 11.20 h. 0,1 g Spermin und 0,1 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Schreien und Zappeln während der Injektion. An der Erde keine Reaktion.
22. 8. 06. 10.54 h. 0,125 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
23. 8. 06. 11.09 h. 0,125 g Spermin und 0,125 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Schreien und Zappeln während der Injektion. An der Erde zunächst keine Reaktion.
- 11.10 h. Leichte Lähmung der vorderen Extremitäten.
- 11.11 h. Gleichgewichtsstörung, muß balancieren, um den Hinterkörper im Gleichgewicht zu erhalten.
- 11.13 h. Frißt, hüpf umher, ist gesund.
24. 8. 06. 10.05 h. 0,15 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Starkes Zappeln während der Injektion. An der Erde sitzt das Tier schwankend, Gleichgewichtsstörung.
- 10.08 h. Frißt, hüpf umher, ist gesund.
29. 8. 06. 3.45 h. 0,15 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene, keine Reaktion.
30. 8. 06. 10.30 h. 0,15 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die rechte Ohrvene. Zappeln während der Injektion. An der Erde sitzt das Tier schwankend, Gleichgewichtsstörung.
- 10.31 h. Hüpf umher, frißt, ist gesund.
31. 8. 06. 10.50 h. 0,15 g Spermin und 0,15 g Hydrastinin in die linke Ohrvene. Während die Injektionen sonst möglichst langsam und unter Vermeidung stärkeren Druckes ausgeführt wurden, wird hier absichtlich schnell und mit gewissem Druck injiziert. Tier schreit laut, zappelt stark bei der Injektion. An der Erde zunächst keine Reaktion.
- 10.51 h. Beginnt zu schwanken, fällt auf die Seite.
- 10.52 h. Schwere Dyspnoe, tonisch-klonische Krämpfe, ab und zu Tetanus, Atmung wird unregelmäßig, aussetzend und oberflächlich.
- 10.54 h. Exitus.

Sektion (1.9.06): Gewicht 2650 g.

Herz, Aorta: ohne Veränderungen, ebenso die übrigen Gefäße.

Lunge: linke Lunge ganz, rechte Lunge im Unterlappen Pneumonie. Alle übrigen Organe ohne Veränderungen.

Ergebnis: Tier XLIX erhielt in 8 Injektionen innerhalb 12 Tagen 1,05 g Spermin und 1,05 g Hydrastinin intravenös, in Dosen von 0,1 bis 0,15 g Spermin und 0,1 bis 0,15 g Hydrastinin, d. h. 0,036 bis 0,054 g Spermin und 0,036 bis 0,054 g Hydrastinin pro kg Gewicht. Gewichtsverlust 120 g. Todesursache: Vergiftung, eventuell kombiniert mit Pneumonie.

Eine vergleichende Übersicht über die Versuche dieser Serie ergibt die folgende Tabelle.

## Hydrastinin + Spermin.

Tier Nr.	Zahl der In- jektionen	Gewicht des Tieres in g	Ge- wichts- verlust	Dosis in g		Gesamt- menge in g		Dosis pro kg Gewicht in g		Versuchs- dauer i. Tag	Aortenver- änderungen
				Spermin	Hydras- tinin	Sper- min	Hydras- tinin	Spermin	Hydras- tinin		
XLIV	23	1890	130	0,005 -0,02	0,05 -0,4	0,47	3,35	0,0026 -0,011	0,026 -0,2	31	+
XLV	9	1500	70	0,02	0,05 -0,15	0,18	0,7	0,013	0,033 -0,1	10	+
XLVI	9	1500	+80!	0,02	0,05 -0,15	0,18	0,7	0,013	0,033 -0,1	10	+
XLVII	11	2620	250	0,02	0,05 -0,2	0,22	1,5	0,008	0,019 -0,08	13	—
XLVIII	9	3350	200	0,02	0,05 -0,2	0,18	1,1	0,006	0,015 -0,06	10	—
XLIX	8	2770	120	0,1 -0,15	0,1 -0,15	1,05	1,05	0,036 -0,054	0,036 -0,054	12	—

Untersuchen wir nun die Ergebnisse dieser Tierreihe auf die bei ihnen zutage getretenen Gefäßveränderungen, so scheidet zunächst keins der Tiere aus. Sie haben alle wenigstens 10 Tage im Versuche gestanden und mindestens 8 Injektionen erhalten, so daß nach Maßgabe der früheren Tierreihen, besonders der mit Hydrastinin behandelten, sich Gefäßveränderungen wohl hätten ausbilden können.

In Beantwortung der von mir eingangs gestellten Frage muß ich nach dieser Versuchsreihe demnach zu der Antwort kommen, daß auch hier das Spermin nicht imstande war, die durch Hydrastinin bedingten Gefäßveränderungen hintanzuhalten. Solche wurden gefunden unter 6 Tieren dreimal, d. h. in 50 % aller Fälle.

Mit Rücksicht auf die hohen Prozentsätze von Gefäßveränderungen bei den früheren Tierreihen ist diese verhältnismäßig niedrige Ziffer auffallend, und es ist daher naturgemäß, zu versuchen, deren Ursache nachzuforschen.

Vergleichen wir diese letzte Serie mit der aus Kapitel VII, die mit Hydrastinin allein behandelt war, so muß zunächst hervorgehoben werden, daß die Versuchsbedingungen so gut wie völlig die gleichen waren. Die Tiere entstammten der gleichen Rasse, hatten etwa das gleiche Gewicht, erhielten das gleiche Futter, standen unter den gleichen äußeren Verhältnissen und erhielten ungefähr gleich große Dosen Hydrastinin.

Es fällt nun bei den mit Hydrastinin allein behandelten Tieren die verhältnismäßig große Zahl derjenigen auf, die nach einer bzw. wenigen Injektionen zugrunde gingen. 1 Tier starb nach 1 Injektion, 4 Tiere nach 3 Injektionen, 1 Tier nach 4 Injektionen, 1 Tier nach 5 Injektionen und 2 Tiere nach 6 Injektionen. Es starben also von 12 Tieren 9 nach 1 bis 6 Injektionen.

Demgegenüber ist festzustellen, daß bei gleichzeitiger Darreichung von Spermin dasjenige Tier, das die geringste Zahl von Injektionen vertrug, erst nach der 8. zugrunde ging, während 3 Tiere 9, 1 Tier 11 und 1 Tier 23 Injektionen vertrug.

Da die übrigen Bedingungen die gleichen waren, kann diese größere Toleranz gegen das Hydrastinin wohl nur auf Rechnung des Spermin gesetzt werden.

Auch bezüglich der Quantität des erhaltenen Hydrastinin zeigt sich das gleiche Verhältnis. Bei den mit Hydrastinin allein behandelten Tieren starb 1 Tier nach Darreichung einer Gesamtmenge von 150 mg, 3 Tiere nach 300 mg, 2 Tiere nach 500 bis 525 mg, 2 Tiere nach 600 mg. Es starben also 8 Tiere nach Darreichung einer Gesamtmenge von 150 bis 600 mg Hydrastinin.

Bei gleichzeitiger Darreichung von Spermin starben 2 Tiere, die die geringste Menge von Hydrastinin erhalten hatten, erst nach Darreichung einer Gesamtmenge von je 700 mg Hydrastinin.

Gleiche Unterschiede ergaben sich bezüglich der oberen Grenze des vertragenen Hydrastinin.

Während bei alleiniger Darreichung von Hydrastinin ein Tier 2450 mg Hydrastinin vertrug, konnte bei gleichzeitiger Darreichung von Spermin ein Tier 3350 mg Hydrastinin vertragen.

Dazu kommen weiter die bereits eingangs erwähnten klinischen Differenzen. Die Reaktionen, die vom Hydrastinin ausgelöst wurden, boten bei gleichzeitiger Spermindarreichung ein klinisch zwar qualitativ gleiches, quantitativ dagegen abgeschwächtes, abortives Bild.

Schließlich wurden bei alleiniger Hydrastinindarreichung in 10 unter 11 Fällen = 90,9% Gefäßveränderungen, bei gleichzeitiger Spermindarreichung dagegen in 3 unter 6 Fällen = 50 % hervorgerufen.

Diese Tatsachen scheinen doch wohl dafür zu sprechen, daß die gleichzeitige Darreichung von Spermin diese Differenz der Erscheinungen verursacht haben muß.

Ich muß daher auf Grund dieser Beobachtungen dem Spermin wenn auch keine die durch Hydrastinin bedingten Gefäßveränderungen absolut verhindernde, so doch eine diese hemmende Wirkung zusprechen.

Hiernach kann ich zu folgenden Schlußsätzen kommen:

1. Spermin verhindert das Auftreten der durch Hydrastinin bedingten Gefäßveränderungen nicht.

2. Solche wurden trotz Spermin darreichung gefunden unter 6 Tieren dreimal = 50% der Fälle.

3. Spermin übt einen hemmenden Einfluß auf die Hydrastininwirkung aus.

#### XI. Genuine Gefäßkrankungen des Kaninchens.

Mit Rücksicht auf die hohen Prozentsätze, in denen es mir gelang, beim Kaninchen durch  $Ba\ Cl_2$ , Hydrastin und Hydrastinin Gefäßveränderungen experimentell hervorzurufen, war es nahelegend, zu untersuchen, ob überhaupt bei den Tieren, speziell beim Kaninchen spontane Gefäßkrankungen gleicher oder ähnlicher Art vorkommen.

Zu diesem Zwecke unterzog ich zunächst die Literatur der Veterinärmedizin einer eingehenden Durchsicht.

Die Angaben, die sich hier über Gefäßkrankungen finden, sind nun sehr spärlich und zum Teil nur wenig exakt. Friedberger und Fröhner geben in ihrem Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere an, daß das Aneurysma der Aorta bedingt werde durch krankhafte Veränderung der Aortenwand. Diese besteht in chronischer Endarteriitis und Mesarteriitis mit fettiger und kalkiger Entartung und wird hervorgerufen durch die Anwesenheit von Würmern, so von *Strongylus armatus*, besonders beim Pferde und *Spiroptera sanguinolenta*, besonders beim Hunde. (Wurmaneurysma). Bei der Behandlung des Kapitels der Gefäßrupturen werden als Ursache unter anderen auch „arteriosklerotische resp. atheromatöse Veränderungen“ genannt.

Diese Angaben sind nun recht unbestimmte und entsprechen der Tatsache, daß bisher von seiten der Veterinärmedizin den Gefäßkrankungen nur wenig Beachtung zuteil geworden ist.

Einige weitere Beobachtungen über genuine Gefäßkrankungen teilen Kitt und Bollinger mit. Diese sind beim Pferde beobachtet und bestehen in etwas erhabenen, höckerigen Plaques von hellerer Farbe, die sich gegen die gelbe Arterienwand abheben, teils allein stehen und teils konfluieren.

Die Wucherungen sind glatt, von verdickter Intima überzogen und knorpelig derb, ohne verkalkt zu sein.

Bei einem Falle von Druse fand Kitt die Oberfläche dieser Plaques geborsten und unter der geborstenen Oberfläche eine zerklüftete schmierige Masse. Bollinger beschreibt außerdem einen Fall, bei dem er im Aortenanfang und über den Taschenklappen neben den oben beschriebenen verrukösen auch villöse Wucherungen auf der getrübten Intima fand.

Kitt beobachtete ferner auch, daß an der Aorta des Rindes sich mitunter Verkalkungen finden, die meistens in Form kleiner flacher Herde auftreten. Diese Veränderungen, die auch von Gurlt und Cadéac beschrieben worden sind, stehen aber vielleicht nach Ansicht der Autoren in ursächlichem Zusammenhang mit der Tuberkulose.

Eine ebenfalls von Kitt beschriebene Form einer Gefäßkrankung beim Rind ist die skutellare Form der Endaortitis chronica deformans. Diese besteht in einer tafelförmigen, etwas konkaven Intimaverdickung mit Kalkeinlagerung im Inneren, die ohne Reaktionserscheinungen mit den faserigen Lagen der Intima zusammenhängt, resp. in sie übergeht. Am Rande und im Inneren derselben sind kleine Fettzonen zu sehen.

Diese Einlagerung zeigt im allgemeinen ein faseriges Gefüge. In der benachbarten Intima liegen hier und da einzelne kleine Kalkinseln. Im übrigen zeigt die Intimaverdickung leicht wellige, ziemlich feine elastische Fasern, die in der Nähe der eingelagerten Kalkplatte auseinander gedrängt sind. Im Bereiche der Kalkplatte schließt sich an diese ein dichtes Gefüge von prallen elastischen Fasern an, in dessen Zwischenspalten fast überall kleine Kalkkrümel eingelagert sind. Diese Fasern zeigen bei Hämatoxylinfärbung selbst blaue Kalkfärbung.

In den tieferen Lagen der Intima liegen bei dieser Form der Erkrankung einige nur von Endothel ausgekleidete Gefäße.

Thoma fand eine spontane Arteriosklerose in einem Falle bei einem 17jährigen Hunde. Lüpke berichtete auf der 78. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte 1906 in Stuttgart über eine Periarteriitis bei Axishirschen, die der menschlichen Periarteriitis nodosa vollkommen gleicht. Er fand diese Erkrankung bei 23 Tieren. Von diesen waren 6 junge, 2 ältere Tiere, die übrigen waren im besten Alter. Nach Lüpke sind Haltung, Fütterung und Schwächung durch den Winter an der Entstehung der Krankheit wohl mitbeteiligt, doch scheinen auch bakterielle Erreger (Kokken) mit im Spiele zu sein. Tierische Parasiten konnten als Krankheitsursache nicht ermittelt werden; auf protozoische Blutparasiten wurde noch nicht untersucht. Die arteriitischen Veränderungen sind wie beim Menschen auf die Arterien des großen Kreislaufs beschränkt, erstrecken sich auf alle drei Gefäßhäute und bestehen teils aus Wandverdickungen mit Verengung, Schlängelung und Verlängerung der Gefäße, teils in knotigen Bildungen mit Verengungen Erweiterungen des Lumens, Verdickungen und Verdünnungen der Wände, auch Sackbildungen mit Thromben in verschiedenen Entwicklungsstadien.

Wenn noch erwähnt wird, daß von Leucet Erkrankungen der Nabelarterien durch Nabelinfektion beschrieben worden sind, so ist wohl im wesentlichen alles das, was sich in der Literatur über Gefäßerkrankungen der Haus- und Schlachttiere vorfindet, gesagt. Indessen scheinen die Untersuchungen über experimentell erzeugte Gefäßerkrankungen des Kaninchens die veterinären Pathologen angeregt zu haben, sich in neuester Zeit mit dem Kapitel „Gefäßerkrankungen“ näher zu beschäftigen.

Die Ergebnisse sind sehr interessant. Es liegt von Baum und Thienel eine größere Arbeit über den feineren Bau der Gefäße der Haus- und Schlachttiere vor, die naturgemäß eine notwendige Vorarbeit für die Kenntnis der Gefäßerkrankungen bildet.

Über die pathologischen Veränderungen im Gefäßsystem der Haustiere liegt von Lyding eine zusammenfassende Arbeit vor, die durch eigene Beobachtungen dieses Autors ergänzt wird.

Die Untersuchungen Lydings über den Bau der normalen Aorta ergeben, daß wesentliche Differenzen gegenüber der menschlichen Aorta nicht existieren.

Die Intima besteht deutlich aus zwei Schichten, einer elastisch-muskulären äußeren und einer bindegewebigen inneren.

Die elastisch-muskuläre besteht aus mehreren (4 bis 5) Schichten längsverlaufender, elastischer Lamellen, deren äußerste sich deutlich gegen die Media abhebt.

Zwischen den einzelnen Lamellen liegen längsverlaufende Muskel- und Bindegewebszellen.

Die innere Schicht wird nach dem Lumen zu von Endothel bekleidet und besteht vorwiegend aus Bindegewebe, in dem zarte wellige elastische Fasern liegen.

Adventitia und Media zeigen ebenfalls durchaus keine Abweichung von der menschlichen Aorta.

Arteriosklerotische Veränderungen sind anscheinend — wenigstens nach den Untersuchungen von Lyding — bei Tieren keineswegs sehr selten.

Er fand sie bei 35 Rindern unter 100, die er untersuchte, und bei je zwei Hunden und Pferden unter je zehn untersuchten.

Die Veränderungen beim Rind bestehen in flachen oder leicht konkaven, teils unregelmäßigen, teils runden und viereckigen Intimaverdickungen, die mitunter bis 4 mm lang und 2 mm breit werden können.

Die Prädispositionsstellen sind die Konkavität des Arcus aortae, die Ansatzlinien der Aortenklappen und ferner die Abgänge der Interkostal- und Lendenarterien.

Die Sklerose der Rinderaorten entspricht nach Lyding durchaus der Sklerose en plaque oder der nodösen Sklerose, die auch beim Menschen mitunter als ausschließliche Form der Arteriosklerose gefunden wird.

Mikroskopisch zeigen sich diese Plaques als Verdickungen der Intima, die ohne irgendwelche Kontinuitätstrennung aus der normalen Intima herauswachsen.



Am Rande gegen die normale Intima sind die elastischen Fasern durch helle Zwischenmassen wellig auseinander gebogen.

An der Grenzschiebt gegen die Media zeigen die Sudanpräparate diffuse Rötung infolge von Einlagerung feinsten Fetttropfchen.

Diese Bindegewebswucherungen treten meist ohne irgendwelche nachweisbaren Schädigungen der elastischen Fasern auf. Nur selten sind die Fasern etwas gekörnt und es treten feinste Fetttropfchen längs ihnen zutage.

In fortgeschrittenen Fällen zeigen die Sudanpräparate die gleiche diffuse Rotfärbung der Randzonen. Die elastischen Fasern der Intima sind auseinander gedrängt durch homogene Massen, die sich zwischen sie geschoben haben. An den innersten elastischen Lagen finden sich stärkere Streifen von feinkörnigem Fett.

In den zentralen Partien der Verdickungen treten dann allmählich Verkalkungen auf.

Als letztes Stadium können fibröse Verdickungen, einhergehend mit Spalträumen und Plattenbildung, betrachtet werden. Die Kalkherde können mitunter bis in die Media reichen. Das den Kalkherden anliegende Gewebe ist meist fettig degeneriert.

Diese Beschreibungen zeigen die große Ähnlichkeit der Arteriosklerose des Rindes mit der des Menschen.

Der wesentliche Unterschied kann dahin formuliert werden, daß die progressiven Veränderungen gegenüber den regressiven bei weitem in den Vordergrund treten.

Die degenerativen Prozesse sind im wesentlichen Verkalkung und Hyalinisierung. Verfettung tritt sehr in den Hintergrund und die beim Menschen so oft beobachtete Geschwürsbildung fehlt.

Die Verhältnisse beim Pferde sind im wesentlichen die gleichen. Anders liegen sie indessen beim Hunde nach Lyding. Denn bei diesem Tiere fand er in den beiden von ihm untersuchten Fällen nur eine Mediaerkrankung. Und zwar in einem Falle eine fettige Degeneration der Media einer Karotis, und in einem anderen Falle eine ausgedehnte Verkalkung der Media neben einer zirkumskripten Intimaverdickung bindegewebigen Charakters an der Klappenansatzlinie der Aorta.

Die Beobachtungen beim Hunde sind indessen wohl zu gering an Zahl, als daß man aus ihnen bindende Schlüsse ziehen könnte. Immerhin ist es auffällig, daß beim Hunde, ähnlich wie beim Kaninchen, nicht die Intima es zu sein scheint, an der sich die „atheromatösen“ Prozesse abspielen, sondern die Media der Gefäße.

