

## Literatur.

1. Asahi, Über die Differenz im mikroskopischen Befunde der bei ausgeheilten Aortenrissen entstandenen und bei spontanen Aneurysmen der Aorta. Ztschr. f. Heilk. 26. Bd. 4. Heft 1905. —
2. Benda, Das Arterienaneurysma. Ergebnisse d. allg. Path. und path. Anat. 8. Jahrg. 1902. —
3. Derselbe, Aneurysma und Syphilis. Verhdlg. der D. Path. Ges. VI 1904. — 4. Derselbe, Aschoffs Path. Anat., spez. Teil 1909. — Chiari, Über die syphilitischen Aortenerkrankungen. Verhdlg. der D. Path. Ges. VI 1904. — 6. Dmitrijeff, Die Veränderungen des elastischen Gewebes der Arteriosklerose. Zieglers Beitr. Bd. 22 1897. — 7. Döhle, Über Aortenerkrankung bei Syphilitischen und Beziehung zur Aneurysmenbildung. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 55 1895. — 8. Eppinger, Histogenese und Ätiologie der Aneurysmen einschließlich des Aneurysma equi verminosum. Arch. f. klin. Chir. Bd. 35. Suppl. 1887. — 9. Heine, Beiträge zur Kasuistik der Mesaortitis gummosa. Virch. Arch. Bd. 170 1902. — 10. Heller, Die Aortensyphilis als Ursache von Aneurysma. Münch. Wschr. Nr. 50 1899. — 11. Derselbe, Aortenaneurysma und Syphilis. Virch. Arch. Bd. 171 1903. — 12. Jores, Über die Neubildung elastischer Fasern in der Intima bei Endarteriitis. Zieglers Beitr. Bd. 24 1898. — 13. Kaufmann, Spez. pathol. Anatomie. 4. Aufl. 1907. — 14. Krafft, Über die Entstehung der wahren Aneurysmen. I.-Diss. Bonn 1877. — 15. Lichtenstein, Zur Entstehung der Aortenaneurysmen. I.-Diss. Freiburg 1901. — 16. Manz, Über ein Aneurysma der Schläfenarterie. Zieglers Beitr. Bd. 24 1898. — 17. Orth, Spez. pathol. Anatomie. Bd. 1 1887. — 18. Derselbe, Pathologisch-anatomische Diagnostik. Berlin 1909. — 19. Puppe, Untersuchungen über das Aneurysma der Brustaorta. D. med. Wschr. 1894 Nr. 45 u. 46. — 20. Thoma, Über das Aneurysma. D. med. Wschr. 1884. — 21. Derselbe, Untersuchungen über Aneurysmen. Virch. Arch. Bd. 111, 112, 113, 1888. — 22. Derselbe, Das elastische Gewebe der Arterienwand und seine Veränderungen bei Sklerose und Aneurysmenbildung. Festschr. d. Magdeburger med. Ges. 1898. — 23. Thorel, Experimentelle Aortenerkrankung bei Adrenalininjektion und sonstigen Vergiftungen. Ergebnisse d. allg. Path. u. path. Anat. 11. Jahrg. II. Abt. 1907. — 24. Derselbe, Kontinuitätstrennungen der Gefäße. Ergebnisse d. allg. Path. u. path. Anat. 11. Jahrg. II. Abt. 1907. — 25. Ziegler, Spez. path. Anatomie. 11. Aufl. 1906.

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIII.

Halsteil eines Aneurysmas (Fall 10). Weigertsche Elastikafärbung mit Kombination Parakarmin. — N. der nichtaneurysmatische, A. der aneurysmatische Teil, H. die Halsspitze. I. die verdickte Intima, M. die stark affizierte Media, A. D. die zum Teil verdickte Adventitia mit Zellinfiltration um die Gefäße, welche manchmal die Verengerung des Lumens zeigen. T. die Thrombusmasse mit Organisation.

## XXVIII.

## Wirkung von Extrakten bösartiger Geschwülste auf das Endokard.

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Genua<sup>1)</sup>.)

Von

Prof. Dr. Luigi Panichi

und

Dr. Rinaldo Varni.

(Hierzu 1 Textfigur.)

In einer früheren Arbeit<sup>1</sup> hat einer von uns (Panichi) in Gemeinschaft mit Guelfi sich der Aufgabe unterzogen, mittels biochemischen Materiales,

<sup>1)</sup> Übersetzt von Dr. C. Davidsohn.

welches von menschlichen malignen Geschwülsten stammte und als Infusion angewendet wurde, experimentell eine toxische Endokarditis hervorzurufen. Wegen des Ausbleibens sicherer deutlicher Veränderungen wurde angenommen, daß der Erfolg ein besserer hätte sein können, wenn das Geschwulstmaterial aktiver gewesen wäre und die mit ihm vorgenommene Extraktion intensiver. Diese Annahme schien gerechtfertigt zu sein, wenn man die in der erwähnten Arbeit erhaltenen Resultate, die man gerade mit dem in Wasser aufgeschwemmten Krebspulver, aber nicht mit einfachem Geschwulstinfus erhalten hatte, in Betracht zieht. In der Tat scheint die Erklärung richtig zu sein, daß sowohl durch die mit Kochsalz wie mit destilliertem Wasser hergestellten Infuse weniger aktive Geschwulstsubstanz injiziert wird, als wenn man Krebspulver nimmt. Ein zweites wichtiges Moment ist die Dauer der Versuche: Es ist sicher mit Recht anzunehmen, daß bei längerer Fortsetzung derselben auch die Veränderungen am Endokard der Kaninchen deutlicher geworden wären.

