

Studie
über den
pathologisch - anatomischen Befund
bei der
Wismutvergiftung.

Ein Beitrag zur Lehre von den
Metallintoxicationen.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der
Kaiserlichen Universität zu Jurjew (Dorpat)

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Wilhelm Schmelzer.

Ordentliche Opponenten:

Prosector Dr. V. Schmidt. — Prof. Dr. B. Körber. — Prof. Dr. R. Kobert.

Jurjew.

Schnakenburg's Buchdruckerei.

1896.

~~137619~~

Печатано съ разрѣшенія медицинскаго факультета Император-
скаго Юрьевскаго Университета.
Юрьевъ, 10. декабря 1894 г.
№ 852.

Декаль: С. Васильевъ.

Meiner Mutter
und
dem Andenken meines Vaters.

2
459 166

Im Begriffe mit vorliegender Arbeit meine an der hiesigen Hochschule genossene wissenschaftliche Ausbildung zu einem gewissen vorläufigen Abschluss zu bringen, nehme ich an dieser Stelle mit Freuden die Gelegenheit wahr um Allen, die mir zur Erreichung dieses Zieles mit verholfen haben, meinen tiefgefühltesten Dank auszusprechen.

Vorallererst meinen hochverehrten Gönnern, deren ausgiebige pecuniäre Unterstützungen mich in die beneidenswerthe Lage versetzten, unberührt von allen äusseren Sorgen und Mühen so recht dem Vollgenusse des Studiums leben zu können.

Indem ich in pietätvoller und wehmüthiger Erinnerung den Blick zurückschweifen lasse auf die Stätte meiner Studienjahre (1885 II. — 1891 II), schätze ich mich glücklich Lehrer gehabt zu haben, die es verstanden das von jeher mir innewohnende Interesse für Naturwissenschaften zu nähren und es zur Begeisterung für die rein wissenschaftlich medicinische Forschung anzufachen. Erfüllt von hoher Ehrerbietung und Bewunderung weihe ich ihnen Allen ein dankbares Andenken.

Ein ganz specieller Dank gilt meinem hochverehrten Lehrer, Hrn. Professor Dr. Kobert, für die Proposition meines Themas, das mich in hohem Grade fesselte und noch fesseln wird, so wie für die bei seiner Bearbeitung allerzeit auf's Liebenswertigste gebotene Theilnahme.

Herrn Prof. Dr. Lemberg fühle ich mich für so manche gewichtige Belehrung zu Dank verpflichtet, den Herren Prof. Dr. Barfurth, Mag. Kromer, Dr. Lunz, Dr. Schmidt für die Liebenswertigkeit, mit welcher sie mir die Hilfsmittel ihres Institutes, resp. manche practische Winke an die Hand gaben, Herrn Magd. Grünberg für seine Unterstützung bei der Prüfung des von mir angewendeten Wismutpräparates auf Arsen.

Disposition.

	Seite:
Einleitung	9
I. Cap. Litteratur:	
A. Aufzählung experimenteller Arbeiten und gelegentlicher Beobachtungen	11
B. Was enthalten die Lehrbücher der Pharmakologie in Bezug auf die patholog.-anatom. Untersuchung der Wismutvergiftung?	103
C. Berichtigung eines in der medicinischen Wismut-Litteratur (Lehrbüchern, Zeitschriften etc.) verbreiteten Irrthums.	105
II. Cap. Methode der eigenen Untersuchung. Mikrochem.-histolog. Nachweis des Wismuts.	
A. Herstellung der Vergiftungen	106
B. Untersuchung der vergifteten Thiere	
I. Rein anatomische Untersuchung	108
II. Chemisch-anatomische Untersuchung der Fragen:	
I. Wie verhält es sich mit der Localisation des dem Organismus einverleibten Wismuts? Genauere Abgrenzung der Aufgabe	113
Orientirung über Beschaffenheit der erforderlichen Untersuchungsmethoden	114
Kurze Zusammenstellung u. Beurtheilung der in der Litteratur angegebenen Untersuchungsweisen	116
Beschreibung der von mir in Anwendung gebrachten chem. anatom. Untersuchungsmethoden	118
A. Wismutreagentien	118
B. Makrochem.-anatom. Voruntersuchungen	120
C. Mikrochemisch-histolog. Untersuchung	122
II. Wie verhält es sich mit der näheren Beschaffenheit der im Organismus angetroffenen wismuthaltigen Stoffe?	130
III. Lassen sich in gewissen Organen pathologisch vermehrte Ansammlungen eisenhaltiger Pigmente constatiren, welche auf eine durch die Wismutvergiftung erzeugte Steigerung des Zerfalles rother Blutkörperchen hindeuten?	130
(Nähere Abgrenzung der Aufgabe, Litteratur, Gang der eigenen Untersuchung)	
IV. Wie verhält es sich mit der feineren Localisation der in Frage stehenden eisenhaltigen Pigmente?	130

	Seite:
V. Wie verhält es sich mit der näheren Beschaffenheit der in Frage stehenden eisenhaltigen Pigmente?	139
VI. Sind pathologische Kalkablagerungen in gewissen Organen, mit besonderer Berücksichtigung der Nieren vorhanden, welche auf eine durch die Wismutvergiftung erzeugte Störung des normalen Kalkumsatzes hindeuten?	140
(Nähere Begrenzung der Aufgabe, Litteratur, Gang der eigenen Untersuchung).	
III. Cap. Befunde der eigenen Untersuchung.	
A. Rein anatomische Befunde	
I. Gefässsystem (excl. lymphat. Apparate)	151
II. Lymphatische Apparate	152
III. Digestionstractus	
Mundhöhle & Oesophagus	153
Magen	153
Dünndarm	154
Dickdarm	155
IV. Dem Digestionstractus heigeordnete Drüsen (Speicheldrüsen, Bauchspeicheldrüse, Leber)	158
V. Uropoëtisches System (Nieren)	158
VI. Centralnervensystem	159
B. Befunde der chemisch-anatomischen Untersuchung.	159
IV. Cap. Schlussfolgerungen:	
A. In Bezug auf Giftigkeit des Wismuts	160
B. In Bezug auf die Deutung der nach Wismutbehandlung resp. subacuter od. chronischer Wismutvergiftung anzutreffenden rein anatomischen und chemisch-anatom. Befunde (für die Erklärung der näheren Vorgänge der Wechselwirkung zwischen Wismut u. Wirbelthierorganismus)	
1. Wirkung von Wismutpräparaten (u. zwar grösserer Dosen) auf Wundflächen od. intacte Schleimhäute (sog. locale Wirkung)	162
2. Resorption des Bi	163
3. Wirkung des Bi auf's Blut, insonderheit die rothen Blutkörperchen	164
4. Reactionen des Organismus (im Allgemeinen)	164
5. Deutung speciell der Schwarzfärbungen und Wismut-Ablagerungen im Bereiche der Dickdarmschleimhaut	166
6. Deutung der Strukturveränderungen	168
Litteraturregister u. Nachträge	170
Thesen	176
Berichtigungen	177

Einleitung.

Nothwendigkeit der pathol.-anat. Untersuchungen von Metallintoxicationen im Allgemeinen.

Erstenseinmal aus rein wissenschaftlichem Interesse.

Wollen wir die Wirkungen complicirt zusammengesetzter Stoffe verstehen lernen, so müssen wir uns zuerst soviel als möglich Klarheit über die Wirkung der einzelnen Elemente verschaffen. Unter den letzteren verdient nun die Gruppe der Schwermetalle besondere Berücksichtigung: es ist von vornherein wahrscheinlich, dass diese Körper, welche physikalisch und chemisch viel Gemeinsames darbieten, auch pharmakologische Aehnlichkeiten zeigen werden. Das Vergleichen der Wirkungen der verschiedenen Metalle dürfte somit zur Aufstellung allgemeiner Gesetze führen.

Weiter darf man sich beim Studium dieser Klasse von Vergiftungen am ehesten der Hoffnung hingeben, an der Hand der relativ einfachen und dabei so scharfen, charakteristischen Metallreactionen einen Einblick in die verschlungenen Wege zu gewinnen, auf denen der Organismus sich giftiger Stoffe entledigt, oder sie zur Ablagerung bringt u. s. w. — Natürlich wird man sich zu diesem Zweck mit Vorliebe der weniger giftigen Metalle bedienen, da man erwarten kann, die charakteristischen Erscheinungen hier am ausgeprägtesten zu erhalten, während die sehr giftigen Metalle ja meist so rasch tödten, dass es gar nicht zu besonderen anatomischen Veränderungen kommt.

Aus diesem Grunde scheint nun gerade das Wismut eine Bevorzugung zu verdienen, weil es ja nach der allgemeinen Anschauung, wie sie ganz besonders im grossen Kreise der Praktiker vertreten ist, zu den relativ ungiftigen und in vielen Verbindungen, wie man glaubt, sogar indifferenten Stoffen gehört.

Sei dem nun auch wie ihm wolle, jedenfalls bildet die Untersuchung der Wismutvergiftung ein nothwendiges Kettenglied in der Reihe der Bearbeitungen sämmtlicher Metalle.

Zweitens erscheinen aber nicht nur aus wissenschaftlichen sondern auch aus **practischen Gründen** weitere Untersuchungen über die Wirkungen der Metalle äusserst wünschenswerth. So gross die Litteratur auch ist, welche sich über einzelne von ihnen (z. B. Eisen, Quecksilber, Blei, Silber, Wismut) angehäuft hat, so wissen wir doch noch immer viel zu wenig über ihre Wirkungen auf die einzelnen Arten der Gewebe, über die Vorgänge bei ihrer Resorption, Ausscheidung oder Ablagerung, als dass wir mit diesen Mitteln so freigebig schalten dürften. Allerdings werden viele Patienten scheinbar ungestraft lange Zeit hindurch mit mehr weniger grossen Dosen z. B. von Eisen-, Quecksilber-, Silber- und Wismutpräparaten behandelt. Sind wir aber deshalb

dessen schon gewiss, dass hierdurch nicht schleichende, vielleicht erst nach Jahren zur fühlbaren Ausbildung kommende Degenerationsprocesse, insonderheit Nephritiden, entstehen können? Die Beziehungen solcher Processe zu einer weit zurückliegenden Metallbehandlung dürften in der Praxis meist übersehen werden. Speciell die Wismutverbindungen spielen gerade jetzt eine bedeutendere Rolle als jemals sonst im Arzneyschatz, und der moderne Praktiker findet in den medicinischen Zeitschriften alle Augenblicke ein Anzahl neuer Präparate dieses Metalles angeboten, zum Theil in Begleitung vielversprechender Anpreisungen.

Es muss also doch jeder nicht ganz für Pharmakologie erloschene Mediciner sich dafür interessiren, wie die Bi-Verbindungen denn eigentlich wirken, — ob sie überhaupt anatomische Veränderungen setzen können und in welchen Organen, ob nur die in Wasser löslichen oder auch die unlöslichen Wismutsalze schädlich wirken können, bei welchen Applicationsweisen und Dosen ungefähr die toxischen Erscheinungen eintreten u. s. w.

Aufgabe speciell vorliegender Arbeit:

1. Vor allem schien es erforderlich endlich einmal eine möglichst vollständige, ausführliche und übersichtliche Zusammenstellung der bisherigen Litteraturangaben zu schaffen. Hierdurch wird deren kritische Sichtung und ergiebige Ausnützung bedeutend erleichtert, späteren Forschern viel Zeit und Mühe erspart.

2. Wie leicht ersichtlich kann der anatomische Befund um so eingehender gedeutet werden, je mehr es gelingt das Metall selbst in den Geweben und Körperflüssigkeiten nachzuweisen. Für das Studium der Schicksale des Wismuts im Organismus (z. B. seiner Ablagerungsverhältnisse innerhalb der Gewebe etc.) ist der exacte Nachweis des Metalles natürlich unerlässlich; dieser ist aber nur durch die chemische Reaction möglich.

Es war daher mein Bemühen sowohl alle Litteraturangaben, welche sich auf den chemischen Nachweis des Bi in den Organen und Körperflüssigkeiten beziehen, eingehend zu berücksichtigen — als auch meine eigenen Untersuchungen durch Hinzuziehung des chemischen resp. mikrochemisch-histologischen Nachweises unseres Metalles möglichst ausgiebig zu gestalten. Hierbei musste ich aber bald einsehen, dass die diesbezüglichen, bis jetzt angewendeten u. gebräuchlichen Methoden für exactere Untersuchungen in vielen Fällen wenig brauchbar sind, oder ganz im Stiche lassen.

Ich verlegte daher den Hauptangriffspunkt meiner Thätigkeit von dem Suchen nach Befunden vielmehr erst auf die Ausarbeitung geeigneter, mikrochemisch-histologischer Untersuchungsmethoden.

Da durch die Bi-vergiftung, wie wir durch eigene Untersuchungen und an der Hand der Litteraturangaben alsbald erkannten, die normalen Verhältnisse des in den Organismen bestehenden Eisen- und Calciumhaushaltes beträchtlich alterirt erscheinen, so wurden letztere Metalle ebenfalls in den Kreis der mikrochem.-histologischen Untersuchung gezogen.

3. Schliesslich soll eine zusammenfassende Besprechung einer Reihe von Versuchen gegeben werden, welche die Brauchbarkeit der angewendeten Methoden darthun und zur Erledigung einiger, später näher anzuführender Fragen (cf. pag 111 ff.) beitragen dürften, — sowie eine Kette von Schlussfolgerungen, gezogen aus dem gesammten vorliegenden Material (Litteraturangaben und Befunde der eigenen Untersuchungen).

Wenngleich das Studium des anatomischen, resp. des mikroskopisch-anatomischen, Befundes bei der Wismutvergiftung, beim ersten Anblick alsein leicht zu erledigendes Thema erscheinen mag, so tritt uns seine Ausgiebigkeit und Tiefe bei näherem Zusehen in so überzeugender Weise entgegen, dass die hier vorliegende Arbeit, an welche ich mit grossem Interesse und bestem Willen herantrat, doch nur als ein kleiner, sehr bescheidener Beitrag zur Durchführung besagter Aufgabe bezeichnet werden darf.

Es sollte mir zu grosser Befriedigung gereichen, wenn die von mir erzielten Resultate, resp. die Zusammenstellung der betreffenden Untersuchungsmethoden, bei meinen Lesern die Lust zu weiteren Forschungen anregen würden.

I.

Litteratur.

A. Aufzählung experimenteller Arbeiten und gelegentlicher Beobachtungen.

(In chronolog. Reihenfolge).

Wir müssen uns von vornherein klar darüber sein, dass die alten Experimentatoren und Therapeuten in vielen Fällen unreine Präparate angewendet haben, so dass die von ihnen so ausführlich mitgetheilten Beschreibungen der Vergiftungserscheinungen resp. der Sectionsbefunde leider nur einen geringen Werth für uns besitzen. Cf. Steinfelds Arbeit im Arch. f. experiment. Patholog. u. Pharmakolog. Bd. XX.

1. **Reiliius.** Thierexperimente mit Wismut und Zink, besprochen in Kercksig's Dissert. (siehe Schlegel's Thesaurus mat. med. Tom. II. Lipsiae 1794 pag. 328).

Ich gebe diese historisch interessante Arbeit im Auszuge wieder.

„Quae sequuntur experimenta, Jll. Reil, Praceptor Humanissimus mecum (Kercksig) communicavit Cuniculorum trium ejusdem partus V-to Augusti inclusorum unus matutino tempore scrupulum unum (1,2 g) florum Wismuti, reliqui duo scrupulum unum fl. Zinci hauserunt. [Unter flor. Wismuti haben wir Wismutoxyd zu verstehen; cf. Anthon, E. F., Handwörterbuch der chemisch-pharmaceutischen und pharmakognostischen Nomenklaturen, oder Uebersicht aller lateinischen, deutschen und französischen Benennungen der chemisch - pharmaceutischen Präparate etc, Nürnberg 1833, pag. 40.]

D. VI eadem portio: imminutus appetitus et defectus alacritatis.

D. VII. Repetita eadem portio Unus ob sumtum Bismutum valde debilitatus: omnes vero cibos fugiebant.

D. VIII. Dosis haud data. Circa vesperum, qui flores Zinci sumserant, ceciderunt . . . (Das Wismutkaninchen wird weiter vergiftet): praeterlapsis quinque diebus quindecim grana (0,9 g) una dosis eidem exhibita quae dosis postero mane repetita vehiculo pabuli Subito prostratus appetitus cibi, pili horrentes, obstructiones alvinae, et multa urina effluens. Altero die post primam dosin omnem cibum negligebat, incedere amplius nequibat, omnis alacritas amissa, dyspnoea, fluxus sanguinis e naribus. Tertio die circa meridiem mortuus est

Secto cadavere intestina crassa excrementis plena tenuia vera vacua et aëre tensa: ventriculus pabulo plenus minores inflammationes his, quam iis, qui flores Zinci absumperant. Inflammatio maxima in cardia.

Hepar sanguine plenissimum, nulla tamen inflammatio-abscessus hinc inde minores, qui inveterati videbantur. Sinus et ventriculus dexter cordis sanguine repletus: pulmo dexter valde inflammatus profunde rubens, et admodum tumens, durus etiam post ablutum sanguinem scatensque materia albida (sine dubio fibra sanguinis).

Pulmo sinister parum inflammatus. Cerebrum naturale.

Die X-mo Martii 1792 cuniculorum quatuor inclusorum, duo quotidie V gr. flor. Wismuthi, duo autem V gr. singulis diebus flor. Zinci absumperunt.

Unus, qui Bismuthum hauserat, post tres hebdomades obiit: sectione instituta animalis summa macies, nullum adipis vestigium. Abdominis quaedam intestina solito in his animalibus constrictiora: in quibus intestinorum partibus loca punctis distincta instar cutis suillae nigrae, ex qua setae extractae sunt: sine dubio hoc phaenomenon erat a glandulis obstructis. In mesenterio repertae quaedam glandulae, magnitudinem capitulorum acus aequantes, quas alias in hisce animalibus nunquam animadvertis. Ventriculus inter cardiacam et pylorum vehementer contractus, ut vix pennam transmitteret, membranae solito crassiores, et quasi cartilagosae: Fundus valde expansus cibis continens. Flores Bismuthi in excrementis adhuc integri. Vesica

urinaria dimidia urinam, dimidia fluidum farinaceum, lacteum monstrabat. Hepar sanguine scatens; vesica fellea praeter modum magna et plena: magna hydatidum copia circa intestina et in mesenterio. In thorace nihil praeter naturale.

[Orfila, M. Allgemeine Toxicologie oder Giftkunde. Aus dem Französischen übersetzt und mit Zusätzen versehen von S. F. Hermbstädt. Th. II. Berlin 1818, pag. 62.

Die von Orfila angestellten Thierexperimente sollen weiter unten nach einer neueren Auflage besprochen werden. Ich erwähne dieses Werk an dieser Stelle nur um die chronologische Folge nicht zu stören.)]

2. Henry, O. et A. Chevalier. Suite du mémoire sur le lait. Journal de Pharmacie. T. XXV. Paris 1839. pag. 401, 408.

Uebergang des Bi in die Milch nach Einnahme von bas. salpeters. Wismut.

3. The Lancet. Vol. I. 1840, Nr. 18. Mittheilung von P. W. T. Ref. in: Jahrbücher der in- und ausländischen gesammten Medicin, herausgegeben von Carl Christian Schmidt. 1842. Supplementband. Seite 140. (Ich gebe nur das Wichtigste wieder).

Ein 26-jähriges Mädchen bekam gegen gastrische Beschwerden, (Uebelbefinden, Erbrechen, Aufsteigen hellen sauren Wassers im Munde) täglich 2 mal 7 Gran (0,42) dreifach salpetersaur. Wismutoxyd (Tris-nitrate of bismuth.) und 10 Gran kohlensaure Magnesia, welches Mittel 10 Tage lang mit bestem Erfolge in derselben Quantität fortgebraucht ward.

Hierauf stellte sich beträchtlicher Speichelfluss mit Affection des Zahnfleisches ein, welchem Ulcerationen im Munde folgten. Diese Erscheinungen verschwanden nach einiger Zeit. Später nahm die betreffende Person wegen Unwohlseins wieder eines der noch vorräthigen Wismutpulver, — sogleich war am folgenden Morgen das Zahnfleisch schmerzhaft, doch ging die Sache bei knapper Diät und einem leichten Abführmittel ohne weitere Folgen vorüber.

4. Mayer. Ueber das Wismut in seiner Wirkung auf die thierische Organisation, mit besonderer Rücksicht auf seine Heilkraft in der Cholera morbus.

Neues Journal der pract. Arzneykunde etc., herausgeb. v. C. W. Hufeland und E. Osann. (Fortsetzung des Journal der pract. Heilkunde.) Bd. LXVI. Berlin 1831, IV. Stück pag. 65.

M. stellte seine Versuche mit basisch-salpetersaurem Bi an. Dasselbe wurde den Thieren in geeigneten Vehikeln in den Magen-Darmkanal gebracht (per os oder per rectum).

1. Versuch (pag. 68) Junge Katze bekommt 1 Drachme (3,6) des Salzes (mit Mehl zu einem Teig verarbeitet). In der 6. Stunde nach der Einführung des Giftes Erbrechen und Tod.

Section (am anderen Tage): nach Eröffnung des Unterleibes bemerkte man an der äusseren Fläche des Magens vier starke Blutflecken durch die Häute durchscheinend.

Im Magen fand sich noch der Wismut-Teig zum Theil vor. Die innere Fläche des Magens war stark geröthet und zeigte oben erwähnte vier Ecchymosen. Die Schleimhaut des Magens war ganz erweicht, und löste sich wie weisser Brei ab, besonders gegen den Pförtner hin, an welchem eine grössere Menge von Wismut-Pulver sich noch vorfand.

Auch im Duodenum zeigten sich Blutflecken, jedoch kleinere.

Im Jejunum und Ileum waren wenige, aber wieder grössere Ecchymosen sichtbar.

Die Schleimhaut des Darmkanals vom Pförtner an bis zum Blinddarm war ganz in weissen Brei aufgelöst.

Vom Blinddarm an sah man Blutflecken auf der inneren Fläche des Dickdarms bis zum Mastdarm, auch war die Schleimhaut dieser Theile erweicht, jedoch im geringeren Grade als im Dünndarm und Magen. Die Contenta des Dickdarmes waren: brauner von Wismut-Pulver, weissgesprengter halbweicher Koth.

Leber normal; Gallenblase mässig gefüllt, Galle dünnflüssig. Pancreas normal.

Milz zeigte vier grosse dunkelgefärbte Blutflecken, welche tief in die Substanz dieses, übrigens, blassrothen Organes eindringen.

Harnblase leer.

Die übrigen Organe des Unterleibes waren normal.

Die Lungen mit vielen braunrothen grösseren und kleineren Blutflecken bedeckt, welche in die Substanz derselben eindringen und durchgeschnitten, wie die Blutflecken der Milz, eine Menge schwarzes coaguliertes Blut in sich angehäuft darboten. Rechte Lunge weniger afficirt als die linke.

Der Herzbeutel enthielt ziemlich viel seröse Flüssigkeit.

Im rechten Sinus des Herzens viel schwarzes Blutcoagulum, im linken Sinus ein kleines schon weissliches Gerinnsel.

In den Verzweigungen der Aorta noch ziemlich viel, aber dunkles Blut.

Gehirn und Rückenmark mässig mit Blut gefüllt, sonst normal.

Der **2. und 3. Versuch** ergeben im wesentlichen ganz ähnliche Bilder.

4. Versuch. Ein Kätzchen frisst im Verlauf von 2 Tagen $\frac{1}{2}$ Drachme (1,8) Wismut mit Brot und Milch vermischt. Am 4. Tage dieselbe Dosis. Nach 14 Tagen erdrosselt.

Section unmittelbar darauf:

Grosse Abmagerung und Blutmangel.

Der Darmkanal war ganz blasswelk, als wäre er längere Zeit in Essig eingeweicht.

Das Gehirn war blass, blutleer und von einer wässrigen Flüssigkeit wie durchdrungen.

Auch die übrigen Organe zeigten solche Erweichung.

Der ganze Körper des Thieres war mit einer mit dem Gebrauche des Wismutes eingetretenen Krätze bedeckt.

5. Versuch enthält für uns nichts bemerkenswerthes.

6. Versuch. Ein Kaninchen erhält eine halbe Drachme (1,8). Tod nach circa einer Woche.

Section: im wesentlichen dasselbe Bild wie beim ersten Versuche. Auffallend ist hier dass der Magen ganz blau gefärbt erschien und voll von einem Kaffeesatz ähnlichen Brei war, der aus schwarzem extravasirtem Blute bestand.

Das Colon war mit allen seinen Häuten gallertig erweicht.

7. Versuch enthält nichts bemerkenswerthes.

8. Versuch: Einem Kaninchen wird eine Drachme (3,6) Wismut mit Wasser und Mehl gemengt als Klystier beigebracht. Der After wird $\frac{1}{4}$ Stunde zugehalten; es erfolgt kein Abgang. Das Thier stirbt in der Nacht.

Section:

Mastdarm und Grimmdarm innerlich entzündet und mit Blutflecken getränkt; im Grimmdarm befand sich eine mit brandiger Entzündung umgebene Oeffnung, durch welche der grössere Theil der Klystiermasse in die Unterleibshöhle gerathen war, und eine über den ganzen Darmkanal verbreitete Entzündung des Bauchfelles hervorgebracht hatte. Diese Oeffnung war durch grössere Stückchen von Wismut, welche sich daselbst angehäuften und die brandige Entzündung erzeugt halten, bewirkt — nicht etwa durch die Klystierspritze, deren Tubulus stumpf war und nur 3—4 Linien weit in den After hineingeragt hatte.

9. Versuch. Ein junger Hund frisst in der Zeit von 14 Tagen circa 2 Unzen (60,0) Wismut (unter Milch und Schwarzbrot gemischt). Mehrmals Erbrechen, wodurch die aufgenommene Wismutmenge bedeutend verringert wurde. Das Thier wurde getödtet.

Befund.

Starker krätzeähnlicher Ausschlag, Abmagerung unter den äusseren Bedeckungen und Fettmangel im Inneren.

Magen und Darmkanal weiss, klebrig und zusammengezogen.

Den stärksten Grad der Entzündung zeigte das Ileum: einige Geschwüre so wie stellenweise bedeutende Erweichungen der Schleimhaut.

Der übrige Befund gleicht im wesentlichen dem des 1. Versuches.

5. Löwenstein. (Beschreibung einer Wismutvergiftung).

Medicinische Zeitung Russlands, herausgegeben von Heim, Krebel und Thielemann. 1846, Bd. 3, pag. 58—59, Ref. in Franks Magazin Bd. IV, Leipzig 1854, pag. 58.

Bei einem seit 1 Woche an, durch verschiedene Mittel und Brausepulver nicht gebesserter, Cardialgia gastrica mit Erbrechen Leidenden

stellte sich nach 3 Pulvern von Magister. Bismut. gr. iß mit Magnes carbon. gr. iv und Sacch. Dß (3 stündlich 1 St.) unter Verschwinden der Kardialgie ein kleiner Speichelfluss mit einer schon auffallenden Aufwulstung der inneren Backenfläche, der linken Zahnfleisch- und Zungenseite ein.

Sogleich Aussetzen der Pulver, die, in einer anderen Apotheke chemisch geprüft, nicht die geringste Beimischung von Mercur ergaben. Indessen steigerten sich nicht nur jene Mundbeschwerden im Laufe desselben Tages zu einer starken Entzündung mit bedeutenden, weisslichen Excoriationen und Rissen in den oben besagten Stellen, sondern es entwickelte sich auch ein häufiger, offenbar entzündlicher Kopfschmerz mit lebhaftem Fieber.

Aderlass, 12 Blutegel und kalte Fomentationen halfen in einigen Tagen.

6. Lussana, Fil. (Ueber die Wirkung des Bismutum subnitricum.)

Gazz. med. ital. Lombardia, 4, 1852. Ref. in Schmidt's Jahrbücher 1852, Bd. 75, S. 28.

Das Mittel bewirkt nach L. keine Irritation der Intestinalschleimhaut. Ein Theil der Gabe wird gelöst und resorbirt, in so weit Säuren im Magen oder Darmkanal vorhanden sind, während die Chloralkalien des Darminhaltes das Wismut auch aus Lösungen niederschlagen; aus demselben Grunde erscheint es im Urine nicht wieder, weil es von den Chloralkalien des Blutserum gefällt wird. Sein Uebergang in's Blut führt colliquative und scorbutische Erscheinungen herbei.

7. Orfila, M. Traité de Toxicologie. Quatrième édition T. II. Paris 1843, pag. 10 (Orfila, M., Lehrbuch der Toxicologie. Aus dem Französischen von G. Krupp. Theil II. Braunschweig 1853, pag. 9—14).

Die Versuche, welche sämmtlich an Hunden angestellt wurden, bezwecken die pathol.-anatom. Untersuchung und den chemischen Nachweis des Bi.

A. Vergiftungen durch intravenöse Injection.

1. Versuch. „Orfila liess 0,6 g krystallisirtes salpeters. Bi 10 Minuten in 12,0 g destillirten Wassers kochen, filtrirte die Flüssigkeit, um sie von dem unlöslichen zu Boden gefallenem Theile zu trennen und spritzte sie um 12 Uhr Mittags in die Jugularvene eines gesunden und ziemlich kräftigen Hundes. Ce liquide renfermait à peine 30 centigrammes d'azotate acide de bismuth. (Folgt die Beschreibung des Krankheitsbildes.) Tod am anderen Tage Nachmittags.

Section: Die Lunge war dunkel, knisterte fast überall und enthielt viel Luft; in einem Lappen der rechten Hälfte einige kleine, dichte, milzähnliche und keineswegs knisternde Stellen. Der Magen und die Gedärme zeigten keine bemerkenswerthen Veränderungen.

2. Versuch. 0,4 cryst. salpeters. Bi werden 6 Minuten in 8,0 aq. destill. gekocht. Die so erhaltene Flüssigkeit wird einem kleinen Hunde in die Jugularvene injicirt. Das Thier ist noch nach 2 Tagen gesund. Es wurde nun in die andere Jugularvene die durch Kochen von 0,75 desselben Salzes in der gleichen Menge Wasser erhaltene Flüssigkeit eingespritzt. Sofort traten schwere Erscheinungen auf. Tod 8 Minuten nach der Einspritzung. (Sectionsbefund nicht bemerkenswerth.)

B. Vergiftungen per os.

3. Versuch. Um 11 Uhr gab man einem kleinen Hunde 3,0 bas. salpeters. Bi (sousazotate de bismuth, blanc de far) und unterband die Speiseröhre. Tod nach ca. 1½ Tagen.

Section. Die Magenschleimhaut war durchgängig hochroth; auf der des Zwölffingerdarms einige kleine sehr rothe Flecke. Die Lunge war in ihrem hinteren Theile livid.

4. Versuch. Um 11 Uhr gab man einem kleinen Hunde 6,0 cryst. salpeters. Bi in 30,0 Wasser. — Mehrmaliges Erbrechen. Tod in der Nacht.

Section: Ein grosser Theil der Magenschleimhaut war durch die Eiterung fast ganz zerstört; beim schwächsten Reiben gingen breitartige Fetzen ab; mehrere Geschwüre in der Nähe des Pylorus. Die Muskelhaut war hochroth und von der serösen Membran leicht zu trennen. In der Lunge mehrere bläulichrothe, dichte, leberähnliche Stellen, die nicht knisterten, viel röthliches Serum und schwarzes Blut enthielten und im Wasser nicht schwammen.

5. Versuch. Um 4 Uhr liess man einen ziemlich kräftigen Wachtelhund 10 g bas. salpeters. Bi verschlucken. Das Thier erbrach nicht; während der Nacht war es sehr leidend und starb den folgenden Tag mittags.

Section: Die Magenschleimhaut war stark geröthet und ulcerirt in einer Ausdehnung von ungefähr 5 centimet., (soll wohl heissen: von 5 centimet Durchmesser?); sie ging leicht ab; die Schleimhaut des Duodenum und Jejunum war gleichmässig stark geröthet. Die Lungen waren strotzend mit dunkelrothem Blut gefüllt und sehr wenig crepitirend.