Da diese Enquete in der Literatur der Veterinärmedizin speziell über Gefäßerkrankungen des Kaninchens nur eine geringe oder gar keine Ausbeute gab, so wandte ich mich in einer brieflichen Umfrage an die Vertreter der Lehrfächer der Anatomie, Physiologie, pathologischen Anatomie, Hygiene und Direktoren klinischer Institute der Veterinärmedizin. Wenngleich die Herren meine Fragen bezüglich Gefäßveränderungen bei Tieren, speziell bei Kaninchen, in freundlichster Weise beantworteten, so daß ich ihnen auch an dieser Stelle

noch meinen Dank aussprechen möchte, so waren doch auch die Ergebnisse dieser Umfrage gering.

Uebeler konstatiert hiernach die besondere Empfindlichkeit der Arterienwände der Kaninchen und ihre Neigung, atheromatös zu entarten, auch hat er selbst enzootische Fälle von Periarteriitis nodosa beim Kaninchen beobachtet, die seiner Ansicht nach wohl durch Blutparasiten hervorgerufen werden.

Gmelin hat zwar Gefäßerkrankungen beim Kaninchen nicht gesehen, hält solche indessen bei lang betriebener Inzucht als Degenerationserscheinung wohl für möglich.

Der Frage nach dem Auftreten spontaner Gefäßerkrankungen beim Kaninchen sind nun eine Reihe von Autoren, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, nähergetreten, die sich mit experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen beschäftigt haben.

So gibt Josué an, daß sich junge Kaninchen in bezug auf experimentell zu erzeugende Gefäßveränderungen dem Adrenalin gegenüber refraktär verhalten, und daß solche Veränderungen nur bei alten Tieren hervorgerufen werden können. Auch Oswald Loeb und Githens bestätigen diese Ansicht. v. Koránji bemerkt, daß mit Rüben ernährte Kaninchen widerstandsfähiger seien als mit Hafer gefütterte.

B. Fischer fand, daß bei kachektisch zugrunde gegangenen Kaninchen Arterionekrose auch spontan vorkommen kann, wenngleich in allen diesen Fällen niemals so hohe Grade der Gefäßveränderungen beobachtet werden, wie bei den mit Nebennierenpräparaten behandelten Tieren.

Es lassen sich naturgemäß eine Reihe von Fragen stipulieren, die diese Verhältnisse nach dieser oder jener Richtung beeinflussen können. So ist zu berücksichtigen, ob Gefäßerkrankungen beim Kaninchen 1. spontan vorkommen, 2. durch andere Schädlichkeiten als Gifte, 3. ob Alter, Geschlecht, Rasse, Ernährung und sonstige Lebensbedingungen dabei eine Rolle spielen, 4. ob die Art der einwirkenden Schädlichkeiten gesetzmäßig oder verschieden sein kann (subkutan, intraperitoneal, intravenös, intratracheal, intrastomachal usw.).

Eine derartige Fragestellung ließe sich unschwer noch weiter detaillieren. In dieser Weise sind ähnliche Fragen von Kaiserling aufgeworfen worden. Auf Grund von 8 selbst ausgeführten Tierexperimenten mit Suprarenin am Kaninchen, die negativ aus-

fielen, ist er geneigt, die Summe der Ergebnisse aller anderen auf diesem Gebiete experimentierenden Untersucher als spezifische Wirkung der verwendeten Giftstoffe in Frage zu stellen. Es ist nicht erfreulich, wenn wissenschaftliche Arbeiten in dem Tone der K a i - s e r l i n g schen Schrift abgefaßt werden. Die Rolle eines grollenden Olympiers eignet sich hierzu so wenig, wie sie seine sonst beachtenswerte Arbeit unerquicklich zur Lektüre macht.

Der einzige Autor, der einen ziffernmäßigen Niederschlag seiner Beobachtungen über das Auftreten genuiner Gefäßerkrankungen beim Kaninchen gibt, ist O s w a l d L o e b. Er seziierte 280 Kaninchen, ohne auch nur in einem Falle eine spontane Arterienerkrankung zu finden. Weiter glaubt er auch der Kachexie keine Rolle für das Auftreten von Arterienerkrankungen zuschreiben zu sollen, weil er schwer kachektische Tiere frei von Veränderungen fand, während die Tiere mit schwersten Veränderungen vorzüglichen Ernährungszustand zeigten.

Ich habe nun selbst seit etwa 3 Jahren mein Augenmerk auf spontane Gefäßerkrankungen beim Kaninchen gerichtet und 400 Kaninchen teils selbst seziiert, teils wenigstens die Aorta und die großen Gefäße selbst untersucht. Die Tiere waren teils spontan zugrunde gegangen an interkurrenten Krankheiten wie starke Ekzeme, Pneumonie, Coccidiose, Peritonitis, teils getötet zum Zwecke der Blutgewinnung usw. Bei diesen 400 Tieren konnte ich Gefäßveränderungen finden bei 12 Tieren, d. h. in 3 % aller Fälle. Diese Veränderungen, von denen ich einige der schwersten makroskopisch und mikroskopisch abbilde, zeigten starke graduelle Differenzen. Von den wenigen hochgradigen Veränderungen wie Aneurysma dissecans, aneurysmatische Ausbuchtung der Wand, totale oder partielle Sklerosierung, fanden sich geringere Erkrankungen bis herab zu den kleinsten Zeichen einer Gefäßerkrankung. Dabei glaube ich annehmen zu dürfen, daß die eruierte Ziffer von 3 % noch zu niedrig ist, und daß man durch chemische Behandlung des Gefäßsystems mit Silbersalzen, wie durch mikroskopische Untersuchung wohl noch in einer weiteren Reihe von Fällen geringere Grade von Erkrankung des Gefäßsystems finden würde, die sich dem unbewaffneten Auge entziehen. Eine weitere Reihe von Beobachtungen, die ich an meinen Experimenten gewann, kann ich zwar nicht ziffernmäßig angeben, möchte sie indessen doch der Vollständigkeit halber hier anführen.

Ein Unterschied zwischen der Empfindlichkeit der Geschlechter bzw. des Auftretens von Gefäßerkrankungen konnte nicht konstatiert werden. Die Beobachtung Josués sowie Loeb's und Githens, daß jüngere und schwangere Tiere relativ refraktär gegen gefäßverändernde Gifte seien, möchte ich nur mit Reserve unterschreiben. Es scheint in der Tat, daß solche Gefäßveränderungen schwerer bei jungen Tieren hervorgerufen werden, daß sie indessen bei solchen überhaupt nicht vorkommen, muß ich in Abrede stellen. Ich habe Gefäßerkrankungen bei ganz jungen Tieren sogar zweimal spontan, in einigen Fällen auch experimentell gefunden, und zwar an Tieren, die im eigenen Stalle vor wenigen Monaten geworfen waren. Die Beurteilung des Alters der Tiere, ist, wenn der Wurf nicht im eigenen Stalle erfolgt und seine Zeit bekannt ist, bei der Sektion auf Grund anatomischer Anzeichen zu schwierig und unsicher, als daß sich Schlüsse daraus ziehen ließen. Rassenunterschiede machen sich dagegen sicher bemerkbar. Bereits gelegentlich früherer ausgedehnter Versuche über experimentell zu erzeugende ascendierende Genitaltuberkulose, wie auch bei meinen Untersuchungen der letzten Jahre konnte ich die Beobachtung machen, daß die Kaninchen feinerer Rassen, wie Lapin, belgischer Widder, Seidenhaarige eine geringere Widerstandsfähigkeit besitzen gegen Schädlichkeiten verschiedenster Art als das gewöhnliche Landkaninchen Norddeutschlands. Auch die Albinos scheinen weniger widerstandsfähig zu sein. Bezüglich der Inzucht beim Kaninchen stehen mir eigene Erfahrungen nicht zur Verfügung, da die Bestände der Stallungen bei größerem Tierbedarf schnell verbraucht werden, außerdem die Entscheidung schwierig zu fällen ist, bei welcher Generation der Begriff der Inzucht einzusetzen hat, denn bis zu einem gewissen Grade dürften unsere Kaninchen, die meist einem nur kleinen Territorium entnommen werden, als ingezüchtet, wenigstens im Sinne z. B. exakter landwirtschaftlicher Züchtung, zu betrachten sein. Die Frage, ob bei Kaninchen auch durch andere Substanzen als die zunächst hierzu verwandten Nebenierenpräparate derartige Arterienveränderungen hervorgerufen werden, ist durch die Summe der in einem früheren Kapitel aufgeführten, in diesem Sinne positiv wirkenden Substanzen bereits entschieden und dürfte im Laufe der Zeit durch die sich ständig

vermehrnde Zahl solcher Substanzen nur noch besser fundiert werden. Zur Beurteilung der Frage, inwieweit im Sinne v. K o r á n j i s das dargereichte Futter einen Einfluß auf die Widerstandsfähigkeit des Kaninchens ausübt, konnte ich keine eigenen Beobachtungen sammeln. Meine Tiere erhielten im Sommer Grünfutter und Rüben, im Winter ausschließlich Rüben, Kartoffeln usw., mit Hafer ernährte Kaninchen habe ich nicht behandelt oder seziert. Während nun bei den Haustieren wie Pferd, Rind, Hund, Schwein und auch beim Hirsch die auftretenden Gefäßerkrankungen auch qualitative Differenzen aufzuweisen scheinen, waren die von mir beim Kaninchen gefundenen nur quantitativ different. Ihre Beziehung zu den experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen werde ich im folgenden Kapitel behandeln.

Hiermit wären die Daten zusammengestellt, die ich aus Literatur, Umfrage und eigenen Beobachtungen gewinnen konnte. Sind sie auch nur gering an Zahl, so lassen sie sich doch kurz in einigen nicht unwichtigen Sätzen zusammenfassen.

1. Genuine Gefäßerkrankungen sind beobachtet beim Pferd, Rind, Hund, Schwein und Hirsch. Die Häufigkeit ihres Vorkommens ist unbekannt.

2. Genuine Gefäßerkrankungen kommen auch beim Kaninchen vor.

3. Sie wurden vom Verfasser gefunden unter 400 Tieren 12 mal, d. h. in 3 % der Fälle, doch kann ihr Vorkommen noch häufiger sein.

4. Werden Gefäßerkrankungen künftig experimentell hervorgerufen, so ist ziffermäßig darzutun, daß sie den Prozentsatz der genuinen Gefäßerkrankungen weit überschreiten, wenn ihnen Beweiskraft zukommen soll.

---

### Literatur.

(Siehe auch die Literatur zu Kapitel IV.)

1. Baum-Thienel, Arch. f. mikr. Anat. u. Entwickl. 1904 Bd. 63.
2. Fischer, B., Deutsche Med. Woch. 1905 Nr. 43.
3. Frank, Handbuch der Anatomie der Haustiere. II. Bd.

4. Friedberger und Fröhner, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere. I. 5. Aufl. Stuttgart 1900.
5. Gmelin, Briefliche Mitteilung.
6. Hutyra und Marek, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. Jena 1905.
7. Josué, La Presse médicale. 18. Nov. 1903.
8. Derselbe, Journ. de Phys. et de Path. gén. 1905 Bd. 7.
9. Kaiserling, Berliner Klin. Woch. 1907 Nr. 2.
10. Kitt, Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere. II. Bd.
11. v. Koránji, A., Deutsche Med. Woch. 1906 N. 45.
12. Leucet, Schütz-Ellenberger. Bd. 9 S. 116.
13. Loeb, O., Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturwiss. zu Marburg, 12. Juni 1907, Nr. 5.
14. Lüpke, Verhandlungen d. Ges. deutscher Naturf. u. Ärzte. Stuttgart 1906.
15. Lyding, H., Zeitschr. f. Tiermed. 1907 Bd. 11.
16. Ostersag, Handbuch der Fleischschau, 3. Aufl. Stuttgart 1899.
17. Uebele, G., Briefliche Mitteilung.

## XII. Histopathogenese der erzeugten Gefäß- erkrankung.

Im folgenden Kapitel bespreche ich nun die pathologischen Veränderungen der Versuchsreihen, die in den vorhergehenden Kapiteln abgehandelt sind. Um Wiederholungen zu vermeiden, werden sie hier zusammen betrachtet. Dies läßt sich um so eher durchführen, als die anatomischen Veränderungen, die bei den Tieren aller Versuchsreihen gefunden wurden, sich nicht qualitativ, sondern nur quantitativ voneinander unterscheiden. Hiervon machen auch keine Ausnahme die Veränderungen, die bei den Sektionen 400 nicht behandelter Tiere gefunden wurden.

### a) Makroskopische Veränderungen.

Der Sektionsbefund ergab in zahlreichen Fällen in den verschiedensten Organen eine Reihe von Veränderungen, die in Beziehung zu der in Rede stehenden Frage häufig nur eine mehr oder weniger lose, in anderen Fällen sicherlich ohne jede Bedeutung für dieselbe ist. Der Vollständigkeit halber seien sie hier in Kürze erwähnt.

Am Herzen waren die beobachteten Veränderungen im ganzen nicht gering an Zahl. In einigen Fällen wurde ein nicht hochgradiger seröser Erguß im Perikard gefunden. Die Beurteilung

der Frage, inwieweit Hypertrophie und Dilatation anzunehmen war, ist in hohem Maße schwierig. Hierin stimme ich der Ansicht K a i s e r l i n g s durchaus bei. Einmal fehlte mir hierzu eine genügende Kenntnis der normalen Verhältnisse, die ich auch durch die 400 Sektionen normaler Kaninchen nicht mit Sicherheit erworben zu haben glaube, zweitens sind mir — trotz eingehender Literaturstudien — genaue Daten über normale Größen- und Dickenmaße des Kaninchenherzens nicht bekannt geworden, und drittens bieten die Methoden der Messung so große Schwierigkeiten und Fehlerquellen, daß ich geglaubt habe, auf dieselben verzichten zu sollen. Ich habe daher in den Protokollen nur an den Stellen Notizen darüber gegeben, an denen mir solche unbedingt notwendig erschienen, und an diesen möchte ich sie auch nur mit aller Reserve aufgefaßt wissen, im Bewußtsein ihrer Ungenauigkeit. Bezüglich der Qualität des Myokards wurde sehr häufig die Beobachtung einer mehr oder weniger starken Brüchigkeit und Schlaffheit, in einzelnen Fällen auch einer gelblich-braunen Färbung gemacht.

Auch Hämorrhagien fanden sich am Herzen nicht selten. Sie hatten ihren Sitz sowohl im Perikard wie im Endokard, selten im Myokard. In ganz vereinzelt Fällen wurden solche Hämorrhagien an dem freien Rande der Klappensegel gefunden, den sie perlschnurartig begrenzen.

Am Gefäßsystem trat — außer der später zu erwähnenden Aorta — mit einer fast gesetzmäßigen Gleichheit in die Erscheinung ein pralles Gefülltsein des Venensystems. Diese Beobachtung, die bei den Sektionen der nicht behandelten Tiere vermißt wurde, war so charakteristisch, daß sie nur dort besonders erwähnt wurde, wo diese pralle Füllung — die häufig quantitative Unterschiede zeigte — derart exzessiv gefunden wurde, daß man fast den Eindruck einer allgemeinen Dilatation des ganzen Venensystems erhielt. Besonders häufig wurde ein derartiger Befund erhoben bei den Koronarvenen und den Venae cavae.

In der Thyusdrüse wurden nur in einem einzigen Falle zahlreiche kleinste punktförmige Hämorrhagien angetroffen.

Im Respirationstraktus wurden besonders häufig Veränderungen in den Lungen gefunden, die oft einen so hohen Grad angenommen hatten, daß sie in bezug auf ihre Dignität als Todesursache angesprochen werden mußten. So kamen zur Beob-

achtung: Ödem, seröser und blutig seröser Erguß der Brusthöhle, hämorrhagische Infarzierung der Lunge, bronchopneumonische Herde, lobäre Pneumonie eines oder mehrerer Lappen.

Auch der *Digestionsapparat* war an den Veränderungen beteiligt. In großer Häufigkeit wurden im Magen kleinste punktförmige Blutungen in der Schleimhaut in mehr oder weniger großer Anzahl angetroffen. Diese Hämorrhagien erreichten mitunter Hanfkorngroße. Auch hämorrhagische Ulzerationen wurden nicht selten gefunden. Ebenso wurden im *Duodenum*, *Jejunum*, *Ileum*, *Processus vermiformis* und *Rectum* derartige kleinere oder größere Hämorrhagien, auch hämorrhagische Ulcera häufig beobachtet. In diesen Abschnitten des Digestionstraktus zeigten sich weiterhin verschieden starke Grade von Enteritis nodularis und follicularis, die eine besondere Stärke bei den mit Chlorbaryum behandelten Tieren zeigten, dessen spezifische Wirkung auf den Darm besonders *Schedel* nachgewiesen hat. Indessen wurden qualitativ gleiche, nur quantitativ geringere Grade derselben auch bei den mit Hydrastinin behandelten Tieren gefunden. In gleicher Weise zeigte sich bei den mit beiden Präparaten behandelten Tieren oft ein Zustand exzessiver Kontraktion des Darmes mit flüssigschaumigem Inhalte, während die Serosa des Darmes starke Gefäßinjektion aufwies. Diese gleichartigen Effekte beider verschiedenen Präparate dürfte in der gemeinsamen stark gefäßkontrahierenden Eigenschaft ihre Ursache haben.

Im *Netz* und *Mesenterium* wurden häufig in dichten Trauben und zusammenhängend die Blasenwürmer der *Taenia serrata*, *Cysticercus pisiformis*, sowie verirrte Leberegel, *Distomum hepaticum*, angetroffen.

Die *Bauchhöhle* fand sich nicht selten erfüllt von einem an Menge meist geringen serösen Inhalte, der als *Stauungshydrops* aufgefaßt werden mußte. Nur in einem Falle war sie erfüllt von flüssigem Blute. Da sich keine Gefäßruptur auffinden ließ, mußte mangels jeder anderen Erklärung an eine Blutung per diapedesin gedacht werden, verursacht durch übermäßige Dilatation durch das applizierte Spermin.

Die *Leber* war der Sitz der bei weitem zahlreichsten Veränderungen. Unter diesen herrschten wiederum vor die Parasiten



und deren häufige Folgeerscheinungen: Bindegewebshyperplasie und Narbenbildung. An Parasiten wurden in der Leber angetroffen: *Distomum hepaticum*, seltener *Distomum lanceolatum*, und in einzelnen Fällen *Coccidium ovi-forme*. Außer diesen parasitären Erkrankungen fanden sich gelegentlich Hämorrhagien der Serosa sowie in einigen Fällen Muskatnußleber und Stauungsleber.

Die Gallenblase zeigte in vereinzeltten Fällen einen nicht allzu starken Hydrops.

Die Nieren wiesen im ganzen erheblichere Veränderungen nicht auf. Gelegentlich wurden Stauungsniere sowie eine stärkere Ablagerung von Kalk, in seltenen Fällen auch kleine subkapsuläre Hämorrhagien beobachtet.

In der Gesamtheit der serösen Häute kamen sehr häufig mehr oder weniger zahlreiche Hämorrhagien verschiedener Größe zur Beobachtung.

Die erwähnten Erkrankungen der Lungen, Ergüsse in Brust- und Bauchhöhle, Veränderungen des Herzens, Überfüllung des Venensystems und Hämorrhagien der serösen Häute sind von Amberg und anderen als charakteristisch für die akute Form der Adrenalinvergiftung beschrieben worden. Es ist nach meinen Beobachtungen festzustellen, daß diese Annahme sicherlich nicht nur für das Adrenalin zutreffend ist. Derartige Veränderungen scheinen vielmehr durch eine Summe verschiedenartigster Noxen hervorgerufen werden zu können, die, wie auch die Versuche B. Fischers und vieler anderer zeigen, trotz größter Verschiedenartigkeit der Substanzen die gleichen Affektionen auszulösen vermögen.