Von diesen beiden Punkten wollen wir gleich eine Änderung des ersten vornehmen: Wir wollen, wenn nicht eine stärkere, so doch eine solche Substanz nehmen, welche durch ihre Zusammensetzung eine Gewähr für eine größere Menge des wirksamen Gewebes darbietet.

In dieser Hinsicht unterzogen wir, wie wir weiter unten ausführen werden, die Tumoren einer Behandlung zur Extraktion der Nukleoproteide und der Nukleohistone<sup>2</sup>.

Zu diesem Zwecke wurde das möglichst bakterienfreie pathologische Objekt in kleine Stücke zerlegt, etwa in der Größe von kleinen Erbsen und in 0,98 prozentiger Kochsalzlösung gewaschen. Nachdem wir uns überzeugt hatten, daß alles Blut ausgewaschen war, schütteten wir das Krebsmaterial in einen der Vorsicht wegen sterilisierten Mörser zusammen mit Glaspulver.

Der Brei wurde mit dem drei- bis vierfachen Volumen destillierten, sterilisierten Wassers versetzt und in einen Erlemeyer-Kolben gebracht, welchem wenige Kubikzentimeter einer sterilen, 10 prozentigen Sodalösung zugesetzt wurden. Das Ganze blieb 24 Stunden im Eisschrank, während welcher Zeit es möglichst oft durchgeschüttelt wurde. Auch einige Tropfen einer 4 prozentigen Formalinlösung wurden hinzugefügt, um etwaige Verunreinigung zu vermeiden. Darauf wurde die Flüssigkeit auf einem sterilen Trichter durch doppeltes Filtrierpapier geseiht, indem, um die Filtration zu erleichtern, zwischen Papier und Trichter eine mehrfache Gazeschiebt gelegt wurde, welche das Zusammenbacken des Papiers mit dem Glase verhüten sollte. Die Durchseihung wurde so oft wiederholt, bis das Filtrat klar war; es wurde in einen sterilen Zylinder gebracht und, nach H u i s k a m p, so viel Kalziumchlorid hinzugefügt, daß eine Lösung von 1 : 1000 entstand. Dadurch entstand eine Trübung der Flüssigkeit, aus welcher nach Ablauf von höchstens 12 Stunden sich am Grunde des Glases eine Ausscheidung von Nukleohiston mit Kalzium bildete. Darauf wurde der Bodensatz von der darüberstehenden Flüssigkeit getrennt, mit oder ohne Hilfe des auf das Extrakt nicht immer wirkenden Ammoniaks.

Die abgehobene Flüssigkeit diente zur Darstellung der Nukleoproteide, deswegen wurde bis zur sauren Reaktion der Flüssigkeit 1 prozentige Essigsäure zugesetzt (W o o l d r i d g e), auch hier entstand ein Niederschlag mit darüberstehender Flüssigkeit, welche abgehoben wurde.

Die beiden so gewonnenen Niederschläge, von denen der erste die Histone, der zweite die Proteide enthielt, dienten, in Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung, zur Ausführung der angegebenen Versuche.

Bezüglich des anderen Punktes, von dem möglicherweise eine Besserung der Resultate gegenüber Panichi und Guelfi zu erwarten war, verweisen wir auf die weiter unten genau wiedergegebenen Protokolle der einzelnen Versuche.

Die benutzten Kaninchen hatten ein mittleres Gewicht von 1,5 kg. Fünf erhielten Einspritzungen mit dem Proteidextrakt, fünf mit dem Histonextrakt, es wurde stets die Ohrvene für die Einspritzungen genommen, auch das Material, welches an dem Endokard Kontinuitätstrennungen hervorrufen sollte, um eine leichtere Einwirkung der biochemischen Substanz zu ermöglichen, wurde stets in die Ohrvene eingespritzt, und zwar gleichzeitig mit dem Extrakt; es wurde sterilisierte, fein gepulverte Kohle genommen, welche, um ein Sitzenbleiben zu großer Stückchen in der Kanüle einer mittelgroßen Pravaz-Spritze zu vermeiden, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt wurde. Die größeren Stücke fielen dann zu Boden, für die Versuche wurde nur die darüberstehende trübe Flüssigkeit benutzt. Es wurde nur so viel Flüssigkeit zu dem Krebsextrakt hinzugesetzt, bis derselbe braun aussah.

Vor Wiedergabe der einzelnen Versuche wollen wir noch auf die die Versuche und Befunde beeinflussende Disposition der Tiere eingehen.

Wenn die mit Extrakt behandelten Tiere nicht gleich zugrunde gingen, wurden sie verschieden lange am Leben erhalten und bekamen dann zum Teil neue Einspritzungen. Konnte man annehmen, daß ein Resultat zu sehen wäre, so wurde das Tier durch einen Schlag in das Genick getötet. Die Sektion wurde unmittelbar angeschlossen, um vorhandene Veränderungen der Organe zu erkennen, besonders wurden das Herz und die großen Gefäße genau untersucht, nachdem vorher jedesmal eine Blutprobe (einige Kubikzentimeter) aus der Vena cava inferior genommen war, um in Bouillon ihre Sterilität festzustellen. Die Proben blieben 14 Tage im Brutschrank. Wir ließen sie so lange darin stehen, weil öfters die abgeschwächten Keime in ihrer Entwicklung zurückblieben. War eine Blutverunreinigung vorhanden, so konnte sie möglicherweise im Augenblick der Sektion erfolgt sein, aber auch bei der Injektion, obwohl dabei mit möglichster Vermeidung von Verunreinigungen vorgegangen wurde.