6. Versuch. Spritzte man Hunden 8,0—10,0 cryst. salpeters. Bi, welches in 180—200 g. destillirten Wassers gelöst und folglich in saur. salpetersaures und basisch salpetersaures Wismutoxyd zersetzt, war, in den Magen und unterbindet die Speiseröhre und Ruthe so sterben die Thiere selbst nach 24 Stunden nicht. Tödtet man sie nach dieser Zeit und öffnet sie sogleich, so kann man sich überzeugen, dass das Wismut absorbirt ist.

Bei der chemischen Untersuchung der Leber, der Milz, des Magens und des Harnes so behandelter Thiere konnte Orfila sicher Wismut nachweisen.

Der Magen wurde vor der Verkohlung so lange mit destillirtem Wasser abgewaschen, bis das Waschwasser nicht mehr durch H₂S gefärbt wurde.

C. Vergiftungen durch Aufbringen von Bi-Nitrat auf Wundflächen.

7. Versuch. Um 11 Uhr Morgens brachte O. auf das Zellengewebe des Oberschenkels eines kleinen kräftigen Hundes 6,5 g. gepulverten *cryst. salpeters. Bi.* Tod am folgenden Morgen.

Section: Auf dem Schenkel, der übrigens weder roth noch infiltrirt war, ein handgrosses mit einem blassgelben Pulver bedecktes Geschwür; die Muskeln, auf welchen das gelbe Pulver gelegen hatte, schienen trocken, verhärtet und wie gequetscht. Der Darmkanal war normal, die Lunge roth und injicirt. Herz und Leber schienen keine Veränderungen erlitten zu haben.

8. Versuch. Wurde in derselben Art wie der vorige an einem etwas stärkeren Hunde mit 3,3 g. *salpeters. Bi.* angestellt. Tod nach 40 Stunden.

Die Section ergab, dass der Darmkanal, die Leber, die Lunge, die Milz und die Nieren im normalen Zustande waren; das operirte Glied sah ebenso aus, wie in Versuch 7. Das Herz war mit schwarzem, geronnenem Blute angefüllt; in der linken Kammer mehrere ziemlich grosse, kirschrothe Flecken, besonders auf den *columnis carnis*.

D. Schlussfolgerungen Orfila's.

1) Das salpetersaure und das basisch-salpetersaure Wismutoxyd verursachen heftige Reizung und Entzündung der von ihnen berührten Gewebe; sie werden absorbirt und wirken besonders auf das Nervensystem.

2) Werden sie in die Venen injicirt, so wirken sie noch stärker.

8. **Lewald G.**, Untersuchungen über den Uebergang von Arzneimitteln in die Milch.

Habil. Schrift Breslau. 1857. Ref. in Canstatt's Jahresbericht 1858.

L. konnte Wismut nach Darreichung von 0,915 Gramm *Magist. Bism.* nach 24 Stunden in der Milch (einer Ziege) nachweisen.

72 Stunden nach der letzten Dose war es verschwunden. Die übergehende Menge ist bei den gewöhnlichen Dosen so gering, dass für ein Kind kein Nachtheil entsteht.

9. **Wichert, E.** Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Diss. Dorpat, 1860. p. 33.

... Einer Katze wurde 1 g schwefelsaures Wismutoxyd, in c. 50 CC. Wasser suspendirt, in den Magen injicirt, und der Oesophagus darauf unterbunden. Sechs Stunden darauf wurde das Thier getödtet und der Inhalt der Gallenblase auf folgende Weise untersucht.

Nachdem die Galle im Dampfbad bis zur Trockene eingedampft war, wurde der Rückstand verkohlt und mit einigen Tropfen Salpetersäure befeuchtet, eingeäschert, bis die Asche ganz weiss geworden war. Darauf wurde diese mit einigen Tropfen Salzsäure und gesättigtem H_2S -Wasser befeuchtet, worauf sich alsbald eine schwache braunrothe Färbung der Mischung zeigte...

10. **Bricka, Leon.** Du Sous-Nitrate de Bismuth et de ses applications. Thèse de Strasbourg, 1864. (Ein Referat findet sich in Canstatt's Jahresbericht 1864).

Ich halte mich an dieses Referat nicht, da es mir nöthig erscheint, auf die Arbeit selbst einzugehen, schon aus dem Grunde, weil sie von den meisten Autoren der Wismutfrage (wie z. B. in der sonst so reichhaltigen Arbeit von Meyer und Steinfeld) garnicht ausgenutzt worden ist. Unberücksichtigt will ich hier den Theil der Bricka'schen Arbeit lassen, welcher das *Mag. Bism.* von der pharmaceutisch-chemischen Seite behandelt; auch die daselbst angeführten Autoren will ich nicht weiter erwähnen).

Die von Bricka citirten Fälle medicinaler Wismutvergiftungen sind leider, wie Verf. hervorhebt, deswegen nur von geringerem Werth, weil man niemals daran gedacht hat das verdächtige Medicament chemisch auf seine Zusammensetzung zu prüfen. Da nun aber einerseits solche Beobachtungen medicinaler Vergiftungen ziemlich häufig sind, andererseits die Resultate Monneret's, welcher in seiner übergrossen Praxis sehr grosse Dosen ungestraft anwendete, die absolute Ungiftigkeit des *Mag. Bismuti* zu beweisen scheinen, so entschloss sich Bricka dieser Frage näher zu treten. Wir wollen nun die uns hier interessirenden Experimente und Erfolge Bricka's übersichtlich geordnet vorführen.

1) Versuche zur Entscheidung der Frage, ob in Wasser unlösliche Bi-Verbindungen schon bei kurzem Gebrauch (einmaliger Gabe) schädlich wirken können, wenn sie in grösseren Dosen zugleich mit sauren Salzen verabfolgt werden.

Die Versuchsobjecte bekamen *Magist. Bismuti* resp. *Wismutoxydhydrat* und *Kalium bitartaric.* zu je 8 gr. (soll wohl gramm bedeuten!), in einmaliger Gabe. pag. 22.

Die Kaninchen blieben gesund; ein Hund schien etwas kolikartige Schmerzen zu empfinden; ein Mensch empfand weiter nichts, als ein unangenehmes Wärmegefühl im Magen, wozu sich leichter Durchfall gesellte.

Diese Experimente beweisen Bricka, dass das reine basische Bi-Nitrat mit *Kali bitartar.* gemischt, nicht giftig ist, im Gegensatz zu manchen Therapeuten, welche glauben, dass das basische Bi-Nitrat giftig wirken könne, wenn es sich in Gegenwart von sauren Flüssigkeiten befindet.

2) Versuche zur Frage, ob etwa länger fortgesetzter Gebrauch des Mittels (ohne Weinstein) die giftige Wirkung hervorbringen könne (Verf. benutzte ein von Hepp dargestelltes Präparat, auf dessen Reinheit er sich verlassen konnte). pag. 23, 24.

Versuche an Kaninchen und Hund (z. B. ein Kaninchen erhält 4 Tage lang je 0,5, darauf 20 Tage je 1,0).

Die Resultate waren negativ und die Ungiftigkeit des Mittels auch bei längerem Gebrauch erwiesen.

Weitere Besprechung der pharmako-dynamischen Eigenschaften des *Magist. Bi.* (pag. 31).

Aus der Litteratur werden herbeigezogen *Trousseau*, *Mialhe*, *Bayle*, *Lussana*, *Schina*.

Bricka und mehrere seiner Bekannten nahmen das Mittel in verschiedenen Dosen und empfanden keine bemerkenswerthen Erscheinungen.

3) Versuche mit einem As-haltigen Bi-Nitrat (pag. 24).

Die Thiere fühlten sich Tage lang wohl und wurden erst dann krank, resp. starben, wenn zugleich salzsäurehaltiges Wasser in den Magen gebracht wurde.

(Bei einem Kaninchen war der Bauch stark zusammengezogen, im Magen Spuren einer Entzündung, in der Leber kleine Mengen von Bi; As konnte selbst nicht mit Hülfe des Apparats von Marsh entdeckt werden).

4) Da das As, welches im Mag. Bi als Verunreinigung vorkommt, wohl meist in der Form des arsensauren Bi darin enthalten ist, so stellte Bricka auch Versuche mit arsensaurem Bi allein an (pag. 25).

Einem Kaninchen werden im Laufe eines Monats 20 gr. beigebracht. Keine merkliche Wirkung.

Section zeigt keine Angegriffenheit des Verdauungskanaals. Analyse der Leber ergibt Bi nur in äusserst geringer Menge. Untersuchung auf As — negatives Resultat. Die Excremente aber schlossen arsensaures Bi in sehr grosser Menge ein.

5) Versuche mit arsensaurem Bi, während zugleich mit HCl angesäuertes (1‰) Wasser eingeflösst wird (pag. 25, 26).

Die Thiere starben.

6) Versuche, welche Bricka anstellt, um über die Resorption und Ausscheidung des Mag. Bi durch den Harn Auskunft zu erlangen (pag. 27).

Sowohl der Urin von Kaninchen, als auch von Menschen, welche Mag. Bi bekommen hatten, ergibt bald nach der Einverleibung des Salzes, mit H₂S geprüft, positive Resultate, selbst bei Anwendung kleiner Dosen.

7) Versuche, welche die Aufspeicherung von Bi in der Leber betreffen, sowie auch die Ausscheidung desselben durch die Galle beweisen sollen (pag. 28).

1) Ein Kranker, 70 Jahr, an chronischen Durchfällen leidend, wurde vom 12. Sept. 1863 an 12 Tage lang mit steigenden grossen Dosen von Mag. Bi behandelt. Im Ganzen bekam er 275 gramm.

Noch am 29. Sept. und 2. Oct. (also länger als eine Woche nach der letzten Einnahme von Bi) konnten im Harn und in den Fäces sehr wohl schätzbare Mengen des Metalls nachgewiesen werden.

Am 10. Oct. ergab die Untersuchung der Fäces noch schätzbare Mengen, die Analyse des Harns aber ergab, ob-

wohl man 1 Liter verarbeitete, nur ein zweifelhaftes Resultat. Eine in der Folge eintretende cerebrale Affection des Patienten mit unwillkürlichem Abgang von Harn und Koth hinderte den Verf. seine Untersuchung fortzusetzen.

Am 3. Jan. 1864 starb der Kranke. 200 gramm Leber wurden analysirt und eine bemerkenswerthe Quantität Bi gefunden.

Aehnliche Beobachtungen machte Bricka auch noch an anderen Personen.

Gegen den Vorwurf, dass das in den Fäces gefundene Bi sehr wohl direct von dem eingegebenen Medicamente stammen könne, verwahrt sich Bricka mit dem Hinweis darauf, dass die behandelten Personen alle einen heftigen Durchfall hatten; wenn man somit noch mehrere Tage nach der letzten Gabe von Bi das Metall im Kothe fand, so muss dasselbe unbedingt auf resorbirtes und wieder in's Darmrohr ausgeschiedenes Bi bezogen werden.

Diese Beobachtungen beweisen nach Bricka, dass die Ausscheidung des Metalles durch den Harn sich nur einige Tage bis nach der letzten Einnahme fortsetzt, die Ausscheidung durch die Leber aber viel länger dauert.

Aus den Thatsachen nämlich, dass: 1) sich Bi in der Leber findet und 2) dass das resorbirte Bi im Darm ausgeschieden wird, — zieht Bricka stillschweigend den Schluss, dass die Ausscheidung des Bi in den Darm durch die Leber auf dem Wege der Galle erfolge. Dieser Schluss ist natürlich falsch. Daran, dass die Darmwand als Ausscheidungs-ort des resorbirten Bi betrachtet werden könnte, hat Bricka garnicht gedacht. Eine Untersuchung der Galle selbst, die doch den besten Aufschluss gegeben hätte, ist von ihm garnicht erwähnt.

2) Weitere Experimente, welche sich auf die Localisation des Bi beziehen (pag. 29).

Ein Kranker, der schon im Verlauf von drei Jahren zu verschiedenen Malen Bi-Präparate genommen, nahm im Verlauf von drei Wochen (März 1863) eine grössere Menge (man stieg von 8,0 bis auf 12,0).

Seit dieser Zeit empfing er keinerlei Metallpräparate mehr. Er starb an Marasmus am 5. Januar 1864.

In 200,0 gr. Leber, welche der chemischen Analyse unterzogen wurden, fand man eine bedeutende Quantität des basisch-salpetersauren (sic!) Bi (Dans 200 grammes de foie soumis à l'analyse chimique, on trouva des quantités assez fortes de sous-nitrate de bismuth). Es werden noch drei weitere Fälle erwähnt, welche analoge Resultate geliefert haben.

Die Leber wurde mit aq. reg. zerstört, der Ueberschuss der Säure entfernt u. s. w., schliesslich das Metall durch H₂S gefällt.

Die gefundene Quantität betrug in einem Fall 45 Centigramm metallisches Bi.

Notiz: Bricka lenkt die Aufmerksamkeit der gerichtlichen Medicin auf diese Localisation des Bi. Für den Fall, dass man einmal in der Leber eines Individuums geringe Mengen von Arsen neben Bi finden sollte, würde die Anwesenheit von Bi die Deutung des Befundes sehr beeinflussen.

Bricka fügt hinzu, dass er in der Leber von Personen, welche arsenhaltiges basisches Bi-Nitrat genommen, selbst mit Hilfe des Marshschen Apparates vergeblich nach Arsen gefahndet habe.

8) Untersuchung über das Bi-Carbonat (vergleichsweise) empfohlen von Lannon de Bruxelles (pag. 32).

Erscheint beim Menschen (ganz wie das basische Nitrat) einige Zeit nach der Einnahme im Urin. Die Fäces sind weniger gefärbt, als bei Mag. Bi, enthalten indessen auch Bi.

Thierexperimente beweisen die völlige Unschädlichkeit des (von Hepp dargestellten) Präparates, so wie seine Localisation in der Leber. Daher hält Bricka, also entgegen der Ansicht Lannon's, den Effect dieses Präparates für ebenso unangebar klein, wie die Wirkung des Mag. Bi.

9) Um die Ungiftigkeit der Bi-Verbindungen zu beweisen, stellte Bricka auch Versuche mit Bi-Acetat an. (Darstellung nach Berzelius durch Wechselzersetzung einer concentrirten Bi-Nitratlösung + essigsauerm Na.) (pag. 33).

Die so erhaltene Verbindung wurde einem Kaninchen in einer Tagesdosis von 1,0 10 Tage lang gegeben. Am 11. Tage starb das Thier.

Bei der Section fand man an der unteren Curvatur des Magens einen gelben Fleck vom Durchmesser eines 2 Centimes-Stückes. Die Schleimhaut war an dieser Stelle verschwunden, die Wände waren merklich verdünnt und gleichsam gegerbt (parois etaient notablement amincies et parcheminées).

Die Därme zeigten nichts Besonderes. Die Blase war beträchtlich durch Harn ausgedehnt. Der Harn enthielt nur Spuren von Bi, die Leber dagegen enthielt eine bemerkenswerthe Quantität.

Bricka wirft die Frage auf, ob es sich in diesem Falle um eine allgemeine Intoxication gehandelt habe, lässt dieselbe jedoch unbeantwortet und fügt bloß hinzu, dass das Versuchsthier am 3. Tage matt schien und von leichtem Zittern befallen war.

Er wiederholte den Versuch. Das Kaninchen schien diesmal noch am 15. Tage nicht afficirt; es wurde getödtet und ergab bei der Section bloß eine leichte Röthung der Magenschleimhaut an verschiedenen Stellen (je trouvai, que l'estomac présentait une légère inflammation en certains points).

Ein Hund, der 4,0 grm. Bi-Acetat bekam, erbrach nach $\frac{1}{4}$ Stunde.

Ein anderer Hund, welcher 20,0 bekam, erbrach nicht, frass aber zwei Tage nicht; darauf erholte er sich wieder vollständig.

Ogleich diese Beobachtungen unvollständig seien, glaubt Bricka doch daraus schliessen zu können, dass selbst die löslichen Bi-Präparate nicht giftig wirken.

Die beobachtete schädliche Wirkung scheint ihm von der Abspaltung eines Theils der Essigsäure abzuhängen (!).

Er bemerkt noch, dass in der That der Rückstand des Bi-Acetats, welcher durch Waschen mit viel Wasser einen Theil seiner Essigsäure verloren habe, nach einem Versuche, den er damit angestellt, von keiner grösseren Wirksamkeit, als das basische Nitrat sei.

10) Versuche über die Zersetzung des eingegebenen Mag. Bi. (pag. 35).

Drei Kaninchen, ungefähr von derselben Grösse, wurden zwei Tage lang ganz gleich ernährt; am Morgen des Versuchstages bekommt eines 6 gr. bas. Bi-Nitrat, welches 14% Säure enthält; bald darauf bekommt es noch 20 grm. aq. in den Magen geflösst. Zwei Stunden später wurden alle drei Thiere getödtet. Die Reaction der Magen- und Darmflüssigkeit aller drei Thiere war sauer, jedoch wurde durch Titriren

constatirt, dass die Flüssigkeiten des Wismutkaninchens stärker sauer waren, als die der beiden anderen.

Für die Magenflüssigkeit betrug das Verhältniss der Säuremengen 5:3, für die Darmflüssigkeit 7:2. Die Röthung des Digestionstractus war beim Wismutkaninchen lebhafter ausgeprägt.

Bei diesem Versuche bemerkte Bricka keine Spur von Schwefelmetallbildung (je ne vis pas de traces de sulfuration); der grössere Theil des basischen Nitrates konnte durch Abwaschen (von den Schleimhäuten) entfernt werden; es hatte seine Farbe behalten.

Die Zersetzung der Verbindung vollzieht sich im Verdauungstractus nach Bricka also ebenso, wie im Reagensglase.

Eine Thatsache, die ihn in dieser Ansicht noch bestärkt, besteht darin, dass der Harn des Bi-Kaninchens stark sauer und klar war, während er bei den andern beiden trübe aussah und alkalische Reaction besass.

Resultate und Schlussfolgerungen Bricka's (pag. 55).

1. Fast alle Handelspräparate sind unrein; sie enthalten einen Ueberschuss an Oxyd, fast immer auch Bi-Arsenat

2. Das reine basische Nitrat ist ungiftig, selbst in erhöhten Dosen bei längerem Gebrauch.

3. Das arsenhaltige basische Bi-Nitrat ist an sich inoffensiv in der Mehrzahl der Fälle; es wird erst dann giftig, wenn es im Magen mit sauren Flüssigkeiten zusammentrifft, welche die Arsenverbindung lösen; ein Ueberschuss an Bi-Oxyd in arsenhaltigen Präparaten hindert die auflösende Wirkung des Magensaftes, so dass die Verbindung (was von vorn herein paradox erscheint) in grösseren Dosen weniger giftig wirken kann, als in kleineren Dosen.

4. Das chemisch reine Bi subnitricum wird resorbirt.

5. Es wird durch die Harnwege in geringer Menge ausgeschieden.

6. Es localisirt sich in der Leber.

7. Seine Ausscheidung in die Galle geht sehr langsam vor sich, so dass man noch mehrere Monate nach Anwendung des Mittels dasselbe im Lebergewebe finden kann. (Diese Satzfolge müsste eigentlich von Br. umgekehrt werden, denn er schliesst ja so: weil man noch mehrere Monate nach Anwendung des Mag. Bi in der Leber Bi finden kann, so geht folglich die Ausscheidung durch die Galle sehr langsam. Dieser Schluss ist aber zum mindesten ungenügend!).

8. Die Präparate des Bi (Bi subnitricum, Bi-Carbonat, Bi-Acetat) üben, in den Magen eingeführt, keine angebbare physiologische Wirkung aus.

9. Im Contact mit den Säuren des Verdauungsrohres giebt das Bi subnitricum einen Theil seiner Säure ab.

10. Die durch die Präparate hervorgerufene Entzündung ist graduell abhängig von der Menge der freigewordenen Salpetersäure und erklärt dieser Process die heilende Wirkung dieses Mittels.

11. Die Wirksamkeit dieses Präparates bei Neurosen des Magens kann der Anwesenheit des Arsens zugeschrieben werden, weshalb man in solchen Fällen lieber Fowler'sche Sol. geben sollte, da die Menge des Arsens in den Bi-Präparaten sehr variabel (und deshalb zur Dosirung nicht verwertbar) ist.

11. **Dubinsky, Th.** Die Wismutdiphtheritis der Mundhöhle. Dissert. Petersburg 1869.

Ich glaube auf diese Arbeit schon deswegen näher eingehen zu müssen, weil dieselbe in der deutschen Litteratur nur durch ein höchst mangelhaftes Referat (von Rudnew) vertreten ist (Jahresb. Virchow und Hirsch 1869, I. Bd., pag. 335). D. experimentirte ausschliesslich an Hunden.

Als Präparat benutzte er citronensaures Bi-Ammonium, welches subcutan beigebracht wurde. Ueber die Löslichkeit des Präp. vgl. Cap. III meiner Arbeit. Bei der Auswahl seiner Versuchsthiere überzeugte er sich jedesmal von dem gesunden Zustande der Mundschleimhaut (pag 3).

Dubinsky fasst die Resultate seiner Arbeit in folgende Sätze zusammen (pag 39).

1) Das citronensaure Bi-Ammonium erzeugt unter die Haut gespritzt immer eine Diphtheritis der Schleimhaut des vestibulum oris, welche man mit dem Namen „Bi-Diphtheritis“ bezeichnen kann.

2) Die Diphtheritis des Mundes wird aller Wahrscheinlichkeit nach bedingt durch die Anwesenheit des Bi im Epithelgewebe selbst (d. h. im Epithel der Schleimhaut des vestibulum oris).

3) Sowohl der Submaxillaris-, als auch der Parotis-Speichel haben keinen bemerkbaren Einfluss auf das Auftreten und den Gang des diphtheritischen Processes, obwohl allerdings

4) sowohl im Parotis-, als auch im Submaxillaris-Speichel die Anwesenheit von Bi bei subcutaner Injection desselben nachgewiesen werden kann.

5) Dieser letztere Umstand weist auf die Möglichkeit des Ueberganges auch anderer Metalle in den Speichel hin.

6) Die Zähne beschleunigen, indem sie mechanisch auf die mit ihnen in Berührung kommende, von der Bi-Diphtheritis befallene Schleimhaut der Wangen und der Lippe wirken, das Erscheinen des Processes.

ad 1) a. Ueber die Constanz der Mundaffection sagt D. (pag. 3):

Die locale Alteration im Munde wiederholte sich mit einer derartigen Beständigkeit, immer in ein und derselben Form und auf bestimmten Stellen der Mundschleimhaut, dass diese Thatsache als endgültig festgestellt betrachtet werden kann.

ad 1) b. Ueber die Localisationsverhältnisse der „diphtheritischen“ Veränderungen spricht sich D. folgendermassen aus (pag. 4):

Ganz zuerst wird nur die Schleimhaut des vestibulum oris alterirt und zwar bei weitem häufiger und bedeutender an der hinteren Hälfte des vestibulum, d. i. auf der hinteren Oberfläche der Wangen. Die Prädilektionsstelle des Krankheitsprocesses in diesem Gebiete ist die Schleimhaut unmittelbar um die Mündung des Ductus Stenonianus.

In der Folge verbreitet sich dann der geschwürige Process auf die Schleimhaut der Zunge, auf den Zahnfleischrand und zuweilen auf die Schleimhaut des Bodens der Mundhöhle, verbreitete sich aber auch in den stärksten Fällen der Erkrankung niemals weiter über diese Stellen hinaus. Ich habe, so bemerkte D., niemals eine Affection der Schleimhaut des weichen Gaumens, der Nasenhöhle, des Pharynx und des Kehlkopfes beobachtet.

ad 1) c. Den **pathol.-anatom. Befund** bei der „Wismutdiphtheritis“ im Bereich der Mundhöhle schildert D. wie folgt.

I. Verlauf des Processes auf der Schleimhaut der hinteren Hälfte des vestibulum oris.

a) Makroskopischer Befund.

α) Pathologisch-anatomische Veränderungen, die im Verlauf von 24—48 Stunden, von der ersten Injection des Doppelsalzes an gerechnet, auftreten (pag. 5).

Ganz zuerst treten auf den obenerwähnten Stellen der Schleimhaut gelblich-weiße, sehr oberflächliche, durchscheinende, matte Flecke auf, welche bis $\frac{1}{2}$ cm. im Durchmesser haben und viel Aehnlichkeit mit jenen Flecken besitzen, die wir auf den Schleimhäuten durch Anätzung mit einer schwachen Höllensteinlösung erhalten.

Später werden diese Flecke in der Mitte gelb und undurchsichtig, während sie in der Peripherie noch matt und sehr oberflächlich bleiben.

Diese beiden Formen bekam aber D. nur in einigen Fällen zu Gesicht, offenbar weil die Weiterbildung des destruktiven Processes zu rasch vorwärtsschreitet, als dass die Beobachtung die Anfangsstadien bequem ertappen könnte.

Gewöhnlich zeigte ihm die erste Beobachtung schon ein weiteres Folgestadium in Form gelber oder gelbbrauner Flecke, welche undurchsichtig und etwas erhaben über das Niveau der Schleimhaut waren.

Anmerkung. Ausnahmsweise stellte sich das erste Stadium des Processes anders dar und zwar in Form dunkelrother, nicht grosser Flecken, die auf Druck nicht verschwand, nicht über die Oberfläche der Schleimhaut erhaben waren und in der Mitte ein stecknadelkopfgrosses, gelbliches Fleckchen besaßen, das ebenfalls nicht über das Niveau des rothen Fleckes hinausragte (pag. 5).

Derartige Flecke verwandelten sich dann innerhalb 24 Stunden in ihrer ganzen Ausdehnung in gelbliche Flecke

und unterschieden sich dann im weiteren Verlaufe durch garnichts von dem Gange der ersterwähnten Flecke.

Der Versuch solche gelbweissliche Flecke zu entfernen, gelingt nicht ohne die Zerstörung der Integrität der Schleimhaut. Die runden Formen dieser Flecke sind die häufigeren. Ihre Menge ist verschieden; bald zeigt sich im Anfange nur ein Fleck, bald manifestirt sich der Process schon am ersten Tage durch das Erscheinen vieler Flecke (10–16) (pag. 5–6).

β) Nach weiteren 24 Stunden werden diese weissgelblichen durchsichtigen Flecke gelb, undurchsichtig, durchdringen die Dicke der darunterliegenden Schleimhaut und erheben sich etwas über das Niveau derselben. Kurz gesagt, diese Flecke sind makroskopisch vollständig ähnlich den diphtheritischen Plaques (pag. 6).

Zugleich mit dieser Farbenänderung vergrössern sie sich schleunig, beinahe ums Doppelte. Zuweilen aber erscheinen in ihrer Umgebung neue Flecke von ganz demselben Charakter und Aussehen, welche sich ihrerseits schnell vergrössern, mit ersteren confluiren und so zu einer stürmischen Zerstörung sehr ausgedehnter Schleimhautpartien führen.

γ) Nach Verlauf von noch weiteren 24 Stunden zerfallen die gelblichen Flecke gewöhnlich, indem sie oberflächliche, zuweilen blutende Geschwüre hinterlassen, welche mit Eiter und gelbgrauen Fetzen der nekrotischen Schleimhaut bedeckt sind. Schon in den ersten 24 Stunden ihres Bestehens pflegen diese Geschwüre weit grösser zu werden, als die Flecke, aus denen sie hervorgingen (pag. 7).

δ) In den folgenden Tagen erscheinen in der Umgebung dieser Geschwüre zuweilen neue Flecke. Die Geschwüre wachsen noch mehr, fangen an zu bluten, werden mehr unrein und vergrössern sich endlich bis zu dem Grade, dass beinahe die ganze hintere Oberfläche der Wangen ein einziges grosses, gangränöses Geschwür vorstellt, welches

mit Eiter, Blut und Fetzen der nekrotischen Schleimhaut bedeckt ist, in mitten deren zuweilen die ihrer Decke beraubten, unterliegenden Gewebspartien in Gestalt rother Inselchen durchblicken.

Eine solche geschwürige Veränderung präsentirt sich an einzelnen Stellen mehr oberflächlich, an anderen aber mehr in die Tiefe greifend. Zuweilen reichen tiefere Abtheilungen dieser Geschwüre trichterförmig bis $\frac{1}{2}$ cm. in die Dicke der Wange hinab und bieten eine durchgehends gangränöse Oberfläche dar. Die Geschwürsränder sind ebenfalls ausgebogen, ungleich, bald im Niveau der Schleimhaut befindlich, bald bis zu $\frac{1}{2}$ cm. vertieft (pag. 7).

β) **Mikroskopischer Befund** (pag. 6). Die mikroskopische Untersuchung der Flecke bestätigt vollkommen den makroskopischen Befund, den D. mit diphtheritischen Plaques vergleicht. Wir haben, sagt D., hier das vollständige Bild eines diphtheritischen Processes, wenn wir Diphtheritis in dem Sinne nehmen, wie von Rindfleisch angenommen wird. [cf. Rindfleisch, Lehrbuch der patholog. Histologie, Russische Uebersetzung 1868, Band II. Seite 522].

α) Untersuchung der matten, noch durchscheinenden Flecke. Auf den Schnitten derselben erscheinen die Epithelzellen der oberen Schichten geschwellt, bald stark gekörnelt mit vollständigem Kernschwund, bald weniger gekörnt, mit kaum bemerkbarem Kern.

Diese Körnelung verschwindet nicht auf Zusatz von Essigsäure. Auf einigen Querschnitten erblickte D. an der Stelle eines matten Fleckes einen kraterförmigen Gewebsverlust der epithelialen Schicht, welcher durch einen Ausfall der oberen Epithelzellen zu Stande gekommen war.

Von den Epithelzellen, welche den Boden dieser Vertiefung bildeten, lagen einzelne noch ziemlich regelmässig neben einander, während andere halb frei lagen und ohne Ordnung vertheilt waren. Auch hier zeigten sie sich körnig und gequollen; in einigen Zellen konnte man, wenn auch nicht deutlich, einen Kern unterscheiden, in anderen war

ausser der Körnelung nichts [weiter sichtbar. Die tiefer liegenden Schichten des Epithels waren gleichwie die Mucosa vollständig normal (p. 6).

Dunkelrothe Flecke zu untersuchen gelang D. zu seinem Leidwesen nicht (p. 5).

β) Untersuchung der gelben Flecke.

Auf den Schnitten derselben bemerkte D. in der ganzen Ausdehnung der Epithelschicht eine körnige formlose Masse, in welcher, nach Behandlung mit Essigsäure zuweilen sehr undeutlich conturirte, geformte, in ihrer Anordnung an Epithelien erinnernde Elemente wahrgenommen wurden. Die Mucosa erscheint mit kleinzelligen Elementen infiltrirt, die bald einzeln, bald in Form von Gruppen angeordnet sind, inmitten welcher zuweilen aber nur mit Mühe Fasern von Bindegewebe unterschieden werden können.

In der Submucosa aber sind diese Elemente zerstreut gelegen. Die Muskelschicht ist nicht verändert. Bei der Untersuchung des Epithels der gelben Flecke zeigt das Mikroskop bald in unbedeutender Menge gequollene Epithelzellen mit Kernschwund und sehr scharfer Körnelung, welche nicht bei Behandlung mit Essigsäure verschwindet, bald gekörnelte Epithelzellen mit Fetttröpfchen, bald Körnerhäufchen, die an die Form von Zellen erinnern, bald endlich eine formlose, körnige Detritusmasse (pag. 7).

γ) Im Stadium des Zerfalls der Flecke erschliesst das Mikroskop weiter nichts als einen Untergang des Gewebes (p. 7).

II. Verlauf des Processes auf der vorderen Hälfte der Schleimhaut des vestibulum oris (p. 8).

Hier verhält sich der Process etwas anders. Es vergrössern sich hier die aufgetretenen Flecke weit langsamer, als im ersteren Falle, sie zeigen sich fast niemals erhaben; ihre Oberfläche ist im Gegentheil immer niedriger als das Niveau der Schleimhaut, welche diese Flecke in Form eines rothen Ringes umgiebt.