Im übrigen muß selbst diese Annahme in ihrer Allgemeinheit mit aller Reserve aufgefaßt werden. Die Untersuchungen von Rost, der den Einfluß der verschiedensten Todesarten auf das Auftreten von Hämorrhagien untersuchte, haben ergeben, daß Veränderungen gleicher oder ähnlicher Art auch spontan in Fällen angetroffen werden, in denen Schädlichkeiten der gedachten Art nicht zur Wirkung gekommen sind. Wenn man nun weiter berücksichtigt, daß der gerichtlichen Medizin die vielfach beobachteten Hämorrhagien durchaus geläufig sind bei Erhängten und Erstickten, und sich rekapituliert, daß bei der weitaus größten Mehr-

zahl meiner Tiere der Tod schließlich durch Erstickung eingetreten ist, so wird die Dignität der hier erörterten Veränderungen weiterhin um ein erhebliches reduziert.

Es bleibt dann noch bezüglich des Zentralnervensystems nachzutragen, daß trotz der zahlreich zur Beobachtung gekommenen Motilitätsstörungen im Rückenmark, soweit dasselbe daraufhin untersucht wurde, Veränderungen nicht gefunden wurden. Auch das Gehirn zeigte selten das Bild schwerer Erkrankung. Gelegentlich wurde eine stärkere Injektion und Füllung des Gefäßsystems beobachtet.

Im Knochensystem und der Muskulatur wurden Veränderungen nicht angetroffen. Wohl aber fanden sich solche in nicht ganz seltenen Fällen im Integument. Es wurden verschieden starke Grade der Räude gefunden, als deren Ursache die Milben der *Sarcoptes minor*, *Sarcoptes scabiei*, *Dermatocoptes* und *Dermatophagus cuniculi* nachgewiesen werden konnten.

Gegenüber diesen mehr oder weniger nebensächlichen Befunden nehmen den größten Teil des Interesses in Anspruch die Veränderungen, welche in der Aorta angetroffen wurden.

Betrachtet man die Aorta in situ, in unaufgeschnittenem Zustande, so zeigt sie häufig nicht mehr ein glattes zylindrisches Rohr, sondern es finden sich in ihrem Verlaufe bald nach dieser, bald nach jener Richtung hin in verschiedenen Höhen Ausbuchtungen, die derselben oft ein buckelartiges Aussehen verleihen. Diese Auftreibungen der Wand lassen sich oft leicht eindrücken, oft hat der tastende Finger dabei das Gefühl des Pergamentknitterns, nicht selten fühlt man aber auch dabei scharfe Kanten, welche die Vermutung, daß hier Kalk deponiert sei, nahe legen. Schneidet man die Aorta auf, so finden sich in derselben Veränderungen verschiedener Art.

1. Am meisten ins Auge fallend sind naturgemäß die stärksten Veränderungen, die bereits in unaufgeschnittenem Zustande die Aufmerksamkeit auf sich lenkten. Sie stellen sich jetzt dar als Erweiterungen des Gefäßrohres, Ausbuchtungen der Wand, die als partielle Aneurysmen angesprochen werden müssen. Sie umfassen nicht die ganze Zirkumferenz, doch nähern sie sich in besonders ausgeprägten Fällen dieser Ausdehnung ganz erheblich.

Meist besitzen sie einen größeren Längs- als Querdurchmesser. Die größeren Aneurysmen, die vielfach durch Konfluieren mehrerer kleiner entstanden zu sein scheinen, zeigen häufig einen wallartigen Rand, der sich oft hart, verdickt und rauh anfühlt, während das Zentrum, die Vertiefung des Aneurysmas, eine Verdünnung der Wand zeigt von pergamentartigem Aussehen.

Es ist von großem Interesse, daß ich das größte Aneurysma dissecans (Taf. XI, Fig. 16) und die stärksten partiellen Aneurysmen (Taf. XI, Fig. 17) bei nicht behandelten Tieren gefunden habe.

2. Neben diesen größeren partiellen Aneurysmen wurde am häufigsten angetroffen eine Form der Erkrankung, die graduell etwas geringer war. Es sind dies die kleinen „näpfchenförmigen Herde (Erb)“, „plaques calcaires (Josué)“, „sklerotischen Beete (B. Fischer)“. Sie dokumentieren sich als kleinste, punktförmige bis etwa hanfkorngroße Herde, von meist runder bis ovaler Form. Sie zeigen gewöhnlich, doch nicht immer, einen etwas über die Umgebung prominierenden Rand. Im Zentrum befindet sich eine dellenartige Niveaudifferenz. Ihre Farbe ist weißgrau bis gelblichgrau, so daß sie leicht gegen die Umgebung abstechen. Ihre Konsistenz ist verschieden. Bald ist sie hart, bald nicht unterschiedlich von der Umgebung.

3. Eine dritte Form der Veränderungen ist eine bald mehr lokalisierte, bald mehr diffuse, gelbliche bis gelblichweiße Fleckung und Streifung der Oberfläche. Bei genauerer Betrachtung wird über solchen Stellen der glänzende Überzug der Intima nicht vermißt, sie muß daher als fettige Degeneration angesprochen werden.

4. Die letzte Art der makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen endlich sind staubförmig feinste weiße bis weißlich-gelbe Stippchen, die wie feine Splitterchen auf oder in der Oberfläche zu sitzen scheinen. Sie sind so fein, daß sie sich für das unbewaffnete Auge an der Grenze der Erkennbarkeit befinden. Über diese Stippchen wird bei der chemischen Untersuchung noch gesprochen werden.

Gegenüber diesen verschiedenen Erkrankungsformen, in denen sich der in Rede stehende Prozeß in der Aorta des Kaninchens präsentiert, muß darauf hingewiesen werden, daß eine Form der

Veränderungen, die besonders in der menschlichen Aorta mit großer Häufigkeit angetroffen wird, hier fehlt. Dies ist die *Geschwürsbildung*. In keinem meiner Fälle, auch bei den schwersten Erkrankungsformen und ebensowenig bei den Aorten 400 unbehandelten Tiere konnte ich makroskopisch ein Ulkus finden. Daß dies kein Zufall ist, dürfte einmal die an sich nicht ganz geringe Zahl der Tiere, verbürgen. Zweitens aber ist auch trotz der über dieses Kapitel stark angewachsenen Literatur von keinem Experimentator Geschwürsbildung beschrieben worden. Wir werden an späterer Stelle auf diese Frage noch zurückkommen müssen.

Die *Lokalisation* des Prozesses in der Kaninchenaorta ist eine fast gesetzmäßige und als solche von einer großen Zahl von Untersuchern beschrieben worden. Die Prädispositionsstelle ist die Aorta ascendens dicht über den Aortenklappen. Wurden überhaupt makroskopisch sichtbare Veränderungen gefunden, so wurden solche im Anfangsteile der Aorta ascendens nur in ganz wenigen Fällen vermißt. Nächste der Aorta ascendens ist der Arcus aortae die am häufigsten erkrankte Stelle der Aorta. Viel seltener als beide ist die Aorta abdominalis ergriffen, und auch in dieser ist der Teil unterhalb der Artt. renales seltener befallen als der oberhalb derselben befindliche. Reichte die Erkrankung bis in den unterhalb der Artt. renales gelegenen Teil der Bauchaorta, so war auch der darüber befindliche Teil ergriffen.

Nur ein einziger Fall macht von dieser Regel eine eigenartige Ausnahme (XXXIV). Bei diesem Tiere wurde weder in der Aorta ascendens, noch im Arcus, noch im oberen Teile der Bauchaorta eine Spur makroskopischer Veränderungen angetroffen, dagegen war die Bauchaorta unterhalb der Artt. renales bis zur Teilungsstelle in die beiden Artt. iliacae in ein starres, buckelartig ausgebuchtetes Rohr verwandelt. Diese eigenartige Lokalisation ist um so auffallender, als sie in dieser Form bisher noch von keinem Untersucher beschrieben worden ist.

Zur übersichtlichen Vergleichung sind die makroskopischen Befunde in den Protokollen in Schemata eingezeichnet.

Gegenüber den mehr oder weniger schweren Veränderungen in der Aorta ist die Beteiligung ihrer Äste sowie der kleinen Arterien innerhalb der Organe und der Venen gering. Erb konnte in drei Fällen, und zwar nur im Stamme der Nierenarterien, gleichartige

Veränderungen feststellen und kommt zu dem Schlusse, daß diese stets am Hilus der Organe Halt machen.

Ich habe außer den Renales noch die Anonyma, Karotiden, Iliacae, Pulmonalis und Venae cavae zur Untersuchung mit herangezogen. Bei diesen Untersuchungen, die naturgemäß keinerlei Anspruch auf Vollkommenheit machen konnten, gelang es mir in keinem Falle, eine Erkrankung des betreffenden Gefäßes zu finden.

Scheide ich nun die Tiere jeder Serie aus, die nach nur einer Injektion zugrunde gingen, weil es, wie ich schon oben andeutete, kaum möglich sein dürfte, daß sich derartige anatomische Veränderungen der Aorta in Stunden oder gar Minuten bilden, so erhalte ich bezüglich der makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen folgende Ziffern:

Appliziertes Gift	Reduzierte Zahl der Tiere	Zahl der Tiere mit makroskopischen Veränderung. d. Aorta	Prozentzahl der Tiere mit makroskopischen Veränderungen der Aorta
Chlorbaryum . . . . .	5	4	80,00%
Hydrastin . . . . .	13	5	38,46%
Hydrastinin . . . . .	11	6	54,55%
Ba Cl <sub>2</sub> + Spermin . .	4	2	50%
Hydrastinin + Spermin	6	1	17%

In der Natur dieser Gefäßkrankung ist es begründet, daß nur die stärksten Formen derselben der makroskopischen Erkennbarkeit zugänglich sind. Will man ihre feineren Grade, vor allem ihre Anfangsstadien erkennen, so bedarf man der chemischen, mikroskopischen und mikrochemischen Untersuchung. Diese Notwendigkeit ist von allen Experimentatoren anerkannt und die Methodik der Untersuchung diesem Postulate angepaßt worden.

Wir werden sehen, wie sich durch diese Methoden die Prozentziffern der Tiere, bei denen Erkrankungen der Aorta gefunden wurden, verschieben werden.

#### b) Ergebnisse der chemischen Untersuchung.

Da — wie hier vorweggenommen werden darf — im Vordergrund der Erkrankung der Aortenwand der Prozeß der Verkalkung steht, so war es nahelegend zu versuchen, diejenigen Stadien des Kalzifikationsprozesses, die sich

dem unbewaffneten Auge zunächst entziehen, durch chemische Reagentien der makroskopischen Erkennbarkeit zugänglich zu machen. Hierfür besitzen wir ein geeignetes Reagens in dem *Argentum nitricum*. Legt man, nach einer neuerlich v. Kóssa zugeschriebenen Vorschrift, mit Kalk imprägnierte Gewebsstücke, die zuvor gut mit *Aq. dest.* ausgewaschen sind, damit das die Reaktion störende Chlornatrium ausgewaschen wird, in eine Lösung von 1—5% *Argentum nitricum* und setzt sie dem Tageslicht aus, so werden die verkalkten Partien schnell gelb bis braunschwarz.

Es verdient an dieser Stelle erwähnt zu werden, daß diese Vorschrift zu Unrecht an den Namen v. Kóssa geknüpft wird. Die Silberreaktion zum Nachweise des Kalkes wird von den Mineralogen schon seit langer Zeit benutzt, nur muß bei den unorganischen Mineralien zur Reduktion des Silbers noch Pyrogallol hinzugesetzt werden. Für organische Gewebe erübrigt sich dieser Zusatz, da die vorhandene organische Substanz die Reduktion unterstützt, bezüglich herbeiführt. Für organische Gewebe wurde bereits 1896, also 5 Jahre vor v. Kóssa's Untersuchungen von Wilhelm Schmelzer der Kalknachweis makro- und mikrochemisch mit *Argentum nitricum* in exakter und erschöpfender Weise beschrieben. Schmelzer dürfte also das Verdienst zuzuschreiben sein, die Silberreaktion als Erster auf die organischen Gewebe angewandt zu haben.

Es wird nun bei dieser Reaktion der phosphorsaure Kalk in phosphorsaures Silber umgesetzt, das eine gelbe Eigenfarbe hat und am Lichte rasch unter Abscheidung von metallischem Silber in staubfeinen Körnchen geschwärzt wird. Diese Methode eignet sich daher nur zum Nachweis des phosphorsauen Kalkes, insofern nur das Silberphosphat eine kanariengelbe Eigenfarbe besitzt, durch deren Schwarzfärbung es bei der Reduktion makroskopisch erkannt wird. Dem Silberkarbonat kommt nur eine helle weißlichgelbe Färbung zu, so daß diese bei der Reduktion sich nur unerheblich dunkler tingiert und daher nicht leicht makroskopisch zu erkennen ist. Die Reaktion wurde zuvor an einer frischen aufgeschnittenen stark verkalkten Kaninchenniere geprüft. Die verkalkten Partien färbten sich gelb und, je länger sie dem Lichte ausgesetzt wurden, tief braunschwarz. Es wurden nun sämtliche gut mit *Aq. dest.* ausgewaschenen Aorten 6 bis 10 Stunden in eine 3% Lösung von *Argentum nitricum* gelegt und dem Tageslicht ausgesetzt. Zu meiner großen Überraschung trat nur in einem einzigen Falle (X) die erwünschte Silberreaktion ein. Die Aorta ascendens, der Arcus aortae und besonders der obere Teil der Aorta descendens bis zu den Nierenarterien fand sich übersät mit zahllosen kleinsten punktförmigen braunschwarzen Herdchen, die also als Kalkphosphathaltig anzusprechen waren. (Die Lokalisation dieser Kalkherdchen befindet sich bei dem Sektionsprotokoll des Tieres X in das Schema eingezeichnet.)

Dieses fast völlig negative Resultat war so auffallend, daß naturgemäß nach einer Erklärung dafür gesucht werden mußte.

Zunächst ergab sich die Frage, ob das *Argentum nitricum* etwa nicht genügend in die Tiefe gedungen sei. Da, wie wir später sehen werden, der Verkalkungsprozeß sich nur in der Media abspielt, so wäre es ja denkbar, daß

die Intima und die Lamina elastica interna dem Eindringen der Argentum nitricum-Lösung einen Widerstand entgegensetzte. Diese Frage mußte sich durch die mikroskopische Untersuchung entscheiden lassen.

Eine zweite Möglichkeit wäre die, daß wir es hier mit phosphorsaurem Kalk gar nicht oder nur in minimalsten Mengen zu tun hätten, daß der Kalk uns hier vielmehr in Gestalt des kohlensauren und fettsauren Kalkes entgegen-träte. Auf diese Fragen mußte die mikrochemische Reaktion Antwort geben.

Indessen mußten sich die Erwägungen auch dahin richten, ob etwa die Konservierung diesen negativen Ausfall der Silberreaktion bedingt haben könne. Die Konservierung der Organe geschah nun in 10fach verdünntem käuflichen Formalin (= 3,6% Formaldehyd), und zwar aus dem Grunde, um die Präparate für Untersuchungen auf fettige Degeneration geeignet zu erhalten. Durch äußere Verhältnisse hatten die Präparate 1 bis  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Jahre in dieser Lösung aufbewahrt werden müssen, und in dieser langen Zeit hätte ja der in den Geweben deponierte Kalk gewisse chemische Veränderungen erfahren können. Für die Möglichkeit dieser Annahme sprechen gewisse Beobachtungen, die in der Literatur niedergelegt sind. So finden sich in den Arbeiten von Aschoff und F. Fischler Angaben, die für die Löslichkeit einmal deponierter Kalksalze sprechen, ohne daß die Autoren allerdings die Ursache und der Art der Lösung der Kalkverbindungen definitiv klarstellen. Ich werde auf diese Frage bei den mikrochemischen Untersuchungen zurückzukommen haben.

#### c) Mikroskopische Veränderungen.

Zum Zwecke der histologischen Untersuchung wurden die Organe in 10% Formalinlösung (= 3,6% Formaldehyd) gehärtet und in Paraffin eingebettet, zum Teil wurden auch Schnitte auf dem Gefriermikrotom angefertigt.

Zur genauen Feststellung der Grenzen und Übergänge der erkrankten Partien wurden Serienschnitte in großem Umfange angelegt.

Als Färbemittel wurden benutzt für Kernfärbungen: Hämatoxylin, Hämalaun und Lithionkarmin; für Bindegewebe und Muskulatur: Eosin, Orange G. und Pikrinsäure-Säurefuchsin (van Gieson); für elastisches Gewebe: Resorzin-fuchsin (Weigert); für Plasmafärbung: polychromes Methylenblau und Malachitgrün; für Fett: Sudan III, und für Kalk: Purpurin.

Um Wiederholungen zu vermeiden, werde ich im folgenden so verfahren, daß ich bezüglich der mikroskopischen Analyse zugleich die wesentlichsten Punkte der Pathogenese des Prozesses mitberücksichtige und die Erkrankungsformen der Aorta in den Stadien ihres Werdeganges schildere. Ich beziehe mich hierbei auf die mikroskopischen Zeichnungen, die — vom akademischen Universitätszeichner Haeger (Greifswald) ausgeführt — meiner Arbeit beigegeben sind.

Wenn schon makroskopisch das Bild der Verkalkung und Aneurysmenbildung als das hervorstechendste Merkmal der Erkrankung auffällt, so ist es ohne weiteres klar, daß in solchen Partien die Anfänge des Erkrankungsprozesses nicht gefunden werden können, weil Verkalkung und Aneurysmenbildung bereits den Tod oder wenigstens das Erkranktsein gewisser Gewebelemente

zur Voraussetzung haben. Zur Auffindung der ersten Stadien der Gefäß-erkrankung wurden deshalb Stückchen aus der Wand der Aorta herausgeschnitten, an denen überhaupt makroskopisch keine Veränderungen wahrnehmbar waren. Diese Stücke wurden allen Teilen der Aorta entnommen unter geflissentlicher Vermeidung erkrankter Partien. In solchen makroskopisch gänzlich unverändert aussehenden Partien bot sich nun sehr häufig ein Bild, wie es Taf. IX Fig. 1 zeigt. Im Schnitt springt die erkrankte Stelle um ein Geringes über die Umgebung hervor, ein Zeichen dafür, daß sie ihre Kontraktilität zum Teil verloren hat und in vivo entweder bereits den ersten Beginn aneurysmatischer Erweiterung zeigte, oder wenigstens die Tendenz hierzu besaß. Dies lehrt auch der mikroskopische Bau der erkrankten Stelle. Der Erkrankungsprozeß betrifft hier nur die Media, und zwar auch nur einen Teil derselben. Während in der gesunden Nachbarschaft die Muskelzellenverbände ihr gestrecktes spindeliges Faserwerk zeigen, finden wir hier die Muskelzüge nicht mehr so straff angeordnet, sie sind mehr oder weniger gelockert und grobwellig. In dem größten Teil des Herdes sind zwar die Muskelzellen noch am Leben, aber sie sind mehr oder weniger schwer geschädigt. Den Gradmesser der Erkrankung finden wir in den Kernen der Muskelzellen. Während wir in einer Reihe von Zellen die Muskelzellenkerne noch gut gefärbt und unverändert sehen, sind dieselben (Taf. IX Fig. 1 bei K.) schwer geschädigt. Bald zeigen sie Quellung und Vacuolisierung, bald haften sie zu mehreren zusammen, geben das Bild der Pyknose und die vielgestaltigen Formen der Auflösung und des Zerfalls. Diese mannigfaltigen Formen sind so zahlreich und andererseits von vielen Autoren beschrieben, daß ein genaueres Eingehen auf dieselben nicht notwendig erscheint. Es bleibt indessen noch zu erwähnen, daß die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen ist, daß sich unter den mit Kernfarbstoffen tingierbaren Chromatinsubstanzen neben den Kernen der Muskelzellen wohl auch Reste von Kernen fixer Bindegewebszellen und auch wohl von Leukozyten finden können, wenngleich mir der sichere Nachweis solcher nicht gelang. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle dürfte es sich indessen wohl nur um zugrundegehende Kerne der Muskelzellen handeln. Peripherisch von den Degenerationsformen der Kernsubstanz finden wir (Taf. IX Fig. 1 bei N.) bereits einige Lamellen von Muskelzellen, in denen fast alle Reste von Chromatin geschwunden sind, und die schon eine fast völlige Nekrose der Muskelzellen zeigen. Bemerkenswert ist schließlich noch, daß über diesem Herd (Taf. IX Fig. 1) die Intima völlig intakt ist. Sie zeigt einen schmalen Saum einer einschichtigen Lage von Endothel, dessen Protoplasma und Kerne bei starken Vergrößerungen sich als unverändert erweisen.