Bei der Untersuchung des Herzens benutzten wir genau die Angaben De Vecchis<sup>3</sup>, nach welchen alles, was überhaupt gefunden werden konnte, zu sehen war.

Zur Fixierung nahmen wir 4 prozentiges Formalin, für die Einbettung Paraffin, zur Färbung Hämatoxylin (Delafield) mit Eosin und wässrige Safraninlösung. Die Anwendung dieser einen Methode genügte, weil bei den Versuchen keine sicheren positiven Resultate beobachtet werden konnten, sonst hätten wir noch weitere spezifische Färbungen vorgenommen.

Kaninchen 1. 21. März. Gewicht des Tieres 1,4 kg. Temperatur (im Rektum) 38,6. Es wird in die Ohrvene  $\frac{1}{2}$  ccm einer Nukleoprotein-Lösung eingespritzt, welche von einem kleinzelligen Rundzellensarkom stammte, gleichzeitig mit sterilisiertem Kohlepulver und 1 ccm Bouillon. Die mikroskopische Untersuchung hatte Keimfreiheit ergeben. Ungefähr eine Minute nach der Einspritzung blieb das Tier ruhig. Dann traten mit einem Male Beschleunigung der Atemzüge und unsichere Bewegungen auf. Die Temperatur fiel allmählich, bis sie nach 10 Minuten auf 37° stehen blieb. Gegen Abend betrug die Temperatur 37°, das Tier machte einen weniger kranken Eindruck, obwohl es den ganzen Tag nichts gefressen hatte.

22. März, 10 Uhr. Temp. 38,5. 6 Uhr Nachm. Temp. 38,5. Das Tier scheint gesund zu sein, frißt, bewegt sich frei. Gewicht 1,4 kg.

24. März, 9 Uhr. Temp. 38,5. Es wird noch  $\frac{1}{2}$  ccm Nukleoprotein-Lösung zugleich mit Kohle und Bouillon eingespritzt. Einige Minuten darauf blieb das Tier ruhig, plötzlich zeigt sich Unruhe mit Bewegungshemmungen. Die Beine tragen kaum die Last des Körpers, die Abnahme der Kräfte schreitet fort, die Temperatur sinkt. Um 9 $\frac{1}{2}$  Uhr beträgt sie 36°, um 11 $\frac{1}{4}$  Uhr 36,5, um 5 Uhr nachmittags steigt sie auf 38,9; das Tier kann sich bewegen, ist aber noch etwas unsicher, es hat sehr wenig gefressen. Später zeigte das Tier keine Krankheitserscheinungen mehr.

20. Mai. Temp. 38,7. Gewicht 1410 g. Das Tier wird getötet. Bei der Sektion findet sich nichts Abnormes. Das Herz wird in Formalin gelegt. Auf der Trikuspidalis, genauer auf der Spitze des inneren Segels, findet sich am freien Rande eine hirsekorngroße, rosagraue, weiche Erhebung mit unregelmäßig höckeriger Oberfläche, so daß bei nicht zu heftigen Versuchen, die Masse zu entfernen, dieselbe haften bleibt. Augenscheinlich handelt es sich um einen Thrombus. Die mikroskopische Untersuchung dieser Stelle zeigt eine Veränderung der Klappe, sowohl am Endothel wie im Gewebe: ersteres fehlt an einigen Stellen, an andern ist es mit Fibrin und roten Blutkörperchen bedeckt, letzteres ist verdickt und homogen geworden, hie und da mit Vakuolen durchsetzt, mit wenigen Kernen versehen, von denen sich einige schlecht färben. An der Grenze des Gebietes, welches der Anhaftungsstelle des Thrombus entspricht, zeigt das Stroma der Klappe Erweiterungen zwischen den Bindegewebsbündeln (Ödem) mit einigen eingewanderten Leukozyten und wenigen Lymphozyten. Der Thrombus selbst enthält einige wenige wohlerhaltene rote Blutkörperchen.

Kaninchen 2. 31. März, 10 Uhr. Gewicht des Tieres 1,3 kg. Temp. 38,6. Es erhält eine Nukleohiston-Einspritzung, die Masse ist nach der Methode von Ruiskamp hergestellt und stammt von einem Sarkom, wie im vorigen Falle.  $\frac{1}{2}$  ccm Nukleohiston ist in 1 ccm steriler Bouillon gelöst und fein gepulverte sterile Kohle in Aufschwemmung hinzugesetzt. Die vorher ausgeführte Untersuchung hat ein Freisein von Keimen ergeben.

Nach einer halben Minute wird das Tier unruhig, dyspnoisch, macht ungeordnete Bewegungen, streckt die Beine, so daß es platt auf dem Bauche liegt, darauf richtet es sich wieder auf und windet sich. Die Dyspnoe nimmt sehr heftig zu, das Tier stößt einen starken Schrei aus und verendet etwa 10 Minuten nach der Einspritzung.