Wenn der Process nicht gleichzeitig in beiden Hälften des vestibulum oris anfängt, sondern zuerst etwa nur im Bezirk der Mündung des Ductus Stenonianus, so treten gewöhnlich zusammen mit dem Zerfall der Flecke in der hinteren Hälfte des vestibulum — graugelbliche Flecke in der vorderen auf.

Wenn aber solche Flecke gleich anfangs oder gleichzeitig auch auf der Schleimhaut der vorderen Hälfte des vestibulum oris erscheinen, so werden mit dem Eintritt des Zerfalls der Flecke in der hinteren Hälfte, die Flecke der vorderen Hälfte etwas grösser, vertiefen sich und bekommen ein schmutziggraues Aussehen. Danach fangen diese Flecke ihrerseits an zu zerfallen und wandeln sich in graugelbe oder schmutziggraue, unbedeutend vertiefte Geschwüre um, welche die ganze Zeit mit den Fetzen des zerfallenen Schorfes bedeckt bleiben. Diese Geschwüre bluten niemals und vergrössern sich sehr langsam im Umkreise. [Es scheint also, als ob die Alteration der anterioren Hälfte des vestibulum oris sowohl zeitlich, als auch ihrer Intensität nach, hinter der Alteration der posterioren Hälfte zurückbleibt.]

III. Affektion des Zahnfleisches (pag. 8).

Gewöhnlich gleichzeitig mit dem Erscheinen der Flecke auf der Schleimhaut des vestibulum oris tritt eine Röthung und Schwellung des Zahnfleisches auf. In einem Falle wurde Röthung und Schwellung des Zahnfleisches vor dem Erscheinen der Flecke beobachtet, bei 4 Hunden aber wurden diese Erscheinungen erst nach dem Auftreten der Flecke bemerkt. Mit dem Auftreten der Geschwüre schwillt das Zahnfleisch noch mehr an, die Ränder desselben, — erst von Seiten des vestibulum oris, aber darauf auch von Seiten der Mundhöhle —, fangen an zu bluten, sich geschwürig zu verändern und mit einer schmutziggrauen Schicht zu bedecken. Zuweilen aber schwillt das Zahnfleisch stark an, wird rothviolett, darauf nekrotisch, so dass die Alveolarfortsätze beider Kiefer blossgelegt werden.

IV. Affection der Zunge (pag. 9).

Nach Verschwärung der Schleimhaut der Wange und des Zahnfleischrandes erscheinen auf den Zungenrändern graugelbe oder schmutziggraue Flecke, zuerst in Gestalt schmaler Streifen, welche sich darauf ziemlich rasch über die ganze Länge der Zungenränder und die untere Fläche der Zunge verbreiten und zuweilen auch auf die den Mundboden auskleidende Schleimhaut übergreifen.

Diese Flecke auf den Rändern der Zunge zerfallen, indem sie sehr oberflächliche und unreine Wunden hinterlassen.

Die Zunge schwillt an, wird dicker und breiter, hat schliesslich keinen Platz mehr in der Mundhöhle; ihre Ränder reichen dann bis zu $\frac{1}{2}$ cm. in das vestibulum oris hinüber und werden zerbissen. Der Zungenrücken (und die Oberfläche der Zähne) bedeckt sich mit einer schmutzigen Masse.

V. Abweichungen vom gewöhnlichen Verlaufe (pag. 9).

1) Der Process kann unter Umständen sehr verlangsamt oder sehr beschleunigt erscheinen, so dass die einzelnen Stadien bald rascher, bald langsamer auf einander folgen.

2) Die gewöhnliche Reihenfolge des Ergriffenwerdens der einzelnen Partien der Mundhöhle erscheint in manchen Fällen geändert.

ad 1. d) Wichtige Begleiterscheinungen des geschwürigen Processes.

α) Gleichzeitig mit dem Zerfall der Flecke tritt eine vermehrte Speichelsekretion und ein unangenehmer Geruch aus dem Munde auf. Der Speichel, mit Eiter und Blut gemischt, erfüllt erst reichlich die Mundhöhle ohne auszufliessen; darauf tritt Speichelfluss ein. Derselbe ist anfänglich sehr gering und äussert sich nur in einem beständigen Feuchtsein der Unterlippe, endlich aber tropft der Speichel in einem fort in Gestalt einer blutwasserähnlichen

Flüssigkeit aus dem Maule. Der unangenehme Geruch fängt an faulig zu werden und wird endlich bis zu dem Grade stinkend, dass er schon in der Entfernung wahrnehmbar ist (pag. 8—9).

β) Mit dem Auftreten von Geschwüren auf der hinteren Oberfläche der Wangen beginnt bei den Thieren, welche bis dahin dem äusseren Anscheine nach gesund erschienen, sich rasch eine Magerkeit und allgemeine Schwäche zu entwickeln. Sie liegen schliesslich still und nehmen keine Nahrung mehr zu sich. Die Sensibilität der Haut und der Schleimhäute erscheint bis zu einem bedeutenden Grade abgestumpft. In diesem Zustande stirbt das Thier (pag. 9).

Ad 2. Den Beweis für diesen Punkt liefert D. durch folgende schöne Untersuchung (pag. 33).

Nachdem dem Thiere eine gewisse Menge des Wismutpräparats einverleibt und die beschriebene Erscheinung der „diphtheritischen“ Placques und Geschwüre auf der Schleimhaut des vestibulum oris aufgetreten war, wurde es durch den Bernard'schen Stich getödtet, und der abgetrennte Kopf sorgfältig mit kaltem Wasser abgewaschen. Darauf wurden beide Carotiden mit einer 2%-igen Kochsalzlösung bis zur vollständigen Farblosigkeit der ausfliessenden Flüssigkeit durchspült. Die Mundhöhle wurde zu wiederholten Malen, bis sie ganz rein war, mit kaltem Wasser abgewaschen. Darauf wurde die Schleimhaut des vestibulum oris und die Mundhöhle mit kochendem Wasser abgebrüht und das Epithel vorsichtig in Gestalt durchsichtiger Plättchen abgeschabt. Darauf Zerstörung der organischen Substanz durch Glühen im Porcellantiegel, Aufnehmen des mineralischen Rückstandes in reiner Salpetersäure, Filtriren und Verdünnen mit aqua destillata. Die Flüssigkeit gab beim Durchleiten von H_2S gewöhnlich sofort einen deutlich dunklen Schein und nach 24 Stunden einen dunkelgrauen bis schwarzen Niederschlag, der noch weiter geprüft wurde. D. erwähnt dazu noch ausdrücklich, dass er, um sicher zu gehen,

sich von der Abwesenheit des Blutes in dem zur Prüfung gesammelten Epithel mittelst des Spectroskops völlige Gewissheit verschafft und

sich mit Hülfe des Mikroskops auch davon überzeugt habe, dass er in der That nur das Epithel der Schleimhaut beim Sammeln losgelöst.

Ad 3. Wird von D. bewiesen durch Unterbindung der Ausführungsgänge der Speicheldrüsen (pag. 26).

Präcise Angaben über die Wirksamkeit seines Präparates hat D. leider nicht gegeben. Ich habe aus den angeführten Injectionsmengen (pag. 3) und Thiergewichten herausgerechnet, dass ungefähr 0,016 gramm Doppelsalz pro Kilogramm Thier, auf 2 aufeinanderfolgende Tage vertheilt, die gewöhnliche Dosis war, nach welcher die Mundaffection auftrat.

Es gab indessen auch Ausnahmefälle, wo bedeutend weniger resp. mehr nöthig war.

12. **Stefanowitsch, P.**, Ueber die Wirkung des Wismuts auf den thierischen Organismus. Beitrag zur Pharmacologie und Toxicologie der Wismutsalze. Diss. Petersburg, 1869.

Das Referat (von Rudnew) in Jahresb. von Virchow u. Hirsch 1869 I, pag. 335 ist sehr mangelhaft, so dass ich mich schon aus diesem Grunde veranlasst fühle auf die Arbeit näher einzugehen.

St. studirte die patholog.-anatom. Veränderungen der Bi-Intoxication an acuten und chronischen, sowohl per os als subcutan hergestellten, Vergiftungen von Hunden und Kaninchen.

Als pharmakologisches Agens benutzte er citronensaur. Bi und citronensaur. Bi-Ammonium, beide Präparate sich selbst darstellend. Vgl. Cap. V. meiner Arbeit. Sein Doppelsalz war in Wasser unlöslich! In Zuckerwasser aber, zumal beim Erwärmen, löste es sich leicht (pag. 7).

Mit der Lösung seines Doppelsalzes machte St. folgende Vorversuche (pag. 7):

- 1) Er fügte dieselbe sowohl zu einer wässerigen Eiweisslösung, als auch zu Blutserum; es entstand nicht einmal eine Trübung.
- 2) Er untersuchte das Verhalten des Doppelsalzes zu künstlichem Magensaft, bereitet nach Kühne's Lehrbuch der physiologischen Chemie. Im Ueberschuss des Magensaftes wird das Salz zersetzt, dabei fällt citronensaures Bi. Es kann also bei der Darreichung per os nur dann zu einer Resorption des Salzes kommen, wenn

dasselbe in so reichlicher Menge eingeführt wird, dass die vorhandene Magensäure nicht hinreicht, um alles zu zersetzen.

Zur subcut Injection benutzte St. die Lösungen seiner Salze in zucker- oder ammoniakhaltigem Wasser (pag. 7 und 8).

Leider giebt St. nicht jedesmal genügend deutlich an, welches Salz er benutzte.

Die Lösungen besaßen neutrale oder saure Reaction (pag. 7).

Zur Vergiftung per os benutzte St.: 1) ebenfalls solche ammoniakalische oder Zuckerwasser-Lösungen, 2) Bi citric in salzsäurehaltigem Wasser gelöst (mit oder ohne Glycerinzusatz), 3) Bi citric in Pulverform.

Durch die subcut. Injection wurden energische Vergiftungen erzielt.

Was die Darreichung per os betrifft, so war die Vergiftung durch Bi citric in Pulverform fast gleich Null (vgl. pag. 43, Nr. 3).

Durch die besagten Lösungen dagegen konnten energische Vergiftungen erzielt werden, — allerdings nur bei grösseren Gaben; durch kleinere Dosen trat selbst bei wochenlangem Darreichung keine anormale Erscheinung auf (pag. 38).

St. verwerthete seine Versuche:

- 1) zum Studium der krankhaften Erscheinungen am lebenden Thier,
- 2) zum Studium des patholog.-anatom. Befundes,
- 3) zum chem. Nachweis des Wismuts im Organismus,
- 4) zur Beurtheilung der Giftigkeit und Wirkungsweise seines Doppelsalzes (Resumé).

ad 1) Die Schilderung des Krankheitsbildes gehört nicht hierher. Nur eines besonders interessanten Symptomes will ich Erwähnung thun, des Speichelflusses (bei der chron. subcut. und innerl. Vergiftung).

Die Reaction des Speichels der mit Bi vergifteten Thiere ist nach St. meist alkalisch, manchmal aber auch sauer (am Morgen, bei Anwesenheit von Geschwüren im Munde). Durch Eisenchlorid + Salzsäure erfolgte keine Rothfärbung; also Abwesenheit von Rhodankalium. Der Speichel hatte ferner die Fähigkeit verloren Stärke in Zucker umzuwandeln (pag. 47—48).

ad 2) Patholog.-anatom. Befund.

(Die Nummern beziehen sich auf die einzelnen Versuche).

I. Patholog.-anatom. Veränderungen in der Mundhöhle (pag. 47).

1) Bei der acuten Vergiftung (Tod innerhalb 24 Stunden, nach der ersten Einverleibung des Giftes) beschreibt St. keinerlei Affectionen der Mundhöhle.

2) Chronische Vergiftung.

A) Durch subcutane Injection Entwicklung eines geschwürigen Processes im Munde.

a) Affection der Wangenschleimhaut.

Ganz zuerst erscheinen Blutunterlaufungen oder blasse Papeln auf der Schleimhaut.

Die Schleimhaut am Orte der Unterlaufung zerfällt, die Papeln brieren auf und so entsteht ein unbedeutendes oberflächliches Geschwür.

Innerhalb einiger Tage nimmt dasselbe ein unreines Aussehen an, breitet sich im Umfange und in die Tiefe aus.

Auf dem Grunde des Geschwürs sieht man Fetzen und Brücken des zerstörten Gewebes, die Ränder sind uneben.

Die Zerstörung auf der Wangenschleimhaut reicht zuweilen bis zum Gewebe der Haut.

Die benachbarten Geschwüre fliessen schliesslich zusammen und bilden dann sehr beträchtliche Zerstörungen mit gangränöser Abscheidung, von schmutzig graubraunem, zuweilen schwärzlichem Anflug. Es giebt aber auch Fälle, wo es nicht zu so ausgedehnten Zerstörungen kommt.

β) Auf dem Zahnfleisch entstehen ganz analoge Veränderungen. Das Zahnfleisch blutete sehr selten.

γ) In heftigeren Fällen wurden auch die Ränder der Zunge, sowohl die vorderen, als auch die seitlichen, von geschwürigen Veränderungen ergriffen.

Dabei schwoll die Zunge zuweilen an, wurde intensiv blau und ragte über das Gehege der Zähne hinaus, bedeckt mit Speichel, der mit blutiger, stinkender Absonderung der Geschwüre gemischt war. In zwei Fällen wurde der über die Zahnreihe hinaus ragende Theil der Zunge nekrotisch.

Alle diese Geschwüre besitzen zuletzt einen vollständig gangränösen Charakter, nach Aussehen, Absonderung und Destructivität des Processes.

Zu der Localisation der Geschwüre bemerkt St., dass sie sich immer nur im Vorhof der Mundhöhle befinden. Er hat kein einziges Mal Geschwüre beobachtet, die weiter (nach hinten) gelegen waren, als die Spalte, welche von den hinteren Backenzähnen mit den Zweigen des Unterkiefers gebildet wird.

Am allerhäufigsten fand er die Geschwüre im hinteren Winkel des Vorhofes der Mundhöhle, auf der inneren Ober-

fläche der Wangen, auf dem Zahnfleisch, — nicht nur neben der Krone eines Zahnes, sondern auch an Theilen, welche der Lage des Zahnhalses entsprechen, wobei noch dazu derjenige Theil des Zahnfleisches, welcher die Krone umgab, unversehrt war.

Mikroskop. Befunde werden nicht erwähnt.

In welchem Grade der Uebergang des Metalles aus dem Blut in das Epithel der Mundschleimhaut an dem Zustandekommen des Speichelflusses beteiligt ist (nach der Analogie mit dem Quecksilber, und ob ein solcher Uebergang vorhanden war, darüber kann St. nichts sagen, da es ihm nicht gelang Bi im Speichel zu entdecken (pag. 49-50).

B. Durch Vergiftung per os.

Bei den Vergiftungen, welche durch Einführung des Bi per os erzielt wurden, erwähnt St. nichts von geschwürigen Processen im Munde, sondern nur das Auftreten eines Speichelflusses (Nr. 1, chron. Verg.).

Anmk. Schlund. Bei der acuten Vergiftung nichts erwähnt. Bei der chronischen Vergiftung (subcutan) keine Veränderungen zu sehen (Nr. 2, 3).

II. Magen.

1) Acute Vergiftung.

A. Durch subcutane Injection. Nichts besonderes.

Anmerk. Im Magen eines Kaninchens (Versuch Nr. 7) fand St. eine bedeutende Injection. misst derselben aber für die Bi-Vergiftung keine Bedeutung bei, weil dem Versuchsthier 3 Wochen vorher Ammoniak unter die Haut gespritzt worden und dasselbe möglicherweise davon erkrankt sein konnte. Bei Anstellung des Versuches befand sich das Thier allem Anschein nach wohl.

B. Durch Einführung des Giftes in den Magen.

a) Makroskopisch. Magenschleimhaut dick, von einer dünnen weissen Schicht einer Substanz bedeckt, welche sich mit Wasser nicht abwaschen lässt. Bei der Behandlung eines Magenstückes mit H_2S färbt sich die ganze Dicke der Schleimhaut schwarz; es hatte sich also hier Bi abgesetzt. Ausserdem war die Magenschleimhaut stark injicirt; es wurden frische Unterlaufungen und Epithelablösungen bemerkt.

b) Das Mikroskop zeigt, dass der Niederschlag nur die Oberfläche des Epithels bedeckt, nämlich die Falten der Schleimhaut, welche sich zwischen den Trichtern der Drüsen befinden, während er nicht in die Mündungen hinabreicht.

Sehr selten traf man auf Zellen, welche völlig bedeckt von dem Anfluge waren oder das Metall in sich einge-

geschlossen enthielten; in den Därmen wurden diese Erscheinungen nicht bemerkt. Schwellung und Trübung der Schleimhaut des Magen-Darmkanals.

2) Chronische Vergiftung.

A. Durch subcutane Injection.

(Zusammenfassung der Beschreibung).

Schleimhaut im Zustande des Katarrhes (Nr. 5), bedeckt von einer dicken Schleimschicht (Nr. 3), mehr weniger injicirt und geschwellt (Nr. 1, 2, 8, 9, 10), Unterlaufungen und Abstossung des Epithels (Nr. 1, 4, 6, 7, 10). (Im Fundus- und auch im Pylorustheil). Inhalt: Galle und etwas Blut (Nr. 6).

B. Durch Vergiftung per os.

a) Makroskopisch. Unbedeutende Injection der Schleimhaut im Fundus (Nr. 1, 2), auch Blutunterlaufungen (Nr. 3). Schleimhaut des stark contrahirten Magens sehr verdickt, mit einer dicken Schleimschicht bedeckt (Nr. 2). Nach Entfernung des Schleimes kann man sehen, dass die Schleimhaut gesprenkelt, imprägnirt, aber stellenweise nur bedeckt ist von einem weissen Pulver. Genauer werden die Verhältnisse bei Nr. 1 geschildert:

Besonders der Fundustheil und die hintere Wand zeigt sich bedeckt mit einem feinen, weissen Anflug, welcher sich durch Wasser nicht abwaschen lässt und nur zusammen mit dem Epithel losgelöst werden kann, so dass also dieser Anflug die Schleimhaut selbst durchdringt. Bei der Behandlung der Schleimhaut mit H_2S schwärzt sich nicht bloss der Anflug, sondern die ganze Schleimhaut wird durchgehend schwarz.

b) Mikroskopisch. Die Färbung nimmt nur die Oberfläche des Epithels ein (Nr. 1 und 2); nur einzelne Zellen (учейки) desselben waren vollständig gefärbt; gefärbt sind auch die Falten zwischen den Trichtern der Drüsen, die Drüsen selbst aber sind frei von Färbung (Nr. 1).

III. Darmkanal (Bauchhöhle, Pancreas).

1) Acute Vergiftung.

A. Durch subcutane Injection.

Keine besonderen Erscheinungen. (Nur bei Nr. 7 bedeutende Injection).

B. Vergiftung per os.

a) Makroskopisch. Schleimhaut der Därme verdickt und geröthet, Unterlaufungen in der ganzen Ausdehnung des Darmes. Darminhalt gallig und blutig gefärbt. Weisslicher Niederschlag auf der Schleimhaut nicht vorhanden (Nr. 10).

b) Mikroskopisch. Schwellung und Trübung des Epithels.

2) Chronische Vergiftung.

A. Subcutan.

Bloss katarrhalische Erscheinungen, Injection und Schwellung, sind erwähnt bei Nr. 2, 5 und 7.

Stärkere Alterationen, wie Auflockerung der Schleimhaut, Blutunterlaufungen, Abstossung des Epithels (Nr. 1, 3, 4, 5, 8, 9, 10).

Localisation der Veränderungen.

Die starke Injection beginnt manchmal von der Einmündung des Gallenganges (Nr. 6 und 10).

Der obere Theil des Dünndarms erscheint bisweilen bevorzugt (Nr. 3, 8, 10). Starke Injection vom Magen bis zum Anus (Nr. 1).

Das Rectum wird ebenfalls bisweilen als besonders alterirt beschrieben (starke Injection und Geschwüre Nr. 1 und 2). Nr. 1, Rectum vollständig schwarz, seine Schleimhaut beinahe durchgehends besät mit Unterlaufungen; stellenweise Abstossung des Epithels und Geschwüre.

Dieses ist der einzige Fall, wo St. von einer schwarzen Färbung spricht.

Affection der lymphatischen Apparate des Darmes.

Die solitären Follikel ragen über das Niveau der Schleimhaut hervor (Nr. 2). Schwellung der Solitärfollikel und Peyerschen Plaeques (Nr. 3).

Oberflächliche Geschwüre auf der Stelle der solitären Drüsen (Nr. 1, 6, 8).

Inhalt des Darmkanals.

Schleim, Eiter, Blut, Galle, flüssige Fäces (Nr. 1, 6 etc.).

Besondere Befunde.

Einige Invaginationen von beträchtlicher Ausdehnung. (Nr. 4.)

B. Per os.

a) Makroskopisch.

Nr. 1. Unbedeutende Injection der Darmschleimhaut.

Nr. 3. Unterlaufungen im Zwölffingerdarm, besonders neben dem diverticulum Vateri, sowie weiter abwärts und um die Bauhinsche Klappe herum.

Nr. 2. Wird genauer beschrieben.

Hinter dem Pförtner fand sich Salzlösung und konnte man dieselbe weit in die leeren Dünndärme vertheilt antreffen. Schleimhaut der Dünndärme geschwellt, mit Schleim bedeckt, stellenweise von rosenrother Farbe, mit Ablösung des Epithels. Auch hier wird eine Imprägnirung der Schleimhaut mit dem Salz bis in die allerunterste Abtheilung der Dünndärme bemerkt. Die Peyer'schen Plaeques ragen über das Niveau der Schleimhaut hinaus, einige von ihnen liegen auf rosenrothem Grunde.

Inhalt der Dünndärme besteht aus Schleim mit sehr geringer Beimischung von Galle und aus der Lösung des Salzes.

Der untere Theil der Dickdärme und besonders das Rectum ist beinahe dreimal so dick als das übrige Stück; diese Ausdehnung ist bedingt durch Anhäufung dicker,

harter, schwarzer Fäcalmassen. Dass dieselben Bi enthalten, wird bei Nr. 1 erwähnt.

b) Mikroskopisch.

Das Bi bekleidet nur die Oberfläche der Schleimhaut (Präparat mit H₂S behandelt, Nr. 2).

Anmerk. 1. In der Bauchhöhle fand sich bei einem Kaninchen (acute subcutane Vergiftung Nr. 7) eine reichliche Ansammlung von Flüssigkeit und Fibringerinnsel. St. misst aber den Befunden bei diesem Thier keine besondere Bedeutung bei, weil dasselbe 3 Wochen vor Anstellung der Bi-Vergiftung Ammoniak subcutan bekommen hatte. Zu Anfang des Bi-Versuches erschien das Thier aber ganz wohl.

Anmerk. 2. Das Pancreas zeigt bei der chron. subcutan. Vergiftung nichts besonderes (Nr. 1). Weiter wird nichts davon erwähnt.

IV. Leber.

1) Acute Vergiftung.

A. Subcutan.

Hyperämie des Organs. Beim Durchschneiden tritt reichlich Blut aus.

B. Per os.

a) Makroskopisch. Leber gross, schwer, von weicher Consistenz; aus der Schnittfläche tritt viel Blut aus; sie ist bedeckt mit kleinen, bald gelben, bald aschfarbenen Flecken, diese Färbung reicht aber nicht in die Tiefe.

b) Mikroskopisch. Abrundung der Zellen, Trübung und Körnelung des Protoplasmas, Kerne nicht sichtbar.

2) Chronische Vergiftung.

A. Subcutan.

a) Makroskopisch.

Grösse, Form, Consistenz.

Das Organ ist gross (Nr. 6, 9) und dick (Nr. 1, 3, 6, 9, 10).

Consistenz vermindert, weich (Nr. 7, 10). Ränder abgestumpft (Nr. 7).

Kapsel gespannt und glänzend (Nr. 7), auf der glänzenden Kapsel varicös verbreiterte Gefässe (Nr. 9).

Blutgehalt. Das Organ ist hyperämisch (Nr. 1, 3, 5, 8, 10) oder blutarm (Nr. 2, auf dem Durchschnitt tritt wenig Blut aus).

Farbe der Oberfläche, Zeichnung. Obwohl das Organ im allgemeinen blutreich ist, so finden sich auf der Oberfläche oft mehr weniger ausgebreitete Stellen von blasser Farbe.

Die Oberfläche ist besät mit zahlreichen blassen Punkten, welche nur stellenweise zu Flecken und Streifen confluieren (Nr. 6). Blasser Punkte und Bänder oder blasser Flecke oder Streifen finden sich bei Nr. 1, 4, 5, 7, 9, 10. Blasser Punkte und gelber Flecke (Nr. 3). Wenn das Organ blutarm ist, so bedecken die blassen Flecke stellenweise ganze Lobuli.

Ansicht auf dem Durchschnitt.

Die Zeichnung der Schnittfläche bietet entweder nichts abnormes (Nr. 10), oder die Farbe ist eine durchgehends (gleichmässig) rothe (Nr. 9), oder es fällt auf, dass die Centra der Acini im Vergleich zu der Peripherie stärker roth gefärbt erscheinen (Nr. 1, 6).

Die Menge der Galle wird nur an zwei Stellen erwähnt (Nr. 1, 6). Sie ist in diesen Fällen reichlich.

b) Mikroskopisch lassen sich verschiedene Stadien der Degeneration erkennen: trübe Schwellung, mehr oder weniger starke Körnelung, die allmählich den Kern verdeckt, Undeutlichwerden und schliesslicher Schwund des Kernes, Zerfall der Zelle (Nr. 1—10).

In Bezug auf die Körnelung geben zwei Beschreibungen näheren Aufschluss.

Nr. 2. Abrundung der Zellen, Trübung und starke Körnelung des Protoplasmas, welche den Kern verdeckt. In einigen Zellen werden ausser den feinen Körnchen auch gröbere (6—20) bemerkt, welche stark lichtbrechend sind. Weder Aether noch Essigsäure verändert das Bild.

Nr. 6. Abrundung der Zellen, Trübung und Körnelung des Protoplasmas.

Die Kerne werden auch bei Behandlung des Präparates mit Essigsäure nicht sichtbar. Die Körner sind zuweilen ziemlich grob und besitzen starkes Lichtbrechungsvermögen (in einigen Zellen mehr als 20 vorhanden).

B. Per os.

a) Makroskopisch. Leber verhältnissmässig klein (Nr. 3) aber dick (Nr. 2, 3), blutreich (Nr. 1 und 2).

Kapsel gespannt, glänzend (Nr. 2, 3), zeigt varicöse Erweiterung der Gefässe (Nr. 3).

Die Oberfläche der Leber ist bedeckt mit blassen Punkten und Flecken (Nr. 1), oder mit gelben Flecken in beträchtlicher Ausdehnung, wobei grosse Theile der Leber blass sind, sodass die normale Farbe nur neben ihren Rändern auf einzelnen Inseln erhalten ist (Nr. 3).

Auf dem Durchschnitt tritt eine sehr beträchtliche Menge Blut aus, dabei hat die Schnittfläche eine blässliche Farbe (Nr. 3).

Acini manchmal undeutlich, stellenweise durch stärker rothes Centrum und blasser Peripherie auffallend (Nr. 2, 3). Galle nur in geringer Menge vorhanden (Nr. 3).

b) Mikroskopisch. Schwellung und Körnelung der Zellen (Nr. 1).

Abrundung der Zellen, Trübung und Körnelung des Protoplasmas bis zum Verschwinden des Kernes, welcher sogar nach Behandlung des frischen Präparates mit Essigsäure oder Kalilauge nur schwer zu sehen ist (Nr. 2). Trübe Schwellung mit vielen Fetttropfen in den Zellen (Nr. 3).

V. Nieren.

1) Acute Vergiftung.

A. Subcutan.

In allen Fällen mehr weniger starke Hyperämie.

B. Per os.

Starke Hyperämie; zwischen der Farbe der Rinden- und Markschicht kein Unterschied.

Mikroskopisch: Schwellung, Trübung und Körnelung des Epithels der Harnkanälchen, besonders der gewundenen, und stellenweise Blutaustritte in den Malpighi'schen Knäulchen.

2) Chronische Vergiftung.

A. Subcutan.

a) Makroskopisch. Grösse, Consistenz, Farbe des in toto betrachteten Organs, Blutfüllung.

Die Nieren erscheinen gross (Nr. 1, 2, 4, 6). Von verminderter Consistenz (Nr. 9 und 10), resp. schlaff (Nr. 3), oder saftreich (Nr. 4).

Blass bräunlich (Nr. 2), gelb (Nr. 6), blass (Nr. 7).

Mehr weniger hyperämisch (Nr. 3, 5, 8, 9).

Kapsel.

Feucht (Nr. 1), trübe (Nr. 1, 4, 10), leicht abziehbar (Nr. 1, 4, 6, 10)

Farbe und Zeichnung der Nierenoberfläche nach Entfernung der Kapsel.

Grundfarbe der Oberfläche ist braunroth (Nr. 1), bräunlich (Nr. 4, 7), durchgehends dunkelroth (Nr. 3).

Die Grundfarbe kann ausgestattet sein mit Zeichnungen, die durch die Gefässverzweigung bedingt sind, z. B. dendritischer Zeichnung (Nr. 1), oder sternförmigen Figuren (Nr. 7, 10) (Venenverzweigung), sie kann punktirt erscheinen durch kleine dunkle (Nr. 1, 7), dunkelrothe (Nr. 2, 6) oder blass braune Punkte (Nr. 10).

Sie kann schliesslich ein geflecktes Aussehen haben durch mehr weniger zahlreiche blasse (Nr. 2, 4), blassgelbe (Nr. 7) oder gelbe Flecke (Nr. 6), bietet also unter Umständen ein recht buntes Bild dar.

Beschreibung der Schnittfläche.

Die Rindenschicht ist weich (Nr. 1), geschwellt (Nr. 1,

2, 7), deutlich verdickt, so dass dadurch eine Vergrösserung des Organs bedingt wird (Nr. 10).

Die Farbe der Schnittfläche ist entweder eine durchgehends dunkelrothe (Nr. 3, 9), oder aber es grenzt sich die Rindenschicht durch blasse (Nr. 2, 6, 7, 10) oder gelblich blasse (Nr. 4) Farbe scharf von der mehr weniger intensiv rothen Pyramidenschicht ab (Nr. 2, 4, 6, 7, 10). In der Rindenschicht lassen sich hie und da dunkle Punkte wahrnehmen (Nr. 4, 7), oder blasse Streifen, die sich auch auf die rothen Pyramiden ausdehnen (Nr. 1). Auch die Pyramiden erscheinen manchmal nicht gleichmässig roth, sondern streifig (Nr. 2, 6, 10).

Auf Druck fliessen aus der Schnittfläche und aus den Papillen trübe (Nr. 1, 2, 4, 10), dickliche (Nr. 2 u. 10), leicht gefärbte (Nr. 2) oder blutige (Nr. 1, 4) Tropfen.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt in denselben eine Menge gekörnelten Epithels, in welchem Kerne überhaupt nicht sichtbar sind (Nr. 10). Die Epithelzellen liegen bald einzeln, bald haften sie zusammen, Conglomerate bildend, welche der Form von Kanälchen entsprechen.

Nierenbecken.

Keine Veränderungen, ausser Schwellung der Schleimhaut (Nr. 1) Wände mit Schleim bedeckt (Nr. 1 u. 7).

b) Mikroskopisch.

Malpighi'sche Knäulchen blass, bisweilen sind in ihnen zusammengeschrunpfte Blutkörperchen sichtbar; grösstentheils stellen sie ein Conglomerat von Zellen dar (Nr. 6); hie und da Blutaustritte in den Glomerulis (Nr. 1).

Harnkanälchen verbreitert und geschwellt (Nr. 1, 2, 3, 6), scharf conturirt (Nr. 2, 4, 6), zeigen Ausbuckelungen der Wände (Nr. 1, 2, 4, 6). (Bei Nr. 2 u. 6 sind diese Veränderungen ausdrücklich auf die Kanälchen der Rindenschicht, die gewundenen, bezogen).