Dauert nun die Wirkung der gefäßschädigenden Noxe länger an, so dokumentiert sich dies in dem Weiterschreiten des Prozesses. In Fig. 2 Taf. IX sehen wir in einem ähnlichen Herde die Reste von Chromatinsubstanz völlig, und zwar auf die ganze Ausdehnung des Herdes verschwunden. Die Muskelzellbündel sind in ihrem Verbande gelockert und zeigen infolge der Zugwirkung der gesunden Muskulatur eine stark grobwellige Beschaffenheit. Auch ihre geringe



Affinität zu Farbstoffen zeigt die Schädigung ihrer vitalen Energie, die bis zu völligem Gewebstode, zur *Nekrose* der betreffenden Partie geführt hat. Interessant ist hier wieder, daß die Intima über diesem Herd keinerlei Veränderung zeigt, sondern ein völlig normales Aussehen besitzt. Auffällig ist und einer besonderen Erwähnung bedarf die eigenartige trichterförmige Einziehung, die wir im Zentrum dieses Herdes sehen. Während wir in der Regel finden, daß sich derartig erkrankte Stellen, die in vivo dem Blutdruck durch aneurysmatische Ausbuchtung nachgaben, post mortem infolge der später zu besprechenden Veränderung ihrer elastischen Elemente über die Umgebung hervorwölben, sehen wir hier genau den umgekehrten Effekt — die erkrankte Stelle ist im Zentrum trichterförmig eingezogen. Derartige Befunde wurden mehrfach erhoben. Die Erklärung für diesen Vorgang ist nicht leicht in erschöpfender Weise zu geben. Vielleicht kann man derselben näher kommen durch die Resultate der Untersuchungen *Baums* und seiner Schüler *Thienel*, *Reisinger*, *Bärner* und *Rossmüller* über den mikroskopischen Bau der arteriellen Blutgefäße der Haussäugetiere. Diese Untersuchungen ergaben, daß die Muskelfasern der Media nicht nur eine horizontale zirkuläre Richtung haben, sondern daß sich in derselben auch längsverlaufende, die sich in verschiedenen Ebenen schneiden, und außerdem spiralig das Gefäß umgreifende Muskelfasern finden, die sich unter einem Winkel von 80 bis 90 Grad schneiden. Weiterhin sagt *Bärner* von der normalen Aorta abdominalis des Pferdes: „Im allgemeinen verläuft die innere Begrenzung der Intima in flachen Wellenlinien.“ „Doch gibt es auch Stellen mit starker, tief einschneidender Faltung, an welcher sich manchmal sogar die Media beteiligt“. Hierzu gibt er auf seiner Taf. II, Fig. 12 eine Abbildung, die bezüglich der trichterförmigen Einziehung der meinigen durchaus ähnlich ist.<sup>1)</sup>

In Erwägung der Möglichkeit des Vorkommens ähnlicher Verhältnisse im Bau der Aorta des Kaninchens ließen sich derartige Einziehungen dann vielleicht folgendermaßen verstehen. An Stellen, die vielleicht normalerweise bereits bis zu einem gewissen Grade die Tendenz tiefer Faltung besitzen, kommt es durch gefäßschädigende Einflüsse zu einer Nekrose nur der zentralen Partien

<sup>1)</sup> Weiterhin könnten zur Erklärung für diese Einziehungen herangezogen werden die neuesten Ergebnisse von Untersuchungen *Dürcks* (dieses Archiv Bd. 189, S. 62ff.). *Dürk* fand bei Behandlung mit der *Weigert*-schen Kupfer-Hämatoxylin-Eisenlackmethode besonders intensiv in dem Bindegewebe der Gefäße Netz- und Gitterwerke feiner elastischer Fasern, die sowohl in longitudinaler, wie zirkulärer und radiärer Richtung die Gefäßwand durchziehen. In dem radiären Netzwerke, dem er besondere Bedeutung beilegt, sieht er gegenüber den unter Nerveneinfluß wirkenden muskulären Gefäßverengerern eine automatisch wirkende Gefäßdilationsvorrichtung. Unter der Annahme der *Dürcks*chen Auffassung könnte es daher durchaus verständlich erscheinen, wenn es bei Ausschaltung der muskulären Gefäßkontraktion durch die Wirkung der radiären elastischen Gefäßdilatoren zu derartigen lokalen Einziehungen käme.

der Media. Würde nun die Media nur querverlaufende Muskelbündel besitzen, so würde post mortem infolge Zusammenziehung der kontraktilen Muskelbündel der erkrankte Herd lumenwärts vorgebuchtet werden. Verlaufen dagegen peripherisch von der erkrankten Stelle stark ausgeprägte längsgerichtete Muskelbündel, so würden diese einer nach dem Lumen zu gerichteten Vorwölbung des Herdes einen Widerstand entgegensetzen. Berücksichtigt man nun den Effekt schräg und spiralig verlaufender Muskelfasern, so könnte wohl als Resultante derartig komplizierter Zugkomponenten unter Vermeidung der Vorwölbung eine trichterförmige Einziehung in die Erscheinung treten. Leider sind unsere Kenntnisse von der histologischen Architektur der Aorta des Kaninchens derartig ungenügende, daß ich den obigen Darlegungen nur den Wert von Hypothesen beimessen kann.

Die Nekrose der Media treffen wir nun in den verschiedensten Schichten dieser Gefäßhaut und auch in diesen in wechselnder Ausdehnung wie in verschiedener Form an. Während uns Fig. 2 Taf. IX ein Bild des Beginnens der Medianekrose in den zentralen Partien zeigt, finden wir in Fig. 3 Taf. IX den Beginn der Nekrose im peripherischen Drittel. In Fig. 4 und 5 Taf. IX sind zentrales und peripherisches Drittel gleichmäßig nekrotisiert, während sich zwischen beiden noch eine interponierte Zone gesunden Muskelgewebes vorfindet. In Fig. 6 Taf. IX ist auch der letzte Rest gesunden Muskelgewebes verschwunden, die ganze Media ist von der Intima bis zur Adventitia nekrotisch geworden.

Verschieden verhält sich gegenüber dieser Medianekrose die Intima. Und zwar finden sich alle Möglichkeiten, normales Verhalten, regressive und produktive Prozesse vertreten. Entweder ist sie unverändert (Fig. 2 Taf. IX), oder die Kerne ihrer Endothelzellen haben ihre Färbbarkeit verloren und sind zugrunde gegangen, Nekrose der Intima (Fig. 4 Taf. IX), oder aber die Intima reagiert auf den Reiz der Medianekrose durch Zellvermehrung, Hyperplasie der Intima (Fig. 3, 5, 6 Taf. IX). In diesen Fällen ist die Hyperplasie noch keine sehr hochgradige, sie zeigt eine Dicke von etwa 2 bis 4 Endothelschichten. Eine Erklärung für dieses verschiedene Verhalten der Intima, das ich sehr häufig zu beachten Gelegenheit hatte, konnte nicht gefunden werden.

Einen charakteristischen Befund zeigen die Veränderungen der elastischen Fasern. Sie geben in den verschiedenen Stadien ihrer Veränderung, ein graduell verschiedenes Bild, das anfangs als spezifisch für Adrenalin-erkrankung angesprochen wurde. Die zahlreichen experimentellen Untersuchungen, die durch die Adrenalinvergiftungen angeregt wurden, haben indessen ergeben, daß diese Erkrankungsformen der elastischen Fasern nicht für das Adrenalin pathognomonisch sind, sondern daß sie durch die verschiedensten Gifte und Agentien ausgelöst werden können. So kann auch ich Paradigmata der drei verschiedenen Stadien der Erkrankung aus verschiedenen Tierserien abbilden.

In Fig. 7 Taf. IX der Aorta eines Hydrastininieres entstammend, sieht man zwischen D und D<sub>1</sub> eine eingesunkene Delle etwas stärkeren Grades als sie

Fig. 2 Taf. IX zeigt. Bei Färbung der elastischen Fasern mit Resorzinfuchsin (Weigert) finden sich dieselben im Bereiche des Herdes gerade gestreckt. Sie haben durch die Schädigung der einwirkenden Noxe ihre spezifische Kontraktilität verloren, die wir zu beiden Seiten in dem gesunden Gewebe erblicken, in dem die elastischen Lamellen fein wellige Linien zeigen. Im Zentrum des Erkrankungsherdes finden wir weiterhin, daß die elastischen Fasern näher aneinander gedrängt, unscharf begrenzt und weniger lichtbrechend sind, sowie daß sie dem Blutdrucke bereits nachgegeben und die dellenförmige Einsenkung mitgemacht haben, der die Media anheimgefallen ist. Am Rande des Herdes gehen sie entweder ohne scharfe Grenze (bei  $D_1$ ) oder aber mit wallartig erhabenem Rande und mit scharfem Knick (bei D) in die gesunden Fasern über. In der Mitte des Herdes sind eine Reihe von Fasern derartig innig in Beziehung zueinander getreten, daß ihre Konturen auch mit stärkerer Vergrößerung nicht mehr scharf getrennt werden können. Sie zeigen eine dunklere, aber auch diffusere Färbung als die übrigen erkrankten Fasern des Herdes. Dies hängt einerseits wahrscheinlich ab von dem engeren Zusammengedrängtsein der Fasern gerade in der Mitte des Herdes, sowie von der hier vorhandenen größeren Anzahl der Fasern ab; andererseits scheint mir aber noch ein weiterer Faktor zu dieser eigenartigen Färbung beizutragen. Ich bin geneigt, in diesem diffusen verwaschenen Farbenton das erste Anzeichen der beginnenden Verkalkung der elastischen Fasern zu erblicken, wenn ich auch zugeben muß, daß es mir nicht gelungen ist, in diesen Stadien Kalk in den elastischen Fasern nachzuweisen. Das Verhalten der Intima über diesem Herd ist hier derartig, daß sich mit Lithionkarmin keine Kerne oder Chromatinbestandteile der Endothelien nachweisen ließen, ebensowenig wie Zellgrenzen oder Protoplasma. Die Intima ist also über dem Herde der Nekrose anheimgefallen, und diese reicht zu beiden Seiten über die Grenze des Herdes eine Strecke weit hinaus, so daß sie hier auch über gesundem Gewebe der Aortenwand gefunden wird.

In Fig. 8 Taf. IX dokumentiert sich ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung der elastischen Fasern. Das Präparat entstammt einem Ba  $Cl_2$ -Tier. Zwischen D und  $D_1$  befindet sich wieder das hier stark vorgebuchtete Beet. In der Wand desselben ist die Media der erkrankten Stelle etwa auf die Hälfte der Dicke gegenüber den benachbarten gesunden Partien reduziert. In diesem Erkrankungsbezirke lassen sich nun zwei Schichten deutlich unterscheiden. Die peripherische Schicht zeigt das Bild der Streckung, Aneinanderrückung, diffusen Färbung und geringeren Lichtbrechung der elastischen Fasern, wie wir es bereits in Fig. 7 Taf. IX antrafen. Die zentrale Schicht setzt sich von dieser scharf ab. Sie gewährt gegenüber der peripherischen den Eindruck, als habe man es hier bereits mit einer starren Platte zu tun, wie wir sie später bei der Verkalkung der Muskelzellschichten finden werden. Daß wir hier in der Tat eine Platte vor uns haben, zeigt der scharfkantige Bruch derselben bei D. Nicht die einzelnen Fasern sind getrennt, sondern in ihrer Gesamtheit, die fest miteinander verbunden ist. Auch im Verlaufe der horizontal liegenden Platte finden wir mehrere derartige Bruchlücken, die die ganze Platte durchsetzen. Da wir außerdem wieder den in Fig. 7 Taf. IX gefundenen diffusen, verwaschenen

Grundton der Färbung antreffen, müssen wir diese Platte als in Verkalkung begriffen ansehen. Über diesem Herde zeigt die Intima ein anderes Bild als in Fig. 7 Taf. IX. Aus ihrem Dickendurchmesser muß ohne weiteres geschlossen werden, daß sie unter Vermehrung ihrer Elemente hyperplastische Wucherung erfahren hat. Da diese Schicht indessen weder Kern- noch Konturfärbung zeigt, sondern nur noch wenig oder gar keine Affinität zu Farbstoffen besitzt, so ergibt sich daraus, daß diese hyperplastische Intima sekundär nekrotisch geworden ist, und zwar wahrscheinlich durch Ernährungsstörungen.

Eine dritte Form der Mitbeteiligung der elastischen Fasern an dem Erkrankungsprozeß zeigt uns Fig. 9 Taf. X. Das Präparat entstammt der Aorta eines unbehandelten normalen Tieres. Die Färbung geschah mit Hämatoxylin-Eosin. Wir sehen hier wiederum den näpfchenförmigen Herd, in dem die Media etwa auf die Hälfte der normalen Wanddicke reduziert ist. In dieser befindet sich zwischen K und K<sub>1</sub> eine größere verkalkte Partie, die den rötlichblauen Hämatoxylinton angenommen hat. Das Präparat ist nicht entkalkt, und in dem dünnen 5  $\mu$  starken Schnitt sind infolgedessen größere Kalkpartien ausgefallen. In den restierenden Kalkmassen erkennt man indessen eine feine eigenartige Schichtung, die ich in Beziehung zu den elastischen Fasern setzen möchte. Die äußerst feine und zierliche Schichtung verläuft horizontal, ihre einzelnen Lamellen zeigen wie die elastischen Fasern in Fig. 7 und 8 Taf. IX eine geringere Lichtbrechung, diffuse Tinktion und unscharfe Begrenzung. Während nun Erb, der die gleiche Schichtung der Kalkmassen beschreibt, zu dem Schlusse kommt, daß eine in dieser Horizontalebene verlaufende zusammenhängende Gewebsschicht in der Gefäßwand nicht existiert, die er für diese Schichtung verantwortlich machen könnte, bin ich geneigt, die elastischen Fasern als diejenigen Gewebelemente anzusprechen, die den jungen verkalkten Partien diese horizontale Schichtung verleihen. Aus der Entwicklung der Erkrankungsformen der elastischen Elemente, wie aus dem Vergleich der Figuren 7 und 8 Taf. IX und Fig. 9 Taf. X glaube ich für meine Anschauung nicht unwichtige Stützen ableiten zu dürfen.

Die Frage, wie sich der Kalk zu den elastischen Fasern bezüglich seiner Lokalisation verhält, ist schwer zu entscheiden. Aschoff läßt die Beantwortung derselben offen. Der Kalk kann entweder in Gestalt feinsten Körnchen auf den elastischen Fasern abgelagert werden, während die Faser selbst nicht verkalkt. Diese Anschauung wird vertreten von Stade, Davidsohn, Mönckeberg. Die zweite Möglichkeit wäre die, daß der Kalk in der elastischen Faser selbst deponiert wird, sie also in toto verkalkt. Für diese Form des Kalzifikationsprozesses treten ein Jores, Matusiewicz und Kockel. Dieser letzteren Anschauung möchte auch ich mich anschließen, da ich besonders auch durch die feine lamelläre Schichtung der Kalkmassen diese Möglichkeit für die wahrscheinlichere halte.

In der nekrotischen Muskulatur der Media treten nun weiterhin regressive Prozesse auf, als deren bedeutendster und wichtigster die Verkalkung der Media von allen Untersuchern bei Gefäßerkrankungen des Kaninchens beschrieben worden ist. Sie wird hervorgerufen durch die differentesten Noxen.

und dokumentiert sich in verschiedenen Formen. Die Häufigkeit der Kalzifikationsprozesse in der Kaninchenaorta ist nicht befremdlich, wenn man den hohen Ca.-Gehalt des Kaninchenblutes mit dem des Menschen wie auch der Haussäugetiere vergleicht. Das sich zuungunsten des Kaninchens hieraus ergebende Mißverhältnis macht die Häufigkeit der Kalkablagerung in geschädigten oder nekrotischen Geweben nicht nur der Aorta, sondern aller Organe durchaus verständlich.

Zahlreiche Verkalkungsherde, die teils lokalisiert sind, teils auf größere Strecken ineinander übergehen, finden wir in Fig. 10 Taf. X. Da der Schnitt nicht entkalkt ist, sind größere Kalkmassen ausgefallen. Dicht den verkalkten Herden angelagert finden sich an manchen Stellen Zellanhäufungen ohne spezifischen Charakter. Da nichts für eine entzündliche Reaktion spricht, andererseits noch in der Umgebung in nekrotischer Umwandlung begriffene Muskelzüge liegen, dürfen diese Zellanhäufungen wohl als degenerierte Muskelkerne angesprochen werden, vielleicht ist auch eine Reaktion der als Fremdkörper wirkenden Kalkherde mit in Betracht zu ziehen. Die Intima ist über diesem Herde durch eine besonders kräftige Lamina elastica interna abgegrenzt. Sie zeigt eine sehr starke produktive hyperplastische Wucherung, ohne daß sich in derselben regressive Veränderungen wahrnehmen lassen. Die Adventitia ist an dem Erkrankungsprozesse unbeteiligt.

In Fig. 11 Taf. X dokumentiert sich bei Hämatoxylin-Eosinfärbung die eigenartige Tinktion des Kalkes mit Hämatoxylin. Die Kalkmassen sind meist am Rande intensiver gefärbt als in der Mitte, da der Kalk dem Eindringen des Farbstoffes einen mechanischen, vielleicht auch chemischen Widerstand entgegensetzt. Stellenweise finden wir den Kalk in krümeliger, bröcklicher Form vor, an anderen Stellen in großen Klumpen und Platten, und rechts im Bilde erinnert die eigenartige feine Schichtung wieder an die Struktur der elastischen Fasern und Platten, wie wir sie in Fig. 7—9 Taf. IX und X angetroffen haben. Die Zellanhäufung dicht um die verkalkten Partien ist hier, besonders um die mittleren Herde, deutlicher ausgeprägt und erweckt auch hier den Eindruck, als sei sie aus degenerierten Muskelkernen entstanden; vielleicht sind sie bis zu einem gewissen Grade auch auf Granulationsgewebe zu beziehen. Die Intima über dem Herde zeigt stellenweise eine einschichtige Endothellage mit normalen Kernen, während sie an anderen Stellen die Tingierbarkeit mit Farbstoffen für Kerne und Zelleiber verloren hat, nekrotisch geworden ist. Die Adventitia endlich läßt hier einen verhältnismäßig starken Zellenreichtum erkennen. Der Grund hierfür ist nicht ohne weiteres festzustellen. Für entzündliche Zellinfiltrationen, wie wir sie bei der Periarteritis finden, spricht nichts, auch fehlt hierfür die Vaskularisierung. Eine Fremdkörperreaktion dürfte bei der räumlichen Entfernung von den erkrankten Partien in der zentralen Schicht der Media nicht anzunehmen sein. Es bliebe also übrig, die Zellanhäufung als die Bildung eines Granulationswalles aufzufassen, doch könnten wir dann als auslösende Ursache für dieselbe eines formativen Reizes nicht entraten, der schließlich, sei es nun auf physikalischem, sei es auf chemischem Wege in dem Erkrankungsherd der Media gesucht werden müßte.