Kaninchen 3. 31. März, 10 $\frac{1}{2}$  Uhr. Temp. 38,9. Gewicht 1,450 kg. In die Ohrvene wird  $\frac{1}{2}$  ccm Nukleohiston-Lösung (von demselben Sarkom wie im vorigen Falle) zusammen mit 1 ccm steriler Bouillon und einer kleinen Menge feingepulverter sterilisierter Kohle eingespritzt.

Zuerst zeigte das Kaninchen keine Störungen, aber nach 4 bis 5 Minuten trat Unruhe auf, leichte Dyspnoe, bei jedem Atemzuge hob und senkte sich der Hals, nur mit Anstrengung konnten die steifen vorderen Extremitäten bewegt werden. Dieser Zustand dauerte nur kurze Zeit, das Kaninchen erholte sich bald, die Bewegungen wurden wieder frei, die Dyspnoe hörte wieder auf. Temp. 38,7.

1. April. Gutes Befinden, ebenso wie am vorhergehenden Tage. Die doppelte Menge von Nukleohiston wird eingespritzt. Das Tier zeigt keine Veränderungen, eine leichte Dyspnoe geht nach 25. Minuten vorüber.

7. April. Zustand unverändert. Temp. 39°.

10. April. Das Tier bewegt sich wenig, bleibt in einer Ecke des Stalles, frißt weniger. Temp. 38,7.

13. April. Gewicht 1,375 kg. Temp. 38°. Das Tier hat Diarrhöe. Das eingezogene Abdomen läßt gurrende Geräusche vernehmen.

14. April keine Veränderungen. Temp. 37,8.

15. April. Zustand unverändert. Gewicht 1,370 kg. Temp. 37,9.

17. April. Das Tier frißt wenig. Die Diarrhoe hat sich deutlich gebessert. Das Gurren im Leibe ist noch zu hören. Temp. 38,7. Gewicht 1,280 kg.

19. April. Das Tier frißt immer weniger. Es hat trotzdem lebhaft Bewegungen, keine Diarrhöe mehr. Temp. 38,5. Gewicht 1,300 kg.

26. April. Zustand gut. Temp. 39°. Gewicht 1,420 kg.

27. April. Temp. 38,9. Gewicht 1,460 kg. Es werden 2 ccm einer Mischung in die Ohrvene gespritzt, zu welcher 2 ccm Bouillon und 1 ccm Nukleohiston und eine kleine Menge Kohle vermengt worden waren. Eine geringe Menge der Flüssigkeit kommt durch Unvorsichtigkeit in das Bindegewebe neben dem Gefäß. 10 Minuten nach der Einspritzung hat das Tier Bewegungsstörungen, streckt die Hinterbeine, wird etwas dyspnoisch, Temp. 38°, bald darauf ist der frühere Zustand wiederhergestellt.

30. April. 4 Uhr nachmittags. Temp. 38,2, Gewicht 1,480 kg. Es wird wieder 1 ccm der gleichen Mischung in die Ohrvene eingespritzt, das Tier zeigt heftige Dyspnoe, welche allmählich zunimmt, das Tier bricht zusammen, stößt einige Schreie aus und verendet. Bei der Sektion bemerkt man in der Bauchhöhle keine Flüssigkeit, wohl aber im Dünndarm eine Schwellung der Peyer'schen Haufen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich in der Darmwand, und von da aus in der Leber Kokzidien.

Das Herz kommt in Formalin, zeigt keine Abweichungen. Im ganzen hat das Tier bei vier Injektionen ungefähr  $3\frac{1}{2}$  ccm Nukleohiston erhalten.

Von Veränderungen wurde nach der ersten Injektion fast gar nichts gemerkt. Nach der zweiten hauptsächlich die Diarrhöe; es bleibt jedoch zweifelhaft, ob diese dem Nukleohiston oder den Parasiten zuzuschreiben ist, wahrscheinlich sind beide daran schuld. Die erste Ursache begünstigte die zweite.

Kaninchen 4. 30. April. Temp. 38,2. Gewicht 1,280 kg. Es wird  $\frac{1}{2}$  ccm Nukleohiston zusammen mit 2 ccm Bouillon und etwas Kohlestaub eingespritzt, das Material stammte von einem Medullärkrebs des Magens.

Gleich nach der Injektion wird das Tier dyspnoisch, die Herzschläge werden sehr beschleunigt, das Tier schwankt, macht wenige Schritte, fällt auf die Seite, atmet schnell, stößt keinen Schrei aus, macht einige angestrengte Atemzüge, die durch Pausen unterbrochen sind, hat die Augen, die aus den Höhlen herauszuspringen scheinen, weit offen, der Blick ist starr, gläsern. Es kommen Zuckungen mit Opisthotonus hinzu, der Tod tritt in weniger als fünf Minuten ein.

Kaninchen 5. 1. Mai. Gewicht 1,300 kg. Temp. 35,5. Es erhält dieselbe Menge von gleichem Material eingespritzt wie das vorige Tier, der Tod tritt aber sofort nach der Injektion ein.

Kaninchen 6. 12. Mai. Temp. 38,5. Gewicht 1,260 kg.

Das Tier erhält 0,5 ccm Nukleohiston, welches von einem Medullärkrebs des Magens stammt, in die Ohrvene eingespritzt.