Das Epithel der Harnkanälchen ist besonders in den gewundenen afficirt (Nr. 1); es ist trübe, mehr weniger stark gekörnelt und geschwellt. Kerne nicht mehr sichtbar (Nr. 1,

2, 4, 6, 9), Grenzen der Zellen verwischt (Nr. 2, 9); in einigen Epithelzellen sind kleine Fetttröpfchen zu sehen, Anfang der fettigen Degeneration (Nr. 7); zwischen den feineren Körnern der Epithelzellen begegnet man einigen gröberen, welche stark Licht brechen (Nr. 6).

Die Veränderungen betreffen hauptsächlich das Epithel der gewundenen Kanälehen (Nr. 1, 3, 9). Stellenweise ist das ganze Lumen eines Kanälchens (auf dem Querschnitt) erfüllt mit geschwellten und gekörnelten Zellen (Nr. 1), bald auch mit homogener Masse (Nr. 2).

B. Per os.

a) Makroskopisch.

Nieren verhältnissmässig klein und feucht (Nr. 3), gross weich (Nr. 2), stark hyperämisch, saftreich, weich (Nr. 1). Kapsel geht leicht ab (Nr. 2, 3).

Oberfläche von dunkelrother Farbe (Nr. 3), von Zeichnungen der Oberfläche erwähnt St. dunkle Punkte (Nr. 1, 2, 3). Zahlreiche weisse Flecke und Gefässverzweigung (Nr. 2), sternförmig angeordnete Gefässe (Nr. 3).

Betrachtung der Schnittfläche.

Dieselbe ist durchgehends dunkelroth (Nr. 1). Rindensubstanz verdickt, braungelb, mit zahlreichen weissen Streifen, welche sich auch in die Pyramiden erstrecken, welche mehr weniger roth erscheinen (Nr. 2, 3). Beim Druck auf die Papillen fliesst ein weisser, dicklicher (Nr. 2) oder trüber, gefärbter Tropfen aus, in welchem das Mikroskop geschwelltes, trübkörniges Epithel nachweist (Nr. 3).

b) Mikroskopisch.

Verbreiterung der gewundenen Kanälehen (Nr. 2), deren Epithel geschwellt und gekörnelt (Nr. 1), trübe geschwellt (Nr. 3.) oder fettig umgewandelt (Nr. 2) erscheint. In einigen Kanälchen sogar freie Fetttröpfchen (Nr. 2).

VI. Blase und Harn.

1) Acute Vergiftung.

A. Subcutan.

Harnblase enthält wenig Harn, in dem Eiweiss gefunden wurde (Nr. 1).

B. Per os.

In der Harnblase ziemlich viel Harn, welcher Eiweiss und Bi enthält (Nr. 10).

2) Chronische Vergiftung.

A. Subcutan.

Wandung mit Schleim bedeckt (Nr. 7, 10), im Zustande des Katarres (Nr. 1, 9) Harnmenge sehr reichlich (Nr. 2, 3, 6, 9), gering (Nr. 1, 4, 10), gleich Null (Nr. 5) Beschaffenheit des Harnes: dicklich, übelriechend (Nr. 9), dicklich, von starkem Geruch, Bi-haltig (Nr. 10).

B. Per os.

Blase enthält reichlich Harn (Nr. 1—3).

VII. Milz.

1) Acute Vergiftung.

A. Subcutan. Hyperämie (bei Nr. 7, Ammoniakkaninchen, Organ sehr klein).

B. Per os. Nichts erwähnt.

2) Chronische Vergiftung.

A. Subcutan.

Nichts besonderes (Nr. 1), klein (Nr. 2, 3, 6, 7, 9, 10), warzig (Nr. 7), trocken (Nr. 9, 10), von tester Consistenz (Nr. 6), welk (Nr. 2). Auf dem Durchschnitt sind die Malpighi'schen Körperchen deutlich zu sehen (Nr. 4, 7, als weisse Punkte (Nr. 6).

B. Per os.

Milz gross (Nr. 1), klein, zusammengeschrumpft, Malpighi'sche Körperchen undeutlich (Nr. 3).

VIII. Herz.

1) Acute Vergiftung.

A. Subcutan.

Das rechte und linke Herz enthält ungeronnenes Blut (Nr. 1). (Im Herzbeutel Flüssigkeit (Nr. 7), Ammoniakkaninchen).

B. Per os.

Nichts abnormes.

2) Chronische Vergiftung.

A. Subcutan.

a) Makroskopisch

Herz welk (Nr. 1, 2, 3, 6, 7, 9), blass (Nr. 1, 2, 4, 7, 9).

Im rechten Herzen mehr Blut als im linken (Nr. 1).

Aortenklappen besetzt mit weissen Plättchen und Punkten, die sich in Gestalt kleiner Hervorragungen präsentiren. Aortenwand unweit der Klappen ebenfalls besetzt mit Unebenheiten und Erhöhungen (Nr. 6), Alle Klappen zeigen entschieden Verdickungen und Verwachsungen (Nr. 9).

Im Herzbeutel Flüssigkeit (Nr. 7) oder nicht (Nr. 2).

b) Mikroskopisch.

Meistens ausgesprochener Schwund der Querstreifung und Befund von Körnelung der Muskelfasern.

B. Per os.

a) Makroskopisch

Nichts besonderes (Nr. 2). Gewebe des Herzens im allgemeinen blass (Nr. 3).

b) Mikroskopisch.
Schwund der Querstreifung und Körnelung der Fasern
(Nr. 2, 3).

IX. Lungen (Kehlkopf).

1) Acute Vergiftung.

A. Subcutan.

Lungen collabirt, von rosenrother Farbe, crepitiren gut. (Bei dem Kaninchen, welchem vorher Ammoniak injicirt war, fand sich in der Pleurahöhle Flüssigkeit, im unteren Lappen der rechten Lunge rothe Hepatisation).

B. Per os.

Rechte Lunge roth, ziemlich schwer, Consistenz vermindert, wenig crepitirend, beim Druck fließt aus ihr wenig Blut; linke Lunge blass, collabirt.

2) Chronische Vergiftung.

A. Subcutan.

Lungen zeigen keine Veränderungen (Nr. 2, 3), collabirt (Nr. 1, 4, 7, 9), mehr weniger crepitirend (Nr. 1, 5, 7, 9), von rosenrother Farbe, am unteren Rande des unteren rechten Lungenlappens frische Blutunterlaufungen.

Anmerk. Kehlkopf: nichts pathologisches (Nr. 2, 3).

B. Per os.

In den Lungen sowie im Kehlkopf nichts besonderes (Nr. 2).

X. Centralnervensystem und seine Häute.

1) Acute Vergiftung.

A. Subcutan.

Hyperämie des Gehirns und seiner Häute (Nr. 1, 2).

Hyperämie des Rückenmarks (Nr. 1) und seiner Häute (Nr. 2).

Sehr starke Blutansammlung in den Venengeflechten des Wirbelkanals (Nr. 1, 2, 6, 8 u. 9 analog). (Bei Nr. 7, dem Kaninchen, welchem 3 Wochen vorher Ammoniak injicirt worden war: Oedem des Gehirns und seiner Häute, Flüssigkeit in den Hirnventrikeln; nach Abtrennung des Gehirns vom Rückenmark fließt aus dem Wirbelkanal eine bedeutende Menge Flüssigkeit).

B. Per os.

Hyperämie des Gehirns und seiner Häute. Das Rückenmark blass und feucht, in den Subarachnoidalräumen und im Duralsack Flüssigkeit.

2) Chronische Vergiftung.

A. Subcutan.

Die Erscheinungen, welche St. beschreibt, sind im Wesentlichen hyperämische und ödematöse.

a) Hyperämie des Gehirns und seiner Häute.

Graue Substanz des Gehirns beinahe bräunlich, auf dem Durchschnitt treten zahlreiche Blutstropfen aus (Nr. 9). Dura trübe und blutreich.

Auf dem vorderen Theil des verlängerten Marks Verbreiterung der Gefäße sichtbar (Nr. 2).

Hier ist auch zu erwähnen, dass die Sinus der Dura und die Venengeflechte des Wirbelkanals viel dunkles nicht geronnenes Blut enthalten (Nr. 1 etc.).

β) Die ödematösen Veränderungen manifestiren sich: 1) durch reichliche Ansammlung von Flüssigkeit im subduralen, subarachnoidalraum etc. (Nr. 2 etc.)

2) durch Ansammlung von Flüssigkeit in den Hirnventrikeln (Nr. 2 etc.),

3) durch ödematöse Durchtränkung der Häute und der Substanz des Gehirns und Rückenmarks (Nr. 3 etc.).

Pia trübe, geht leicht ab (Nr. 2).

Gehirn feucht und blass (Nr. 2), auf der Schnittfläche treten Tropfen aus (Nr. 3).

Im Rückenmark dieselben Veränderungen (Nr. 2 etc.).

In einem Fall Wände der Hirnventrikel erweicht, während die Substanz der Hemisphären hart ist (Nr. 2).

B. Per os.

Ganz analoge ödematöse Veränderungen.

Anmerkung: Feinere Veränderungen in den Centralorganen werden nicht erwähnt (pag. 60).

XI. Affection der Schleimhäute der Conjunctiva und der Nasenhöhle bei der chron. Verg.

Die Erkrankung der Augen sprach sich aus in Schwellung und Röthung der Conjunctiva, Thränenfluss und folgender eitriger Secretion (p. 60). (Vergl. chron. subcut. Verg. Nr. 2, 4, 5, 6, 9.) In Nr. 5 entwickelte sich ein Cornealgeschwür gegenüber der Pupille, das schliesslich zur Perforation der Hornhaut führte. Auch bei der chron. Verg. per os stellte sich Eiterung der Augen ein (Nr. 3). Wurde die Einführung des Bi ausgesetzt, so hörte die Eiterung der Augen auf; stellte sich aber wieder ein, wenn die Vergiftung fortgesetzt wurde.

Die Erkrankung der Nasenschleimhaut zeigte sich bei den chron. subcut. Verg. in einem schleimigen (Nr. 3) oder eitrigen Ausfluss (Nr. 2). Bei der Section des letzteren Falles war die Nasenhöhle voll von Eiter.

XII. Muskulatur, (Knorpelgewebe).

a) chron. subcut. Verg.

Muskulatur fällt durch Trockenheit auf, bes. am Nacken (Nr. 8).

Im Zwerchfell und anderen Muskeln zeigt die mikroskop. Untersuchung deutlich ausgeprägte Körnelung und Schwund der Querstreifung (Nr. 2 u. 6).

b) Bei der chron. Verg. per os erscheinen die Muskeln im Allgemeinen blass.

Knorpelgewebe.

Chron. Verg. per os. Trübung und Körnelung der Zellen (Nr. 2), trübe Schwellung (Nr. 3).

XIII. Wirkung des Bi- Doppelsalzes an der Injectionsstelle (p. 62).

Es wirkt local wie ein stark ätzendes Mittel. Schwellungen wurden immer bemerkt, zuweilen Unterlaufungen (Nr. 4, 5, 8) und Pustelbildungen (Nr. 4, 8, 10).

Bei der Section der länger dauernden Vergiftungen fand St. oft die Erscheinung, dass der eitrige Inhalt der Pustel sich in eine harte quarkige Masse und in eine vollständig farblose, fadenziehende Flüssigkeit getrennt hatte. Ueber die Ursache der Pustelbildung äussert sich St.: „Die Pustelbildung muss am allerwahrscheinlichsten dem Bi zugeschrieben werden, obschon es uns allerdings auch gelang, bei der Einspritzung von citronensaur. Ammon Bildung von Pusteln auf dem Orte der Injection zu beobachten. Zu Gunsten meiner Ansicht spricht übrigens die Thatsache, dass bei den Injectionen des Doppelsalzes von weinsaur. Zinn und weinsaur. Ammonium, — eines Salzes, dessen Zusammensetzung der des Bi-Doppelsalzes analog ist, welches letztere ja auch eine saure Reaction besitzt, -- solche Pusteln nicht vorzukommen pflegen. Dr. Mogiljanski machte mehr als ein halbes Hundert Injectionen mit dem Zinndoppelsalz und bekam nicht eine einzige Pustel zu sehen.“

XIV. Untersuchung des Blutes (p. 56).

Die Untersuchung des Blutes mit Hilfe des Mikroskops und Spectralapparates ergab keine besonderen Veränderungen.

XV. Gewichtsabnahme bei der Bi-Vergiftung (p. 60).

Hunde verloren täglich im Mittel 65,2—864,7 g. Am Ende des Lebens betrug die allgemeine Abnahme 14,2%—47,9% des ursprünglichen Gewichts.

ad 3) Chemischer Nachweis des Bi. Methode der Gewinnung des Bi aus den Organen (pag. 9). Resultate (pag. 63).

Zur Gewinnung des Wismuts aus den Organen, der Galle und dem Harn der Thiere, denen das Salz gegeben worden, bediente sich Stefanowitsch der gewöhnlichen Methode des Nachweises von Metallen in thierischen Bestandtheilen (Veraschung, Extrahiren mit Salpetersäure etc., Nachweis durch charakteristische Wismutreactionen).

Bi wurde gefunden in der Leber, in den Nieren (in grösster Menge in der Leber, in zweitgrösster in den Nieren), in der Milz, im Herzen, in den Lungen und im Gehirn der chronisch vergifteten Thiere.

In der salpetersauren Lösung des Rückstandes, welcher nach Verbrennung der Parotis und des P an c r e a s erhalten worden war, gab H_2S einen schwarzen Niederschlag, unlöslich in Laugen, Schwefelammon und schwacher Salpetersäure.

Diesen Rückstand aber anderen Reactionen zu unterwerfen, war bei der geringen Menge des Materials nicht möglich.

Ausserdem wurde Bi im Harn und in der Galle nachgewiesen.

Im Speichel konnte St. kein Bi finden (pag. 50).

ad 4) Ueber die Giftigkeit und Wirkungsweise des citronensauren Bi-Ammonium's (pag. 63).

1) Das Bi ist ein Gift. Die tödliche Dosis seines Doppelsalzes beträgt bei subcutaner Injection für Hunde 1 Gran auf 1000 Gramm Körpergewicht.

Eine Menge, welche kleiner als diese Dosis, aber nahe derselben ist, vermag im Organismus Destructionen hervorzurufen, tödtet aber nicht plötzlich. Kleinere Gaben, welche täglich oder einen Tag um den anderen unter die Haut geführt werden, verursachen chronische Vergiftung und Tod.

Welche Menge Salz erforderlich ist zur Vergiftung eines Thieres vom Magen aus, ist schwierig zu bestimmen, weil dieses sowohl von der gerade vorhandenen Menge der Magensäure abhängen wird, als auch davon, ob das Salz überhaupt im Magen bleibt, ob es längere Zeit darin bleibt, oder ob es vielleicht durch Erbrechen unmittelbar nach der Aufnahme wieder herausbefördert wird.

2) Die Wirkung des Bi auf den Organismus erinnert, was die Veränderungen in den Nieren, der Leber und theilweise im Herzen be-

trifft, bis zu einem gewissen Grade an die Wirkung des Phosphors. Der Unterschied beruht darin, dass wir in der Leber und im Herzen beinahe immer trübe, körnige Schwellung, aber nicht fettige Umwandlung antraten.

In Bezug auf die Veränderungen im Munde und die tiefgreifende Alteration der Muskelthätigkeit (tremor) ist die Wirkung des Bi ähnlich der des Quecksilbers.

Charakteristisch für Bi aber sind: die Entzündung der Schleimhäute (mit Ausnahme der Respirationsorgane), der Einfluss auf das Herz (Beschleunigung des Herzschlages mit nachfolgender Verlangsamung), die Veränderungen in den nervösen Centralorganen (Oedem) und Erniedrigung der Temperatur.

3) Es ist einiger Grund zur Annahme vorhanden, dass unter dem Einfluss des Bi das Glycogen aus der Leber verschwindet und die Fähigkeit des Speichels, Stärke in Zucker zu verwandeln, herabgesetzt wird.

4) Local wirkt Bi wie ein stark ätzendes Mittel.

5) Die Erscheinungen, welche Orfila an Thieren und andere Aerzte an Menschen nach Einnehmen von Bi beobachtet haben, können — als vollständig gleich denen, welche uns an Thieren zu beobachten gelang — mit grosser Wahrscheinlichkeit dem Bi zugeschrieben werden.

13. Bergeret et Mayençon. Recherche du Bismuth dans les tissus et dans les humeurs. Journal de l'Anatomie et de la Physiologie. Paris 1873, pag. 243.

Vorstehende Abhandlung ist nur ein Theil einer im erwähnten Journal enthaltenen grösseren Arbeit, welche sich betitelt: „Recherche qualitative des métaux dans les tissus“.

Die gewöhnliche Methode zum Nachweis von Metallen in den Geweben und Flüssigkeiten des Körpers ist bekanntlich langwierig und erfordert eine gewisse Uebung, die dem Mediciner natürlich meist abgeht. Verfasser geben nun ein sehr einfaches Verfahren an, vermittelt dessen auch der in chemischen Arbeiten Unbewanderte leicht Metalle nachweisen kann, selbst in Fällen, wo dieselben nur in äusserst geringer Menge vorhanden sind.

Man behandelt das Untersuchungsobject mit einer Säure, am besten mit Königswasser, filtrirt und taucht ein Element, welches aus einem Platinfaden in Berührung mit Zink besteht, einige Minuten in die Flüssigkeit. Es wird nun das gesuchte Metall, also hier das Bi, auf electrolytischem Wege ausgeschieden und als Ueberzug an das Platin geheftet. Nun verwandelt man das so fixirte Metall durch Einwirkung von Chlor in ein lösliches Chlormetall. Zur weiteren Erkennung dieses Metalles bedienen sich Verf. eines sehr empfindlichen Reagenspapiers. Dasselbe wird hergestellt, indem man weisses Papier in eine wässrige Lösung von Sulfoeyankalium taucht. Das Papier wird getrocknet und kann noch nach Monaten benutzt werden.

Lässt man jetzt über ein derartig vorbereitetes Papier, nachdem es ein wenig angefeuchtet ist, den Platinfaden (mit dem daranhaftenden, näher zu bestimmenden Chlormetall) hinübergleiten, so erhält man sogleich einen farbigen Strich, dessen Farbe zur Erkennung des in Frage

kommenden Metalls dient. Für Bi ist sie schön gelb. Wesentlich für das Zustandekommen der Reaction ist, dass der Platinfaden vor dem Bestreichen des Papiers vollständig vom anhaftenden Chlorgas befreit werden muss, denn durch Anwesenheit von Chlorgas oder durch Säuren färbt sich das Reagenspapier rosenroth (d. h. Fe-haltiges!).

Bei der Analyse des Blutes ist zu merken, dass der farbige Strich eine Doppelfärbung zeigt, wodurch die Reaction manchmal verschleiert wird; meist aber kommt es so, dass die Mitte des Streifens eine rothbraune Farbe (vom Eisen herrührend) und die Seiten die schön gelbe Farbe der Bi-Reaction erkennen lassen.

Noch bei einer Verdünnung von 1:240,000 gelingt die Reaction (noch nicht die Grenze der Empfindlichkeit).

Die Untersuchungen der Verfasser, von denen ich das mir am wichtigsten Erscheinende übersichtlich geordnet anführe, bezwecken die Beantwortung folgender Fragen:

1) in welchen Organen und Körperflüssigkeiten lässt sich nach Darreichung von Wismutpräparaten besagtes Metall nachweisen?
2) wie verhält es sich mit der Ausscheidungsdauer?

a) Versuche an Menschen.

1) Verfasser untersuchten im Laufe zweier Monate täglich den Urin von Kranken, welche Mag. Bi erhielten, und konnten immer Wismut mit grosser Deutlichkeit nachweisen.

2) Auch in der Punktionsflüssigkeit eines an Ovarialkystom leidenden Mädchens, welches ein Paar Tage lang Mag. Bi bekommen hatte, wurde Bi gefunden.

3) Untersuchung des Harns eines Phthisikers, der einer Diarrhoe wegen 50 Centigr. Mag. Bi bekommen hatte. In den ersten Tagen nach der Einnahme waren sehr deutliche Reactionen vorhanden. Erst nach 8 Tagen ergab sich ein vollständig negatives Resultat.

4) Die Cadaver zweier Frauen, von denen die eine 5 Tage vor dem Tode 1,0 Mag. Bi, die andere 12 Tage vor dem Tode 2,0 Mag. Bi bekommen hatte, wurden chemisch untersucht.

In der ersteren Leiche wurden in der Leber und den Nieren deutliche Mengen, im Gehirn, in der Milz und im Peritoneum dagegen kein Bi gefunden.

In der anderen Leiche wurde (in Leber, Milz, Nieren) überhaupt kein Bi gefunden.

b) Versuche an Thieren.

Zwei Kaninchen, von denen jedes ungefähr 1½ Kgr. schwer, erhalten je 60 Centigr. Mag. Bi. Das eine wird am nächsten Tage getödtet, das andere nach 8 Tagen (durch Entbluten).

Bei der Section des ersten Kaninchens fand man im Magen (in der pars cardiaca) eine Menge Kügelchen von Erbsen- bis Nüsschengrösse. Diese Kügelchen waren von einem weisslichen Belag umhüllt, der eine gewisse Resistenz zeigte. Ihr Inhalt war identisch mit dem übrigen Inhalt des Magens.

Resultat der chemischen Untersuchung der Gewebe und Körperflüssigkeiten mittelst der angegebenen Methode (die Intensität der

gelben Farbe des Striches auf dem Reagenspapier sowie die Zeitdauer welche zum Auftreten der Reaction nöthig ist, geben zugleich einen gewissen Maassstab zur quantitativen Schätzung):

Es ergab die verarbeitete Menge:

- | | | | | |
|--|--------------|------|-----------------|-----------|
| 1) des Blutes vom | I. Kaninchen | eine | sehr starke | Reaction, |
| " " " " " " " " | II. " | " | starke | " |
| 2) der Milz " " " " " " | I. " | " | " | " |
| " " " " " " " " | II. " | " | sehr deutliche | " |
| 3) der Leber " " " " " " | I. " | " | starke | " |
| " " " " " " " " | II. " | " | ziemlich starke | " |
| 4) der Nieren und
des Harns | { bei beiden | " | starke | " |
| 5) des Mageninhalts
(der Kügelchen im Magen-
inhalt) vom | I. " | " | sehr starke | " |
| 6) der Muskeln vom | I. " | " | zweifelhafte | " |
| 7) des Kothes " " " " " " | II. " | " | starke | " |

Verfassern fielen bei der Untersuchung des II. Kaninchens zwei merkwürdige Thatsachen auf:

1) Sehr grosse Gerinnbarkeit des Blutes (*une grande plasticité du sang*); unmittelbar nach dem Ausfliessenlassen hatte sich ein so fester Blutkuchen gebildet, dass man die Schale umstürzen konnte, ohne dass ein Tropfen herausfloss. Dies wäre also (nach den Verfassern) ein Gegenstück zu der Meinung von Lussana, welcher in Erfahrung gebracht haben will: *que le sousazotate de bismuth était fluidifiant et pouvait produire le scorbut.*

2) Langer Verbleib des Metalles im Organismus.

Derselbe kann nach B. und M. auf dreierlei Weise erklärt werden:

a) dadurch, dass das Bi den Geweben sehr innig einverleibt, aber nur langsam wieder ausgeschieden wird,

b) dadurch, dass das Bi auf dem Wege der Ausscheidung einer wiederholten Resorption unterliegt (wie es Bernard — *Archives générales de médecine*, Janvier 1853 — vom JK beschreibt),

c) dadurch, dass die Wanderung des Darminhalts sich beim Kaninchen nur sehr langsam vollzieht (folglich kann also eine einmalige Gabe von Mag. Bi eine längere Zeit hindurch als Resorptionsdepot dienen).

Verfasser ziehen aus ihren Resultaten folgende Schlüsse:

1) Das Mag. Bi wird prompt resorbirt und den Geweben innig einverleibt.

2) Es wird nur langsam wieder ausgeschieden (d. h. die Ausscheidung setzt prompt ein, dauert aber lange Zeit (conf. Versuch am Phthisiker).

3) Es scheint die Gerinnbarkeit des Blutes zu vermehren (*il semble augmenter la plasticité du sang*).

14. **Feder-Meyer, L.** Acute und chronische Wismutvergiftung. Diss. Würzburg, 1879.

F.-M. benutzte als pharmakolog. Agens ein lösliches Bi-Salz: *Bi citric. ammoniacum*. Dasselbe wurde subcutan oder in den Magen eingeführt.

A. Subcutane Vergiftung (Kaninchen).

a. Acute Verg. Sectionsbefund:

an der visceralen Seite des Peritoneum eine Masse von Blutgerinnsel (extravasirtes Blut).

Leber, Milz, Nieren, Lungen — stark hyperämisch.

Herz mit Blut und Blutgerinnsel strotzend gefüllt, letztere auch in allen grossen Gefässen; Basilargefässe des Gehirns stark hyperämisch.

Magen voll Inhalt, von einer Schleimschichte, wie von einer Kapsel umzogen; saure Reaction des Magensaftes. Magenschleimhaut an einigen Stellen stark aufgelockert, ödematös und zottig.

Dickdarm mit sehr schwarzen Fäces von weicher Consistenz angefüllt.

Mikroskop. Untersuchung aller inneren Organe zeigte keine wahrnehmbare Veränderung.

b. **Chronische Vergiftung.** Intra vitam: Harnmenge sehr gering, trüb, alkalisch reagirend und eiweisshaltig; auch konnte einige Male Zucker nachgewiesen werden. Section:

Herz sehr welk und schlüpfrich, atrophisch, von blasser Farbe, enthielt eine sehr geringe Quantität flüssigen Blutes. Herzmuskulatur hatte das Ansehen einer fettig degenerirten.

Lungen lufthaltig, an einigen Stellen ein wenig emphysematös.

Leber stark atrophisch, anämisch, von derber Consistenz.

Gallenblase voll Galle.

Milz stets verkleinert.

Magen: schon an der Aussenfläche, gleich beim Eröffnen des Bauches war eine Verfärbung desselben wahrzunehmen. Bei der Herausnahme erwies er sich auch als sehr schlüpfrig und mit einem spärlichen, dunkelgrauen Brei gefüllt. Magensaft reagirte in 2 Fällen neutral, in allen übrigen schwach sauer.

Nach Abspülen mit Wasser sah man an der ganzen inneren Magenfläche eine intensiv-schwarze Pigmentirung, die sich fast gleichmässig von der Cardia bis zum Pylorus ausbreitete, und die an der klein. Curvatur viel stärker war, als an der grossen; diese Pigmentirung war in die Magenschleimhaut wie infiltrirt, so dass man dieselbe von der Schleimhaut nicht abziehen konnte, sie durchsetzte die Magenschleimhaut in ihrer ganzen Dicke; mehrere Male war auf der ganzen inneren Magenfläche eine weisse, ziemlich dicke (croupähnliche) Membran zu sehen, die sich von der Schleimhaut leicht abziehen liess, und unter welcher man dann erst diese intensiv schwarze Pigmentirung wahrnehmen konnte; häufig waren sogar Ulcerationen wie an der Curvatura minor und am Pylorus zu

sehen. Die Ulcerationen waren mit leicht zerreisbaren Membranen überzogen.

Die Schleimhaut des Dünndarms hyperämisch. Die Pigmentirung verbreitete sich auch auf das Duodenum (*Dünndarm mit schwarzen Pünktchen wie bestreut, seine Schleimhaut sondert einen klebrigen, gallertartigen Saft ab*, cf. pag. 17) — und auf den Dickdarm (resp. auf die Stellen desselben, wo eine grössere Peristaltik herrscht) nämlich an seinen Falten.

Faeces des Dickdarms sehr schwarz und von weicher Consistenz.

Nieren stark atrophisch, anämisch; auf dem Durchschnitt auffallende Verfettung, besonders an der Corticalsubstanz; häufig an ihnen sogar eine weisse abziehbare Membran, die sich auf Nierenbecken und Kelche verbreitete, wahrnehmbar.

Harnblase stets stark gefüllt; Harn eiweisshaltig.

Gehirn und Rückenmark stark anämisch; cerebrospinale Flüssigkeit im Rückenmark bedeutend vermehrt.

Mikroskop. Untersuchung:

Musc. papillares des Herzens — geringe Verfettung;

Leber — Fettdegeneration.

Magenschleimhaut: intensive Pigmentirung, welche sich als extravasirter, verfärbter Blutfarbstoff erwies.

Die croupähnliche Membran zeigt mikroskop. eine Menge von weissen Blutzellen und zerfallenen Epithelzellen der Magenschleimhaut.

Die leicht zerreisbaren Membranen (auf den Ulcerationen) zeigten nicht blos Eiterkörperchen, sondern auch eine spärliche Menge von spindelförmigen Zellen (wahrscheinlich Bindegewebs-Zellen).

Am Dünn- und Dickdarm (resp. an den Falten des letzten (sic!)) fand man unter dem Mikroskope die Gefässe stark hyperämisch.

Niere: Epithelien der Harnkanälchen fettig degenerirt und völlig zerfallen.

Blut: die rothen Blutkörperchen zeigten eine feine Punktirung, sehr selten war ein unverändertes Blutkörperchen im ganzen Präparat wahrzunehmen.

Man konnte auch eine Masse von solchen kleinen, einzelnen, freiliegenden und durchaus unbeweglichen Pünktchen im Blutserum sehen. Diese Pünktchen sind nach F.-M. wahrscheinlich Partikelchen zerfallener rother Blutkörperchen.

Chem. Untersuchung.

Die Asche der Leber, des Magens, der Drüsen (sic!), der Faeces, des Harnes und der Knochen zeigte bei qualitativer Analyse einen Bi-gehalt.

B. Vergiftungsversuche mit innerlicher Darreichung (an Kaninchen).

Selbst 3,0—4,0 desselben Präparats, welches zur subcutanen Injection benutzt wurde, bewirkten nach F.-M. keine locale Affection der Magenschleimhaut.

15. **Hamilton, J. L.** Brit. med. Journ., Febr. 5., 1881. Ref. in Schmidt's Jahrb. 1881, Bd. 191, pag. 22.

Nach H. rührt der von Praktikern bei dem Gebrauch der üblichen Wismutpräparate wiederholt beobachtete eigenthümlich gefärbte Belag der Zunge von einer Verbindung des fein vertheilten Wismutmetalls mit dem im Speichel nach Genuss stärkehaltiger Nahrung sich bildenden Zucker her. H. machte einen hierauf bezüglichen Versuch an sich selbst, indem er nach 2 stünd. Fasten und sorgfältiger Ausspülung des Mundes mit Wasser eine heisse alkalische Wismutsalzlösung mit seinem Speichel mischte, worauf keine Veränderung der Färbung eintrat. Nahm er aber etwas Brod zu sich und setzte dann seinen Speichel zu der erwähnten Lösung, so war die spezifische Wismutfärbung sofort bemerkbar.

16. **Kocher, Theodor.** Ueber die einfachsten Mittel zur Erzielung einer Wundheilung durch Verklebung ohne Drainröhren. Sammlung klinischer Vorträge von Volkmann. Nr. 224. Leipzig 1882, pag. 1921.

Verf. schlägt als antiseptisches Mittel an Stelle des Jodoforms das Bismutum subnitricum vor und giebt eine Methode an, welche durch Anwendung des Mag. Bismuti eine unmittelbare Verklebung frischer Wunden sicher erzielt.

Der Schilderung seiner Methode lässt Kocher eine Besprechung folgender 3 Punkte vorausgehen, die hier nicht übergangen werden darf.

1) Nachweis dafür, dass das Bi subnitricum wirklich ein Antisepticum ist.

2) Nachweis dafür, dass das Wismut keine giftige Nebenwirkung übt.