Im Gegensatz zu den mehr lokalisiert auftretenden Verkalkungsherden in Fig. 10 und 11 Taf. X finden wir ein Prototyp der diffusen Verkalkung in Fig. 12 Taf. X. Die Media ist in toto stark verschmälert, stellenweise bis auf wenige Muskelfaserzüge reduziert. In der Media läuft durch das ganze Gesichtsfeld eine große Kalkplatte, deren mehrfach durchgebrochene Stücke in verschiedenen Winkeln zueinander geneigt sind. Stellenweise liegen sie bajonettartig übereinander. Von einer Zellanhäufung ist hier nichts zu erblicken, nur an einer Stelle finden wir eine geringe Andeutung davon. Die Kalkplatten selbst haben wieder die typische diffuse Hämatoxylinfärbung, doch läßt sich an manchen Stellen mit stärkerer Vergrößerung die lamelläre Schichtung deutlich erkennen. Die Intima über der erkrankten Partie zeigt in ganzer Ausdehnung eine starke Hyperplasie ihrer Elemente. Während nun dieselben im wesentlichen noch eine gute Kernfärbung angenommen haben, ist die hyperplastische Intima doch an manchen, besonders an den exzessiv gewucherten Stellen teilweise bis völlig der Nekrose anheimgefallen. Die Adventitia zeigt auch hier eine deutliche, wenn auch wesentlich geringere Zellanhäufung als in Fig. 11 Taf. X. Die Tatsache, daß uns zurzeit noch eine sichere elektive Kalkfärbung mangelt, wird von allen Autoren beklagt. Sie wird auch in der letzten größeren zusammenfassenden Arbeit von Aschoff über Verkalkung hervorgehoben. Nach ihm beruhen diejenigen Merkmale, die mit großer Wahrscheinlichkeit die Anwesenheit von Kalk kundtun, in dem eigenartigen rotbläulichen Hämatoxylinton, den die Massen annehmen, in ihrer bröckelnden, spröden Konsistenz, ihrer herabgesetzten Lichtbrechung, sowie der reduzierten Tingierbarkeit mit Anilinfarbstoffen. Um so erfreulicher war für mich die Auffindung einer Färbemethode, der eine sichere elektive Kalkfärbung nachgerühmt wird. Ich fand sie angegeben bei Lee-Meyer, (Grundzüge der mikroskopischen Technik II. Aufl. Berlin 1901 S. 331). Da dieselbe bisher wenig Beachtung gefunden hat, will ich sie hier wörtlich anführen:

„Grandis und Mainini (Arch. ital. Biol. Tome 34 1900, S. 75) weisen unlösliche Kalksalze in den Geweben durch Färben der Schnitte mit einer konzentrierten alkoholischen Lösung von Purpurin, übertragen (5 bis 10 Minuten später) in Normalsalzwasser auf einige Minuten, gründliches Auswaschen mit Alkohol und Einlegen in Balsam nach. Auch Pyrogallussäure kann verwandt werden, gibt aber keine so scharfen Kontraste.“

Um mir ein eignes Urteil über den Wert dieser Methode zu verschaffen, benutzte ich zur Färbung mit Purpurin als Testobjekt eine intensiv verkalkte Kaninchenniere, die schnell gehärtet und geschnitten wurde. Die Färbemethode gab in der Tat eine sehr schöne elektive Färbung des Kalkes. Die Kalkmassen nahmen einen hellen leuchtend ziegelroten farbigen Ton an, während das nicht verkalkte Gewebe keine Färbung oder nur einen ganz schwachen Hauch einer leichten Rosafärbung zeigt, wie wir sie etwa bei kurzer Behandlung mit ganz schwachen Eosinlösungen erhalten. Dieser Färbemethode wurden nun alle diejenigen Präparate unterworfen, in denen wir nach Maßgabe der uns zurzeit zur Verfügung stehenden Kriterien Kalk annehmen durften. Das Resultat dieser Untersuchungsreihe war ein höchst überraschendes. Die Färbemethode

versagte vollständig; in keinem der Präparate konnte auch nur eine Spur elektiver Färbung der für Kalk angesprochenen Massen gefunden werden. Wie diese auffallende Erscheinung zu erklären sein dürfte, werden wir bei der Abhandlung der mikro-chemischen Untersuchungsmethoden sehen.

Einen weiteren regressiven Prozeß, den wir, wenn auch seltener als die Kalzifizierung in der nekrotischen Muskulatur der Media antreffen, zeigt uns Fig. 13 Taf. X. Es ist dies die Hyalinbildung. Zwischen H und H<sub>1</sub> sehen wir, daß die Muskulatur ihre normale Struktur völlig verloren hat. Die zierlichen längsgestreckten Muskelzüge fehlen, und an ihrer Stelle erblicken wir eine große in Degeneration begriffene Platte, die etwa die innere Hälfte der Media ausmacht. In dieser Platte haben wir mehrerlei verschiedene Prozesse zu berücksichtigen. Die Hauptmasse und Grundsubstanz dieser Platte nimmt mit Eosin einen roten, mit Resorzinfuchsin (van Gieson) einen gelben Farbenton an. Sie färbt sich an verschiedenen Stellen verschieden intensiv, bald mehr heller, blasser, bald mehr kräftiger dunkler. Die Substanz dieser Platte scheint gequollen, sie nimmt den Farbstoff nur in diffuser, verwaschener Form auf. Wir müssen so die Grundsubstanz dieser Platte wohl auffassen als aus Hyalin bestehend, das durch Quellung und Degeneration der Muskelzellen, eventuell auch unter Beteiligung von etwas Bindegewebe entstanden ist. Wie schon erwähnt, zeigt diese hyaline Platte verschiedene Farbentöne, und ich bin geneigt, anzunehmen, daß man aus diesen Farbdifferenzen auf das Alter, bezüglich auf ein Weiterschreiten des Degenerationsprozesses Schlüsse machen darf. Bei H<sub>1</sub> sehen wir eine zarte, blasse Rosafärbung der Platte, die hier fast an das Aussehen einer jungen Chorionzotte erinnert. In dieser Platte finden sich noch einige Zellen, die, scharf dunkel tingiert, ihrer Form nach wohl als restierende Muskelzellen angesprochen werden dürfen. Ich möchte daher solche Stellen als die frühesten Stadien der Hyalinbildung ansehen. An anderen Stellen bietet die Platte eine etwas dunklere Färbung dar, der Farbenton wird unrein, schmutzig rot, auch mischt sich wohl schon etwas Blau in die Rotfärbung hinein. In solchen Partien finden wir (bei Z.) eigenartige große Zellen mit einem großen Protoplasmasaum und bläschenförmigem Kern. Zellen und Kern sind bald schärfer, bald verwaschener bläulich tingiert. Ihrer Form, Größe und Färbung nach haben sie auffallende Ähnlichkeit mit den Zellen jungen hyalinen Knorpels. Neben solchen knorpelähnlichen Zellen finden sich auch diesen in Form, Größe und Färbbarkeit ähnliche zellartige Gebilde, die keinen Kern besitzen. Derartige „knorpelartige Umwandlung“ des Mediegewebes finde ich auch bei Erb beschrieben und abgebildet. Erb gibt indessen keine Erklärung für diese eigenartigen Zellformationen an. Meiner Anschauung nach kämen nur zwei Möglichkeiten in Betracht. Entweder muß man eine echte metaplastische Knorpelbildung annehmen, oder in den Zellen den Ausdruck der Quellung der Gewebszellen erblicken. Für die Annahme echter metaplastischer Knorpelbildung kann ich keine Gründe anführen. Dagegen sprechen dürfte einmal das isolierte Auftreten der einzelnen Zellen, zweitens das Vorhandensein von zellartigen Gebilden, die ihnen nach Form, Größe und Färbung durchaus ähnlich sind, ohne aber einen Kern zu besitzen, und drittens das im

Bilde erkennbare Übergehen mehr oder weniger normaler Muskelzellen zu diesen knorpelähnlichen Zellen. Aus diesem Grunde möchte ich mich dafür entscheiden, in diesen Zellen durch Flüssigkeitsaufnahme *gequollene Muskelzellen* zu erblicken. Gegen diese Annahme spricht nichts. Für diese Annahme kann man ins Feld führen die Tatsache, daß man im Präparate die Entwicklung dieser Zellen gewissermaßen verfolgen kann. Außerhalb der hyalinen Platte rechts erblickt man noch ganz gesunde Muskelzellen, links von der Platte, die dort diffus, ohne scharfe Grenze in die gesunde Muskulatur übergeht, sind die feinen spindelförmigen Zellen bereits etwas plumper, sie erscheinen leicht gequollen. In der hyalinen Platte (bei Z.) finden wir neben kleineren geringer gequollenen Zellen jene großen Formen, die unzweifelhaft ihrem Aussehen nach an Zellen des hyalinen Knorpels erinnern. Ich möchte sie also für gequollene Muskelzellen halten, doch will ich damit nicht in Abrede stellen, daß gelegentlich auch eine Bindegewebszelle durch Quellung ein ähnliches Aussehen erhalten kann. In diese große hyaline Platte hinein schieben sich nun schollige Massen mit ganz unregelmäßigen zackigen Konturen (bei K und K<sub>1</sub>), die nur an wenigen Stellen noch rötliche Färbung besitzen und allmählich mehr und mehr den ausgesprochen bläulichen Farbenton des Hämatoxyllins zeigen. Sie sind am Rande oft dunkler tingiert als in der Mitte, sind kernlos, schollig und nach Maßgabe der uns zur Verfügung stehenden Kriterien wohl als in Verkalkung begriffenes Gewebe anzusprechen. Nach der Peripherie zu ist die hyaline Platte begrenzt von in Nekrose begriffener Media, in der noch Reste kontraktiler Elemente liegen, und deren Muskelkerne die Platte mit einer gewissen Zellanhäufung umsäumen. Der übrige Teil der Media zeigt darunter eine flache Streckung der hier rot gefärbten elastischen Lamellen. Nach dem Gefäßlumen zu wird die hyaline Platte von einer stark ausgeprägten Lamina elastica interna begrenzt. Die darüber befindliche Intima zeigt hyperplastische Zellvermehrung mit gut tingierten, gesunden Gewebeelementen. Die Adventitia, von der im Bilde nur wenig zu sehen ist, zeichnet sich durch normales Verhalten aus.

Es wurden nun weiterhin noch Schnitte von den Aorten untersucht, nachdem diese der Silberreaktion unterworfen waren, zum Zwecke der Entscheidung, ob die Argentum-nitricum-Lösung auch tief genug in die Gefäßwand eindringen sei, oder ob die Intima und die Lamina elastica interna ihrem Eindringen einen Widerstand entgegengesetzt habe. Die Untersuchung ergab, daß Intima, Lamina elastica interna und Media bis tief hinein geschwärzt waren, sodaß die Gewebsstruktur nicht mehr erkannt werden konnte. Es konnte somit durch Vergleich mit Parallelschnitten von derselben Stelle, die vor der Ausführung der Silberreaktion angefertigt waren, direkt durch Messung festgestellt werden, daß die Tiefenwirkung der Argentumlösung eine genügende gewesen war, um den Kalk in der Media zu erreichen. Und trotzdem war der Ausfall der makrochemischen Reaktion ein negativer gewesen!

Wenn wir nun nach dem Ergebnis der mikroskopischen Untersuchungen die Ziffern feststellen, in denen Erkrankungen der Aorta gefunden wurden, so finden wir dieselben im Vergleich mit den makroskopisch und makrochemisch aufgefundenen um ein Erhebliches erhöht, wie die umstehende Tabelle zeigt.



Appliziertes Gift	Reduzierte Zahl der Tiere	Aortenerkrankungen	
		absolute Zahl	Prozentzahl
Chlorbaryum . . . . .	5	5	100,00%
Hydrastin . . . . .	13	8	61,54%
Hydrastinin . . . . .	11	8	72,43%
Chlorbaryum + Spermin . . . .	4	2	50,00%
Hydrastinin + Spermin . . . .	6	3	50,00%

In einer Reihe von Fällen, in denen es mir auf dem bisher geschilderten Wege weder makroskopisch, noch makrochemisch, noch mikroskopisch gelang, Veränderungen der Gefäßwand aufzufinden, obwohl ich nach der entsprechenden Vergiftung solche Veränderungen eigentlich erwartet hatte, wandte ich noch eine andere Methode an, um eventuell noch frühere Stadien solcher Veränderungen aufzufinden. Die Erfahrung hat uns gelehrt, daß eine große Reihe regressiver, degenerativer Prozesse beginnen mit der fettigen Degeneration der Zellen des erkrankten Gewebes. Es lag also nahe, zu untersuchen, ob etwa in solchen Fällen, in denen gröbere Veränderungen der bisher geschilderten Art nicht gefunden wurden, etwa als Einleitung solcher Prozesse fettige Degeneration der Aortenwand nachweisbar sei. Die mit dem Gefriermikrotom angefertigten Schnitte wurden mit Hämatoxylin und Sudan III gefärbt. Bei schwacher, und oft auch bei starker Vergrößerung konnten häufig Veränderungen nicht gefunden werden, die sich vielmehr erst bei der Betrachtung mit der Immersion und Kompensationsokularen feststellen ließen. Es gelangte nun zur Wahrnehmung, daß sich in der Aortenwand mit Sudan III rotgefärbtes Fett in Gestalt staubförmig feinsten Körnchen deponiert vorfand. Der Ort seines Sitzes war verschieden. Bald war es die Media allein, und zwar in dieser bald die äußere, bald die mittlere, bald die innere Schicht oder Kombinationen derselben. Häufig wurde außer in der Media auch in der Intima Fett angetroffen (Fig. 14 Taf. X). In vereinzelten Fällen fand sich Fett auch in der Intima allein. Diese staubförmig feine Anordnung der Fetttropfen setzt der Beurteilung nicht unerhebliche Schwierigkeiten entgegen. Da feine Farbstoffniederschläge bei der Sudanfärbung kaum zu vermeiden sind, ist es oft schwer zu entscheiden, ob diese staubförmig feinen roten Pünktchen in, über oder unter der Schnittebene liegen. Zur Feststellung dieser Lagerung bedarf es äußerst feiner Schnitte, deren technische Darstellung begrenzt ist. Auch bei Beobachtung dieser Vorsichtsmaßregeln bin ich in vielen Fällen, in denen die Fettkörnchen vielleicht oder wahrscheinlich in der Schnittebene liegen, zu einem non liquet gekommen und habe lieber angenommen, daß in solchen Fällen der Beweis für die Anwesenheit fettiger Degeneration nicht erbracht sei, um mich keiner Selbsttäuschung auszusetzen. Diesen physikalischen Schwierigkeiten gesellen sich noch solche chemischer Art hinzu. Durch die Untersuchungen Handwerks wissen wir, daß Sudan nur auf Ölsäure und Ölein, nicht aber auf die festen

Fettsäuren und ihre Glyceride als Reagens dienen kann. Wir müssen uns also darüber klar sein, daß die Prozentziffer für das Vorkommen der fettigen Degeneration in der Aorta, die wir durch die Sudanfärbung zu ermitteln suchen, erheblich zu klein ausfallen muß, da wir nur einen Teil der Fettkomponenten nachweisen können. Inwieweit die Bendasche Methode, die durch die Behandlung mit Weigerts Neurogliabeize die Entdeckung freier Fettsäuren gestattet, diese Differenz zu ergänzen vermag, habe ich bisher nicht geprüft. Nachdem dieser Befund der fettigen Degeneration nun einmal erhoben war, wurden sämtliche Aorten — soweit sie nicht durch Alkoholaufbewahrung zur Fettfärbung ungeeignet geworden waren — auf die Anwesenheit von Fett geprüft. Es ergab sich dabei, daß — unter Ausscheidung der Fälle von nicht sicher erbrachtem Nachweis der fettigen Degeneration — solche gefunden wurden:

1. in einer Reihe von Aorten, in denen bereits durch eine der früheren Methoden Erkrankungsformen festgestellt waren;
2. es fanden sich indessen auch schwerer erkrankte Aorten, in denen fettige Degeneration nicht gefunden wurde;
3. in einer Reihe von Fällen wurde in solchen Aorten, in denen durch die früher besprochenen Methoden keine Veränderungen gefunden waren, fettige Degeneration in der Media oder der Intima oder in beiden nachgewiesen;
4. indessen auch in dieser Gruppe nicht in allen Fällen.

Was die Beziehung der Stellen mit fettiger Degeneration zu den histologischen Erkrankungsherden anlangt, so wurden ebenfalls Varianten getroffen. In manchen Stellen entsprach den schwersten Veränderungen der Aortenwand auch der zugehörige Befund von fettiger Degeneration, während an anderen Stellen diese Korrelation nicht nachweisbar war, sondern sich bald schwerere Veränderungen ohne fettige Degeneration, bald fettige Degeneration ohne weitere Veränderungen fanden.

Wenn auch nicht direkt hierher gehörig, mag an dieser Stelle erwähnt werden, daß ich auch alle Herzen der Tiere auf fettige Degeneration untersucht habe. Bei Erkrankung der Aorta wurde in zahlreichen Fällen fettige Degeneration des Epikards wie des Myokards gefunden (Fig. 15 Taf. X). Weiter wurde sie gefunden in solchen Fällen, in denen sich in der Aorta auch nur fettige Degeneration nachweisen ließ, und schließlich drittens in solchen Fällen, in denen selbst diese in der Aorta vermißt wurde.

Wenn ich demnach das Facit ziehe aus meinen Untersuchungen über die fettige Degeneration, so möchte ich, wenn auch mit gewisser Reserve, meine Ansicht dahin zusammenfassen:

1. Die fettige Degeneration ist häufig das Vorstadium der Erkrankung des Zirkulationsystems.
2. Oft befällt sie Epikard und Myokard früher als die Aorta.
3. Die fettige Degeneration der Aorta ist vielfach die Vorstufe schwerer anatomischer Schädigung dieses Gefäßes.

Unterstelle ich obige Schlüsse, die an einem größeren Materiale nachgeprüft werden müßten, als richtig und vergleiche die Zahl der makroskopisch, chemisch und mikroskopisch gefundenen Erkrankungen nun noch mit den Ergebnissen der Untersuchung auf fettige Degeneration, so werden die Ziffern noch etwas erhöht, wie die folgende Tabelle zeigt.

Appliziertes Gift	Reduzierte Zahl der Tiere	Aortenerkrankungen	
		absolute Zahl	Prozentzahl
Chlorbaryum . . . . .	5	5	100,00%
Hydrastin . . . . .	13	9	69,23%
Hydrastinin . . . . .	11	10	90,9%
Chlorbaryum + Spermin . . . .	4	2	50%
Hydrastinin + Spermin . . . .	6	3	50%

#### d) Mikrochemische Untersuchung.

Von allen Autoren, die sich mit gefäßexperimentellen Untersuchungen beschäftigt haben, ist mit gleichmäßiger Übereinstimmung der Prozeß der Verkalkung als das hervorstechendste Merkmal der Gefäßerkrankung beschrieben worden, und meine Untersuchungen haben das gleiche bestätigt. Mit dem genaueren Nachweise des Kalkes und seiner Arten haben sich nur wenige Untersucher beschäftigt. Da diese Frage nach vielen Richtungen hin noch nicht genügend geklärt ist, sei es mir gestattet, hier etwas ausführlicher auf dieselbe einzugehen.