13. Mai, 10 Uhr. Temp. 38,6, nachmittags 6 Uhr Temp. 38,4. Das Tier frißt und bewegt sich frei.

19. Mai, nachmittags 6 Uhr Temp. 38,6. Nochmalige Einspritzung derselben Menge. Um 7 Uhr Temp. 37,8.

20. Mai, 11 Uhr, Temp. 38,2. Wohlbefinden.

24. Mai, 11 Uhr, Temp. 38,4. Gewicht 1,320 kg.

4. Juni, 10 Uhr, Temp. 38,9. Gewicht 1,370 kg.

Dritte Injektion derselben Menge. 10 $\frac{1}{4}$  Uhr Temp. 38,4., 11 Uhr Temp. 38,2.

5. Juni, 10 Uhr, Temp. 38,7.

25. Juni. Temp. 38. Gewicht 1,7 kg.

Das Tier wird durch einen Nackenschlag getötet. Die Sektion ergibt keine pathologischen Veränderungen.

Herz in Formalin. Bei der genauen Untersuchung des Organes findet sich unter dem freien Rande des vorderen Mitralsegels ein hirsekorngroßer roter Fleck (kleine Blutung), entsprechend den verdickten Stellen am Ansatz der Sehnenfäden.

Kaninchen 7. 25. Juni. Temp. 38,5. Gewicht 1,590 kg. Abends 6 Uhr werden 0,5 ccm Nukleoproteid, welches von einem Krebs der Wangenschleimhaut stammte, eingespritzt. Eine Stunde später ist die Temperatur 37,9. In den folgenden Tagen beträgt die Temperatur um 10 Uhr vormittags 38,5, 38, 39, 38,9, 38, 39,1. Abends betrug die Temperatur an denselben Tagen 38,6, 38,7, 40, 39,5.

1. Juli. Gewicht 1,540 kg. Das Tier wird getötet, bei der Sektion findet sich keine Veränderung.

Bei Betrachtung des Herzens werden zwei punktförmige Blutungen auf einem Sehnenfaden des Papillarmuskels am inneren Segel der Trikuspidalis bemerkt.

Kaninchen 8. 25. Juni. 6¼ Uhr nachmittags. Temp. 38,5. Gewicht 1,670 kg. Es werden 0,5 ccm Nukleoproteid in die Ohrvene eingespritzt, das Material stammte von einem Mammarkrebs, welcher im allgemeinen medullär war, nur an einigen Stellen mehr Bindegewebsfasern enthielt. Die Temperaturen betrugen an den folgenden 5 Tagen: vormittags 39,5, 38,5, 39,1, 38,9, 39,3, nachmittags 38,8, 38,9, 38,5.

1. Juli. Temp. 39,1. Gewicht 1,650 kg. Das Tier wird getötet. Bei der Sektion findet sich nichts Pathologisches. Nur im Herzen zwei kleine rotbraune Stellen an der Basis des vorderen Trikuspidalsegels.

Kaninchen 9. 25. Juni, 12 Uhr. Temp. 36,6. Gewicht 1,570 kg.

Es werden 1 ccm Nukleoproteid in die Ohrvene eingespritzt. Das Material stammte von einem Medullärkrebs des Magens. 12¼ Uhr Temp. 38,2, 4 Uhr nachmittags Temp. 38,6.

26. Juni, 10 Uhr vormittags. Temp. 38, 6 Uhr nachmittags Temp. 38,5. Das Tier erhält eine gleiche Einspritzung. 7 Uhr nachmittags Temp. 38,3.

27. Juni, 8 Uhr vormittags. Temp. 38. Gewicht 1,550, 5 Uhr nachmittags Temp. 38,2.

28. Juni, 10 Uhr vormittags. Temp. 38, 6 Uhr nachmittags Temp. 38,4. Bei einer neuen Einspritzung tritt der Tod ein.

Bei der Sektion findet sich in beiden Pleurahöhlen gelbliche Flüssigkeit mit wenig körperlichen Elementen, ebenso im Abdomen eine geringe Quantität, etwa 10 ccm.

29. Juni. Bei der Eröffnung des Herzens, dessen Trikuspidalis nur zwei Segel, ein inneres und ein äußeres, hat, finden sich braunrote Hämorrhagien bis hirsekorngroß.

30. Juni. Die Flecke sind nach Einlegen in Alkohol dunkelrot geworden. Von drei Spitzen zeigt die innere zwei punktförmige Hämorrhagien von der Größe eines mittleren und kleinen Stecknadelkopfes, sie sitzen am freien Rande. Auch auf dem vorderen Segel findet sich ganz nahe dem freien Rande eine punktförmige Hämorrhagie.