3) Gewisse Beschränkung des vorigen Satzes, insofern als „Dosen über ein gewisses Maass hinaus doch gewisse nachtheilige Folgen nach sich ziehen können“.

ad 1) Schon der Umstand, dass nach Einnahme von Bi subnitricum die Blähung der Därme beträchtlich vermindert wird (weswegen es in der Chirurgie in neuester Zeit zur Vorbereitung für Laparotomien sehr werthvoll geworden sei), lässt auf seine antiseptische Wirksamkeit schliessen. Um letztere genauer darzuthun, rieb Schuler Fleisch mit Wismutpulver ein. Nachdem letzteres eine Viertelstunde eingewirkt hatte, wurde das Präparat mehrfach gründlich mit Wasser geschüttelt, das trübe Wasser abgegossen, einfaches Wasser zugesetzt und in den Brutofen bei 40° gestellt.

Während das Controllpräparat nach 24 Stunden den charakteristischen Geruch und das ebenso charakteristische mikroskopische Bild intensiver Fäulniss darbot, ist bei dem Wismutpräparat so etwas nicht zu constatiren, erst nach 60 Stunden tritt auf der Oberfläche der bis dahin klaren Flüssigkeit eine Schimmeldecke auf, aber die darunter stehende Flüssigkeit bleibt klar und geruchlos bis zum 8.—9. Tage.

Ferner: während nach Brillat und Fischer frisches Pancreas mit Jodoform behandelt, schon am nächsten Tage üblen Geruch giebt, fand Schuler, dass dasselbe Gewebe, ganz frisch für den Versuch be-

nutzt, bei Wismutzusatz 5 Tage lang bei Brühtemperatur vor Fäulnis bewahrt werden kann. In einzelnen Fällen, nach Mürset bei 10–20% Wismutmischung, tritt ebenfalls bereits nach 24 Stunden Pancreasfäulnis ein, bei 50%-igen Mischungen nicht.

Da in den angedeuteten Versuchen immerhin Mikroorganismen, namentlich in Form kleiner Körnchen nachzuweisen waren, so mussten dieselben auf ihre Entwicklungsfähigkeit geprüft werden. Dies geschah unter Mitwirkung von Lichtheim durch folgende Versuche:

a) Durch Impfung von Mikroorganismen aus Wismut- und Controlpräparaten auf sterilisirte Gelatine, welche nach Löffler's Vorschrift zubereitet war.

b) Durch Impfung aus faulem Fleischpräparat auf sterilisirte Gelatine, welche zu 10% mit Wismutpulver versetzt war.

In beiden Fällen blieb die Entwicklung von Mikroorganismen in den Wismutpräparaten aus.

ad 2) Verf. glaubt schon aus den grossen Dosen, welche in der inneren Medicin strafflos gereicht worden sind (Monneret gab Tagesdosen von 8–60 g., Desayvie gab es kleinen Kindern bis zu 10 g.) darauf schliessen zu können, dass das Wismut keine giftigen Nebenwirkungen übt. Darauf gestützt wendet er zunächst das Wismut in der Weise an, dass er das blosse Pulver in beliebiger Quantität in die Wunde eintrüb, resp. auch Wismutstäbchen in die Wunde legte.

ad 3) Kocher musste sich schliesslich aber doch überzeugen, dass Dosen über ein gewisses Maass hinaus nachtheilige Folgen nach sich ziehen können. Es werden folgende Fälle angeführt

1) Marie Z., Kind, wurde am 21. März 1882 wegen einer fungösen Kniegelenkentzündung operirt. Carbol wurde nicht auf die Wunde gebracht, sondern Wismutpulver in die wundgemachten Stellen eingerieben und zwar reichlich; vorher war mit Chlorzinklösung abgespült worden. Bei Wegnahme der Drainröhren wurden an deren Stellen Wismutstäbchen eingeführt; der Verband wurde mit Wismutcompressen gemacht. Am 28. März zeigte sich eine schwärzliche Färbung des Urins, wie bei Carbolharn; es wurde auf denselben nicht weiter geachtet, da über die Wismutcompressen ein Carbolumschlag gelegt worden war. Erst am 11. April, nachdem Carbol weggelassen war, fiel es auf, dass der Urin immer noch bräunlich war und namentlich, dass er am Nachtgeschirr einen schwärzlichen Niederschlag bildete. Am 19. April wurde constatirt, dass der frische Urin einen weissen Niederschlag zeigte, der in kurzer Zeit eine schwarze Färbung annahm. An diesem Tage entstand bei Erhitzung des Urins eine Trübung, welche auf Essigsäurezusatz völlig verschwand. Erst am 22. April war letzteres nicht mehr der Fall, und es wurde deshalb der Urin an Prof. Nencki übergeben, welcher eine genaue Untersuchung vornahm und folgenden Bericht erstattete: „Der Urin des Kindes Z. ist hellgelb, trüb, mit einem gelblichen Sediment; beim Erhitzen bildet sich eine intensive Trübung, die auf Essigsäurezusatz nicht verschwindet; bei der Filtration ist der Urin hellgelb und klar, bei Erhitzung und Essigsäurezusatz entsteht wieder eine Trübung, jedoch nicht so intensiv,

wie ohne Filtration; mikroskopisch findet man sehr viele Cylinderepithelien, und in 2 Präparaten finden sich 10 mit Epithelien besetzte Cylinder. Der Urin enthält keinen Zucker, dagegen in der Hitze aus dem sauren Harn gerinnendes Eiweiss...“ Die chemische Untersuchung ergab Bi. Am 1. April war bei dem Mädchen ein geringer schwarzer Saum am Zahnfleisch einzeln der oberen Zähne beobachtet worden. Natürlich wurde nunmehr das Wismut weggelassen und die vollständige und bleibende Ausheilung der desquamativen Nephritis erfolgte rasch und vollständig. Auch die schwarzen Fleckchen am Zahnfleisch verschwanden wieder. Wir haben das Kind seither öfter wieder gesehen und die definitive Heilung der Nephritis constatirt. Das Mädchen erfreut sich eines vorzüglichen Allgemeinbefindens.

2) Kind D., Hüftgelenkresection. Wismut in Pulverform in die Wunde gebracht. Hier zeigte sich ebenfalls nach einigen Tagen eine leichte, wolkige Trübung mit schwärzlicher Verfärbung des Urins; beim Erhitzen und Ansäuern bildete sich eine starke Trübung, die nicht verschwand. Der nämliche Befund trat ein beim Abfiltriren. Mikroskopisch fanden sich in drei Präparaten zwei kleine, körnige Cylinder und einige wenige Cylinderepithelien. Die Untersuchung durch Prof. Nencki ergab folgendes Resultat: „Der Urin reagirt schwach sauer, enthält weder Eiweiss, noch Zucker in Lösung. Nach Absetzung eines Sediments während 24 Stunden ergibt die auf Wismut ausgeführte Untersuchung, dass der Urin nachweisbare, aber nicht wägbare Mengen davon enthält.“ Dieser Knabe hatte gar keine Erscheinungen von gestörtem Allgemeinbefinden, während das ersterwähnte Kind Z. verminderten Appetit und vorübergehende Ueblichkeit als Symptom seiner Nephritis darbot. Analoge Urinbefunde haben wir in mehreren Fällen, welche in gleicher Weise mit Wismut behandelt waren, constatirt. Gleichsam als Beginn der Urinveränderung traten in auffälliger Weise vermehrte Phosphate auf, und daraufhin stellte sich in einzelnen Fällen Eiweiss mit Cylinderepithelien und Cylindern ein. Bei allen Patienten war der abnorme Befund im Urin ein durchaus vorübergehender, und war die Affection der Nieren in den allermeisten Fällen durch keine allgemeinen Symptome angezeigt.

3) Herr K., 32 Jahre alt; am Halse und unter dem Arme Drüsenanschwellungen. Am 25. März 1882 wurde die Excision ausgeführt. Sämmtliche Wunden wurden mit Wismutpulver ausgepinselt, tamponirt und Nätze angelegt. Am 28. März beklagte sich Patient lebhaft über Zahnschmerzen und über schlechten Geschmack im Munde; er bot eine auffallende Lockerung und Anschwellung des Zahnfleisches dar, mit einer leichten bläulichen Verfärbung am Zahnrand. Durch Kali chloricum wurde die Mundaffection rasch besser, um sich nachher noch einmal zu verschlimmern. Nach Verbandwechsel mit Wismut, am 4. April, beklagte sich Patient über starkes Brennen im Munde und zeigte eine Anschwellung des Zahnfleisches mit Lockerung der Zähne. An diesem Tage war die Wunde bereits sehr schön verklebt; die Mundaffection besserte sich rasch, dagegen stellte sich eine schwärzliche Verfärbung der Zähne ein und namentlich

des Zahnfleischrandes. Nachdem Patient eine Badekur gemacht hat, sind die Erscheinungen zurückgegangen, so dass derselbe sich gegenwärtig eines sehr guten Allgemeinzustandes erfreut. Zähne und Zahnfleisch sind wieder normal, wie mir Herr K. dieser Tage mittheilt.

4) Analoge intensive Schwarzfärbung des Zahnfleisches beobachteten wir bei einer 46jährigen Frau, bei welcher ein Brustdrüsenkrebs operirt und die Achselhöhle von den daselbst befindlichen Drüsen geräumt worden war. Die Wunde war reichlich mit 10%-iger Wismutmixtur benetzt worden; am nächsten Tage wurde diese Procedur wiederholt. Weitere Erscheinungen bot diese Frau nicht dar, dagegen erhielt sich die Schwarzfärbung der Zähne und des Zahnfleisches während einiger Monate, ist aber jetzt gänzlich verschwunden. Die Wunde war ohne Drainage vollständig durch erste Verklebung geheilt.

5) 29jährige Patientin. Entfernung grosser Keloide auf beiden Seiten des Halses. Auspinselung und Verbinden der Wunden mit Wismutpulver. Vollständige Heilung durch erste Verklebung, Entlassung. Bei demnächstiger Vorstellung theilte sie mit, dass sie zu Hause Hitze im Munde bekommen habe, einige ihrer übrigens schon schlechten Zähne herausgefallen seien und dass sie während 14 Tagen Durchfälle unter Bauchschmerzen gehabt habe, von auffällig grünschwarzer Farbe; gleichzeitig wollte sie eine Schwäche in den Augen wahrgenommen haben. Die Erscheinungen waren zur Zeit der Vorstellung alle vorübergegangen.

6) Patientin 56 Jahre alt. 14. März Exarticulation des Oberarmes wegen centralen Osteosarkoms. Die Wunde nach der ohne Complication zu Ende geführten Operation wurde mit Wismutpulver gründlich eingerieben. Am 17. stellten sich, unter kolikartigen Schmerzen im Unterleib, Durchfälle ein und bald machte sich eine ziemlich erhebliche Schwäche bei der schon vorher sehr blutarmen Patientin geltend. An demselben Tage wurde ein leichter Eiweissgehalt des Urins constatirt. Am 20. März fand man bei der Untersuchung des Unterleibs auf der rechten Seite in der Nierengegend eine feste Consistenz, auf Druck nicht schmerzhaft, nicht genau abgrenzbar. Am 23. stellte sich das nach der Operation aufgetretene und dem Chloroform zugeschriebene Erbrechen neuerdings ein; anhaltende Durchfälle. Am 28. kam es zu Kurzathmigkeit; vorübergehende Collapserscheinungen. Dabei granulirte die Wunde ohne irgend septische Erscheinungen sehr schön. Am 29. wurde wegen der zunehmenden Schwäche und der anhaltenden Durchfälle eine Kochsalztransfusion gemacht von 600 ccm. In der Nacht erfolgte der Tod.

Section: (Eitrige Bronchitis, Cystenniere). Im ganzen Darmtractus, besonders im Dickdarm, stark schwarze Pigmentirung; im Colon zahlreiche Narben; einige Schleimhautdefecte.

Es bildet sich, erwähnt K. im Anschluss hieran, überall, wo Zersetzungen im Körper stattfinden, speciell in der Mundhöhle und im Darmkanal, offenbar durch Verbindung mit dem Schwefelwasserstoff, Schwefelwismut, welches die schwarze Färbung bedingt.

Mikroskopischer Befund. Das Schwefelwismut lagert sich entlang den Lymphgefässen der Darmwand ab (so dass

sich die Wismutvergiftung zur Herstellung schöner Injectionspräparate der Darmlymphgefässe eignet).

K. betont nachdrücklich, dass er seit Einführung der schwächeren Wismutmixtur, speciell der 1%-igen, keine Andeutung der früheren nachtheiligen Folgen mehr zu constatiren gehabt habe.

Nachtrag zu Kocher.

Chir. Centr. Bl. X. Nr. 23, Beilage; pag. 4, 1883. Ref. in Schmidt's Jahrb. 1884, Bd. 204, pag. 164.

Später änderte K. seine Ansichten über die Wirkungsweise des Bi dahin, dass dasselbe nicht auf die Infectionsträger, die Kokken, sondern auf den Nährboden wirke, indem es diesen für die Entwicklung der Mikroorganismen untauglich mache. Man kann deshalb neben demselben andere Antiseptica, wie Carbol, nicht entbehren.

17. **Israel, J.** Chir. Centralbl. 1883, X, Nr. 23. Ref. in Schmidt's Jahrb. 1884, CCIV.

Israel bestätigt die von Kocher hervorgehobene toxische Wirkung des Wismuts. Er beobachtete nach Anwendung desselben acute gangränescirende Stomatitis, nach deren Heilung die befallenen Schleimhautpartien blauschwarz gefärbt blieben. In der Umgebung der Operationswunde (Achselhöhle) zeigten sich nach 2-3 Monaten bis kirschkerngrosse Knoten, die sich als Ablagerungen von Wismut auswiesen.

18. **Mory, E.** Einige neue toxicologische Versuche über die Wirkungen des Wismuts. Diss. Bern 1883.

Die Arbeit enthält eine Beschreibung von Vergiftungserscheinungen, welche durch subcutane Injection zweier gut löslicher Doppelsalze, des citronensauren Wismut-Ammoniums, oder des citronensauren Wismut-Natriums erzielt wurden.

Ich will nur die anatomischen Angaben, resp. die chemischen Untersuchungen referiren, durch welche letztere die Anwesenheit von Wismut bewiesen werden soll.

a) Versuche an Kaninchen.

Seite 17 finden wir:

Das Wismut wird sicherlich von den Darmdrüsen ausgeschieden, denn wird der Darmdrüseninhalt eines Kaninchens verascht, so ist Wismut darin leicht nachzuweisen und zeigt sich die Anwesenheit desselben ohne weitere Untersuchung deutlich genug an der durch Schwefelwismut erzeugten charakteristischen Schwarzfärbung des Dickdarminhalt. Im Momente der Ausscheidung scheint das Wismut dann aber eine erhebliche, entzündliche Reizung zu verursachen. Es ist dementsprechend die Hyperämie des Darmes wohl nur ein secundärer Process.

Seite 18 (es) zeigen sich bei den chronisch vergifteten Wismutkaninchen alle Zeichen eines nephritischen Processes, denn verschiedentlich fanden wir Eiweiss im Harn und beobachteten die Epithelien der Niere als in beginnender parenchymatöser Entzündung begriffen.

Dadurch tritt denn auch das Wismut in den Kreis jener, wie es scheint, ziemlich grossen Klasse von Metallen,

die, wie Eisen, Nickel, Cobalt, Mangan, Quecksilber, nach dem Ausdruck von Kobert eine „Metallniere“ erzeugen.

b) Versuche an Katzen.

Seite 20:

Bei Versuchen an Katzen fanden sich in dem Darminhalt, ja selbst im Mageninhalt oft genug braune Verfärbungen; es gelang leicht, dieselben durch Behandlung mit Salpetersäure, hernach durch Zusatz von Schwefelammonium, als Schwefelwismut nachzuweisen. (Anmerk. Bei Kaninchen besass nur der Dickdarm diesen schwärzlichen Inhalt. Da sich bei der Katze auch schon im Dünndarm Ablagerungen von Schwefelwismut finden, so würde auch dies auf eine intensivere Fäulniss im Darm des Fleischfressers schliessen lassen.)

Von dem Magen und Darm wird also das subcutan injicirte Wismut ausgeschieden und werden dadurch diese intensiven Entzündungserscheinungen des ganzen Tractus hervorgerufen. (Anmerk. Nach Abschluss der Versuche wurde in einigen Fällen die Galle auf Wismut untersucht, darin stets erhebliche Mengen gefunden. Luchsinger).

Um künftige Beobachter vor einem leicht möglichen Irrthum zu bewahren, weist Mory auf eine eigenthümliche Beschaffenheit der normalen Katzenniere hin; denn diese sieht makro- und mikroskopisch so colossal verfettet aus, dass man leicht versucht sein könnte, hier an intensive pathologische Erscheinungen zu denken. Vergl. Frank, Anatomie der Haussäugethiere.

Die Speichelsecretion, wie solche auch nach Eingabe anderer Metalle eintritt, ist nach Mory einfach als eine dyspnoische zu deuten; wenigstens vermisst man bei derartigen Angaben in der Regel eine nähere Analyse der Erscheinungen.

Seite 53:

Die Section eines vergifteten Kätzchens zeigt ganz zum Unterschiede zu anderen Thieren weder im Magen noch im Darm irgend welche Hyperämie. Aus diesem und einem ähnlichen Versuche scheint Mory hervorzugehen, dass junge Thiere viel weniger leicht oder sogar gar nicht toxische Veränderungen des Darmes erleiden.

c) Versuche an Hunden.

Seite 24:

Vor Allem tritt hier wiederum, und zwar in allerintensivster Weise eine starke entzündliche Reizung des ganzen Darmtractus auf. In den meisten Fällen eröffnet sehr bald intensives Erbrechen den Reigen der Erscheinungen und folgt darauf Diarrhoe, die schliesslich in den letzten Tagen rein blutig wird. Wenn der Process nur einige Zeit zu wirken Gelegenheit hatte, so tritt vollständige Loslösung der Epithelien der Darmzellen ein, starke Hämorrhagien finden statt, so dass schliesslich der ganze Darm wie mit Blut überzogen ist.

Seite 28:

Die Ausscheidung des Wismuts geschieht durch den Darm und die Nieren; im Harn war wenigstens leicht Wismut durch einfaches Versetzen mit Schwefelammonium an einer braunen Verfärbung desselben zu erkennen.

Mikroskopische Präparate wurden aus den Organen eines Hundes hergestellt, der im Verlauf von zwei Tagen mit einer Tagesmenge von 0,15 des citronensauren Wismut-Ammoniums vergiftet worden war.

Section: Magen sehr hyperämisch, Darm voll Blut, colossale Hyperämie, Epithelialabstossungen.

Der mikroskopische Befund war folgender:

Dünndarm: colossale Hyperämie der Zotten, die an ihren Enden contrahirt und in Folge dessen keulenförmig angeschwellt sind. Epitheldesquamation der Zotten; in den Drüsen scheint das Epithel erhalten zu sein; in den Zottenenden ist die Kernfärbung eine schlechte, bräunliche, was auf Wismut hindeuten mag. Starke Hämorrhagien in den Zotten.

Dickdarm: sehr starke blutige Infiltration der Mucosa und Muscularis, einzelne Muskelfasern der letztern aufgequollen, stark glänzend.

Niere: Austritt von rothen Blutkörperchen hie und da sichtbar, hie und da gelbe Körner, was auf Wismut könnte schliessen lassen; in einigen gewundenen Harnkanälchen gelbliche Massen (Wismut?).

Leber: colossale Hyperämie.

Herz: normal.

Aus seinen Untersuchungen zieht Mory folgende Schlüsse:

1) Die Wismutsalze sind für die höheren Organismen ganz intensive Gifte.

2) Bei der acuten Vergiftung der Warmblüter kann man zuerst alle Erscheinungen auf Veränderung der quergestreiften Muskeln zurückführen (jedoch sagt Mory nichts von anatomischen Veränderungen, welche eine mikroskopische Untersuchung doch hätte darthun müssen), sodann tritt, wenn die Vergiftung einen mehr chronischen Verlauf nimmt

eine höchst intensive Gastroenteritis auf; dieselbe wird eng zusammenhängen mit der Aufgabe der Magen- und Darmdrüsen, das schädliche Agens zu entfernen.

Schliesslich in Folge der colossalen Hyperämie des Darmes tritt ein erhebliches Sinken des Blutdrucks und in Folge des Verfalles der Circulation der Tod, ein, zu einer Zeit, wo das Herz selber noch ganz gut schlagen kann, aber aus Mangel an Blut vergebens schlägt.

3) Entzündliche Veränderungen der Niere sind bei den Hunden in viel geringerem Maasse ausgeprägt, als bei den Kaninchen; umgekehrt ist bei den Fleischfressern der Darm viel stärker afficirt, als bei den Kaninchen. Darm und Nieren scheinen sich in die Aufgabe der Ausscheidung des Giftes zu theilen; es liegt die Vermuthung nahe, dass bei den verschiedenen Thierklassen von beiden Organen sehr verschiedene Antheile der Ausfuhr übernommen werden.

19. **Petersen, F.** Ueber Zinkoxyd als Ersatz für Jodoform, nebst Mittheilung eines Falles von Wismutvergiftung (mit 3 Abbildungen). Deutsche medicin. Wochenschrift, 1883. Nr. 25, S. 365.

P. wandte im Sommersemester 1882 das Magist. Bismuti in über 50 Fällen an und kann die Behauptung Kocher's (dass wir in Bi subnit. ein Mittel besitzen, welches dem Jodoform für die Wundbehandlung mindestens gleichkommt) nur zum Theil bestätigen.

Verf. bemerkte sehr bald, dass dasselbe, in Höhlenwunden gebracht, doch seine grossen Schattenseiten habe.

Einmal bildet es in den Höhlen Concremente, die bei Resectionen z. B. in den Taschen sitzen bleiben und eine, wenn auch nur unbedeutende, Eiterung verursachen. In mehreren Fällen, u. A. bei 2 Hüftgelenk- und einer Kniegelenkresection, sah P. sich genöthigt, die Fisteln wieder zu erweitern und die Concremente zu entfernen.

Dabei zeigte sich nun freilich auch, dass ein nicht unbeträchtlicher Theil des Medicaments in fein vertheiltem Zustande von den Granulationen aufgenommen worden war.

Ausserdem kamen noch 2 Fälle von Bismutosis hinzu, um P. die Anwendung des Mittels zu verleiden.

P. führt den einen, besonders charakterisirten Fall genauer an und erwähnt den andern blos kurz.

Ich gebe seine Zeilen ausführlich wieder.

1) Der 14jährige, magere und anämische C. S. wurde am 10. Juli 1882 mit einer seit 7 Jahren bestehenden rechtsseitigen Kapselgonitis in das Hospital aufgenommen. Am 14 desselben Monats wurde

die Resection gemacht. Die ganze Wunde wurde mit Bism. subnit. in Pulverform eingerieben, und ausserdem noch Pulver in die Wundhöhle gebracht.

Einige Zeit, etwa 8—14 Tage, nach der Operation bemerkte P., aufmerksam gemacht durch die bei nicht hoher Temperatur auffallende Appetitlosigkeit und das schlechte Aussehen des Patienten, eine beginnende Stomatitis, die bald mit bedeutender Salivation einherging und sich durch eine stark bläuliche Verfärbung der befallenen Partien, grosse Empfindlichkeit und eine ziemlich rasche Ausbreitung des Processes auszeichnete.

Dann fiel auf, dass die Innenwand des Glasgefässes, in welches der Patient seinen Urin liess, sich schwarz färbte, während der später in andere Gefässe abgegossene Urin nichts Abnormes erkennen liess.

Die Untersuchung des schwarzen Niederschlages, der nur durch Zertrümmerung der enghalsigen Urinflasche zu gewinnen, ergab Wismut, wenn auch nur in sehr geringen Mengen.

30. Juli. Am Zahnfleischrande hat sich ein bläulich schwarzer Saum gebildet, sowohl am Ober- wie am Unterkiefer.

4. August. Die Färbung hat bedeutend zugenommen. Ganze Zungenspitze (besonders an der unteren Fläche) und beide Ränder stark verfärbt.

9. August. Die Uvula, der harte Gaumen an der Uebergangsstelle in den weichen, dieser selbst, sowie die Gaumenbögen sind von derselben Färbung befallen, ebenfalls die Wangenschleimhaut an der Stelle, welche der Berührungslinie der Zahnreihen entspricht.

Von Mitte August an, nachdem einige Tage Kali chloric. angewendet worden, tritt eine Besserung der Wismutintoxication ein, der Speichelfluss und die grosse Empfindlichkeit lassen nach, der Appetit stellt sich allmählich wieder ein.

Die diffuse Entzündungsröthe nimmt ab, in Folge dessen tritt die Verfärbung um so deutlicher hervor, die stark pigmentirten Stellen heben sich um so deutlicher von der normalen Umgebung ab.

In der Folge nimmt die Verfärbung allmählich ab und ist Anfang November bei der Entlassung des Patienten bedeutend zurückgegangen.

Die Heilung der Resectionswunde machte unterdessen gute Fortschritte, nur die an der Aussenseite in die Bursa extensorum führende Drainöffnung wollte nicht zuheilen, da sich stets Wismut-Concremente nach aussen entleerten. Heilung.

Die schwarze Farbe der Flecke, welche durch 3 beigefügte Abbildungen sehr schön veranschaulicht werden, beruht nach Petersen auf Ablagerung von wahrscheinlich metallischem Wismut oder Schwefelwismut.

Ob es sich bei dieser Bismutosis der Mundschleimhaut um eine directe Ablagerung aus den Blutgefässen handelt, oder, wie H. Quincke meint, nur eine mechanische Einreibung des in den Speichel übergegangenen Wismuts, lässt P. dahingestellt sein.

Bei einem anderen Patienten, der an geringradiger Bismutosis gingivae gelitten hatte und an Fettembolie nach Fractur des Oberschenkels zu Grunde ging, fanden sich bei der Section (Januar 1883) in den inneren Organen nirgends Ablagerungen, was allerdings nicht viel sagen will, da seit der Wismutbehandlung lange Zeit verstrichen war. Auch bei diesem Patienten fanden sich noch bei der Autopsie in der Tiefe der Hüftgelenkresectionswunde neben dem regenerirten Kopfe Wismutconcremente.

20. **Riedel, B.** Ueber die Resultate der Wismutbehandlung im Aachener städtischen Hospitale während der ersten 3 Monate des Jahres 1883. (Centralblatt für Chirurgie 1883, und zwar im Supplementbände: Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie. XII. Congress, 1883, Theil II, pag. 148.)

Es seien hier nur einige Punkte hervorgehoben.

1) Faulnisswidrige Eigenschaften des (basisch salpetersauren) Bi (extra corpus).

Nach meinen Erfahrungen, sagt R., und den analogen Kocher's ist nicht zu bestreiten, dass das Wismut in hohem Maasse die Fähigkeit besitzt Fäulniss zu verhindern; es beruht dies nach dem Urtheile eines erfahrenen Chemikers, mit dem ich über diesen Gegenstand sprach, auf der fortwährenden Abgabe kleiner Mengen von Salpetersäure, genug, um bei der gleichzeitigen fäulnisswidrigen Thätigkeit des Organismus die Bildung von Mikrokokken zu verhindern oder sie wenigstens unschädlich zu machen. Blut, mit 1%iger Wismutschüttelmixtur gemischt und mehrere Tage offen hingestellt, kann man ruhig einem Kaninchen in's Kniegelenk spritzen, es reagirt garnicht darauf; dahingegen in eine Nährlösung, z. B. gekochten Urin, gebracht, fäult es nach ca. 8 Tagen ganz deutlich. Das Blut entzieht sich eben der auf Contact beruhenden

Wirkung des Wismuts, sobald es in einer grösseren Menge von Flüssigkeit suspendirt wird. Uebrigens ist unter Blut nicht mehr ein Gemisch intacter Blutkörperchen mit Serum zu verstehen da, die

2) Wirkung auf die rothen Blutkörperchen (extra corpus). rothen Blutkörperchen durch Schütteln mit Wismut alsbald völlig ihres Farbstoffes beraubt werden und nur als sog. Schatten weiter existiren; neben ihnen findet sich der Farbstoff zusammen mit allerlei geronnenen Eiweisssubstanzen. Diese destruirende Wirkung des sonst unlöslichen, als Schüttelmixtur auf Lakmuspapier wirkungslosen Wismut's . . .

3) Thierversuche

a) . . . kommt in der gewöhnlichen Fleischwunde nicht oder wenig zur Geltung.

b) Bringt man dagegen beim Thiere Wismut in die Pleurahöhle, so bilden sich Adhäsionen zwischen der Lunge und dem parietalen Pleurablatt, in die überall kleinere und grössere Placques von Wismut, mit Eiterkörperchen durchsetzt, eingesprengt sind; in den unteren Partien des Brustraumes findet es sich als zusammengeballte Masse von Bohnengrösse wieder, wenn in toto 1,0 injicirt wird.

c) Intensiver ist die Wirkung bei Injection in die Bauchhöhle; die Därme verkleben weithin, zwischen ihnen lagern sich die Wismutmassen ab, von Eiterkörperchen umgeben, je dicker die Schicht, desto gefährlicher für die Därme. Während bei dünnen Auflagerungen nur die Serosa und Muscularis arrodirt sind, die Innenfläche des Darmes nur schwarz verfarbt ist durch Bildung von Schwefelwismut, wird bei dicken Schichten auch die Mucosa ergriffen, arrodirt, stellenweise perforirt, so dass die Thiere bei Injection von 1,0 nach circa 4 Wochen, 10,0 schon nach wenigen Tagen zu Grunde gehen. Bei der rauhen Oberfläche der Wismutkörnchen geht die Resorption des Wismut augenscheinlich sehr langsam vor sich; man kann die überall von einem entzündlichen Hofe umgebenen Körnchen zwar weithin in die Lymphgefässe des Zwerchfells verfolgen, doch bei Weitem der grösste Theil liegt nach 4 Wochen noch in der Bauchhöhle, dort langsam weiter seine Entzündung erregende Thätigkeit fortsetzend. In den Lungen habe ich es nicht wieder finden können, im Gegensatz zu anderen in die Bauchhöhle injicirten Stoffen, z. B. Oel, das sich ja massenhaft in den Lungengefässen wiederfindet;

d) ebenso wenig fand R. Wismut, zu $\frac{1}{10}$ grm. in die Ohrvene injicirt, wieder; das Thier befand sich anscheinend völlig wohl, so dass es scheint, als ob das Wismut, dem Kreislaufe einverleibt, in geringen Dosen keine erheblichen Störungen macht.

e) Auch in die Gelenke injicirt thut das Wismut keinen Schaden im Gegensatz zu Hg, das ja auch nur local ätzend, doch ungehore Verwüstungen in den Gelenken anrichtet.

4) Erfahrungen an Patienten.

a) Es wirkt, in die Bauchhöhle gebracht, ebenso Entzündung erregend, als Naphthalin, das man auch in grossen, mit Eiterkörperchen durchsetzten Ballen, zwischen den verklebten Darmschlingen liegend,

wiederfindet. R. hat Bi ohne Schaden nach Exstirpation des Uterus und beider Ovarien in geringer Menge angewendet. Patientin ging an Shock zu Grunde. Section: keine Spur von Peritonitis. Darm an den der Wunde zunächst gelegenen Partien schwarz gefärbt, am parietalen Peritoneum zeigte eine kleine Stelle einen weisslichen Aetzschorf, wie R. ihn auch beim Kaninchen beobachtete.

b) Bei gewöhnlichen Wundflächen, z. B. nach plastischen Operationen an der Stirn, sieht man nur eine zarte Kruste auf der Wundfläche, die fast gar kein Secret liefert, alsbald sich in eine gut granulirende Wundfläche umwandelt.

c) Schädliche Nebenwirkungen, Nephritis und Stomatitis, hat R. nie gesehen, allerdings auch bei den ausgedehntesten Operationen selten mehr als 2, höchstens 4 Gramm verbraucht, 10% Mixtur nie angewandt. Doch weiss R. von 2 Fällen, in denen nach Exstirpation von Achselgeschwülsten starke Stomatitis mit starkem Belage des Zahnfleisches unter sehr heftigen Erscheinungen auftrat, doch sollen sehr grosse Mengen einer 10% Mixtur in diesen Fällen angewandt sein.

21. **Steinfeld, W.** Untersuchungen über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuts. Mitgetheilt von H. Meyer. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XX. Leipzig 1886.

Zum Studium der pathol.-anatom. Veränderungen wurden Vögel und Säugethiere benutzt.