Ich hatte bisher stillschweigend vorausgesetzt, daß das, was ich bereits makroskopisch als Kalk angesprochen hatte, chemisch auch wirklich Kalk war. Diese Annahme hatte ihren ersten Stoß erhalten durch den negativen Ausfall der makrochemischen Silberreaktion. Dies hatte in mir die Frage erweckt, ob die Argentum-nitricum-Lösung wohl auch bis in die Tiefe des Kalkes vorgedrungen sei. Die mikroskopische Untersuchung hatte nun ergeben, daß diese Annahme unberechtigt war. Die Intima und die Media zeigten in feinsten Form geschwärztes Silber, und doch war die makrochemische Reaktion ausgeblieben.

Ich wende mich nun zum mikrochemischen Nachweise des Kalkes.

Zu den entkalkenden Flüssigkeiten gehört nach Aschoff auch das Formalin, „welches bekanntlich auch die harnsauren Salze sehr schnell löst (Orth, Nicolaier, Schmorl)“. Dieser Satz bedarf wohl zum allgemeinen Verständnis insofern einer Ergänzung, als es sich beim Verhalten des Formalin zum Kalk nicht um das unveränderte Formalin handelt, sondern nur um die sich am Lichte daraus bildende Ameisensäure. Diese löst nun den kohlensauen, und langsam auch den phosphorsauen Kalk einfach auf, wie Aschoff an späterer Stelle selbst anführt. Beim Verhalten des Formalin zur Harnsäure handelt es sich dagegen nicht um in Ameisensäure umgewandeltes Formalin, sondern um den nicht umgewandelten Teil des Formalin. Dieser wirkt nun auf die Harnsäure nicht einfach lösend, sondern er bildet mit ihr Formaldehydharnsäure, die in Wasser leicht löslich ist.

Nach diesen Erwägungen mußte also zunächst die Erklärung für den negativen Ausfall der Silberreaktion darin gesucht werden, daß die sich im Formalin bildende Ameisensäure den in der Wand der Aorten vorhanden gewesenen kohlen- und phosphorsauen, ja selbst den fettsauen Kalk gelöst hatte.

Hiermit standen zwei Dinge in einem gewissen Widerspruch. Erstens die mikroskopisch in der Intima und Media nachgewiesene Schwärzung durch die Argentum-nitricum-Lösung, sowie zweitens die durch Hämatoxylin erfolgte Blauviolett-färbung der für Kalk angesprochenen Massen. War der Kalk wirklich in Lösung gegangen, was war dann gefärbt worden?

Es wurden daher an den Schnitten folgende mikrochemischen Reaktionen. ausgeführt.

1. Dem Schnitte wird  $\text{HCl}$  zugesetzt. Es tritt keine oder nur ganz minimale Aufhellung des Objektes ein, Gasblasen treten nicht auf. Es ist demnach kohlensaurer Kalk nicht vorhanden.

2. Auf Zusatz von Oxalsäure treten keine Quadratoktaeder auf.

3. Auf Zusatz von  $\text{H}_2\text{SO}_4$  treten weder Gipskristalle noch Fettsäurenadeln auf. Es ist also auch kein phosphorsaurer und fettsaurer Kalk vorhanden.

Da demnach Kalksalze sicherlich nicht vorhanden waren, mußte an andere chemische Verbindungen gedacht werden, die in den Geweben vorkommen. Unter diesen sind zunächst die Magnesiumsalze zu erwähnen, die sich wie hier im degenerierten Muskelgewebe an dem Einlagerungsprozesse beteiligen können. Bezüglich der Affinität der Magnesiumsalze zu den Farbstoffen ist zu bemerken, daß sich ihre amorphen und fein kristallinischen Massen mit Hämalan, Alaunkarmin und Ehrlichschem Hämatoxylin gerade so färben wie die Kalksalze, daß sie also durch färberische Maßnahmen von jenen nicht unterschieden werden können. Der chemische Nachweis der Magnesiumsalze unterliegt in lange in Formalin aufbewahrten Präparaten weiter der gleichen Schwierigkeit wie der der Kalksalze. Denn in Ameisensäure sind Magnesiumsalze ebenso leicht löslich wie Kalksalze.

Allerdings muß einschränkend hinzugesetzt werden, daß nach neuen Versuchen von Urano das Magnesium in der Muskelfaser fester gebunden ist als das Calcium. Demgemäß wird auch die Löslichkeit in Formalin bei

Magnesiumverbindungen des Muskels geringer sein als bei denen des Kalciums. Die differenzielle Diagnose würde sich für den Nachweis der Magnesiasalze darauf zu stützen haben, daß

1. bei Zusatz von  $\text{H}_2\text{SO}_4$  keine Gips- oder Fettsäurekristalle,
2. bei Zusatz von Oxalsäure keine Quadratoktaeder auftreten,
3. bei Zusatz von phosphorsaurem Ammonium in geeigneter Weise sich Tripelphosphatkristalle von Ammoniummagnesiumphosphat bilden müßten.

Der positive Nachweis der Magnesiasalze ist mir also nicht gelungen, während der negative Ausfall der Kalkreaktion an sich nicht gegen Magnesiumverbindungen zu sprechen braucht. Denn diese reagieren eben nicht mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und Oxalsäure. Mit  $\text{HCl}$  würde ein Aufsteigen von Gasblasen nur erfolgen, wenn Magnesiumkarbonat oder Bikarbonat vorhanden wäre, und dies ist nach unseren jetzigen biochemischen Vorstellungen über die Rolle des Magnesiums im Muskel äußerst unwahrscheinlich. Es ist anzunehmen, daß im Muskel eine feste Eiweis-Magnesiumverbindung vorliegt. Ob diese Verbindung durch Tinktionsmethoden im normalen bzw. pathologisch veränderten Muskel nachweisbar ist, ist gänzlich unbekannt.

Neben Kalk und Magnesia muß bezüglich gewisser verkalkter Gewebe noch an eine andere anorganische Substanz gedacht werden, deren Wichtigkeit durch Analysen von Hugo Schulz über allen Zweifel erhoben worden ist. Ich meine die Kieselsäure. Gosswin Zickgraf, der einige Lungensteine auf Kieselsäure analysiert hat, konnte in der Tat beträchtliche Mengen derselben darin nachweisen. Für die einzelnen Organe fehlen leider entsprechende Analysen. Leider ist diese Substanz mikrochemisch und färbereich nicht nachweisbar, es sei denn, daß sie in Kieselsäurenadeln vorhanden ist. Solche wurden hier nicht gefunden. Rein chemisch sie nachzuweisen, hätte der Veraschung größerer Gefäßstücke bedurft. Eine Aufgabe, die sich von meinem Thema allzuweit entfernt hätte.

Wenn mich nun bei meinen Untersuchungen auf Kalksalze der chemische Nachweis derselben im Stiche gelassen hat, so bleibt noch zu erklären, wie die Färbungen zustande kommen, die wir für Kalk ansprechen, und was für Massen es sind, die diese sonst für Kalksalze spezifische Färbung annehmen.

v. Kóssa hat auf Grund seiner zahlreichen Untersuchungen über toxische Verkalkung der Nieren darauf hingewiesen, daß ein Teil des Kalciums als Albuminat gebunden ist. Diese Annahme ist uns insofern verständlich, als wir aus der Chemie des Blutes und der Milch Eiweiskörper kennen, denen eine erhöhte Affinität zum Kalcium eigen ist. Es ist dies z. B. das Fibrin und das Kasein.

Auch für gewisse Gewebelemente ist uns die Tatsache bekannt, daß sie Kalksalze enthalten, deren direkter chemischer Nachweis

uns nicht gelingt; so für das Knorpelgewebe. K o s s e l wies im Knorpelgewebe beträchtliche Mengen Kalk nach. Nach Analysen von H o p p e - S e y l e r sind in 1000 Teilen frischen Gelenkknorpels 7,88 Teile  $\text{Ca}_2 (\text{PO}_4)_2 = 33 \% \text{ Ca O}$  der Gesamtasche.

Aber auch diese Kalkalbuminate zeigen nun noch ein verschiedenes Verhalten, so z. B. bezüglich der Affinität zu Farbstoffen. Fällt man das Kasein der Milch und behandelt es mit Hämatoxylin, so nimmt es den Farbstoff begierig auf. Während der im Fibrin und im Knorpelgewebe enthaltene Kalk tinktorisch nicht nachweisbar ist. Wir müssen also annehmen, daß auch diese Kalk-Eiweißverbindungen sich bezüglich ihrer chemischen Konstitution noch verschieden verhalten, und zwar vielleicht in dem Sinne, daß wir es beim Kasein mit freien, ionisierten Kalkatomen zu tun haben, während die Kalkverbindungen des Fibrins und Knorpelgewebes wesentlich kompliziertere Verbindungen darstellen, in denen die Kalkatome mit dem Eiweiß zu einem Moleküle fest vereinigt und daher der Färbung nicht zugänglich sind. Eine ähnliche Beziehung, wie wir sie z. B. zwischen dem Hämoglobin und Eisen finden, das sich auch so lange dem Nachweis entzieht, bis es durch Zerstörung des Hämoglobins frei geworden ist.

Wir müssen uns also in unserem Falle damit begnügen, daß wir bei der Verkalkung der Muskelzellen Kalkalbuminate antreffen, die tinktorisch die gleiche Reaktion geben wie mikrochemisch nachweisbare Kalksalze.

#### e) P a t h o g e n e s e.

Bezüglich der Pathogenese der geschilderten Gefäßerkrankung kann ich mich kurz fassen, da ich das Wesentlichste derselben bereits im vorigen Abschnitte abgehandelt habe.

Fasse ich zunächst die Ergebnisse meiner Untersuchungen zusammen, so kann ich das Wichtigste in folgenden Schlußsätzen niederlegen:

1. Eine nicht seltene Vorstufe der Erkrankung der Aorta ist die fettige Degeneration des Epikards und Myokards.

2. Dieser folgt vielfach als erstes Stadium der Erkrankung der Aorta die fettige Degeneration der Intima und Media.

3. Andieseschließt sich an die Degeneration der Muskelkerne der Media, der

4. die Nekrose der Media in verschiedenen Formen folgt.

5. Parallel mit der Nekrose der Muskelzellen der Media gehen einher:

a) regressive Veränderungen der elastischen Fasern,

b) regressive Veränderungen der Intima,

c) produktive Veränderungen der Intima

6. Die regressiven Veränderungen der elastischen Fasern bestehen im Verlust ihrer Kontraktilität, Streckung, geringerer Lichtbrechung, Fragmentation und Verkalkung;

7. die regressiven Veränderungen der Intima beruhen in Nekrose,

8. die produktiven Veränderungen der Intima in Hyperplasie derselben.

9. Die nekrotische Media zeigt noch weitere regressive Veränderungen, nämlich:

a) Verkalkung,

b) Hyalinbildung,

c) atypische knorpelähnliche Zellquellung.

10. Mit diesen regressiven Veränderungen der nekrotischen Media geht parallel einher Nekrose der hyperplastischen Intima.

11. Adventitia und Bindegewebe sind an dem Prozesse unbeteiligt.

12. Geschwürsbildung fehlt.

13. Dieser Erkrankungsprozeß ruft in dem Gefäßrohr hervor: Verschmälerung und Elastizitätsabnahme der Wand, Ausbuchtung derselben, partielle Aneurysmabildung, Aneurysma dissecans.

14. Solche Veränderungen wurden hervorgerufen durch intravenöse Darreichung von Chlorbaryum, Hydrastin und Hydrastinin.

15. Sie konnten durch gleichzeitige Darreichung von Spermin nicht aufgehoben, vielleicht erschwert und verringert werden.

16. Durch diese Gifte wurden Gefäßveränderungen hervorgerufen bis zu einer Maximalzahl von 100,00 % der Fälle.

17. Qualitativ gleiche Veränderungen wurden auch bei gesunden Tieren in 3 % der Fälle gefunden.

Es muß hier noch einmal hervorgehoben werden, daß die von mir für die Häufigkeit des Auftretens dieser Gefäßerkrankung gefundenen Zahlen sicherlich noch nicht deren absolute Höhe darstellen. Da die ersten Anfänge des Prozesses häufig nur auf kleine zirkumskripte Stellen beschränkt sind, diese aber nur auf mikroskopischem Wege aufgefunden werden können, so ließe sich ein Übersehen derselben nur vermeiden, wenn man die ganze Aorta in lückenlose Serien zerlegen würde. Bei einer großen Zahl von Versuchstieren sind indessen diesem Verfahren natürliche Schranken gesetzt. Wir dürfen darum annehmen, daß sich bei noch exakterer Untersuchungsmethodik als der von mir ausgeführten die Zahl der Fälle von Erkrankungen der Aorta sich noch weiter vergrößern würde; und da wir beim Hydrastinin bereits auf 90,9 % von Aorten-erkrankungen gekommen sind, so dürften dieselben in Wirklichkeit wohl nahe an 100 % herankommen können wie bei dem Ba Cl<sub>2</sub>. Auch für gesunde Tiere würde sich auf diesem Wege wohl eine erheblich höhere Ziffer eruieren lassen.

Die Frage, inwieweit die Ausdehnung und Schwere der Aorten-erkrankung in einem Abhängigkeitsverhältnis steht von der Zahl der Giftinjektionen, der Versuchsdauer, der Höhe der Einzeldosen und der Gesamtmenge des applizierten Giftes, ist von den Untersuchern, soweit sie dieser Frage näher getreten sind, besonders für das Adrenalin fast übereinstimmend dahin beantwortet worden, daß eine solche Abhängigkeit sicher bestehe.

Ich kann mich auf Grund meiner Untersuchungen dieser Ansicht im wesentlichen anschließen, wenngleich doch, wie meine Tabellen zeigen, fast bei jeder Tierserie nach der einen oder andern Seite hin Ausnahmen von diesem Abhängigkeitsverhältnis beobachtet wurden. Zur Erklärung solcher Ausnahmen müssen wir



dann unsere Zuflucht nehmen zu einer individuell verschiedenen Disposition der einzelnen Tiere, über die wir Genaueres noch nicht wissen.

Es ist schon mehrfach kurz erwähnt worden, daß bei diesem ganzen Erkrankungsprozeß der Aorta eine beim Menschen sehr häufige Erkrankungsform fehlt, nämlich die Geschwürsbildung. Dies muß auffallen, wenn man die Ausdehnung und Schwere der Veränderungen berücksichtigt, die wir in der Kaninchenaorta antreffen. Es wurden deshalb alle Präparate sowohl makroskopisch und mit der Lupe, als mikroskopisch auf Ulzerationsbildung untersucht. Hierbei wurden in mehreren Fällen Stellen gefunden, von denen man zu der Anschauung kam, daß man hier direkt vor dem Beginne einer Ulzeration stehe. Die Media zeigt sich stark verschmälert, in derselben liegen mehr oder weniger große Kalkplatten, die an einzelnen Stellen scharfrandig durchgebrochen sind. An solchen Punkten hat also die Gefäßwand ihren ganzen Halt dann nur noch in der schwächling ausgebildeten Adventitia und der Intima. Die Intima ist hier aber auch schwer verändert. Sie zeigt hyperplastische Wucherung ihrer Elemente, und dieses hyperplastische Gewebe ist sekundär nekrotisch geworden. Dazu ist die so beschaffene Intima auf eine größere Strecke von der Media abgehoben, und zwischen beiden liegen die Reste eines Blutextravasats. Betrachtet man solche Stellen, so kann man sich kaum vorstellen, daß eine derart veränderte Intima noch der Restitution fähig ist. Man müßte vielmehr annehmen, daß sie vom Blutstrome fortgeschwemmt wird, und daß sich hier ein Ulkus ausbildet, wenn dieser Zustand noch etwas länger anhält. Und doch konnte zwar mehrfach ein ähnlicher Befund erhoben, aber niemals ein richtiges Ulkus gefunden werden.

Nun betont L y d i n g bezüglich der Arteriosklerose des Rindes ausdrücklich, daß auch bei diesem Tiere eine Geschwürsbildung in der Aorta fehle. Auch beim Pferde scheint die Geschwürsbildung in der Aorta nicht sichergestellt. Kitt sagt darüber, daß die Intima bei der häufigsten Erkrankung der Aorta des Pferdes, dem Aneurysma verminosum, häufig ein Aussehen habe, „das einem Geschwürszustande gleicht“. Er muß es also für nicht identisch damit ansehen.

Wenn wir nun bei verschiedenen Tieren die gleiche Beobachtung machen, daß trotz hochgradiger Erkrankung der Aorta die

Bildung von Ulzerationen nicht eintritt, so legt dies den Gedanken nahe, daß bei ihnen Bedingungen vorliegen, die der Geschwürbildung entgegenwirken. Es dürfte von Interesse sein, wenn diese Frage einer Beantwortung zugeführt würde.

Berücksichtigen wir nun den Gesamtverlauf der beschriebenen Aortenerkrankung, so müssen wir zunächst sagen, daß sich das Bild dieser Krankheit mit demjenigen, wie sie durch Adrenalin und andere Gifte experimentell hervorgerufen worden sind, vollkommen deckt.

Setzen wir den in Rede stehenden Prozeß in Beziehung zur menschlichen Arteriosklerose, so müssen wir zu dem Endergebnis kommen, daß er rein histologisch betrachtet von dieser prinzipiell und scharf zu trennen ist. Bei der Arteriosklerose des Menschen wird das Bild beherrscht von produktiven Prozessen, und seine wichtigste Lokalisation ist die Intima, die Beteiligung der andern Gefäßhäute sekundär. Bei der von uns beschriebenen, experimentell erzeugten Gefäßerkrankung stehen im Vordergrund regressive Prozesse, deren Hauptsitz die Media ist; die Beteiligung der andern Gefäßhäute ist sekundär und verhältnismäßig selten. Wir könnten diesen Erkrankungsprozeß eher in Parallele setzen zu der von M ö n c k e b e r g beschriebenen Mediaverkalkung der großen Extremitätenarterien, deren Bilder sich mit den von uns gefundenen völlig decken, bis auf den hier beobachteten, im wesentlichen herdförmigen Charakter des Prozesses.

Wenn nun schon von M a r c h a n d in vermittelnder Weise die M ö n c k e b e r g'sche Mediaverkalkung der großen Extremitätengefäße der Arteriosklerose im weitern Sinne zugerechnet wird, so halte ich es nicht für ausgeschlossen, daß auch die experimentell erzeugten Gefäßerkrankungen beim Tiere unter diesen Begriff subsummiert werden können, wenn man für die Beurteilung berücksichtigt die Verschiedenheit ihres histologischen Aufbaues, wie die Verschiedenheit ihrer physiologischen Funktion in physikalisch-chemischer Beziehung.

#### L i t e r a t u r.

(Siehe auch Literatur zu Kap. II, III und IV.)