Die mikroskopische Untersuchung des Klappenrandes an einem hämorrhagischen Fleck ergibt Unregelmäßigkeiten im Bau und Aussehen. In der Nähe des Myokards zeigt die Klappe an ihrer Basis Unterbrechungen im Bindegewebe; während das obere Endothellager im Vorhof nicht nur erhalten ist, sondern fast frei von Veränderungen, zeigen sich auf der anderen Seite leichte Defekte; die Begrenzung ist trotz der Unterbrechung deutlich zu sehen und an den wohl erhaltenen Stellen mit Fibrin bedeckt. Die Klappe ist an dieser Stelle verdickt und verdichtet; Bindegewebskerne nehmen schlecht die Farbe an und liegen ohne Ordnung, dazwischen spärliche rote Blutkörperchen, so daß man anzunehmen geneigt ist, diese Veränderung beruhe auf einem pathologischen Prozeß und sei nicht die Folge technischer Manipulation. Für diese Annahme haben wir deutliche Beweise, wenn wir die Untersuchung des Segels nach dem freien Rande hin weiter verfolgen. — Ungefähr im mittleren Drittel des Segels, der Länge nach gemessen, wird die Zahl der roten Blutkörperchen reichlicher, gerade in der Mitte ist das Gewebe mit ihnen vollgestopft, mehr nach der Spitze hin vermindert sich ihre Zahl, sie liegen verstreut und nur an wenigen Stellen in kleinen Haufen. Die roten Blutkörperchen liegen unter dem Endothel des Vorhofs, welches, um sie austreten zu lassen, in mehreren Schnitten Unterbrechungen aufweist. Die Hämorrhagie nimmt von der Dicke des Segels ungefähr nur die obere, nach dem Vorhof zu liegende Hälfte ein. An den blutig infiltrierten Stellen ist das Segel zwei- bis dreimal so dick wie normal. In der unteren Hälfte, welche nach dem Ventrikel zu gelegen ist, verhält sich das Gewebe nicht normal, sondern die Bindegewebsbündel sind durch Ödem auseinandergewichen, einige Kerne färben sich schlecht, andere sind gebläht. Dazwischen finden sich uni- und multinukleäre Leukozyten, welche an einigen Stellen so zahlreich werden, daß 10 von ihnen auf ungefähr 30 rote Blutkörperchen kommen.

Kaninchen 10. 25. Juni, 6½ Uhr nachmittags. Temp. 38,1. Gewicht 1,6 kg.

Es wird 1 ccm Nukleoprotein injiziert, welches von einem skirrhösen Mammarkrebs stammte. Um 7½ Uhr Temp. 38,5.

Vom 26. bis 30. Juni ergaben die Messungen 38,1, 37,5, 37,8, 39,3, 39,5.

1. Juli. Temp. 39. Gewicht 1,520 kg. Das Tier wird durch einen Schlag in den Nacken



getötet, die inneren Organe zeigen keine Veränderungen. Bei der Sektion des Herzens finden sich drei rotbraune Punkte in der rechten Hälfte des vorderen Trikuspidalsegels.

Die Wiedergabe der einzelnen Protokolle würde ausreichen, um die durch die Versuche klargestellten Tatsachen zu bewerten; zur besseren Übersicht und leicht-

teren Prüfung der Resultate wollen wir der Zusammenfassung noch einige Worte beifügen.

Um von den schwereren Veränderungen zu den leichteren vorzugehen, wollen wir erwähnen, daß die Tiere die Einspritzungen von Nukleoproteid viel besser vertrugen als die von Nukleohiston. Letzteres hatte bei vier von fünf Tieren in kürzester Zeit nach der Einspritzung den Tod zur Folge, der fast unmittelbar, nur wenige Minuten nach der Operation eintrat, so daß kein Zweifel über die erfolgreiche Wirkung des eingespritzten Materials möglich ist. Eine Luftembolie muß als Todesursache absolut ausgeschlossen werden, wir haben jedesmal darauf geachtet, die kleinste Luftblase aus der Kanüle zu entfernen; außerdem spricht das Nichteintreten des Todes nach den Nukleoproteid-Einspritzungen am besten für die tadellose Technik. Man darf also sagen, das Nukleoproteid wird von den Tieren sehr gut vertragen, das Nukleohiston dagegen fast stets äußerst schlecht. Das hängt aber sicherlich auch nicht mit einer Fettembolie zusammen, weil wir vorsichtig jedes Stückchen Gewebe entfernt hatten, um nur mit Geschwulstmaterial zu arbeiten, und weil ferner die Herstellung der beiden Lösungen in gleicher Weise jeden Fettrückstand ausschließen ließ.

Bezüglich des einen Mißerfolges haben wir, wenn wir von einer Idiosynkrasie des Tieres absehen wollen, keine Erklärung, das Kaninchen 6 überlebte nicht nur eine, sondern sogar drei Einspritzungen. Andererseits ist der Tod des Kaninchens 3, welches drei Nukleohiston-Einspritzungen gut vertrug und erst infolge der vierten zu Tode kam, das vollkommene Gegenstück dazu, wir werden weiter unten noch weiteres darüber mitteilen.

Infolge des guten Verhaltens der Tiere nach den Nukleoproteid-Einspritzungen hatten wir Gelegenheit, den Erfolg der Behandlung in bezug auf die Temperatur zu beobachten. Sie sinkt manchmal nur wenige Minuten, bisweilen erst nach 30 und mehr Stunden um einige Zehntel, einen ganzen oder sogar um  $2\frac{1}{2}$  Grade. Verschieden lange, manchmal 1 bis 2 Tage bleibt die Temperatur tief, die Abnahme und die Dauer derselben wird durch eine zweite Einspritzung vermehrt. Bei einem Tiere blieb die Erniedrigung der Temperatur aus unerklärbaren Gründen aus; vielleicht war sie zu flüchtig, um von uns bemerkt zu werden, oder die Art der Geschwulst war daran schuld; das vermögen wir aber nicht festzustellen, weil Kontrollversuche fehlen.

Die thermische Wirkung des eingespritzten Nukleohistons ist weniger schwer, die Temperatur sinkt nicht mehr als  $1^{\circ}$ , auch nach mehrfachen Injektionen nicht.