Die Mehrzahl seiner uns hier interessirenden Versuche betrifft Vergiftungen durch subcutane Injection einer schwach alkalischen Lösung von weinsaur. Bi-Natrium (pag. 45). Versuche mit innerlicher Darreichung dieses Salzes wurden auch angestellt (pag. 74 und 80). Versuche mit citronens. Bi-Na, blos an einigen Säugethieren angestellt (pag. 46). St. führt bei den einzelnen Versuchen das benutzte Salz fast nirgends mit Namen an, sondern giebt nur die auf Bi_2O_3 berechnete Injectionsmenge.

Versuche mit Mag. Bi (per os und auf Wunden, pag. 74 und 83). (Resorption und Wundwirkung).

Versuche mit Bi-Oxyd und kohlen. Bi (Wundwirkung (pag. 83). Seine Arbeit theilt St. in drei Theile:

- I. Ueber die Giftwirkung des Bi.
- II. Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Bi.
- III. Ueber die therapeutische Wirkung des Bi.

Die für mein Thema in Betracht kommenden Punkte der Steinfeld'schen Arbeit habe ich versucht in folgender Weise übersichtlich zusammenzustellen.

NB. Wo es mir besonders darum zu thun ist, den Steinfeld'schen Wortlaut getreu wiederzugeben, deute ich dieses durch *Cursivdruck* an.

1) Ueber die Aufnahme und Wirkung der Bi-Präparate vom Magen und von Wundflächen aus (pag. 73-74).

Da nach dem innerlichen Gebrauch des Mag. Bi allgemeine Vergiftungssymptome niemals sicher beobachtet worden sind, gleichwohl aber die Bedingungen für die Ueberführung des Metalls in eine auflösliche Form sich im Darmkanale finden, indem Milchsäure dasselbe auch bei Gegenwart von freien und kohlen-sauren Alkalien in geringen Mengen löst, so ergiebt sich schon hieraus, dass die Aufnahme des Wismuts vom Magendarmkanal aus zum Mindesten sehr beschränkt sein muss.

Im Harn von Katzen, denen Gaben von 4 bis 8 g Mag. Bi mit der Schlundsonde oder in Kapseln beigebracht waren, liess sich in der That Wismut selbst nicht in Spuren nachweisen, auch traten nicht die geringsten Störungen des Allgemeinbefindens ein.

Ebensowenig wird das Wismut aufgenommen, wenn es gleich in löslicher Form als weinsaures Natron-doppelsalz in kleinen Mengen längere Zeit hindurch den Thieren in den Magen gebracht wurde. Steigert man aber plötzlich die Gabe, oder beginnt man von vornherein mit einer grossen, so verlieren die durch die concentrirte Salzlösung erkrankten Darmepithelien ihre Widerstandsfähigkeit und können nunmehr den Uebertritt des Metalls in das Blut nicht verhindern, es erfolgt allgemeine Vergiftung. Hier gilt also ganz das Gleiche, was von Kobert und von Kahn für das Eisen und Mangan festgestellt worden ist.

In Bestätigung dieser Deduction kann man ein Thier mit Wismut vom Magen aus leicht vergiften, wenn die Magendarmschleimhaut vorher oder gleichzeitig durch entzündungserregende Stoffe krank gemacht war.

So trat bei der Katze, welcher nur 0,05 Bi_2O_3 als Doppelsalz, zugleich aber 5 Tropfen Crotonöl in einer Gelatine-kapsel in den Magen gebracht waren, Allgemeinvergiftung mit allen Symptomen ein.

Derselbe wiederholt angestellte Versuch mit Magister. Bismuti und Ol. Crotonis hatte dagegen keinen Erfolg.

Von äusseren Wundflächen — und wie eine solche verhält sich wahrscheinlich auch die entzündete oder wunde Intestinalschleimhaut — wird das basisch salpetersaure Bi sehr viel schwerer wie das kohlen-saure oder das freie Oxyd resorbirt; dass es freilich auf diesem Wege überhaupt aufgenommen werden kann, beweisen Vergiftungsfälle an Menschen (vgl. Kocher, Petersen) (Conf. Cap. V).

2) Ueber die quantitative Giftwirkung des weinsauren Wismutoxyd-Natrons bei subcutaner Injection.

Hühner zeigen dem Wismut gegenüber ein ähnliches Verhalten wie gegen manche Alkaloide, d. h. sie besitzen im Vergleich zu den Säugern eine gewisse Immunität gegen die Wirkung dieses Metalls (pag. 54.) So blieb z. B. ein Huhn von 800 g Körpergewicht, dem an 9 von 13 Tagen in immer steigenden Dosen, zuletzt 0,09 g auf einmal und im Ganzen 0,258 g Bi_2O_3 subcutan injicirt worden waren, vollständig gesund und ging auch nach einer einmaligen Gabe von 0,2 g Bi_2O_3 (= 0,25 Bi_2O_3 pro Kilogramm = 0,224 g Bi) erst in 47 Stunden zu Grunde.

Von den Säugethieren erwiesen sich am empfindlichsten gegen die Giftwirkung des Bi Hunde und Katzen, am wenigsten empfindlich Mäuse und Ratten (pag. 55).

Aus zahlreichen Versuchen ergab sich als tödtliche Gabe im Mittel pro Kilogramm:

Hund	\	. . .	0,014-0,02	Bi ₂ O ₃	=	0,0125-0,0179	Bi
Katze	{						
Kaninchen	.		0,025-0,035	"	=	0,0224-0,0326	"
Maus	\	. . .	0,1	-0,2	"	=	0,0897-0,179
Ratte	/						

Wurden diese pro Kilogramm Thier berechneten tödtlichen Mengen des Wismutoxydes auf einmal injicirt, so gingen die Thiere der Regel nach in wenigen Stunden zu Grunde, wurden die Dosen hingegen auf mehrere Tage vertheilt, so erfolgte der Tod entsprechend später.

Wurden die Thiere (Kaninchen, Katzen und Hunde) so vergiftet, dass sie ungefähr am 12. oder 13. Tage zu Grunde gingen, dann traten die ersten Vergiftungserscheinungen am 6. oder 7. Tage ein, waren dagegen die einmaligen Tagesgaben höher gegriffen, und erfolgte der Tod schon am 4. oder 5. Tage, so stellten sich dem entsprechend die Anfangssymptome auch früher ein, durchschnittlich nach 30-40 Stunden (pag. 65).

3) Pathologisch-anatomische Befunde bei den durch subcutane Injection von Wismutdoppelsalzlösung vergifteten Warmblüthern

a) Huhn, chronische Vergiftung (pag. 54-55).

Herz schlaff, enthält dunkelflüssiges Blut. Dünndarm und Magen normal. Die beiden Processus vermiformes von ihrem blinden Ende an bis auf ca. 3½ cm vor der Einmündung in den Dickdarm kohlschwarz; die Dickdarmschleimhaut zeigt ebenfalls eine intensiv dunkle Färbung, welche an der Einmündungsstelle des Dünndarms mit einer sehr scharfen Grenze beginnt und abwärts allmählich schwächer wird, um im Rectum ganz zu verschwinden. (Sehr schön illustriert durch eine der Arbeit beigegebene farbige Tafel). (In den Excrementen der mit Weizen und Roggen gefütterten Thiere konnte stets H₂S mittelst Bleipapier nachgewiesen werden).

b) Säugethiere, (Hunde, Katzen, Kaninchen).

α) Bei acuter Vergiftung nichts bemerkenswerthes.

β) Bei chronischer Vergiftung zeigten sich bei allen Thieren nahezu gleiche charakteristische Bilder (pag. 71).

1) Hochgradige Stomatitis (pag. 66).

Bei Hunden bildet sich (im Anschluss an eine Steigerung der Speichelsecretion) eine hochgradige Stomatitis aus: zuerst schwillt die Mundschleimhaut und das Zahnfleisch an, dann zeigen sich an der Zunge flache, durch die Zähne hervorgebrachte Eindrücke, bis schliesslich an der Wangenschleimhaut, dem Zahnfleisch und den Zungenrändern in ihrer ganzen Länge seichte, leicht blutende Geschwüre mit schmutzig gelbgrauem Grunde auftreten (die

mit rapider Schnelligkeit um sich greifen und einen geradezu aashaften Geruch verbreiten).

Bei Katzen tritt die Stomatitis erst weit später auf und ist auch nie so ausgesprochen wie bei Hunden.

Kaninchen bleiben von der Stomatitis verschont.

2) Veränderungen am Magen und Dünndarm.

Die Magenschleimhaut einiger Katzen zeigte in der Gegend des Fundus hin und wieder linsengrosse Defecte; da dieselben aber nur 3mal gefunden wurden, so mögen sie nicht eine directe Folge der Metallvergiftung gewesen sein. Der Dünndarm und Magen aller 3 Thierspecies wiesen nur in allerseltensten Fällen eine leichte Hyperämie auf, gewöhnlich waren dieselben von ganz normalem Blutgehalt. Eine starke toxische „Gastroenteritis“, wie sie Mory gesehen hat, fand sich bei keinem von den 32 chronisch vergifteten Thieren (pag. 72).

Anmerk. Die entzündliche Hyperämie, welche Feder-Meyer, Mory u. A. im ganzen Darmtractus ihrer Versuchsthiere gesehen haben, erklärt sich durch die tiefgesunkene Circulation, namentlich im Gebiete des N. splanchnicus, wie sie durch relativ grosse Gaben des Giftes hervorgerufen wird (pag. 82).

3) Der Dickdarm, insonderheit Coecum und Proc. verm., bietet ein dem beim Huhn bereits gesehenen analoges, eigenthümliches Ansehen (pag. 71).

Bei Katzen und Hunden zeigt die Schleimhaut erwähnter Darmabschnitte ganz constant eine intensive schwarze Pigmentirung, von welcher die Mucosa in ihrer ganzen Dicke durchsetzt wird. Dieselbe beginnt mit einer äusserst scharfen Grenze an der unteren Fläche der valvula Bauhini, ist am stärksten ausgesprochen im obersten Theil des Coecum und im Process. verm. und wird nach abwärts allmählich schwächer, um sich im Rectum ganz zu verlieren. Neben dieser Schwarzfärbung findet man häufig auch grosse Substanzverluste in der Mucosa und eine Menge abgestossener nekrotischer Schleimhautfetzen dem Dickdarm-inhalte beigemischt, welche letzterer alsdann blutig ist und faulig riecht.

Der Dickdarm der Kaninchen weist auch eine schwarze Färbung auf, welche im Coecum gleichfalls am schärfsten hervortritt, und z. B. besonders an dem feinen

Rande der Spiralfalte; doch wurden Geschwüre in der Schleimhaut nie gesehen.

Mikroskopisch-chemische Untersuchung.

Eine genauere Prüfung des abgewaschenen Darmes ergab, dass diese starke Pigmentirung wie in dem Kocher'schen Fall von Schwefelwismut herrührt. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Dickdarmes der Katzen und Hunde zeigten sich die Darmlymphgefäße mit einem schwarzen Inhalt angefüllt, der besonders den Lymphkörperchen anhaftete.

Auf frischen mikroskopischen Schnitten vermehrte sich die schwärzliche Injectionsmasse bei der Behandlung mit H²S-Wasser und wurde durch starke Salzsäure aufgehellt.

4) In den Nieren aller drei Thierspecies Nekrose des Epithels der Tubuli contorti, sowie Exsudat in den Glomerulokapseln (parenchymatöse Nephritis)

5) An den übrigen Organen makroskopisch keinerlei Veränderungen.

4) Chemische Untersuchung der Organe, Se- und Excrete (pag. 75).

Die hier angeführten Thiere wurden alle subcutan vergiftet, und zwar durch einmalige Injection von Doppelsalz mit Ausnahme des Huhnes und Kaninchens. Letzteres erhielt an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 0,015 Bi₂O₃ subcutan. Tod am 6. Tage. Der besseren Uebersicht wegen seien die Resultate der chemischen Untersuchung in tabellarischer Form vorgeführt.

Blut.

Intravenös verg. Kater. (Tod nach 55 Min.) . . . reichlich Bi.
Subcutan verg. Katze. (Tod nach 3 Stund.) . . . wenig Bi.
Subcutan verg. Katze. (Tod nach 20 Stund.) . . . kein Bi.

Magenwand.

Intravenös verg. Kater. (Tod nach 55 Min.) . . . Bi vorhanden.

Mageninhalt.

Intravenös verg. Kater. (Tod nach 55 Min.) . . . kein Bi.
Subcutan verg. Katze. (Tod nach 3 Stund.) . . . reichlich Bi.

Dünndarmwand.

Intravenös verg. Kater. (Tod nach 55 Min.) . . . Bi vorhanden.
Subcutan verg. Kater. (Tod nach 2 1/4 Tagen) . . . Spuren Bi.

Dünndarminhalt.

Intravenös verg. Kater. (Tod nach 55 Min.) . . . kein Bi.
Subcutan verg. Katze. (Tod nach 3 Stunden) . . . reichlich Bi.
Subcutan verg. Kater. (Tod nach 2 1/4 Tagen) . . . kein Bi.

Dünndarm und Inhalt.

Subcutan verg. Kaninchen. (Tod nach 5 Tagen) . . . deutl. Spur. Bi.

Dickdarmwand.

Intravenös verg. Kater. (Tod nach 55 Min.) . . . deutl. Menge Bi.
Subcutan verg. Katze. (Tod nach 3 Stund.) . . . deutl. Menge Bi.
Subcutan verg. Kater. (Tod nach 2 1/4 Tagen) . . . reichlich Bi.
Subcutan verg. Kaninchen. (Tod nach 5 Tagen) . . . reichlich Bi.
Subcutan verg. Ratte (Tod nach 8 Stund.) . . . reichlich Bi.

Dickdarminhalt.

Intravenös verg. Kater. (Tod nach 55 Min.) . . . kein Bi.
Subcutan verg. Kater. (Tod nach 2 1/4 Tagen) . . . deutl. Bi-Reaction.
Subcutan verg. Kaninchen. (Tod nach 5 Tagen) . . . deutl. Bi-Reaction.

Pancreas.

Subcutan verg. Katze. (Tod nach 3 Stund.) . . . kein Bi.

Leber.

Intravenös verg. Kater. (Tod nach 55 Min.) . . . reichlich Bi.
Subcutan verg. Katze. (Tod nach 3 Stund.) . . . Spuren Bi.
Subcutan verg. Katze. (Tod nach 20 Stund.) . . . kein Bi.

Die reichliche Menge Bi in der Leber des Katers ist nach Steinfeld nahezu ganz auf Rechnung des Leberblutes zu setzen (p. 75).

[Der Kater wog 2350 g. und bekam 0,06 Bi₂O₃ (als Doppelsalz) injicirt. — Die quantitative Untersuchung ergab in 40 ccm Blut — 5 mg Bi₂O₃. Die Verarbeitung der nicht entbluteten Leber — 5,5 mg Bi₂O₃.

Die Leber von Säugethieren beherbergt nach Rauke etwa 1/10 der gesammten Blutmenge, in diesem Falle also 45 ccm, wenn die Gesamtmenge mit 1/13 des Körpergewichts = 180 ccm angenommen wird].

Galle.

Intravenös verg. Kater. (Tod nach 55 Min.) . . . kein Bi.
Subcutan verg. Katze. (Tod nach 3 Stund.) . . . Spuren Bi.
Subcutan verg. Katze. (Tod nach 20 Stund.) . . . kein Bi.
Subcutan verg. Kater. (Tod nach 2 1/4 Tagen) . . . kein Bi.
Subcutan verg. Huhn. (Tod nach 18 Tagen) . . . Spuren Bi. (p. 55).

Nieren.

Intravenös verg. Kater. (Tod nach 55 Min.) . . . reichl. Bi.
Subcutan verg. Katze. (Tod nach 3 Stund.) . . . reichl. Bi.

Harn.

Intravenös verg. Kater. (Tod nach 55 Min.) . . . reichl. Bi.
Subcutan verg. Katze. (Tod nach 3 Stund.) . . . sehr reichl. Bi.
Subcutan verg. Katze. (Tod nach 20 Stund.) . . . kein Bi.
Subcutan verg. Kaninchen. (Tod nach 5 Tagen) . . . kein Bi.

Gehirn und Muskel.

Subcutan verg. Katze. (Tod nach 20 Stund.) . . . kein Bi.

Die Untersuchung des von den lebenden Thieren im Verlauf der Vergiftung gewonnenen Harnes und Kothes ergab folgende Resultate:

1) Huhn. Die innerhalb 48 Stunden nach der Injection gesammelten Excremente enthalten reichlich Bi, nach weiteren 2 Tagen aber keine Spur mehr. Wird sodann eine neue Injection gemacht, so findet man in den bis zum folgenden Tage gesammelten Excrementen wieder reichlich Bi (pag. 54—55).

2) Säugethiere. Schon 46 Min. nach der Injection kann im Harn Bi nachgewiesen werden (Versuch 32). 7 Stunden nach der Injection bedeutende Menge Bi im Harn (Versuch 31). Am 2. und 3. Tage nach der Vergiftung kann aber kein Bi nachgewiesen werden. Der 1—3 Stunden nach der Injection entleerte Koth enthält Bi. Auch noch am 2. Tage ist der Koth Bi-haltig (pag. 76).

Anmerk. 1. Der angesäuerte Harn wurde in der Regel durch directes Einleiten von H_2S auf Wismut geprüft; organische, durch H_2S nicht direct zerlegbare Wismutverbindungen wurden darin nie gefunden (pag. 46).

Anmerk. 2. Im Harn von Katzen, denen Gaben von 4—8 g Mag. Bi beigebracht waren, liess sich Bi selbst nicht in Spuren nachweisen (pag. 74).

Anmerk. 3. Bei Hunden, Katzen und Kaninchen ohne Ausnahme Albuminurie, welche gewöhnlich schon in den ersten Tagen der Vergiftung auftritt (pag. 66).

5) Ueber die Betheiligung der Organe an der Ausscheidung (pag. 77).

An der Ausscheidung betheiligen sich ausser der Niere auch (— die Mundschleimhaut, pag. 74) der Magen und der ganze Darmtractus.

6) Ueber die Dauer der Ausscheidung (pag. 77).

Das resorbirte Wismut wird verhältnissmässig rasch ausgeschieden und zwar besonders schnell durch die Nieren, so dass in der Regel schon nach 10—15 Stunden die Ausscheidung auf diesem Wege beendet und weder im Blut, noch im Harn mehr Wismut nachweisbar ist, während es sich dann noch im Darm vorfindet.

7) Ueber die Unterschiede zwischen den einzelnen Hauptabschnitten des Magen-Darmkanals (Magen, Dünndarm, Dickdarm) in Betreff der Ansammlung und Ausscheidung des Bi.

Bei der Betrachtung der Steinfeld'schen Angaben finden wir deutlich ausgesprochen,

dass bei Thieren, welche im Magen und Dünndarm niemals H_2S , wohl aber immer im Dickdarm besaßen, die Ausscheidung des Bi im Dickdarm unvergleichlich grösser ist als im Dünndarm,

dass aber bei solchen Thieren, denen vor der subcutanen Bi-Injection H_2S -artig wirkende Substanzen in den Magen gebracht wurden, auch im

Magen und oberen Dünndarm eine reichliche Ausscheidung von Bi stattfindet.

Aus diesen Sätzen gewinnt man natürlich den Eindruck, als ob der H_2S auf die Ausscheidung des Metalls einen wesentlichen, und zwar vermehrenden Einfluss ausübe, und dass also für gewöhnlich die Ausscheidung im Dickdarm aus dem Grunde überwiegt, weil nur hier H_2S vorhanden ist.

Dieser letztere Satz wird allerdings von Steinfeld nicht ausgesprochen, scheint mir aber als klare Consequenz aus seinen Ansichten und Schlüssen hervorzugehn.

Zum Beleg dafür will ich seine diesbezüglichen Angaben, übersichtlich geordnet, vorführen.

Pag. 74. *Nur die Schleimhaut des Dickdarms ist tief schwarz gefärbt . . . und unterscheidet sich an der Ileocöcalklappe durch eine ganz scharfe Grenze von der normal blassröthlichen Dünndarmschleimhaut.*

Pag. 72. *Eine genauere Prüfung des abgewaschenen Darmes ergab, dass diese starke Pigmentirung, wie in dem Kocherschen Fall, von Schwefelwismut herrührte. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Dickdarmes der Katzen und Hunde zeigten sich die Darmlymphgefässe mit einem schwarzen Inhalt angefüllt, der besonders den Lymphkörperchen anhaftete.*

Pag. 77. *Die vom Magen und Dünndarm ausgeschiedenen Mengen Bi sind unvergleichlich kleiner, als die vom Dickdarm und seinen Anhängseln ausgeschiedenen, soweit es sich überhaupt aus dem Wismutgehalt dieser Organe selbst und ihres Inhalts beurtheilen lässt.*

Pag. 77. *Im Magen und Dünndarm der untersuchten Thiere war niemals Schwefelwasserstoff, wohl aber regelmässig im Dickdarm vorhanden, wobei die Ileocöcalklappe den rückläufigen Durchtritt von H_2S in das Ileum vollkommen verhindert*).*

*) Anmerkung. Diese Sätze folgert St. offenbar aus folgenden Prämissen:

1) Sowohl Dickdarmwand als Dünndarmwand enthalten Bi.

2) Die Dickdarmschleimhaut ist immer schwarz pigmentirt, die Dünndarmschleimhaut immer normal blass; beide Farben an der Ileocöcalklappe scharf von einander abgegrenzt.

3) Die Schwarzfärbung der Dickdarmschleimhaut ist bedingt durch Schwefelwismut.

Pag. 78. *In der Ueberlegung, dass für die besondere Befähigung des Dickdarms, das Wismut auszuschleiden, ein genügender Grund in seinen anatomischen Verhältnissen nicht erkennbar ist, dass aber vielleicht die Anwesenheit von H_2S hier die vermehrte Ansammlung und Ausstossung des Metalls bedinge, indem das Gas, die Schleimhaut durchdringend, das in Lymph- oder Blutcapillaren circulirende Wismut niederschlägt . . .* werden folgende Versuche angestellt.

(Dieselben seien hier im Auszuge mitgetheilt).

Es werden mehreren Katzen H_2S -artig wirkende Stoffe (Schwefelkalium, Schwefelcalcium, faules Fleisch) in geeigneten Vehikeln in den Magen gebracht und darauf Wismutdoppelsalzlösung subcutan injicirt. Die Thiere starben schon vor Ablauf von 48 Stunden.

Patholog.-anat. Befund: Leber, Milz, Nieren, Lungen bieten makroskopisch nichts Abnormes dar (Versuch 37).

Magenschleimhaut: stark verdickt, schmierig, grünlich schwarz verfärbt (Vers. 35); Schleimhaut stark injicirt, stellenweise nekrotisch, durchweg schwarz, besonders stark aber in der Gegend der pars pylorica (Vers. 36); blass, ohne Ecchymosen, mit einem dunklen Belage bedeckt (Ver. 37).

Mageninhalt: gräulich, flüssig, nebst einigen unversehrten Schwefelbolis (Vers. 36); dunkel, flüssig, enthält beträchtliche Mengen Bi (Vers. 37).

Dünndarm:

a) Oberer Theil. Etwas dunkel pigmentirt (Versuch 35). Duodenum- u. Jejunummucosa mässig hyperämisch, zeigt schwache, schwärzliche Einlagerungen, welche von oben nach unten ganz an Intensität abnehmen (Vers. 36), Duodenum- und Jejunummucosa hyperämisch, sehr dunkel pigmentirt, sehr an die Dickdärme der anderen vergifteten Thiere erinnernd.

Inhalt: reichlich, dunkel, stark Bi-haltig.

b) Ileum: Schleimhaut vollständig hell, normal (V. 36, 37).

Inhalt: etwas dunkler Schleim (Vers. 37).

Dickdarm Sehr wenig dunkel gefärbt, zeigt keine nennenswerthe Entzündung (Vers. 35); zeigt das bekannte Bild (Schwarzfärbung und Geschwüre) (Vers. 37); nicht so intensiv pigmentirt wie sonst (Vers. 36).

Chemische Untersuchung. Blut, Galle, Pancreas enthalten kein Bi (Vers. 35, 36). Milz enthält Bi (Vers. 35, 36).

Leber ergiebt auffallend reichlich Bi. (V. 35, 36).

Wand des Magens und oberen Dünndarms enthalten relativ viel bedeutendere Mengen Bi als bei den früheren Versuchen (35, 36); ebenso der Inhalt (Vers. 37).

Ileumwand enthält relativ ebensoviel, wie die Wand des oberen Dünndarms (36), oder bedeutend weniger (37).

Dickdarmwand und Inhalt enthalten bedeutend mehr Bi als Wandung und Inhalt der oberen Theile des Magendarmkanals.

Harn — Bi-haltig (35), frei von Bi (37).

Pag. 80. *Es ergiebt sich (nach Steinfeld) aus diesen Beobachtungen in der That, dass die Wismutansammlung in Magen und Darm sehr bedeutend durch die Anwesenheit von Schwefelwasserstoff beeinflusst und zwar vermehrt wird;*

Magen und oberer Dünndarm enthalten und scheiden dabei sehr viel grössere Mengen Bi ab als gewöhnlich, und der Dickdarm wird bis zu einem gewissen Grade entlastet;

doch scheint die Gesamtmasse des vom Verdauungstractus abgegebenen Wismuts im Ganzen eine Steigerung zu erfahren.

Gerade der Punkt aber, zu dessen Klarlegung obige Versuche mit dienen sollten, nämlich die Erörterung der Frage, ob (unter normalen Verhältnissen) der H_2S die Mehrausscheidung des Bi im Dickdarm bedinge, — wird von Steinfeld einfach vernachlässigt!

8) Ueber die Ungleichmässigkeit der Bi-Ansammlung und Ausscheidung innerhalb der einzelnen Hauptabschnitte des Darmkanals.

Pag. 80. 1) *Das Ileum ist nie erheblich betheilt (d. h. auch nicht bei künstlichem Einbringen von H_2S -artig wirkenden Stoffen in den Magen).*

2) *Abgesehen und unabhängig von der örtlichen Einwirkung des Schwefelwasserstoffs ist aber auch im Dickdarm die Ausscheidung des Wismuts keineswegs gleichmässig, sondern an einigen bestimmten Stellen regelmässig stärker als an andern.*

Sehr deutlich zeigt diese Verhältnisse der (in der Steinfeld'schen Arbeit abgebildete) Hühnerdarm, wo namentlich in den beiden Blinddärmen die Schwarzfärbung erst in der Tiefe, nach dem geschlossenen Ende zu, beginnt.

Beim Coecum des Kaninchens findet man Aehnliches.

Hier liegen also zweifellos anatomisch-physiologische Differenzen zu Grunde, die einer speciellen Untersuchung werth erscheinen.

9) Ueber die Geschwürsbildung im Digestionstractus.

Pag. 77. *Obgleich das Wismut, allerdings in verschiedenem Maasse, von der ganzen Darmschleimhaut ausgeschieden wird, finden sich Hyperämie, Entzündungsprocesse und nekrotische Abstossung der Epithelien allein in dem von Schwefelwismut dicht imprägnirten Dickdarm. Nur in Ausnahmefällen zeigte auch die Magenschleimhaut einige kleine Ecchymosen und Substanzverluste.*

Pag. 72. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Dickdarms der Katzen und Hunde zeigten sich die Darmlymphgefäße mit einem schwarzen Inhalt angefüllt, der besonders den Lymphkörperchen anhaftete.

Pag. 78. In der Ueberlegung, . . dass der H_2S , die Schleimhaut des Dickdarms durchdringend, das in Lymph- oder Blutkapillaren circulirende Bi niederschlägt, und dass die erwähnten nekrotischen Entzündungsprocesse möglicherweise gerade durch diese parenchymatöse Fällung des Schwefelwismuts verursacht sein könnten, wurden folgende Versuche angestellt.

1) cf. Versuche mit Einführung H_2S -artiger Stoffe in den Magen und nachfolgender subcutaner Bi-Injection.

Steinfeld benutzt also diese Versuche sowohl zur Beleuchtung der Ausscheidungsfrage als auch zur Untersuchung über die Ursache der Geschwürsbildung im Dickdarm.

Bei Anstellung dieser Versuche findet man, wie schon von St. vermuthet wurde, die entzündlichen und nekrotischen Processe fast ausschliesslich an den von Schwefelwismut durchsetzten Stellen, und zwar auch in der Intensität ziemlich proportional der Wismuteinlagerung (pag. 80).

Man darf mithin mit grosser Wahrscheinlichkeit auf einen causalen Zusammenhang beider Phänomene schliessen, was eine weitere, kaum anders zu deutende Bestätigung durch die abweichenden Sectionsbefunde von Thieren erfährt, welche

2) durch innerliche Darreichung des Wismutsalzes vergiftet waren. (Die zwei angegebenen Versuche seien hier im Auszuge mitgetheilt).

Vers. 38. Katze 2350 g, erhält eine Woche lang in ansteigenden Dosen weinsaures Wismutoxydnatron in Milch mit der Schlundsonde (im Ganzen $0,76 Bi_2O_3$). Tod ca. 4 Tage nach der letzten Injection.

Die chemische Untersuchung des während der Vergiftungsdauer erhaltenen Harnes ergab Bi.

Section: An den Zungenrändern und der Wangenschleimhaut erbsen- bis bohngrosse Geschwüre mit schmutzig-speckigem Grunde Magenschleimhaut stark gefaltet, zeigt einige kleine Erosionen; Dünndarmmucosa blass;

Coecum und Dickdarm von normaler Beschaffenheit; Herz schlaff, enthält dunkles, flüssiges Blut. Lungen, Nieren, Milz, Leber etc. bieten makroskopisch nichts Abnormes dar.

Vers. 39. Katze, von gleichem Gewichte, wie die vorige, bekommt an 2 aufeinander folgenden Tagen je $0,4 Bi_2O_3$ (als Doppelsalz) in den Magen injicirt; am nächsten Tage todt gefunden.

Die chem. Untersuchung des bei Lebzeiten und bei der Section erhaltenen Harnes ergab Bi, (in dem bei der Section erhaltenen grosse Quantitäten des Metalles und Eiweisse).

Patholog.-anatom. Befund: Magen leer, Schleimhaut gefaltet, ecchymosirt und zeigt im Fundus zahlreiche, linsengrosse Substanzverluste.

Darm normal.

Da in diesen beiden angeführten Versuchen (bemerkte Steinfeld) durch innerlich verabreichte grosse Mengen von Wismutsalz der im Dickdarminhalt sich entwickelnde Schwefelwasserstoff sofort gebunden und an der Diffusion in die Darmwand verhindert war, so trat keine Schwarzfärbung der Dickdarmschleimhaut ein, aber

auch keine Spur von Entzündung, wie es bei ebenso chronisch, aber subcutan vergifteten Thieren regelmässig der Fall gewesen war.

Nur der von concentrirter Salzlösung angeätzte Magen zeigte kleine Ecchymosen und Substanzverluste

Man hat also die durch das Wismut hervorgerufenen Entzündungen, Ulcerationen etc., vorwiegend als die Folge der Stase zu betrachten, die durch die Fällung des Schwefelwismuts in den Blut- und Lymphcapillaren der Schleimhaut gesetzt wird, mithin eigentlich als Symptom der gestörten Ausscheidung (pag. 81).

In Uebereinstimmung damit zeigen die an Zunge und Wangenschleimhaut auftretenden Geschwüre stets eine schwärzliche Farbe, finden sich nur bei Fleischfressern, bei denen die in der Mundhöhle sich zersetzenden Speisereste H_2S entwickeln können, und endlich nur an Stellen, wo die deckenden Schichten des Plattenepithels durch mechanische Insulte theilweise abgerieben sind (pag. 82).

10) Ueber die pharmakologische Aehnlichkeit des Bi mit Nickel und Kobalt.

Pag. 73. Von den bisher pharmakologisch untersuchten Agentien sind es die Salze des Nickels und vielleicht des Kobalts, deren Wirkungen, (soweit sie aus Stuart's Mittheilungen (Journ. of anat. and phys. XVII, 1882 und Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. XVIII. Bd., 1884) bekannt sind, sich fast in allen Punkten mit denen des Wismuts decken.