1. Amberg, S., Arch. int. de Pharmacodynamie et de Ther. 1903. Vol. IX S. 57.

2. Aschoff, L., Verkalkung, in Lubarsch-Ostertag. 1902. Bd. VIII. 1.
3. Bärner, M., Üb. d. hist. Bau d. Artt. d. Brust- u. Bauchhöhle d. Pferdes.  
In. Aug. Diss. Jena. 1905.
4. Baum, Arch. f. mikr. Anat. u. Entwickl. Bd. 63.
5. Benda, C., Dieses Archiv. 1900. Bd. 161.
6. Erb, jun. W., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905. Bd. 53.
7. Fischler, F., Centralblatt f. allg. Path. u. path. Anat. 1904. Bd. 15.
8. Grandis und Mainini, Arch. Ital. Biol. Tome. 34. 1900 S. 75.
9. Handwerck, Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie. 1899. Bd. 15 S. 177.
10. Jores, L., Zieglers Beitr. 1897. Bd. 21.
11. Kaiserling, C., Berl. Klin. Woch. 1907 Nr. 2.
12. Kitt, Th., Lehrb. d. path. anat. Diagnostik. 2. Aufl. Stuttgart 1895.
13. Kockel, R., Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 1899 Bd. 64.
14. v. Kóssa, Zieglers Beitr. 1901 Bd. 29.
15. Lee-Mayer, Grundzüge d. mikr. Technik. 2. Aufl. Berlin 1901.
16. Lyding, H., Zeitschrift f. Tiermed. Neue Folge 1907. Bd. 11.  
Heft 4 u. 5 S. 359.
17. Matusiewicz, J., Zieglers Beitr. 1902 Bd. 31.
18. Mönckeberg, J. G., Dieses Arch. 1903 Bd. 171.
19. Reissinger, A., Vergl. Untersuch. üb. d. mikr. Bau d. art. Blutgef.  
d. Kopf. u. Hals. d. Haussäuget. In. Aug. Diss. Amorbach 1904.
20. Roßmüller, E., Üb. d. Hist. d. Artt. d. Brust- u. Bauchhöhle d.  
Rindes. In. Aug. Diss. Bamberg 1906.
21. Schmelzer, W., Stud. üb. d. path. anat. Befund b. d. Wismutvergiftg.  
In. Aug. Diss. Surjew 1896.
22. Schulz, H., Pflügers Arch. 1901. Bd. 84 S. 67.
23. Derselbe, Dtsch. Med. Woch. 1903 Nr. 38.
24. Stade, F., Üb. Lungenverkalkung. In. Aug. Diss. Kiel 1900.
25. Thienel, M., Vergl. Untersuch. üb. d. mikr. Bau d. Blutgef. der  
Schultergliedmaße v. Pferd, Esel, Rind, Kalb, Schaf, Schwein  
u. Hund. In. Aug. Diss. Bern 1902.
26. Urano, Zeitschr. f. Biologie. 1907 Bd. 50 S. 212.
27. Zickgraf, G., Brauers Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 1906  
Bd. 5 S. 399.

### XIII. Arteriosklerose des Uterus. Schluß.

Ich komme nun im Schlußkapitel auf den Ausgangspunkt meiner Frage zurück und möchte hier in kurzem die Beziehungen der Gefäßerkrankungen zum Geschlechtsapparate des menschlichen Weibes auseinandersetzen, die mich veranlaßt haben, dieser Frage vom Standpunkte des Gynäkologen näherzutreten.

Aus der pathologischen Anatomie ist uns bekannt, daß die Arteriosklerose zwar vornehmlich ihren Sitz in der Aorta hat, in dessen wissen wir auch von Fällen, in denen die Arteriosklerose aus

spezifischer Ursache auf andere kleinere Gefäßbezirke beschränkt ist, wenn solche Beobachtungen auch relativ selten sind. Hierher gehört die lokalisierte Arteriosklerose, die *Thoma* an den Händen einer Wäscherin fand, während das Gefäßsystem in toto sonst von dem atheromatösen Prozesse frei war. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir als Ätiologie in diesem Falle tropho-neurotische Störungen durch thermische Reize annehmen.

Indessen auch der Uterus kann Sitz einer lokalisierten arteriosklerotischen Erkrankung sein. Wir verdanken *Rokitansky* eine Skala, die die Häufigkeit des Auftretens der Arteriosklerose in den einzelnen Gefäßgebieten kund tut. Nach ihm gruppieren sich dieselben gemäß der Häufigkeit ihrer Erkrankung folgendermaßen: Aorta ascendens, Arcus aortae, Aorta thoracica, abdominalis, Lienalis, Iliacae, Crurales, Coronariae cordis, Karotiden, Vertebrales, Uterinae, Brachiales, Spermaticae int., Carotis comm., Hypogastricae. Selten: A. coeliaca, Coronaria ventriculi, Hepatica, Meseraica und Pulmonalis.

Wenn wir uns in der Literatur umblicken nach Angaben über Arteriosklerose der Art. uterin. und ihrer Äste, so ist die Ausbeute gering.

Die ersten Notizen, die im ganzen noch unbestimmt lauten, stammen von *Cruveilhier*. Er beschreibt ein Krankheitsbild „*Apoplexia uteri*“, bei dem er unter anderem die Brüchigkeit der Gefäße betont. Das Gleiche wird von *Rokitansky* bestätigt. *Klob* beschreibt die Erkrankung der Uteringefäße bereits genauer. „Die häufigste Erkrankung der Uterinarterien ist die senile Rigidität infolge der Hyperplasie der Intima und Adventitia, wodurch endlich das Lumen der Arterien verengt und selbst aufgehoben wird.“ Weiter konstatiert er, daß die rigiden Arterien als weiße Stümpfe auf dem Durchschnitte hervorragen.

Diese Angaben in mehr oder weniger modifizierter Form finden wir auch heute noch in den Hand- und Lehrbüchern der pathologischen Anatomie.

Es war naheliegend, daß die Gynäkologie sich diese Befunde zunutze machte, um sie in Beziehung zu setzen zu den atypischen Blutungen, wie wir sie finden bei den Menorrhagien, Metrorrhagien, bei Metritis, Adnexerkrankungen und Geschwulstbildungen.

Erst relativ spät wurden diese Konsequenzen gezogen. Ausgang der achtziger Jahre beginnen die französischen Autoren sich näher mit dieser Frage zu beschäftigen. *Cornil* fand bei ältern Frauen Verdickung des Uterus mit Sklerose der Arterien, deren klinisches Symptom in Blutungen bestehe. Histologisch fand er Vermehrung der elastischen Elemente und fettige Degeneration der Gefäßwände, sowie Sklerose und hyaline Degeneration des Bindegewebes.

Die Beobachtungen beginnen nun ein größeres praktisches Interesse zu gewinnen, weil sie die Untersuchungsergebnisse von Uteris darstellen, die wegen lebensbedrohender Blutungen bei Versagen jeder andern Therapie exstirpiert werden mußten.

So beobachteten *Pichevin* und *Petit* bei einer 41 jährigen Pluripara, der wegen unstillbarer Blutungen der Uterus exstirpiert wurde, Vermehrung und Verdickung der Gefäßwände, sowie Schwund der Muskelfasern und Ersatz durch Bindegewebe.

*Marchesi* fand bei einer 32 jährigen Mehrgebärenden in einem gleichen Falle in dem vergrößerten Uterus Verdickung der Adventitia, der Arterien und Venen, geringer beteiligt war die Intima, unbeteiligt die Media.

*Reinicke* untersuchte vier derartige Fälle. Er stellt bei der Erkrankung der Gefäße, die er für primär anspricht, fest: eine starke Volumzunahme der Media sowie Hyperplasie des intermuskulären und perivaskulären Bindegewebes. Er bezeichnet den Prozeß als Arteriosklerose und sieht als Ätiologie der Blutungen vasomotorische Störungen an.

*Schulze-Vellinghausen* beschreibt bei zwei Fällen starke Verdickung der Gefäßwandung, Schwund der Muskulatur und Bindegewebsersatz. An diese Fälle reißen sich zwei gleichartige von *Guérard* an.

*Cholmogoroff* berichtet über drei Fälle. Er betont den primären Charakter der Gefäßerkrankung, die sich in Hypertrophie der Media und Adventitia und hyaliner Degeneration der Media dokumentiert, während er die Bindegewebswucherung für sekundär hält.

Hierher gehört weiter ein Fall *Lomers* mit Sklerose der Uteringefäße, den *Simmonds* zitiert, sowie ein Fall *Küstners* mit Atheromatose der Uteroplacentargefäße.

Weiter darf noch hierzu gerechnet werden ein Fall von *Apoplexia uteri* bei einer 70 jährigen Frau, den *Palmer-Findley* beschreibt. Es bestanden zugleich Hämoptoe und Metrorrhagien. Sektionsbefund: Uterussklerose. Die Gefäßwände waren verdickt und enthielten Kalk. *Palmer Findley* sieht häufige Schwangerschaften, Entzündungen und Infektionen als prädisponierende Momente für die arteriosklerotische Erkrankung der Uteringefäße an.

Auch *Morisani* weiß über einen Fall von Gefäßsklerose zu berichten, die er Angiosklerose benennt und ätiologisch durch Syphilis bedingt ansieht.

*Wollschläger* endlich publiziert zwei Fälle primärer Gefäßerkrankung. Er unterscheidet bereits zwei Stadien der Sklerose: erstens Wucherung der *Elastica*, zweitens außer dieser hyaline Degeneration der Muskelfasern, Zugrundegehen derselben und Ersatz durch Bindegewebe.

Infolge dieser Beobachtungen, die an Fällen erhoben wurden, deren heftige und hartnäckige Blutungen schließlich zur Totalexstirpation führten, wandte sich auch das theoretische Interesse dieser Frage etwas mehr zu, und wir erhalten auch Mitteilungen systematischer Art von Operations- und Sektionsmaterial.

So analysierte *Brionde* die Metritis chronica anatomisch als Sklerose, für deren Ursache er Tuberkulose, Syphilis, allgemeine Stase und universelle Arteriosklerose verantwortlich macht.

*v. Kahl* den beschreibt acht Fälle von Apoplexia uteri. Er fand die Gefäße der Uteruswand oft hochgradig verengt und ihre Wandungen verkalkt. Am stärksten verändert zeigte sich die Intima, die oft bis auf das Zehnfache verdickt war, bis zur gänzlichen Obliteration des Gefäßlumens. Der Sitz der Verkalkung war meist die Media, aber auch oft die Intima. Nekrose und Schwund der Muskelfasern mit Bindegewebsneubildung schließen sich dem Bilde an.

Nach *Simmonds'* Ansicht ist bei jeder dritten bis vierten Frau über 60 Jahre diese sogenannte Apoplexia uteri zu finden, die er für agonal bzw. präagonal und daher klinisch für bedeutungslos hält. Doch fand er auch bei Frauen in den vierziger Jahren Arteriosklerose, die auf den Uterus beschränkt war. Die Intima zeigt starke Hyperplasie, die Media Verbreiterung mit hyaliner Degeneration und starker Kalkablagerung. Das Lumen der Gefäße ist oft stark verengt.

Ebenso sieht *Kaufmann* die Ursache der *Cruveilhierschen* Apoplexia uteri in einer Sklerose der Uteringefäße. Während er ihr in den meisten Fällen klinische Bedeutung abspricht, erkennt er an, daß lebensgefährliche Blutungen durch sie hervorgerufen werden können, die die Totalexstirpation erheischen.

*Müllerheim* erhob als zufälligen Obduktionsbefund auffallend starke Verkalkung der Gefäße des Uterus und seiner Umgebung trotz nur spurweise nachweisbarer Arteriosklerose der Aorta. Aa. spermaticae und uterinae völlig verkalkt, ebenso Gefäße auf dem vordern und hintern Blatte des Ligamentum latum; stärkste Verkalkung der kleinern Gefäße in der Muskulatur, besonders dicht unter dem Peritoneum.

*Gebhard* hält die Arteriosklerose der Gefäße des Uterus für gar nicht selten, in ihnen fand er häufig hyaline Degeneration und Verkalkung.

*Richelot* trennt die Uterussklerose von der entzündlichen Metritis. Die Ätiologie der Sklerose sieht er in Stauungskongestionen.

In gleicher Weise berichten über Sklerose der Uteringefäße *Ludewig*, *Dupuy* und *Webster*. Letzterer hält sie zwar für häufig, aber klinisch für bedeutungslos. Diesem schließt sich *Ries* an, der den Prozeß „*Ichthyosis uteri*“ benennt.

Ohne mich in das Gebiet der Metritis verlieren zu wollen, müssen hier noch die Untersuchungen *Theilhavers* und *Meyers* erwähnt werden. Sie fanden bei Fällen von Menorrhagien das Bild einer Metritis sowie Verdickungen der Gefäßwände, die sie für sekundär und nicht für die Ursachen der Blutungen halten.

Hiermit habe ich die über dieses Kapitel bis zum Jahre 1906 erschienene Literatur, soweit ich mir dieselbe zugänglich machen konnte, erschöpft.

Überblicken wir diese in der Literatur niedergelegten Beobachtungen, so ist die Divergenz der Anschauungen überraschend.

Die Erkrankung führt die Namen: Apoplexia uteri (Cruveilhier, Rokitansky, v. Kahlden, Simmonds, Palmer-Findley), Uterussklerose (Briande), Ichthyosis uteri (Ries), Arteriosklerosis uteri (Simmonds).

Die durch sie bedingten Blutungen sind: lebensgefährlich (Lomer, Pichevin und Petit, Marchesi, Reinicke, Schulze-Vellinghausen, Küstner, Cholmogoroff, Kaufmann, Palmer-Findley), nure selten lebensgefährlich (Kaufmann), klinisch bedeutungslos (Simmonds, Kaufmann), ohne Symptome (Webster), agonal oder präagonal (Simmonds), bedingen selten oder keine Blutungen (Cruveilhier, v. Kahlden, Kaufmann).

Der Uterus ist vergrößert und verdickt (Pichevin und Petit, Marchesi), atrophisch (Klob).

Die Uterussubstanz ist morsch (Rokitansky, Klob, Schulze-Vellinghausen), brüchig (Klob, Guirard), marantisch (Klob), hämorrhagisch infiltriert (Cruveilhier, v. Kahlden, Simmonds).

Die Beteiligung der Blutgefäße an dem Prozesse ist primär (Pozzi, Reinicke, Cholmogoroff, Wollschläger, Simmonds), sekundär (Theilhaber, Meier, Lorenz).

Die Gefäße sind rigid (Klob, Scanzoni), brüchig (Cruveilhier, Rokitansky, Scanzoni), starrwandig (Reinicke), verdickt (Pichevin und Petit, Schulze-Vellinghausen, Palmer-Findley), verengt (v. Kahlden, Simmonds), obliteriert (v. Kahlden), sklerotisch (Kaufmann, Simmonds), verkalkt (Müllerheim, v. Kahlden, Kaufmann, Gebhard, Palmer-Findley), vermehrt (Pichevin und Petit), kavernös (Marchesi).

Die Venen sind ausgedehnt (v. Kahlden, Marchesi).

Mikroskopisch wurde an den Gefäßen gefunden: Die Veränderung der Intima ist am stärksten (v. Kahlden, Simmonds), am geringsten (Marchesi). Hypertrophie der Media (Reinicke, Cholmogoroff, Simmonds), Media unverändert (Marchesi), Hypertrophie der Adventitia (Cholmogoroff, Marchesi). Sekundäre Wucherungen des perivaskulären und intramuskulären Gewebes (Reinicke, Cholmogoroff). Fettige Degeneration der Gefäßwand (Cornil). Verkalkung der Intima (v. Kahlden), der Media (v. Kahlden, Simmonds), hyaline Degeneration der Media (Cholmogoroff, Simmonds, Gebhard), Vermehrung der Elastica (Cornil).

In der Muskulatur des Uterus wurden gefunden: primäre Bindegewebswucherungen (Theilhaber), Schwund der Muskulatur (v. Kahlden, Reinicke, Schulze - Vellinghausen), sekundärer Bindegewebsersatz (v. Kahlden, Cholmogoroff, Reinicke, Cornil, Schulze - Vellinghausen), Auflockerung der Muskulatur (Kirsch), hyaline Degeneration des Bindegewebes (Cornil).

Die Ätiologie für diese Erkrankung wird gesucht in: Syphilis (Brionde, Morisani), Tuberkulose (Brionde), Gicht (Richelot), Deviationen (Delbet), konstitutionellen Blutstauungen (Brionde, Marchesi, Richelot), mehrfachen Graviditäten (Marchesi, Pichevin und Petit, Palmer-Findley), hohem Alter (Reinicke, Simmonds), allgemeiner Arteriosklerose (Brionde, Müllerheim), Entzündungen, Infektion (Palmer-Findley), vasomotorischen Störungen (Reinicke), Nervosität (Richelot).

Fürwahr ein recht wechselndes, vielseitiges und bunt koloriertes Bild! Aus diesem ergibt sich, daß wir eben über den in Rede stehenden Krankheitsprozeß noch völlig im Unklaren sind.

Die Folge davon ist, daß der in den Hand- und Lehrbüchern befindliche Niederschlag der Anschauungen in der Gynäkologie von



diesen zerstreuten Beobachtungen bisher keine Notiz genommen hat. In den bewährtesten Lehrbüchern sucht man danach vergeblich. Rechnung tragend den oben skizzierten neueren Anschauungen, finden die wenigen sichergestellten Resultate jener Untersuchungen zum ersten Male eine, wenn auch nur kurze Berücksichtigung in der IV. Auflage der A. Martin'schen Pathologie und Therapie der Frauenkrankheiten in der neuen Bearbeitung von A. Martin und Ph. Jung.

Ausgang 1906 und Anfang 1907 erschienen nun in schneller Folge zwei Arbeiten, welche sich neuerdings mit der bisher so ungeklärten Frage beschäftigen, neues Material heranschaffen, in kritischer Weise sichten und die Beurteilung dieser Verhältnisse unserm Verständnisse näher bringen. Es sind dies die Arbeiten von K. Wittek und H. Solowij.

Wittek stellte sich zur Aufgabe die Ergründung der Beziehungen zwischen den Gefäßerkrankungen des Uterus und den Hämorrhagieen, die in zwölf Fällen zur Totalexstirpation geführt hatten. Acht Fälle mußte er wegen Komplikationen ausscheiden (Ovarialveränderungen, kleiner Myome, gonorrhöischer und anderer entzündlicher Affektionen, sowie allgemeiner Kreislaufstörungen und Deviationen). Es restierten vier reine Fälle von allein auf den Uterus lokalisierter Sklerose. Der mikroskopische Befund der Gefäßveränderungen ist nun ein sehr interessanter. Die primäre Gefäßerkrankung ist hauptsächlich eine Intimaaffektion. Wittek skizziert ihr Bild kurz folgendermaßen: „Zuerst nur hauptsächlich Mediahypertrophie, dann Intimawucherung mit einsetzenden Degenerationsvorgängen in beiden Schichten und jetzt erst beginnende Bindegewebsvermehrung, zum Schluß Bildung von mächtigen Kalkablagerungen nebst Affektionen in allen drei Gefäßschichten. In demselben Grade wie die Gefäßaffektionen zunehmen, bemerken wir eine Vermehrung der elastischen Elemente in der Gefäßwand. Zuerst nur Wucherung derselben in der hypertrophischen Media, dann Schwund der neugebildeten Mediafasern bei Einsetzen destruktiver Prozesse in derselben und Hauptbeteiligung der Intima, deren Hypertrophie zum größten Teil durch neugebildete elastische Fasern bedingt wird, die man mitunter in mehrfacher konzentrischer Anordnung bis fast zur Adventitia verfolgen kann.“

Wittek sieht diese Gefäßerkrankung als primäre isolierte Arteriosklerose der Arterien des Uterus an, die die Ursache der Blutungen darstellt. Bezüglich der Ätiologie dieser Gefäßerkrankungen führt er sie in drei Fällen auf die Zahl der vorausgegangenen Geburten (Graviditäten!), in einem Falle einer Nullipara auf nervöse Irritation zurück.

Einer scharf kritischen Arbeit treten wir in der Solowij's gegenüber. Er vermehrt zunächst die Kasuistik um einen weiteren Fall von isolierter Arteriosklerose des Uterus mit lebensgefährlichen Blutungen. Histologischer

Befund: „In den meisten Arterien sehr bedeutende Verdickung der Wände. Im Besondern aber ist die Media gewuchert. Meistens ist sie kernreich, es gibt aber auch kernarme Schichten der Media, sowie Gefäße, deren Media als eine nur mehr blaßgefärbte homogene Masse mit hier und da eingestreuten Kernen erscheint.