Ein deutlicher Unterschied besteht in der Wirkung der beiden Extrakte in bezug auf das Gewicht der Tiere: die mit Nukleohiston behandelten nahmen zu, die anderen ab, besonders in der ersten Zeit, nachher holten sie es öfters wieder ein.

Es bestehen also Unterschiede betreffs des Gewichtes, der Temperatur und des Todes, es bleiben noch die Veränderungen zu besprechen, welche das Endokard zeigt, das sind die wichtigsten. Von den zehn mit Nukleohiston behandelten Kanin-



chen zeigte nur eine kleine Blutungen, dagegen fanden sich bei den mit Nukleoproteid eingespritzten Tieren jedesmal im Bereich des Endokards Veränderungen: bei dem ersten thrombotische, bei allen übrigen mehr oder weniger deutliche Blutungen in den Klappensegeln.

Vor der Beschreibung der mikroskopischen Befunde wollen wir noch auf die Angabe Vanzettis<sup>4</sup> hinweisen, welcher das Herz unter Wasser hielt, wodurch er den Vorteil hat, die Klappen in natürlicher Lagerung betrachten zu können; in unseren Fällen wurde die Erkennung der kleinen Blutungen dadurch sehr erleichtert, daß bei der Überführung der Präparate von Formalin in Alkohol die leuchtend rote Farbe in einer Weise wieder in Erscheinung trat, welche nur wenig hinter den in Kaiserlingscher Flüssigkeit konservierten anatomischen Präparaten zurückblieb.

Es bleibt noch die Ätiologie und Pathogenese der Klappenblutungen zu erklären, besonders beim Kaninchen. Zuerst erhebt sich die Frage: Wird die Blutung hervorgerufen durch spitze Kohlestückchen oder durch den eingespritzten Extrakt? Wir meinen, letzteres annehmen zu müssen. Denn die eigens hierauf gerichteten Untersuchungen Vanzettis haben gezeigt, daß sogar grob pulverisierte Kohle nicht imstande ist, irgend welche Schädigungen an den Klappen zu entfalten außer einer umschriebenen Abblätterung des Endokards. Er fügt aber hinzu, daß es schwierig sei, die technischen Schädigungen davon zu unterscheiden. Die Vorsicht, die uns veranlaßte, nur die wässerige Aufschwemmung des Kohlepulvers zur Einspritzung zu nehmen, das Ausbleiben der Blutungen, wenn wir die Methode Ribberts statt der schwereren und gefährlicheren Rosenbachs anwendeten, das Erscheinen der Blutungen, wenn nur das von uns hergestellte Material genommen wurde: alles das spricht dafür, daß wir die Frage richtig beantwortet haben. Wem das noch nicht als Beweis genügt, den möchten wir an die schädliche Wirkung erinnern, welche die beiden Extraktstoffe schon auf die Gefäßwand ausüben.

Wie ist nun nach Ausschaltung der Kohle der Mechanismus der Blutungen zu erklären?

Es liegen zwei Möglichkeiten vor, entweder ist eine Kontinuitätstrennung des Gewebes erfolgt, so daß vom Ventrikel her das Blut in die Hohlräume eindringen konnte, oder aber es fand eine Berstung eines der ernährenden Gefäße statt. Für letztere Annahme spricht der Umstand, daß die Blutungen mehr nach der Basis der Klappen zu ihren Sitz hatten, und daß man manchmal das Vas nutritionis nach der betreffenden Stelle hin verlaufen sah. Für die Annahme einer stärkeren Schädigung des Gewebes in der Nähe der Basis spricht dagegen gar nichts; gegen das Eindringen des Blutes vom Lumen des Herzens her ist indessen anzuführen, daß bei jeder Systole das Blut hätte wieder herausgepreßt werden müssen und sich nicht gerade an der Vorhofsseite der Klappe hätte finden können.

Nach Ausschaltung der Kohle als Ursache für die Blutungen, welche wahrscheinlich auf die Wirkung der Extrakte zurückzuführen sind, wollen wir nicht

die Verhältnisse außer acht lassen, auf welche V a n z e t t i aufmerksam gemacht hat: er fand einige Stunden nach dem Tode des Tieres öfters scheinbare pathologische Veränderungen, welche bei mikroskopischer Untersuchung sich in nichts auflösten. Wir dagegen untersuchten die Tiere sofort nach der Tötung, auch haben unsere Befunde viel bedeutendere Kennzeichen als die V a n z e t t i s. Die histologischen Besonderheiten, auf welche wir bei dem Kaninchen 9 aufmerksam machten: Verdickung der ganzen Klappe, Veränderung des Bindegewebes, Einwanderung von Leukozyten, lassen annehmen, daß diese Veränderungen nicht als einfache Folgen der dritten Einspritzung, an welcher das Tier zugrunde ging, aufzufassen sind. Vielmehr mußte die Schädigung einen weiter zurückliegenden Grund haben, vielleicht steht sie in Verbindung mit der zweiten Einspritzung, nach welcher das Tier einen ganzen Tag lang eine Erniedrigung der Temperatur zeigte.

Wenn die Blutung in die Klappe die Kraft des Herzens geschwächt hatte, dann konnte unmittelbar nach Einspritzung neuen, schädlichen Materials der Tod eintreten.