22. Langhans. Pathologisch-anatomische Befunde bei mit Bismutum subnitricum vergifteten Thieren. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, herausgegeben v. Lücke u. Rose. Leipzig 1885. Bd. XXII, pag. 575.

Diese Arbeit enthält Mittheilungen über die anatomischen Veränderungen von Nieren und Darm bei mit Bismutum subnitricum vergifteten Kaninchen.

Die Vergiftung kam in der Weise zur Ausführung, dass eine 20% Bi subnitr. enthaltende wässrige oder Glycerin-Mischung den Kaninchen unter die Haut gespritzt wurde.

(Zur Veranschaulichung der Giftigkeit dieser Präparate diene ein Beispiel: je 5,0 der wässrigen Mischung werden 3 Tage hintereinander eingespritzt; das Kaninchen stirbt 6 Tage nach der ersten Injection.)

Die von L. angegebenen Resultate seien nun übersichtlich geordnet vorgeführt.

I. Nieren.

Die Veränderungen betreffen sämmtliche Gewebe: Blutgefäße oder vielmehr Glomeruli, Harnkanälchen und Stroma.

1) Glomerulitis.

Dieselbe findet sich selbst bei leichten Intoxicationen in intensiver Form, wenn am Stroma gar keine und an den Harnkanälchen nur wenig Veränderungen sich vorfinden.

Sie ist charakterisirt durch Anhäufung von körnigem Exsudat in der Höhle des Glomerulus, durch Desquamation der Glomerulusepithelien und Auswanderung von farblosen Blutkörperchen.

Das Exsudat bildet nach Erhärtung in Spiritus den bekannten, bald schmalen, bald recht dicken Halbmond, der auch in das abgehende Harnkanälchen hinein sich fortsetzt. Meist ist er gleichmässig körnig, doch erhält er hier und da rundliche oder abgeplattete Zellen mit Kernen, gewöhnlich aber nur Kerne in wechselnder Zahl, manchmal sehr wenige im Verhältniss zu der grossen Menge des Exsudates. Dieselben unterscheiden sich in Form und Grösse

Die einen sind klein, rund, dunkelgefärbt (bei Kernfärbung) und entsprechen den Kernen von farblosen Blutkörperchen.

Die anderen, an Zahl vorwiegend, sind gross, oval und blass und können nur als Kerne desquamirter Glomerulusepithelien angesehen werden, deren Protoplasma sich in dem Exsudat aufgelöst hat; denn das Kapselepithel ist völlig intact, während die den Capillaren noch aufsitzenden Elemente geschwellt erscheinen.

2) Veränderungen der Harnkanälchen.

A. Pigmentirungen (Ablagerung von Wismut in den Epithelien).

a) Diffuse Pigmentirung.

Leicht brauner Ton des Protoplasmas (des Epithels der Harnkanälchen).

b) Geformtes Pigment.

α) Braune Kügelchen in den Zellkernen

Man findet in den Kernen je ein (selten zwei) verhältnissmässig grosses dunkelbraunes, glänzendes Kügelchen, welches bei einem Durchmesser bis zu 0,002 mm schon bei schwacher Vergrösserung sehr in die Augen fällt

Durch Salzsäure verlieren sie Farbe und Glanz, ohne zu verschwinden.

Die grosse Regelmässigkeit in dem Vorkommen derselben in sämtlichen Epithelien auf langen Strecken von Kanälchen, ihre Constanz in Zahl und Grösse, beweisen, dass sie einem präexistirenden Formbestandtheil der Kerne sich anschliessen.

Da sie erheblich grösser sind, als die normalen Kernkörperchen,

so vermuthet L., dass sie der gesammten chromatischen Substanz des Kernes — ausschliesslich Kernmembran — entsprechen, welche zu einer Kugel zusammengefloßen ist.

Einen ähnlichen Effect hat in dieser Beziehung das Aloin (Mürset).

Solche Kerne färben sich mit verschiedenen Stoffen, wie namentlich Gentianaviolett, gar nicht oder nur sehr wenig.

Es findet sich diese Veränderung besonders in den Markstrahlen, hier und da fast in allen weiten Kanälchen (untere Enden der gewundenen und Sammelröhren), doch auch in den engen (aufsteigenden Schenkeln), in der Grenzschrift in Sammelröhren und aufsteigenden Schenkeln, nicht so constant und nur bei starker Intoxication in dem Labyrinth.

β) Braune Körner in den verkalkten Kanälchen (cf. B, b)

B. Degenerative Processe.

a) Körnige Desquamation des Epithels (Cylinder).

Auftreten von blasskörnigen Massen, die das Lumen vollständig ausfüllen, oft mit beigemengten Kernen; sie entstehen durch Zerstörung der inneren Hälften der Epithelien, deren äussere Hälfte oft nur durch stärkeren Glanz oder dichtere Lagerung der Körnchen ausgezeichnet ist und meist ohne scharfe Grenze in die körnigen Massen des Lumens übergeht.

Es findet sich dies namentlich im Labyrinth, in den höheren Graden auch in der Grenzschrift.

Ein ganz charakteristisches Bild bietet die letztere Zone dar.

Hier finden sich nämlich hyaline Cylinder von sehr schwachem Glanz, also äusserst blass, und in Balsampräparaten, ja selbst in Glycerin fast verschwindend.

Da dabei das Epithel dieser Kanäle sehr niedrig ist, so scheinen dieselben auf den ersten Blick ein auffallend weites, helles Lumen zu besitzen.

Gentianaviolett tingirt dagegen etwas die Cylinder, und sie sind dann an Querschnitten nicht zu übersehen, während an Längsschnitten das dünne Epithel sie fast ganz verdeckt.

Manche Cylinder sind im Innern noch körnig, oder es finden sich hier und da in Kanälchen grobkörnige Massen, die ganz wie Zelltrümmer aussehen und an der Peripherie von einem schmalen, hyalinen Saum umgeben sind; es gehen also jene Cylinder aus körnigen Massen hervor, die wohl von den Epithelien stammen und unter dem Einfluss der restirenden Theile der letzteren oder des Blutes der benachbarten Vasa recta hyalinisiren.

Ganz das Gleiche finde sich, wie L. früher gezeigt habe, an den Cylindern der menschlichen Niere, soweit sich deren Entstehung aus irgend welchem zelligen Inhalt der Harnkanälchen nachweisen lässt.

Es finden sich dann auch ferner noch auffallend trübe Kanälchen, zum Theil mit Lumen, zum Theil mit körniger Masse ausgefüllt, ohne Zellgrenzen, mit am Rande gelagerten Kernen, und gelben Kernkörperchen und mit etwas hellerem, blassem Centrum. Beide Arten von Kanälchen wechseln sehr in ihrer Zahl.

Bei starker Intoxication erreichen die hellen Kanäle die doppelte Zahl der trüben, bei geringerer kommen beide Arten einander fast gleich.

Da nun die trüben Kanälchen mit Lumen an ihrer Form sich entschieden als aufsteigende Schenkel ausweisen und normale Sammelröhren nur ganz vereinzelt nachzuweisen sind, so ergibt sich, dass Sammelröhren und aufsteigende Schenkel die gleiche Veränderung erleiden, aber jene intensiver und in erster Linie, während von diesen, selbst bei starker Intoxication eine, wenn auch nur geringe Zahl, noch unverändert ist.

Aehnliche Veränderungen finden sich auch in den Markstrahlen, wo ebenfalls die aufsteigenden Schenkel die geringsten Veränderungen darbieten.

b) Nekrose und Verkalkung des Epithels.

Die intensivsten Folgen sieht man nur in der Rinde an zerstreuten Kanälchen des Labyrinths und der Markstrahlen. Sie bestehen in Nekrose der Epithelien mit nachfolgender Verkalkung.

Es entstehen Kalkcylinder, vollständig solide oder noch mit Lumen; die Zellgrenzen sind nicht sichtbar, die Kerne geschwunden und zu kleinen unregelmässig gestalteten Bröckeln zerfallen, die nach Entkalkung durch Salzsäure sich noch leicht durch ihre intensive Färbung mit Gentiana nachweisen lassen. Hier und da sind auch kleine Kalkschollen, einzelnen Zellen entsprechend, sogar manchmal noch mit dem gelben kernkörper-ähnlichen Kügelchen.

Die Kalkmassen liegen meist dicht an der Membrana propria an; hier und da schieben sich zwischen beide ganz platte, endothelartige Elemente ein, welche wohl auf Regeneration zurückzuführen sind.

Die verkalkten Epithelien scheinen doch, wie es von vornherein am wahrscheinlichsten ist, abgestorben zu sein; (Werra ist anderer Ansicht, vgl. daselbst).

Was die Bedeutung dieser verkalkten Kanäle anlangt, so spricht ihre grosse Zahl und Länge im Labyrinth entschieden gegen Schaltstücke; es kann sich hier nur um gewundene Kanälchen handeln, und diejenigen in den Markstrahlen möchte Langhans für die unteren Abtheilungen derselben (die spiralförmigen Kanälchen von Schachowa) halten.

Diesen verkalkten Kanälchen sind noch geringe Mengen von Wismut beigemischt; die betreffenden Stellen schwärzen sich ganz deutlich, wenn auch nicht intensiv, beim Einlegen der Schnitte in H₂S.

In Balsam sieht man in den Kalkmassen kleine, eckige, braune Körner von etwas wechselnder Grösse, die in Salzsäure mit dem Kalk sich lösen; sie liegen in unregelmässigen Haufen zusammen und sind nicht so gleichmässig vertheilt, wie die oben erwähnten braunen Körner in den Kernen.

3) Veränderungen des Stroma.

Sie sind erst in den höheren Graden der Intoxication nachzuweisen, sie bestehen in mässiger Zellinfiltration mit

Verbreiterung und finden sich niemals diffus, sondern herdweise in Labyrinth und Markstrahlen, immer nur in solchen Partien, wo die Kerne der Epithelien die Tinctionsfähigkeit eingeüsst haben oder sogar verkalkt sind, aber nicht an allen diesen Stellen.

Dieses spärliche Auftreten zeigt ebenfalls, dass wir es hier mit einem relativ spät auftretenden Prozesse zu thun haben, der wahrscheinlich nicht direct durch die Intoxication, sondern wohl durch die Schädigung der anderen Gewebe bedingt ist.

Auf die Beziehung dieser Erscheinung zu der Physiologie der Niere, auf die Frage, ob das Wismut in den Glomerulis oder Harnkanälchen oder in beiden zur Ausscheidung kommt, geht Verf. nicht ein. Dagegen betont er in sehr entschiedener Weise den Umstand, dass die Elemente der Niere in verschiedener Reihenfolge durch die Erkrankung betroffen werden. In diesen Versuchen sei ein sehr geeigneter Beleg für die Weigertsche Anschauung gegeben, dass von pathologischen Reizen, welche ein Organ treffen, zuerst die physiologisch wichtigen Theile der Organe angegriffen werden, dann erst späterhin bei fortschreitender Erkrankung durch die Alteration jener auch das Bindegewebe an die Reihe komme.

II. Darm.

A. Gröbere Localisationsverhältnisse der Pigmentirung.

Die Ablagerung von Wismut erfolgt zuerst im Coecum; bei ganz schwacher Intoxication ist nur die Schleimhaut an dessen blindem Ende gefärbt.

Besonders intensiv ist die Ablagerung auf der Höhe der Falten, die dunkelschwarz und leicht geschwellt erscheinen, während die Schleimhaut zwischen den Falten nur eine diffuse, schwachbraune Färbung darbietet.

Im Speciellen sind es überall wieder die Zottenspitzen, die zuerst die Pigmentirung darbieten.

Anmerkung Es fällt sehr auf, das L nach der Erwähnung des Coecum so unvermittelt von Falten und Zotten spricht, da doch diese Strukturverhältnisse nach der genauen anatom. Bezeichnungsweise nur dem Dünndarm zukommen. Der Ausdruck „Falten“ könnte allenfalls noch auf die zwischen den Lieberkühn'schen Drüsen gelegenen Bindegewebszüge bezogen werden (und wird hie und da so gebraucht); was sollen aber die Zotten? Offenbar hat also L. auch im Dünndarm ähnliche Pigmentirungen gefunden? Leider spricht sich L. nicht eingehender aus (auch die makroskopischen Befunde werden nicht genauer geschildert)

B. Feinere Localisationsverhältnisse der Pigmentirung.

1) Pigmentirung im Stroma der Mucosa und Submucosa.

Die Befunde sind, hinsichtlich der Reihenfolge ihres Auftretens und nach dem Grade ihrer Intensität geordnet, folgende.

a) Zuerst beginnt die Ablagerung in der Basalmembran, welche das Zottenstroma nach aussen begrenzt, und

b) dann in der Wand der oberflächlichsten Blutcapillaren; an letzteren wiederum an der oberen convexen Seite, welche nach dem Epithel hinsieht.

ad a) Die betreffenden Membranen sind auf Kantenansichten dunkelbraun, deutlich doppelt contourirt.

ad b) Die Gefässwand meistens nicht unbeträchtlich verdickt; von der Fläche her sieht man natürlich eine hellere Farbe, bei intensiver Färbung indessen erscheinen auch hier die Wände fast gleichmässig schwarzbraun, undurchsichtig. Bei geringerer Färbung liegen ihrer Innenfläche feinere und gröbere dunkle Körner an.

Die Gefässwände scheinen dabei starrer zu sein; zahlreiche unregelmässig schräg verlaufende Linien deuten offenbar Falten an, die vielleicht Folgen einer Quellung sein mögen. Auch die grösseren Gefässe in den Zotten werden in gleicher Weise verändert, zuerst die Intima.

c) Später als in den Gefässwänden stellte sich die Wismutablagerung im Stroma von Mucosa und Submucosa ein;

zunächst fällt eine diffuse, schwach braungelbe Farbe desselben auf,

in mittleren Graden braune, kleine und grosse, runde und viereckige Körner bis zur Grösse von rothen Blutkörpern, die sich nicht selten in Lymphkörpern finden;

in den höchsten Graden, die aber nur an der Spitze der Zotten und der freien Kante der Falten erreicht werden, fliessen die Wismutablagerungen in Stroma- und Gefässwänden zu einer mehr oder weniger gleichmässig schwarzbraunen Masse zusammen, und man kann nur ganz unbestimmt einzelne grössere Körner oder dunklere Bänder, die den Blutgefässen entsprechen, unter der übrigen braunen Masse erkennen.

Durch Salzsäure aber werden nach Auflösung des Wis-

mut (1) alle Gewebe, Drüsen, Gefässe, Stroma wieder erkennbar, und man überzeugt sich dann, dass das letztere sehr stark mit Lymphkörpern infiltrirt ist.

2) Pigmentirung in den Epithelzellen.

Auch in den Epithelzellen finden sich Wismutkörner, zuerst nur sehr feine Körnchen an der Peripherie des ovalen Kernes,

dann auch im Protoplasma über und unter dem Kerne, hier manchmal von solcher Grösse, dass ihr Durchmesser die Breite der Zelle übertrifft; die grösseren lassen an ihrer unregelmässigen Oberfläche erkennen, dass sie nur Conglomerate von kleinen Körnern darstellen.

Als weiteres Ergebniss seiner Untersuchung macht L. Angaben, die wir zur Beantwortung der Frage verwerthen können:

Lässt sich eine Beziehung resp. ein Abhängigkeitsverhältniss zwischen der Alteration des Epithels und den Veränderungen im Stroma erkennen?

Während das Wismut in den Geweben des Stroma in einer bestimmten Reihenfolge auftritt, gilt nicht das Gleiche von seinen Beziehungen zum Epithel und Stroma.

Das Epithel ist an mancher Stelle allein der Sitz des Metalls, so besonders in der Schleimhaut, die zwischen den Falten gelegen ist, oder an den Seitenflächen der letzteren.

Nähert man sich den Stellen, wo die Färbung des Stroma auftritt, so findet man manchmal das Epithel intact, während die Basalmembran sammt Blutcapillaren schon ziemlich stark gefärbt sind.

An den stark gefärbten Partien fehlt überall das Epithel.

Aus diesen Schilderungen ergiebt sich nach L. auch der Einfluss, den diese Wismutablagerung auf die Gewebe hat.

In höheren Graden bedingt dieselbe Nekrose und damit das Auftreten einer demarkirenden Entzündung.

Das ergiebt sich aus dem Fehlen des Epithels über dem stark veränderten Stroma, es wurde nicht mehr ernährt und löste sich infolge

dessen 'los; ferner aus der sehr intensiven Zellinfiltration in dem gefärbten Gewebe und seiner Umgebung.

Wann dieser nekrotisirende Einfluss auftritt, lässt sich nicht feststellen; jedenfalls scheinen die allerersten Ablagerungen der Capillarwand und Basalmembran die Ernährung noch nicht wesentlich zu stören, wenigstens lassen sich dabei andere Veränderungen absolut nicht constatiren.

Die höheren Grade aber sind nicht ohne Gefahr, sie führen zu ausgedehnten Zerstörungen der Schleimhaut, namentlich im Dickdarm, mit Ulcerationen, die in intensive Eiterung übergehen, vielleicht auch zu septischen Infectionen führen können.

23. **Dalché, P.** Accidents d'intoxication consécutifs a un pansement avec le sous-nitrate de bismuth. Annales d'hygiène publ. III. ser. T. XVI 1886. Nr. 10 pag. 358.

Eine dreissigjährige Frau hatte sich eine ausgedehnte Brandwunde auf dem Rücken zugezogen. Nach dem Auftreten der Demarkationsfurche verband der sie behandelnde Arzt die Wunde unter Anwendung von Mag. Bi. Bei der 3-wöchentlichen Application desselben traten nun folgende Erscheinungen auf:

Zuerst (nach ca. 2 Wochen) leichte Halsbeschwerden, näselnde Sprache, Pseudomembranen auf der unteren Fläche des velum palatinum; dieselben waren wenig adhärent und von geringer Consistenz. Ganz übereinstimmende Pseudomembranen zeigten sich an der uvula und an den Tonsillen.

Diese Beläge breiteten sich weiter aus; die unter ihnen befindliche Schleimhaut nahm eine schwärzliche Färbung an, der Rand des Unterkieferzahnfleisches zeigte einen dunkelbraunen Saum. Auch auf der Unterlippe trat eine, auf einem schwärzlichen Flecke liegende, weisse Pseudomembran auf.

Der Allgemeinzustand ist indessen nicht schlecht, im Urin noch kein Eiweiss

Der Athem wird übelriechend, das Gaumensegel nimmt ein brandiges Aussehen an.

In diesem Zustande tritt die Kranke in die Klinik von Empis (Hotel Dieu) und gelangt so zur directen Beobachtung des Hrn. Dalché.

Die Pseudomembranen werden allmählich abgestossen, aber es erscheinen auch von neuem wieder schwarze Flecke und Membranen z. B. unten an den Seiten der Zunge etc. Durchfall und starkes Erbrechen treten auf, die Kranke fühlt sich sehr geschwächt.

Nun erst lässt man die Bi-Behandlung fallen. Die chemische Untersuchung des angewandten Präparates ergab nur ganz geringe Spuren von Bi-oxychlorür, sonst war es vollständig rein.

Im Harn und Koth wird chemisch Bi nachgewiesen.

Nach dem Aussetzen des Mittels tritt aber durchaus nicht etwa gleich eine Besserung ein.

Erbrechen, Durchfall und Singultus quälen die Patientin noch beinahe eine Woche lang. Ueberdies findet sich jetzt Eiweiss im Harn. Schmerzen im Verlauf der Speiseröhre treten auf, sowie Lockerung

vieler Zähne. Erst allmählich bessert sich der Zustand der Kranken; die Besserung verläuft jedoch nicht gleichmässig, sondern es tritt nach einiger Zeit abermals ein Nachschub von schwärzlichen Flecken auf, allerdings weniger intensiv gefärbt, als die früheren und ohne Pseudomembranen.

Nach ca. 2 Wochen verlässt Patientin die Klinik und wir erfahren leider nicht, ob nicht etwa nach einiger Zeit vielleicht noch ein solcher Nachschub stattgefunden habe.

(Sodann führt Verf. auch den Fall Petersen (14. Juli 1882) an).

24. **Solger.** Ueber (bas.) salicylsaures Wismutoxyd: Bismutum salicylicum (Gehe, Dresden). Aus dem Verein für innere Medicin in Berlin, Deutsche medicin. Wochenschrift Nr. 22, pag. 375. Ref. Jahresberichte, Virchow und Hirsch 1886, I. pag. 372.

Als Nebenerscheinungen oder beginnende Vergiftungserscheinungen nach längerem Gebrauche des Wismutsalicylats beobachtete S. (bes. bei sparsamer Ernährung und gleichzeitiger Obstruction) Unbehaglichkeit, graubelegte Zunge mit einem schwärzlichen Längsstriche in der Mitte, unbehagliches Gefühl in Magen und Leber, die durch eine Dosis Ricinusöl beseitigt werden. Im selben Referat wird weiterhin angegeben, dass die Stühle ebenfalls wie beim Mag. Bi durch Schwefel-Bi schwarz gefärbt werden. Solger führt ferner an, dass einzelne Personen, denen das Präparat zu 0,6–0,8 dreistündlich verordnet wurde, 50,0–200,0 in toto ohne Belästigung consumirten. Er warnt vor einem im Handel ebenfalls unter der Bezeichnung Bi salicylicum vorhandenen sauren Salze, welches weit weniger Wismut enthält und Uebelkeit und Leibscherzen erregt.

25. **Dalché, P. et Villejean, Ed.** Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. Arch. gén. de méd. CLX., pag. 129, Août 1887.

Ref. Jahresbericht v. Virchow und Hirsch für 1887, I, pag. 380 (Husemann).

Schmidt's Jahrbücher 1888, Bd 217, pag. 24 (Naumann).

Den Referaten sei folgendes entnommen:

Dalché und Villejean haben durch Versuche mit neutralem salpetersaurem Wismut die Giftigkeit des Salzes bei Hunden durch Subcutaninjection constatirt, bei denen der Tod eintrat, obschon constant an den Injectionsstellen grössere Mengen (durch Bildung) bas. salpeters. Wismuts der Resorption entzogen waren, welche übrigens nach der Ansicht von D. und V. auch bei diesem Salze durch Bildung eines löslichen Albuminats stattfindet.

Als wesentliche Vergiftungserscheinungen werden bezeichnet: Stomatitis mit braunviolettem, schwärzlichem, glänzendem Saume am Zahnfleisch und gleichgefärbten Flecken auf der Innenfläche der Lippen und der Wangen.

Nach und nach wurde die ganze Mundhöhle, die Zunge und die Lippen von solchen immer mehr ein brandiges Aussehen annehmenden Flecken besetzt und zuletzt war die Innenfläche der Backen vollkommen gangränös. Salivation.

Enteritis mit diarrhoischen oder dysenterischen Entleerungen.

Bei der Section zeigte der Dickdarm eine braune, an der Ileocöcalklappe sich scharf abgrenzende Färbung, die Oberfläche war mit einer Art schwarzer Psorenterie durchsetzt; am Anus breite, brandige Geschwüre. — Leber und Nieren stark congestionirt.

In dem oft trüben und dunklen, sedimentirenden Harn ist Bi nachweisbar, bisweilen auch Eiweiss, Epithelien und Fibrincylinder.

In Bezug auf die Vertheilung des Metalls im Thierkörper ergab sich als besonders reich die Milz (9 mg Bi₂O₃ in 15 g), darnach die Speicheldrüsen und Nieren (6 mg), während die Leber relativ wenig (2 mg in 15,0 g) enthielt.

26. **Dalché, P.** und **Villejean, E.** Nouvelles recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. Bull. gén. de Théor. LVII., 42, 44, pag. 405, 448. Nov. 15, 30, 1888.

Ref. Jahresb. v. Virchow und Hirsch für 1888, I, pag. 356 (Husemann).

Schmidt's Jahrbücher, 1889, Bd. 224, pag. 23 (Naumann).

Den Referaten sei folgendes entnommen:

Nach Dalché und Villejean bietet die chronische Wismutvergiftung durch subcutane Einführung von Bi subnitricum in ihrer Symptomatologie und im Leichenbefunde mehr Analogien mit Blei- und Quecksilbervergiftung, als mit Phosphorismus und Arsenismus.

Affectionen im Munde: braunvioletter Saum, Geschwüre und Gangrän.

Darm: blutige Stühle; bei der Section zeigte sich im Dünndarm reichlich Galle; im Dickdarm, besonders in der Gegend der Ileocöcalklappe, schwärzliche Färbung mit einer Art Psorenterie, jedoch ohne Geschwürsbildung (hämorrhagische Entzündung).

Leber: Hyperämie, keine fettige Degeneration; Gefässerweiterungen besonders im Pfortadersystem.

Nieren: leichte Glomerulitis; besonders die grossen Gefässe erscheinen erweitert.

Nerven und Muskeln: — fanden sich p. m. intact, obwohl schon bei Lebzeiten Parese und Abnahme der Sensibilität zu constatiren waren.

In D.'s und V.'s Versuchen kam es bei wiederholter Subcutan-application von 0,25–0,5 bei Hunden erst nach Verbrauch von 5,0–12,0 im Verlaufe von 1/4–1/2 Jahr zum Tode.

Bi wurde in Leber, Milz, Nieren, Speicheldrüsen in erheblicher Menge nachgewiesen, in geringerer im Gehirn; die Milz enthielt in gleichen Gewichtstheilen 3–4 mal mehr als die Leber und 1 1/2 mal mehr als die Nieren; der Milz am nächsten standen die Speicheldrüsen.

27. **Pohl, J.** Ueber den Einfluss von Arzneistoffen auf die Zahl der kreisenden weissen Blutkörperchen. Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. XXV, Leipzig 1889, pag. 51.

Die Versuche wurden an Hunden ausgeführt, denen 24 oder 48 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme die betreffenden Substanzen in entsprechender Verdünnung mit einer Sonde in den Magen eingeführt wurden. Kaninchen erwiesen sich zu den Versuchen ebenso ungeeignet, als wie zur Feststellung der Verdauungsleukocytose, weil es nicht gelingt, ihren Magen und Darmkanal durch Fasten ausreichend zu entleeren.

Aus der grossen Zahl der Experimente P.'s hebe ich blos die uns hier interessirenden Versuche mit basisch salpetersaurem Wismut hervor.

Dieselben wurden an 3 verschiedenen Thieren angestellt, (pag. 54, Versuch 9–11).

Versuch 9:

Zeit.	Weisse Blutkörperchen im cmm.
4 h 15 m	16661
4 " 44 "	16712
4 " 45 "	0,3 g Bismutum subnitricum
5 " 45 "	22401
6 " 45 "	28059
7 " 15 "	29479
Maximale Steigerung:	77 Proc.

Bemerkung. Das Thier zeigt noch am Tage nach dem Versuch 23000 weisse Blutkörperchen, ebenso nach 24 stündigem Fasten. Weitere Versuche mit diesem Thier werden daher nicht mehr angestellt.

Versuch 10:

0,3 g Bismutum subnitricum; unwirksam.

Versuch 11:	
Zeit	Weisse Blutkörperchen im cmm.
3 h 45 m	11453
4 " — "	10072
4 " 20 "	0,3 g Bismutum subnitricum
5 " 20 "	18762
6 " 20 "	23572

Maximale Steigerung: 119 Proc.

Anmerkung: Ueberblickt man die von Pohl mitgetheilten Versuche, so sieht man gewisse natürliche Gruppen in auffällig übereinstimmender Weise wirksam (pag. 65):

Die intensiven Riechstoffe der Früchte und Gewürze (zumeist Ester und Terpene, sowie die Bitterstoffe und gewisse Alkaloide) bewirken oft in kurzer Zeit ein deutliches Ansteigen der Zahl weisser Blutkörperchen im circulirenden Blut. Die Alkohole, Alkalisalze sind in dieser Richtung gar nicht, von den Metallverbindungen das salpetersaure Wismut und das Eisenoxyd nicht regelmässig wirksam.

Die grösste Vermehrung der weissen Blutkörperchen, die P. überhaupt beobachtete, wurde durch bas. salpeters. Bi (Versuch 11) hervorgerufen. Essigsäures Blei, Kupfersulfat (Thier erbrach) und Calomel erwiesen sich als unwirksam.

28. **Neuberger, J.** Ueber Kalkablagerungen in den Nieren. (Aus dem pharmakolog. Instit. der Univers. Leipzig). Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XXVII. Leipzig 1890. Seite 39.

N.'s Untersuchungen erstreckten sich auf die durch Aloin und Bismutum subnitricum hervorgerufenen Verkalkungsprocesse in den Nieren.

Um die Herstellungsweise der Bi-Vergiftungen und ihre Intensität zu veranschaulichen, mögen die Versuche kurz angedeutet werden.

1) Einem kleinen Kaninchen werden an drei auf einander folgenden Tagen je 5,0 einer wässerigen 20-proc. Bism. subnitric.-Mischung subcutan injicirt. Das Kaninchen stirbt am Tage nach der letzten Injection.

2) Grosses Kaninchen in gleicher Weise wie 1 behandelt, wird am 7. Tage nach der ersten Injection getödtet.

3) Einem erwachsenen Kaninchen wurden an 3 auf einander folgenden Tagen je 10,0 der gleichen Mischung subcutan injicirt. Dasselbe wird am 7. Tage nach der ersten Injection getödtet.

In den Nieren sämmtlicher Thiere, die durch

Aloin und Bismutum subnitricum vergiftet wurden, liessen sich Kalkablagerungen nachweisen.

Während dieselben in den Fällen, (Fall II der Aloin-, Fall I der Bism. subnitric.-Vergiftung), in denen die Thiere nur kurze Zeit am Leben geblieben und die Dosis des einverleibten Mittels geringer war, nur in schwachem Grade im Nierengewebe auftraten, waren sie in den übrigen Fällen so hochgradig, dass sie selbst schon makroskopisch als helle, weisse Streifen in der Rinde sichtbar waren.

Die Kalkabscheidungen sind in jeder Hinsicht die gleichen wie bei der Sublimatintoxication.

In ungefärbten Nierenschnitten traten die Kalksalze, theils als dunkle schwarze, feinkörnige, theils als krystallähnlich glänzende Masse hervor, die zumeist eine cylinderförmige, das Harnkanälchen ganz ausfüllende Anordnung aufweist.

Diese sogenannten „Kalkcylinder“ sind von verschiedener Länge und durch Quer- und Längsleisten getheilt; die grössten Kalkcylinder waren in den Aloinnieren vorhanden. — Sehr häufig finden sich in ein und demselben Kalkcylinder die beiden der Farbe und dem Glanze nach sehr verschiedenartigen Kalkarten, der schwarze nicht glänzende und der helle mit mineralischem Glanze behaftete, und zwar oft in der Weise, dass die glänzenden Kalkmassen die Mitte, die dunkeln hingegen die Randpartien des Cylinders einnehmen.

Auffallend sind ferner noch kleine schwarze Partikelchen, die zumeist zerstreut in der Mitte des Kalkcylinders zwischen den hellen krystallinen Kalkpartien auftreten und sich nur durch ihre ganz intensiv schwarze Färbung von den dunkeln Kalkmassen am Rande des Cylinders unterscheiden.

Manchmal sind diese kleinen Massen, die, was aus der Reaction mit Säuren hervorgeht, auch aus Kalkverbindungen bestehen, zu grossen Klumpen zusammengesintert und nehmen die Mitte des Kalkcylinders ein.

Die Kalkmassen verschwinden langsam nach der Einwirkung von Essigsäure, schneller nach der Berührung mit verdünnter Salzsäure und verdünnter Schwefelsäure (Aufreten von Gypskrystallen), wobei bisweilen Gasblasen sich entwickeln, ein Zeichen dafür, dass es sich wohl

um ein Gemenge von phosphorsaurem und kohlsaurem Kalk handelt.

Ganz besonders waren die gewundenen Rindkanälchen von diesen Veränderungen betroffen, die geraden Harnkanälchen hingegen in geringerem Maasse afficirt. Die Glomeruli waren stets frei von Kalkablagerungen, doch zeigte sich nicht selten neben der Verkalkung des abgehenden Harnkanälchens auch ein Theil der Bowman'schen Kapsel von dem gleichen Process ergriffen.