Degenerationsvorgänge, und zwar hyaline Entartung der Media, fehlen auch mitunter nicht.

Die Intima erscheint nirgends verdickt. Dagegen beteiligt sich oft die Adventitia an der Wucherung der Gefäßwand. Ihre verdickten Bindegewebszüge gehen in das stellenweise bedeutend gewucherte perivaskuläre Bindegewebe über.“

Solowij unterscheidet nun zwei wohlcharakterisierte Formen von isolierten Gefäßerkrankungen im Uterus, die scharf zu trennen sind:

1. die senile Arteriosklerose,
2. die nicht senile Arteriosklerose.

Die charakteristischen Merkmale der senilen Arteriosklerose sind folgende:

1. hohes Alter,
2. morsche und brüchige Konsistenz des Uterus und seiner Gefäße,
3. Blutungen in die Mucosa und Muscularis, nicht in das Cavum,
4. charakteristischer Sitz der Gefäßveränderung in der Intima.

Anders verhalten sich die Erscheinungen bei der nicht senilen Arteriosklerose, sie zeigt:

1. Auftreten im früheren Alter, vor oder im Beginne des Klimakteriums,
2. normale bis festere Konsistenz des Uterus,
3. lebensbedrohende Blutungen ins Cavum,
4. charakteristischer Sitz der Gefäßveränderung in der Media,
5. Erweiterung der Gefäße.

Im Anschluß an meine oben geschilderten experimentellen Studien war diese Frage der Arteriosklerose des Uterus naturgemäß auch für mich von hohem Interesse, und ich habe daher das mir in der Großherzoglichen Universitäts-Frauenklinik zu Rostock zur Verfügung stehende Material in diesem Sinne einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Wenn ich auch bisher noch nicht zur Niederlegung meiner Untersuchungsergebnisse gekommen bin, so kann ich doch sagen, daß ich mich den Ausführungen Solowijs wie vor allem der von ihm vorgeschlagenen Zweiteilung der Formen von Arteriosclerosis uteri vollkommen anschließe.

Bezüglich der Ätiologie der nicht senilen Arteriosklerose ist Solowij geneigt, dieselbe nicht als primär, sondern als sekundäre Folgeerscheinung der Metritis chronica anzusprechen, indem er als auslösenden Reiz für die Ausbildung der Gefäßveränderungen die Bindegewebswucherungen in der Umgebung der Gefäße ansieht.

Ich selbst bin zu einem abschließenden Urteil über diese Frage noch nicht gelangt, muß aber den Ausführungen Solowijs eine gewisse Wahrscheinlichkeit einräumen.

Vergleichen wir nun die Form der nicht senilen Arteriosklerose des Uterus beim menschlichen Weibe mit dem Bilde der Gefäßveränderungen, wie wir sie experimentell beim Kaninchen erzeugen können, so muß eine sehr große Ähnlichkeit beider Prozesse auffallen.

Wenn nun auch der Satz zu Recht besteht, daß der Mensch kein Kaninchen ist, so ist er doch ein Säugetier wie jenes. Und wenn wir auch Verhältnisse von jenem auf dieses nicht einfach übertragen dürfen, so können wir doch bei der Ähnlichkeit beider Gefäßerkrankungen Stützen gewinnen für das Verständnis des Erkrankungsprozesses.

Über die Diagnose der nicht senilen Arteriosklerose des Uterus, die ich im Gegensatze zu dieser *genuine Arteriosklerose* nennen möchte, ist nur Weniges zu sagen. Die Erkrankung wird uns stets unter dem klinischen Bilde der Metro-Endometritis mit starken Blutungen entgentreten. Die Differentialdiagnose wird weniger *ex juvantibus* als vielmehr *ex nocentibus* zu stellen sein.

Damit komme ich zur Therapie, über die ich einige Bemerkungen nicht unterdrücken kann. Gehen wir die therapeutischen Maßnahmen durch, die uns für die *genuine Arteriosklerosis uteri* zur Verfügung stehen, so können wir diese in zwei große Gruppen teilen:

#### A. Nicht pharmakologische Therapie:

1. Bettruhe,
2. Eis, kalte Spülungen,
3. heiße Spülungen,
4. Tamponade,
5. Abrasio mucosae.

Es ist selbstverständlich, daß wir zunächst diese Maßnahmen je nach Lage des Falles entweder einzeln oder kombiniert anwenden werden. Ebenso sicher aber werden wir von ihnen keinerlei Nutzen für die *genuine Arteriosclerosis uteri* erwarten können.

#### B. Pharmakologische Therapie, d. h. Hämostyptika:

##### I. direkte Hämostyptika = Adstringentia:

- a) metallische (z. B.: Eisenchlorid),
- b) vegetabilische (z. B.: Tannin).

Die Adstringentien wirken chemisch in der Weise, daß sie mit Leim und mit leimgebendem Bindegewebe eine überaus resistente Verbindung bilden, die in Wasser unlöslich ist und als Leder bezeichnet wird. Mit allen andern Eiweißsubstanzen, z. B. mit dem Deckepithel der Mucosa uteri und daher auch mit dem Blute, liefern sie ebenfalls schon in großer Verdünnung einen in Wasser unlöslichen Niederschlag, der als Decke für ulzerierte und blutende Flächen dient. Nebenbei entwickeln viele Adstringentien, z. B. *Zincum sulfuricum*, eine bakterizide Wirkung.

Die Wirkung der Adstringentien wird daher für die genuine Arteriosklerose des Uterus ohne Schaden, aber auch nur von geringem und nur von momentanem Nutzen sein.

## II. indirekte Hämoptika:

### a) Laxantien.

Die Wirkung der Abführmittel läuft für die gynäkologische Therapie im wesentlichen darauf hinaus, durch Vermehrung der Peristaltik die Herabsetzung der Kongestion der Geschlechtsorgane zu bewirken. Einen nutzenbringenden Effekt können wir von ihnen für die in Rede stehende Krankheit nicht erwarten.

### b) eigentliche indirekte Hämoptika (die in der Gynäkologie verwandten sind organischer Natur):

1. pflanzliche (z. B. Hydrastinin),
2. tierische (z. B. Adrenalin),
3. künstliche (z. B. Suprareninum syntheticum).

Der Angriffspunkt der organischen Hämoptika kann zentral und peripherisch sein.

Zentral können sie natürlich nur am vasomotorischen Zentrum angreifen.

Peripherisch kann ihr Angriffspunkt entweder in den peripherischen vasomotorischen Nerven oder in der glatten Muskulatur oder schließlich in beiden liegen.

Die Anwendung dieser Mittel wird unter allen Umständen diagnostische und in vielen Fällen therapeutische Bedeutung haben. Diagnostische Bedeutung insofern, als sie den senil arteriosklerotisch erkrankten Uterus dauernd günstig beeinflussen werden, während sie auf die genuine Arteriosklerose des Uterus höchstens eine momentane oder gar keine günstige Wirkung

ausüben können. Dafür dienen sie uns aber als Indikator für die Notwendigkeit des operativen Eingreifens.

Gegen die therapeutische Anwendung der organischen Hämostyptika auf die senile Form der Erkrankung können wir zunächst keinen Einspruch erheben. Gegen die therapeutische Anwendung für die genuine Form derselben muß ich dagegen gewichtige Bedenken äußern.

Die Literatur der Adrenalin-erkrankungen sowie meine eigenen Untersuchungen haben ergeben, daß bei länger dauerndem Gebrauche der organischen Hämostyptika schwere Veränderungen der Gefäße in großer Zahl hervorgerufen werden können. Da nun speziell die Adrenalintherapie mit großem Enthusiasmus begrüßt und durch die synthetische Darstellung des Präparates ihre Anwendung erheblich verbilligt worden ist, besteht die Gefahr, daß diese Therapie in großem Umfange angewandt werden wird. Es wird daher in der nächsten Zeit nicht an Fällen fehlen, die anfangs unveröffentlicht, weil nicht erkannt, später aber auf die schon gedachte schädliche Wirkung dieser Hämostyptika bezogen und dann vielleicht noch später publiziert werden.

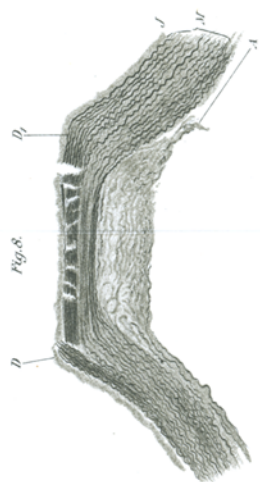
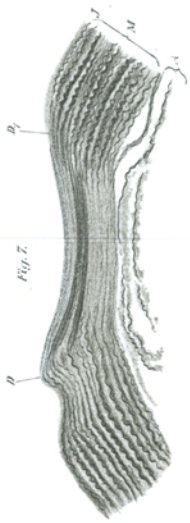
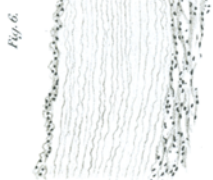
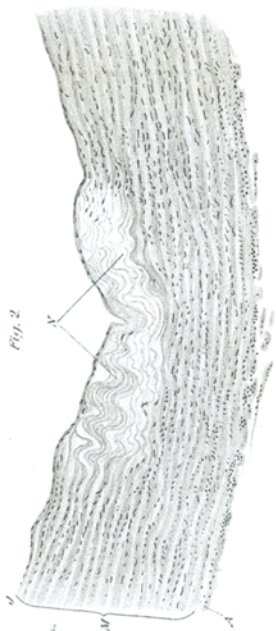
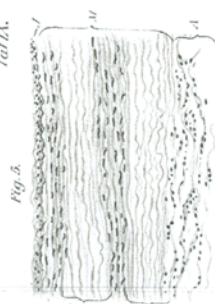
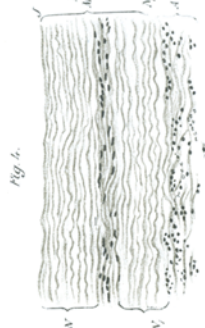
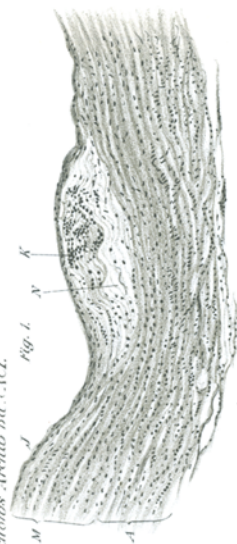
Ja, ich kann den Verdacht nicht unterdrücken, daß schon in den bei den Publikationen der letzten Jahre erwähnten Fällen durch die energische hämostyptische Therapie zum Teil eine Verschlimmerung der Gefäßerkrankungen herbeigeführt worden ist.

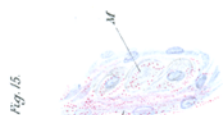
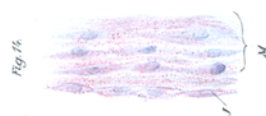
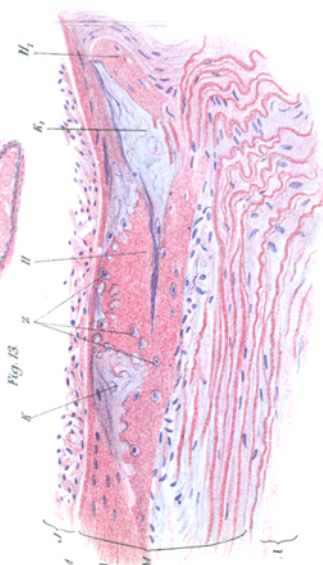
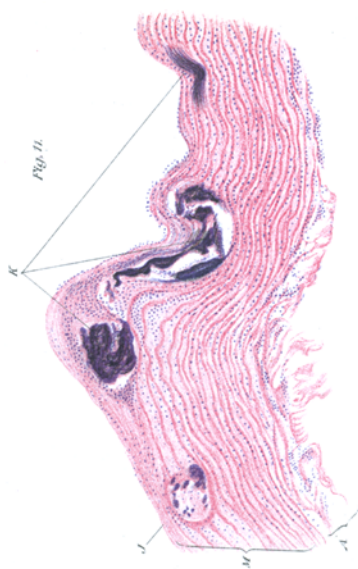
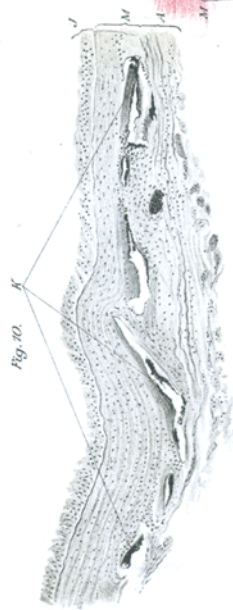
Vor solchen exzessiven therapeutischen Maßnahmen in der Gynäkologie zu warnen; sollte mit ein Zweck dieser Arbeit sein.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX—XI.

Fig. 1. Tier XXV. Querschnitt durch die Aorta eines Kaninchens nach 4 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 750 mg). I. Intima, M. Media, A. Adventitia. (Zeiß Obj. A. Ocul. 3.) Vorspringen des Herdes infolge Kontraktilitätsverlustes, Auflockerung der z. T. degenerierten Muskelzellenverbände der Media, Kernquellung, — Vakuolisierung, — Pyknose, Kernzerfall (K.), Nekrose und Schwund der Muskelzellkerne und Muskelzellen (N.).

Fig. 2. Tier III. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 8 Injektionen von Chlorbaryum (i. Sa. 0,1 g). I. Intima, M. Media, A. Adventitia (Zeiß Obj. A. Ocul. 3). n. Nekrose und Schwund der Muskelzellen mit fast völligem Kernschwund.









- Fig. 3. Tier XXXI. Querschnitt durch die Aorta nach 3 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 300 mg), (Zeiß Obj. A. Ocul. 3). I. mehrschichtige, gewucherte Intima, M. Media, im unteren Drittel  $n$  Nekrose und Muskelzellenschwund; A. Adventitia.
- Fig. 4. Tier XXVIII. Querschnitt durch die Aorta nach 5 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 500 mg), (Zeiß Obj. A. Ocul. 3). I. Intima mit Nekrose und Schwund der Zellkerne; M. Media  $n$  und  $n_1$  Zonen von Nekrose und Schwund der Muskelzellen. Dazwischen Lamelle normaler Muskulatur; A. Adventitia.
- Fig. 5. Tier XXXI. Querschnitt durch die Aorta nach 3 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 300 mg), (Zeiß Obj. A. Ocul. 3). I. mehrschichtige, gewucherte Intima; M. Media,  $n$  und  $n_1$  Zonen von Nekrose und Schwund der Muskelzellen. Dazwischen Lamelle normaler Muskulatur; A. Adventitia.
- Fig. 6. Tier XXXI. Querschnitt durch die Aorta nach 3 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 300 mg), (Zeiß Obj. A. Ocul. 3). I. mehrschichtige, gewucherte Intima; M. Media mit totaler Nekrose und Schwund der Muskelzellen; A. Adventitia.
- Fig. 7. Tier XII. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 6 Injektionen von Hydrastin (i. Sa. 105 mg), (Elasticafärbung nach Weigert. Zeiß Obj. A. Ocul. 3). I. Intima, fast völlig nekrotisch und geschwunden; M. Media, zwischen  $D$  und  $D_1$  dellenförmige Einsenkung, Streckung, Aneinanderrückung und Zusammenhaftung der elastischen Lamellen; A. Adventitia.
- Fig. 8. Tier IV. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 8 Injektionen von Chlorbaryum (i. Sa. 200 mg), (Elasticafärbung nach Weigert, Zeiß Obj. D, Ocul. 2). I. verdickte Intima mit sekundärer Nekrose und Zellschwund; M. Media, zwischen  $D$  und  $D_1$ . Verschmälerung der ganzen Media durch Aneinanderrückung der elastischen Lamellen. Diese zeigen im peripherischen Teile noch isolierte, im zentralen Teile zusammengebackene Fasern = Elastische Platte. Beginn der Verkalkung der elastischen Fasern mit scharfen Brüchen und Bruchlücken.
- Fig. 9. Unbehandeltes Tier. Querschnitt durch einen Herd der Aorta (Zeiß Obj. A. Ocul. 2). I. Intima; M. Media, peripherisches Drittel zeigt beginnendes Degenerationsstadium mit schlechterer Tingierbarkeit. Im zentralen Teil zwischen  $K$  und  $K_1$  ein großer Kalkherd mit lamellärer Schichtung des z. T. ausgefallenen Kalkes; A. Adventitia.
- Fig. 10. Tier XIX. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 32 Injektionen von Hydrastin (i. Sa. 968 mg), (Zeiß Obj. A. Ocul. 2). I. stark gewucherte Intima; M. Media mit zahlreichen Kalkherden ( $K$ ) aus denen der Kalk z. T. ausgefallen; A. Adventitia.

- Fig. 11. Tier XXV. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 4 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 750 mg) (Zeiß Obj. A. Ocul. 2). I. Intima, z. T. mit Nekrose und Zellschwund; M. Media mit mehreren Kalkherden (K.) und z. T. ausgefallenem Kalk. In ihrer Umgebung stellenweise Zellanhäufungen; A. Adventitia.
- Fig. 12. Tier XXXIV. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 6 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 600 mg) (Zeiß Obj. A. Ocul. 2). I. Starkgewucherte, stellenweise nekrotische Intima; M. Media mit reduzierter Wanddicke. Darin (K.) mehrere Stücke einer durchgebrochenen Kalkplatte; A. Adventitia.
- Fig. 13. Tier VI. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 17 Injektionen von Chlorbaryum (i. Sa. 425 mg) (Zeiß Apochrom. 8<sup>o</sup>, Comp. Ocul. 8). I. Mehrschichtige, stark gewucherte Intima; M. Media mit schwer veränderter zentraler Hälfte.  $H$  und  $H_1$  hyaline Platten.  $K$  und  $K_1$  in Kalzifikation begriffenes Gewebe,  $Z$  gequollene, knorpelähnliche Zellen; A. Adventitia.
- Fig. 14. Tier XXVII. Querschnitt durch die Aorta nach 23 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 2450 mg) (Haematoxylin-Sudan III. Zeiß  $\frac{1}{2}$  homog. Immers. Comp. Ocul. 4). I. Intima; M. Media, Endothelzellen der Intima und Muskelzellen der Media, sowie die Interstitien durchsetzt mit zahlreichen feinsten, staubförmigen Fetttropfchen.
- Fig. 15. Tier XXXIII. Querschnitt durch die Wand des linken Ventrikels nach 3 Injektionen von Hydrastinin (i. Sa. 300 mg) (Haematoxylin-Sudan III. Zeiß E. Comp. Ocul. 4). E. Epikard; M. Myokard, Zellen des Epikards wie des Myokards und Interstitien durchsetzt von zahlreichen, feinsten, staubförmigen Fetttropfchen.
- Fig. 16. Unbehandeltes Tier. Vergrößerung 1:2. Pars thoracalis der Aorta descendens mit großem Aneurysma dissecans.
- Fig. 17. Unbehandeltes Tier. Vergrößerung 1:2. Aorta descendens mit zahlreichen Aneurysmen.
- Fig. 18. Unbehandeltes Tier. Querschnitt durch die Aorta ascendens (Zeiß Obj. A. Ocul. 1). M. n. Media mit normaler Wanddicke und Muskulatur. Zwischen  $A$  und  $A_1$  Reduktion der Wanddicke der Media, Elastizitätsverlust, aneurysmatische Ausbuchtung.

## XVI.

### Die Verkalkung der Media der Extremitätenarterien.

Historisch-kritische Bemerkung  
von J. Orth.

Wenn man in der vorstehenden Abhandlung an verschiedenen Stellen von der „von Mönckeberg beschriebenen Mediaerkrankung“, von „Möncke-