Fassen wir alle gemachten Beobachtungen zusammen, so läßt sich die Frage nach Hervorrufung einer künstlichen Endokarditis nur mit „nein“ beantworten. Die Blutungen scheinen uns in ganz anderer Weise für die Wirkung der Extrakte maligner Geschwülste zu sprechen, als sie V a n z e t t i in seiner Arbeit erwähnt. Er stimmt in seinen Schlußfolgerungen mit H a r b i t z, F o à und Z i e g l e r überein, alle unterscheiden zwischen einer verrukösen Endokarditis, der Folge einer parietalen und valvularen Thrombose, und einer mykotischen Endokarditis, bei welcher die Thromben sich sekundär nach der Entzündung des Gewebes bilden. Andererseits wäre bei den Schädigungen durch die Extrakte nicht die Namensgebung Ziegler's: Thromboendokarditis zu gebrauchen, sondern besser die Bezeichnung: nichtinfektiöse Thrombose des Endokards, weil der Vorgang nichts mit Gewebsentzündungen zu tun hat. Mit V a n z e t t i s Beobachtungen stimmen die von uns bei Kaninchen 1 gemachten vollkommen überein. Bezüglich des Thrombus glauben wir annehmen zu dürfen, daß derselbe sich sekundär auf der durch das toxische Material erzeugten hämorrhagischen Stelle bildet, und zwar wegen der veränderten Klappe, sonst würde er sich nicht gebildet haben. Wir erhielten daher zunächst Veränderungen ohne Thrombose. Ein Widerspruch besteht also nicht, die verschiedenen Resultate hängen zum Teil ab von der Verschiedenheit des Gewebes, aus welcher der Extrakt bereitet ist, von der verschiedenen chemischen Bereitung der Extrakte; auch V a n z e t t i macht darauf aufmerksam, daß schon durch kleine Mengen Nukleoproteid die Blutgerinnung aufgehoben wird.

Ohne im Augenblick erkennen zu können, wodurch die Blutungen nach Einspritzungen von Extrakt maligner Tumoren hervorgerufen werden, dürfen wir bei der Vielgestaltigkeit der Versuche und einer längeren Zeitdauer derselben hoffen, daß die Frage der toxischen Endokarditis hierdurch ihrer Lösung näher geführt wird.

Nach unseren Versuchen können wir folgende Sätze aufstellen:

1. Die endovenöse Einspritzung von Nukleoproteid, das aus malignen Tumoren hergestellt ist, beeinträchtigt nicht unmittelbar das Leben der Kaninchen, dagegen tritt nach Anwendung von Nukleohiston der Tod ein.
2. Das eine Kaninchen, welches die Nukleohiston-Einspritzung überlebte, zeigte Veränderungen der Temperatur, des Gewichtes und Schädigungen am Endokard.
3. Das Nukleoproteid verursacht stets an den Herzklappen entweder Thrombose oder Blutungen, letztere häufiger, sie können auch allein durch Nukleohiston hervorgerufen werden.

---

#### Literatur.

1. Panichi und Guelfi, Influenza di materiale cancerigno sull' endocardio. *Annali Maragliano* Bd. 3 H. 1; *Virch. Arch.* Bd. 198 H. 3. — 2. Delfino, Sulle attività biochimiche dei nucleostoni e nucleoproteidi. *Boll. R. Acc. Medica di Genova* 1908 no. 3. — 3. de Vecchi, Nuove ricerche sull' endocardite sperimentale. *Boll. delle scienze mediche Bologna* 1908. — 4. Vanzetti, Ricerche sperimentali sulla endocardite tossica e sulla trombosi endocardica. *Archivio per le scienze mediche* Bd. 32, 1908.

---

## XXIX.

### Über den Einfluß von Bakterientoxinen auf das tierische Gewebe.

(Aus dem Chemisch-bakteriologischen Institute von Dr. Ph. Blumenthal in Moskau.)

Von

Dr. med. Wilhelm Vierhuff.

(Hierzu Taf. XIV.)

Den vorstehenden Untersuchungen lag der Gedanke zugrunde, daß die Einwirkung von Bakterientoxinen auf das tierische Gewebe sich am besten und reinsten dort studieren lasse, wo genau dosierbare und dosierte Mengen eines bekannten Bakteriengiftes bzw. Toxines sonst gesunden Tieren unter den heute üblichen Kautelen in die Blutbahn gespritzt werden. Es liegt auf der Hand, daß die reine Toxinwirkung bei den menschlichen Infektionskrankheiten Gegenstand einer einwandfreien Untersuchung kaum sein kann, weil man den stringenten Beweis, daß hier nur das Toxin wirkt, weder am Krankenbette noch auf dem Sektionstische erbringen kann; es läßt sich nicht immer ermitteln, ob eine Wirkung von spezifischen Toxinen oder Bakterienproteinen oder beiden zusammen vorliegt („kombinierte Wirkung“). Dazu kommt als weiteres störendes Moment in vielen Fällen die Mischinfektion hinzu, die ihre Wirkung auf das Gewebe auch dann noch entfalten kann, wenn Bakterien in Blut und Organen nicht mehr nachweisbar sind. Sowohl Mischinfektion als auch kombinierte Wirkung von Toxinen und Bakterienproteinen erschweren die Untersuchung der Toxinwirkung auf das Gewebe in hohem Maße, weil die verschiedenen Gifte sich nicht nur untereinander beeinflussen, sondern