Alle diese näher ausgeführten Einzelheiten stimmen mit den Kalkablagerungen bei der Sublimatintoxication überein.

Auch die Färbung mit verdünnter Hämatoxylinlösung nach Grenacher giebt in den Präparaten von Aloin- und Bismut. subnitri-Nieren das gleiche Bild wie bei den Sublimatnieren. Die schwarzen, dunkeln Kalkmassen nämlich, die zumeist die Randpartien des Kalkcylinders, wie erwähnt, occupiren, nehmen eine von der mattblauen Färbung des übrigen Nierengewebes sich deutlich abhebende röthlich braune Farbennüance an, der krystallglänzende Kalk hingegen bleibt ungefärbt.

Den Contrast zwischen dem nicht färbbaren hellen und den einen röthlichen Farbenton annehmenden übrigen Kalkmassen hat N. auf eine mehr oder minder stärkere Dichte des abgelagerten Kalkes und dadurch bedingte verschiedenartige Lichtbrechung zurückführen zu können geglaubt und dieser Ansicht auch in seiner Abhandlung über die Sublimatnieren Ausdruck verliehen. Es ist nun aber auch möglich, dass ein Theil des Kalkes, — worauf Boehm aufmerksam machte —, mit organischer Substanz verbunden und aus diesem Grunde der Färbung zugänglich ist.

Was den Vorgang der Verkalkung selbst anbetrifft, so dürfte auch in diesem Punkte zwischen Aloin-, Bismut. subnitri- und Sublimatintoxication Gleichartigkeit vorherrschen, indem die Einverleibung jeder einzelnen dieser Substanzen Nekrose eines Theils des Harnkanälchenepithels hervorruft und erst dann secundär in die nekrotischen und oft zu Cylindern confluirten Epithelien sich Kalksalze, die wahrscheinlich aus dem Blute stammen, niederschlagen. Untersuchungen hierüber sind von N. nicht angestellt worden.

29. **Glaeser, E.** (Breslau). Ueber die Ungiftigkeit des Dermatol. Berl. Wochenschr. Nr. 41, pag. 1024. Ref. Jahresbericht. Virchow u. Hirsch. 1892. I. pag. 367.

Dass das Dermatol völlig unresorbirbar und ungiftig sei, kann nicht behauptet werden, seitdem durch Gläser und Stern das Auftreten eines dem Bleisaure ähnlichen Saumes an

Zahnfleischrande nach der Bestreuung einer handtellergrossen Wundfläche in der Bauchhöhle mit 20 bis 30 g Dermatol constatirt wurde; doch ist die Giftigkeit gewiss nur sehr gering, da in diesem Falle keine eigentlichen Vergiftungssymptome eintraten und in zahlreichen Fällen, wo nach Myomotomien mit Stumpfersenkung 5–10 g und mehr zur Blutstillung auf den Stumpf geschüttet wurden, niemals Vergiftungssymptome vorkamen.

30. **Mayser, Heinrich.** Ueber die toxische Wirkung des Wismut mit besonderer Berücksichtigung der Wismutnephritis. Diss. Freiburg in Baden. 1892.

M. ging darauf aus die Gewebsveränderungen der Nieren bei innerlicher Darreichung von Bi subnitri. zu prüfen.

(Also ein Thema, das auch für den praktischen Arzt von hohem Interesse ist).

M. experimentirte ausschliesslich an Kaninchen. Dieselben wurden chronisch vergiftet.

Um Vergleichspräparate zu gewinnen, wurden 2 Kaninchen auch subcutan vergiftet.

Kaninchen Nr. I — subcut. Inject. einer wässrigen 20% Bi subnitri. enthaltenden Mischung,

K. Nr. II — subcut. Inject. einer 1%igen Lösung von Bi citric. ammoniatum,

K. Nr. III–VIII — Bi subnitri. per os, in Form von Pillen.

Von makroskop. Befunden und chemischen Reactionen wird erwähnt:

K. I — makroskop. an den Nieren ausser einer auffallenden Blässe nichts wahrzunehmen. Mässiger Eiweissgehalt des Harnes.

K. II — mässiger Eiweiss im Harn.

K. III — kein Eiweiss und Bi im Harn.

K. IV — geringer Eiweissgehalt. Niere auffallend blass, auf der Schnittfläche deutlich glänzend.

K. V — Nieren von normaler Grösse, Kapsel glatt, die Rinde nicht vergrössert.

K. VI — Harn frei von Eiweiss. Nieren, besonders die Rinde, waren in diesem Falle sehr hyperämisch, dunkelbraun.

K. VII — mässiger Eiweissgehalt. Niere auf Bi chemisch untersucht ergiebt einen sehr geringen Gehalt des Metalls.

K. VIII — im Harn Mucin, aber kein Eiweiss. Die angestellte Zuckerprobe fiel in ganz geringem Grade positiv aus.

(Leider sind diese Angaben lückenhaft. Ein positives Resultat der Untersuchung des Harnes auf Bi wird nicht erwähnt).

M. giebt ferner eine starke Abmagerung der Thiere, sowohl der subcut. als der per os vergifteten, an (pag. 16 u. folgd.).

Nach M. gehört das Bi, speciell das basisch salpetersaure, zu der grossen Gruppe derjenigen Substanzen, die, wenn sie im Uebermaasse in den Körper eingeführt werden, bei ihrer Ausscheidung durch die Nieren eine Schädigung der functionirenden Epithelien derselben herbeiführen (pag. 32). Bei subcutaner Vergiftung sind die

Veränderungen am stärksten (pag. 34). M. beschreibt hauptsächlich folgende Erscheinungen.

1) Degenerations- und Destructionsprocesses.

a) Degeneration und Nekrose des Epithels der gewundenen Harnkanälchen und der Henle'schen Schleifen, wie auch des Epithels der Glomeruli und der Glomeruluskapseln.

Zur Erläuterung mögen einige Bemerkungen aus verschiedenen Versuchen dienen.

An den Glomerulis gelingt die Färbung bedeutend besser als in den Harnkanälchen (pag. 31, K. VII). Kapselraum fast nie frei, sondern mehr weniger dicht ausgefüllt mit farblosen Massen, die zum allergrössten Theil ein körniges Aussehen bieten, nur hier und da auch aus feinen Fäden zusammengesetzt sind und zwischen denen zelliges Material oder Reste von solchen nur wenig sichtbar sind (pag. 19, K. I).

Kerne der Harnkanälchen vielfach sehr schwach tingirt, häufig ganz fehlend (pag. 31, K. VII). In den tubuli recti und besonders in den Sammelröhrchen sind die Epithelkerne zum grössten Theil gut gefärbt (pag. 23, K. II).

Auch zur Bildung homogener oder colloidähnlicher Cylinder, namentlich innerhalb der geraden Kanälchen und der Sammelröhrchen, stellenweise auch innerhalb der gewundenen Harnkanälchen, kommt es im Verlauf der Nephritis (pag. 33).

Als Folgezustand der Nekrose ist die Verkalkung anzusehn, welche in den späteren Stadien einen regelmässigen Befund bildet und sich in ausgedehnter Verbreitung in der Niere nachweisen lässt. Sie betrifft zunächst die Epithelien der Harnkanälchen, speciell der gewundenen, und hier kommen Stellen zur Beobachtung, bei welchen in einem Querschnitt das Epithel zur Hälfte verkalkt, zur anderen Hälfte noch unverkalkt ist. Die Verkalkung bleibt aber nicht auf die gewundenen Harnkanälchen beschränkt, sie kommt, wenn auch weniger ausgedehnt, auch an den Glomerulis vor und schreitet hier von den Epithelien auch auf die Kapsel über. An den gewundenen Harnkanälchen ist auch ein Uebergreifen der Verkalkung von den Epithelien auf die Membrana propria vielfach zu beobachten (pag. 33).

b) Hand in Hand geht mit der Nekrose des Epithels eine abnorme Durchlässigkeit der Gefässwände, die sich in dem Austritt von rothen Blutkörperchen äussert und so häufig der Nephritis einen hämorrhagischen Charakter verleiht (pag. 33).

c) Ausgedehntere Bindegewebsentwicklung in der Niere kommt nicht zur Beobachtung, da die Nekrose sehr langsam vorschreitet, so dass grössere Substanzverluste nicht auftreten (pag. 33).

2) Ueber Pigmentirungen finden sich im Wesentlichen folgende Angaben, die ich aus einigen Versuchen zusammenstelle.

a) Diffuse Pigmentirungen.

α) Gelber Farbenton.

Das Protoplasma der meisten Harnkanälchenepithelien hat einen gelblichen Farbenton, der an den kernlosen Epithelien und hauptsächlich an der dem Lumen zugekehrten Seite besonders deutlich ist (pag. 23, K. II).

Hie und da nimmt man auch ausserhalb der Kapsel, aber dieser dicht anliegend, den gelben Farbenton, der wohl vom Blut herrührt, wahr (pag. 25, K. III).

Die Epithelien der Harnkanälchen zeigen an den hell gefärbten Stellen (Alkohol-Hämatoxylin-Präparat) einen schmutzig gelben Farbenton, der, wie man bei stärkerer Vergrösserung sieht, auch den besser gefärbten anhaftet (pag. 25, K. III).

Hie und da ist das Epithel der Harnkanälchen vollständig necrotisch und erfüllt das Lumen, sodass nur eine den gelben Farbenton zeigende körnige Masse sichtbar ist (pag. 25, K. III). Gelblicher Farbenton an einzelnen Stellen der Rindensubstanz so stark, dass nur die etwas besser gefärbten Glomeruli sich noch etwas davon abheben; in der Marksubstanz dagegen ist er meistens viel schwächer (pag. 26, K. IV).

β) Gelbgrüner Farbenton.

Das Protoplasma der Epithelien der Harnkanälchen erscheint gelbgrün, grob granulirt und lässt häufig nur noch Schatten von Kernen erkennen. Lumen vielfach erfüllt von desquamirtem, nekrotischem Epithel in Form einer gelbgrün gefärbten, grob granulirten Masse. Alkohol-Hämatoxylin-Präparat (pag. 27, K. IV u. a. a. O.).

γ) Braungrauer Farbenton.

An den gewundenen Harnkanälchen fällt schon bei ganz schwacher Vergrösserung eine eigenthümliche gleichmässige braungraue Verfärbung des Protoplasmas auf (pag. 20, K. I).

Untersucht man an den gewöhnlichen Alkoholpräparaten mit Immersion, so bemerkt man, dass das Protoplasma an allen denjenigen Stellen, wo es bei schwacher Vergrösserung den schon oben erwähnten graubraunen Farbenton hatte, ganz grob granulirt erscheint, wie man es sonst bei keiner Gelegenheit an dem Protoplasma dieser Zellen sieht; und hie und da sieht man auch innerhalb des Protoplasmas kleine dunkle Körner (pag. 22, K. I).

b) Geformtes Pigment.

a) Von gelber oder braungelber Farbe.

Bei Immersionsuntersuchungen sieht man im Protoplasma (des Epithels der Harnkanälchen) kleine gelbe Pigmentkörner, dasselbe Pigment sieht man auch zum Theil im Lumen der Kanälchen, daneben auch erhaltene rothe Blutkörperchen (pag. 30, K. V).

In den Epithelien (der Harnkanälchen) sieht man sehr häufig ein körniges braungelbes Pigment, dasselbe ist über das Epithel diffus (?) verbreitet oder zeigt sich mehr an der der Membrana propria zugekehrten Seite; mitunter ist dasselbe zu grösseren Schollen vereinigt und liegt theilweise auch frei im Lumen oder abgestossenen Protoplasma eingelagert. Das Aussehen und die Gestalt desselben spricht für Blutpigment (pag. 31, K. VII).

β) Von dunkler resp. schwarzer Farbe.

αα) Kleine dunkle Körner erscheinen bei starker Vergrößerung im Protoplasma der Harnkanälchenepithelien, welche bei schwacher Vergrößerung einen graubraunen Farbenton zeigen (pag. 22, K. I.).

ββ) Kleine schwarze Pünktchen sind vereinzelt im Protoplasma der Epithelien der Harnkanälchen enthalten; sie sind scharf begrenzt und nur bei starker Vergrößerung sichtbar.

γγ) Kleine schwarze Körner, die um den Kern herum liegen und durch ihre überaus scharfe Umgrenzung und ihre gleiche Form und Grösse sich von dem Aussehen unterscheiden, welches osmierte Fetttröpfchen darbieten, findet man in manchen Epithelzellen — hauptsächlich an den gewundenen Harnkanälchen, hier und da aber doch auch vereinzelt an einer Knäuelzelle (pag. 21, K. I.; pag. 30, K. V.).

δδ) Kleine schwarze, zum Theil runde, zum Theil mehr stäbchenförmige oder unregelmässig gestaltete Gebilde, die häufig auch aneinander gelagert sind, finden sich neben Resten von zerfallenen Kernen in den körnigen Massen, welche das Lumen der Harnkanälchen erfüllen (pag. 25, K. III.). Dieselben befinden sich in den meisten Präparaten und dürften vielleicht Wismutkörnern darstellen. Auch in noch erhaltenen Epithelzellen der Harnkanälchen liegen schwarze Körner. In den Epithelien, wo sich diese und das Blutpigment zugleich vorfinden, kann man sich überzeugen, dass dieselben ganz verschieden von einander sind (pag. 31, K. VII.).

Anmerkung. Chemische Reactionen zur Bestimmung der Pigmente hat M. nicht gemacht.

Er meint, dass die dunklen Körner offenbar Bi in Substanz darstellen (p. 32).

31. Fischer, O. Klinisches und Experimentelles über die Wismutbehandlung der Magenkrankheiten nach Fleiner. Diss. Jena 1893.

In der grossen Reihe von Medicamenten, die von alters her bis in die jüngste Zeit mit mehr oder weniger Erfolg bei Magenerkrankungen angewendet werden, ist neuerdings gelegentlich des diesjährigen XII. Kongresses für innere Medizin die Aufmerksamkeit auf ein schon längstbekanntes wieder ganz besonders hingelenkt worden. — nämlich auf das *bas. salpeters. Bi*.

Mit demselben erzielte Fleiner, in Uebereinstimmung mit Kussmaul, bei Ulcus und Reizerscheinungen eine Reihe von Erfolgen, — durch Anwendung grosser Dosen nach methodischer Auswaschung des Magens. Von den, pag. 10 erwähnten, Sätzen Fleiner's führe ich folgende an:

„Eingiessungen von Wismutsuspension mit der Sonde (10,0—20,0 Bismut. subnit. auf 200 Wasser) sind indicirt:

1) bei allen autochthonen sensiblen, motorischen und secretorischen Reizerscheinungen des Magens, die durch Ausspülung allein nicht genügend gemildert werden können, so bei alten Magengeschwüren, bei ulcerirenden Carcinomen und bei haemorrhagischen Erosionen;

2) als spezifisches Mittel bei Magengeschwüren überhaupt und bei Duodenalgeschwüren.

Diese Wismuteingiessungen sind anfangs alltäglich, später einen über den andern Tag oder alle 3 Tage, zu gebrauchen und so lange fortzusetzen, als es nothwendig erscheint.

Nach dem Gebrauch von 300 bis 400 gr (muss dem Sinne nach Gramm heissen!) habe ich keine Intoxicationserscheinungen auftreten sehen. Wo Verstopfung eintrat, konnte sie durch Oelklystire leicht gehoben werden u. s. w.“

Folgt die Beschreibung von 11 Fällen, bei denen Fischer diese Methode angewendete. Aus den Krankengeschichten geht hervor, dass die angegebene Wismutbehandlung ganz ausserordentlich günstig wirkt! (pag. 31).

Niemals traten, selbst nach fünfwöchentlicher Kur, Unzuträglichkeiten, wie die von Kussmaul beobachtete Stomatitis, geschweige denn Vergiftungserscheinungen auf (pag. 50).

Aus dem experimentellen Theil der Fischer'schen Arbeit hebe ich bloß einige Versuche als besonders charakteristisch hervor.

1) Versuch III (pag. 37).

Einem Kaninchen wurden, nachdem es 24 Stunden vorher nichts gefressen, 10 gr Bi subnit. eingeführt.

24 Stunden später wurde das Thier getödtet.

Sectionsbefund: Magen stark mit Futter gefüllt. Nach Entfernung desselben zeigt sich, dass die Schleimhaut gleichmässig mit grauem Belag versehen ist, der aus zähem Schleim besteht, und dem, wie die chemische Untersuchung ergibt, Wismut in reichlicher Menge beigemischt ist.

F. führt diesen Versuch (neben anderen) hauptsächlich deswegen an, weil daraus ein Verhältniss besonders deutlich wird, das auch bei den Versuchen mit anderen Thieren immer wieder zu finden war, — dass nämlich das Bi sich besonders innig mit dem Schleime mischt. Von irgendwelchen localen Alterationen der Magenschleimhaut wird kein Wort erwähnt! Ebensowenig von allgemeinen Vergiftungserscheinungen. (cf. Reil, Mayer u. Orfila!)

2) Um den heilenden Einfluss des Mag. Bi auf *ulcus ventriculi* zu untersuchen, legte F. bei mehreren Hunden künstliche Defecte der Magenschleimhaut an und behandelte dann die krank gemachten Thiere mit Fleiner'schen Eingiessungen (pag. 33).

Die Operation zur Herstellung der Substanzverluste wurde nach der Methode von Matthes ausgeführt. (Matthes, Untersuchungen über die Pathogenese des *Ulcus rotundum ventriculi*. Ziegler's Beiträge 1893).

Diese besteht darin, dass man auf die möglichst straff gespannte Serosa der Vorderwand des Magens an einer Stelle, grössere Gefässe thunlichst vermeidend, einen flachen Glasring von etwa 6 cm Weite in Lichten annäht und die Nähte durch die Muscularis greifen lässt

Alsdann eröffnet man den Magen etwa 2–3 cm von dem Ring entfernt und legt den Eröffnungsschnitt so gross an, dass man mit dem Milchglasring durch denselben den festgenähten Theil der Magenwand evertiren kann. Man hat auf diese Weise, ohne dass viel Mageninhalt hinausfliessen kann, den über dem Ringe liegenden Theil der Schleimhaut nach aussen gestülpt und kann ihn nun, da die Unterlage gespannt ist, in diesem Umfange bequem abtragen, also einen für alle Fälle gleich grossen Defect anlegen (pag. 35).

Versuch IV. „Ein kräftiger Pudel wurde am 7. Mai nach der bezeichneten Methode operirt. Der Hund wurde am 12. Mai, bevor er etwas gefressen hatte, zum erstenmale mit 10 gr. Wismut gefüttert. Dasselbe Verfahren am 14. Mai und 15. Mai. 3 Stunden nach der letzten Eingiessung wurde das Thier getödtet.

Sectionsbefund:

Der Ring ist an einer Stelle mit dem linken Leberlappen verwachsen, die Milz mit dem Netz etwa 5 cm unterhalb des Ringes adhären. Der Magen enthält, da der Hund nach den letzten Eingiessungen gefressen hatte, eine grosse Menge Speisebrei. Nachdem derselbe herausgespült ist, zeigt sich, dass der Defect makroskopisch fast vollständig epithelialisirt ist. Die ganze Schleimhaut, sowohl die Falten wie das Geschwür, ist überall ganz gleichmässig mit Schleim bedeckt, der sehr reichlich hellgraue Massen enthält und ziemlich fest adhären ist. Die hellgrauen Massen lässt eine chem. Untersuchung ohne weiteres als Wismut erkennen“ (pag. 41).

Von irgend welchen Vergiftungserscheinungen wird absolut nichts erwähnt!

3) „Kontrollversuch V (pag. 42).

Es wurden 2 kräftige Hunde, der eine am 11. August, der andere am 12. August nach der gleichen oben erwähnten Methode mit Ring operirt und ihnen gleich grosse Defecte angelegt. Der erste Hund wurde überhaupt nicht behandelt, während der zweite vom 14. August, also vom 3. Tage ab, täglich eine Eingiessung von 10 gr Wismut erhielt. Je 8 Tage nach ihrer Operation wurden die Thiere getödtet, also der erste am 27. August, der zweite am 29. (24 Stunden nach der letzten Wismut-eingiessung).

a. Sectionsbefund des nicht behandelten Hundes:

Im Magen befindet sich kein Schleim.

Der Defect ist annähernd viereckig, 1,8 cm breit, 2 cm lang, offen, sugillirt, in der Mitte mit nekrotischem Schorf bedeckt.

b. Sectionsbef. des mit Wismut behandelten Hundes:

Der Magen enthält in mässiger Menge Schleim. Der Schleim giebt keine Wismutreaction. Der Defect ist 1,4 : 1 gross, anscheinend von einer Lage fein vertheilten Wismuts an den noch nicht epithelialisirten Stellen bedeckt. Von dem ganz ausserordentlich festhaftenden weissen Belag wird ein Partikelchen abgekratzt und in wenig Salpetersäure

gelöst. Dasselbe erweist sich bei chemischer Prüfung als Wismut.“ Von Vergiftungserscheinungen ist keine Rede! Dessen ungeachtet sind aber diese Befunde für unser Thema von grossem Interesse.

32. Hoppe-Seyler, G. (Kiel); Zur Kenntniss der Wismutpräparate und der Verwendung unlöslicher Substanzen im Verdauungskanal. Mittheilungen für den Verein Schleswig-Holstein. Aerzte. Neue Folge. Jahrgang I. Nov. 1892. Nr. 3, pag. 43.

Anmerk. Dass diese Arbeit, entgegen der chronologischen Anordnung, erst hier eine Stelle findet, liegt daran, dass ich bei der Zusammenstellung der Litteratur bloss im Besitz (mangelhafter), vom Jahre 1894 datirter Referate war und die Originalarbeit erst dann in die Hände bekam, als der Druck meiner Diss. schon zu weit vorgeschritten war, um jene an richtiger Stelle einschalten zu können.

Die in meinem Referat durch *Cursivdruck* ausgezeichneten Sätze erhielt ich durch persönlich schriftliche Mittheilung Hrn. Prof. Hoppe-Seyler's, für welche Liebenswürdigkeit ich ihm an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche; sie gelangten in der oben angeführten Originalarbeit nicht zum Abdruck, weil die Art der Publication ein ausführlicheres Eingehen auf die einzelnen Versuche nicht wohl zu ermöglichen schienen.

Die mitgetheilten Beobachtungen sind, übersichtlich geordnet, folgende:

1) Beobachtungen über die Wirkung des **Bismutum subnitricum**.

a) Beobachtungen an Menschen.

In dem einen Fall handelt es sich um eine alte Frau, welche wegen eines Ekzems in die Klinik kam, ausserdem an starken eitrigen Durchfällen litt, welche ihren Ursprung im Colon und Rectum zu haben schienen. Sie wurde daher mit kurzen Unterbrechungen etwa 4 Wochen lang mit Bismut. subnitric. in Dosen von 0,5 mehrmals täglich behandelt, ausserdem mit Klystieren von Zinkoxydemulsion. Sie starb dann an Peritonitis in Folge von Darmincarceration. Bei der Section fand sich im Rectum ein enteneigrosser Darmstein, dessen Mitte auf dem Durchschnitt weiss, dessen Rinde schwarz mit eingesprengten weissen Partien erscheint.

Die chemische Untersuchung ergab, dass die Mitte fast nur aus Zinkoxyd mit wenig Bismut. subnitric., die Rindensubstanz aus organischer Substanz mit Schwefelwismut und Zinkoxyd bestand. Der Stein ist also durch das im Rectum zurückgehaltene Zinkoxyd und daran angelagertes Bismut. subnitric. und organische Substanz entstanden und zwar wohl im Rectum, denn wenn auch im weiten Colon sich zahlreiche

Ulcera zeigten, welche sich durch Verweilen des Darmsteins an diesen Stellen hätten erklären lassen, so können die Zinkklysmata doch nicht so hoch hinaufgereicht haben.

Der Fall zeigt hauptsächlich, dass bei schlafem Darm die Einführung nicht resorbirbarer Substanzen wie Zinkoxyd und Bismut. subnitric. leicht zu Concrementbildung führen kann.

Im zweiten Fall handelt es sich um ein Mädchen von 15 Jahren, welches an Darmtuberkulose litt und der starken Durchfälle wegen beinahe zwei Monate lang Bismut. subnitric. 4 mal 0,5 gr. pro die erhielt. Bei der Section fand sich die Coecalwand von zahlreichen tuberkulösen Ulcerationen durchbrochen und unterminirt; dieselben reichten bis auf den Psoas und enthielten reichliche Concremente, die zum grössten Theil aus Schwefelwismut bestanden. Also hatte auch hier das Präparat derartige Bildungen veranlasst.

Anmerk. Die in letzterem Fall in den Nieren gefundenen Pigmentirungen erwiesen sich bei genauerer Untersuchung als Silberablagerungen: die betreffende Patientin war längere Zeit mit Argent. nitric. behandelt; die Pigmentkörperchen lösten sich in Cyankalium.

b) Versuche an Kaninchen.

Das Bismutum subnitric. wurde in Form einer Schüttelmixtur in allmählich ansteigenden täglichen Dosen zu 0,005 bis auf 2,0 unter die Haut gespritzt.

Bei dem nach 3 Wochen erfolgten Tode fanden sich in den Nieren parenchymatöse Degenerationen, Kalkinsarcte und in den Epithelien der Harnkanälchen gelbliche Körner, die mit H_2S sich dunkler braun färbten, deshalb vielleicht als Wismutverbindungen angesehen werden können.

Eingehendere Untersuchungen über die Natur dieser Verbindungen wurden von Hoppe-Seyler nicht angestellt.

Den schon von früheren Autoren erwähnten Befund schwarzer Ablagerungen in der Mundschleimhaut und an den Wandungen der Lymphgefässe des Darmes und Magens konnte Hoppe-Seyler bestätigen.

2) Versuche mit Schwefelwismut an Kaninchen.

Wurden in ganz analoger Weise hergestellt wie die mit Bi subnitric. und ergaben entsprechende Resultate.

3) Versuch mit **Dermatol** (bas. gallussaur. Bi). — Dieses wurde einem Kaninchen, allerdings in den grossen Dosen von 3,0 und 5,0 g unter die Haut gebracht, worauf das Thier nach einer Woche unter Diarrhoe und Lähmung zu Grunde ging. Die Fäces enthielten reichlich Wismut. Der Sectionsbefund zeigte dieselbe Schwarzfärbung von Colon und Coecum, — die Kalkablagerung, die gelben Körner,

wahrscheinlich aus einer Wismutverbindung bestehend und sich mit H_2S dunkler braun färbend, in den Harnkanälchen, wie bei den anderen Präparaten.

Also kann das Mittel, allerdings wohl erst in grösserer Dosis, dieselben Intoxicationserscheinungen hervorrufen, wie die anderen Wismutpräparate.

33. **Wilson.** New-York. Medic. Journal. 20. Januar 1894. [Wismutvergiftung.]

W.'s Mittheilung war mir blos im Referate zugänglich, welches sich findet in der Therapeutic Gazette, 15. März 1894, pag. 165.

Ein Mädchen 10 a. n. mit einer Verbrennung 3. Grades am Rücken in einer Ausdehnung von 16 Zoll Länge und 15 Zoll Breite wurde 2 Monate darauf in's Spital gebracht. Bei der Aufnahme wurde die verbrannte Oberfläche unter Anästhesie abgeschabt, mit Sublimatlösung 1:3000] abgewaschen und unter Anwendung von Bi subnitricum verbunden.

Verband alle 2 Tage erneuert. Nach 8 Tagen schwarzer Saum am Zahnfleisch beider Kiefer, Kopfschmerz, Nausea, Erbrechen, Blässe im Gesichte, Fieber, Pulsbeschleunigung; der Athem riecht urinartig, im Urin kleine Mengen Eiweiss, Oedem der unteren Extremitäten, Diarrhoe, welche bis zum Tode anhält, der 8 Tage darauf eintrat.

Das zum Verbands benutzte Präparat wurde vergebens auf Phosphor und Arsen untersucht.

34. **Jutt, J.** Chemische Studien über die Verbindungen des Blutfarbstoffes mit den Schwermetallen. Diss. Dorpat 1894.

a. Vorversuche.

In concentrirter Stromata-NaCl-Lösung wird weder durch concentrirte, noch verdünnte Lösungen von Cr-, Fe-, Ni-, Co-, Zn-, Cd-, Cu-, Ag-, Hg-, Sn-, Pb-, Mn-, Bi-, Pt-, Ur-, Mo-, Wo- und Thalliumsalzen eine Fällung erzeugt, meist trat nur schwache Trübung ein.

Die Stromata-Eiweissstoffe gehen mit den Metallen Verbindungen ein, welche in chemisch reiner 10%-iger NaCl-Lösung löslich sind. Beim Verdünnen dieser Lösung mit Wasser entsteht ein Niederschlag, der nach dem Auswaschen nicht nur aus Stroma, sondern aus Metall und Stroma besteht.

In Serum entsteht durch 1%-ige Lösung von Bi. nitric. neutrale, sowie Bi citricum ammoniacale eine unvollständige weisslich-gelbe Fällung. Der Niederschlag ist in $NaCl + NH_3$ schwer löslich, in verdünnter Schwefelammoniumlösung schwer löslich, mit gelber Farbe.

b. Blutfarbstofffällungen.

Bi nitric, neutrale und Bi citricum ammoniacale fallen Blutlösungen chocoladenbraun, ersteres ohne jeglichen Zusatz, letzteres nach Zusatz von NaNO_3 (pag. 17).

. . . . Diese Niederschläge sind als chemische Individuen und nicht als mechanische Gemenge zu betrachten

Zur vollständigen Fällung des O_2Hb in wässriger Lösung bei Gegenwart irgend eines Alkali-Neutralsalzes genügen:

7,004% Bi (pag. 34).

Die Metall- O_2Hb -Verbindungen sind sowohl in physikalischer, als auch in chemischer Hinsicht dem O_2Hb sehr ähnlich, nur sind sie in jeder Beziehung viel resistenter, als letzteres und taugen daher nicht mehr zur Uebertragung von O an die Zellen.

Das Bi- O_2Hb ist dunkler roth gefärbt, als das O_2Hb (pag. 36).

Die Metall- O_2Hb -Verbindungen sind leicht löslich in sehr verdünnten Alcalien, freien Basen und Schwefelammonium, etwas schwerer löslich in verdünnten organischen Salzlösungen des Ammoniaks (p. 37).

In allen diesen Lösungen zeigen sie ein deutliches O_2Hb -Spectrum.

Das Bi- O_2Hb enthält im Mittel:

0,3664% Fe, 0,4123% S, 6,8061% Bi, 16,3048% N (pag. 42).

c. Schlussfolgerungen.

1) Die Metall- O_2Hb -Verbindungen sind nicht als Additionsprodukte oder Salze, sondern als Substitutionsprodukte des O_2Hb aufzufassen (pag. 46, 53).

2) Erst nachdem alles vorhandene O_2Hb gebunden, geht das Metall auch mit den übrigen Eiweisstoffen des Blutes Verbindungen ein.

3) Die Salze der Schwermetalle wirken besonders auf den rothen Farbstoff der Blutkörperchen, indem sie, mit dem Blutkörperchen zusammen treffend, in dasselbe hineindringen, mit dem Hämoglobin sich verbinden und das Blutkörperchen zum Quellen und schliesslich zum Zerfall bringen

4) Die stärkere oder schwächere Giftwirkung der Schwermetallsalze ist erstens direkt proportional der leichteren oder schwereren Resorbirbarkeit derselben; sie hängt ferner davon ab, ob die nach der Resorption des Metallsalzes im Blute entstehenden Metall-Oxyhämoglobine von den im Blute vorhandenen Neutralsalzen — Chloratrium etc., leichter oder schwerer, grob oder feinflockig gefällt werden.

5) Die hauptsächlichste Giftwirkung der Schwermetallsalze kommt aber — wenn wir bei innerlicher Darreichung die irritirenden Wirkungen im Magen-Darmkanal ausser Acht lassen — dadurch zu Stande, dass diese Metalle, nachdem sie durch Resorption ihrer Salze oder sonstwie in das Blut gelangt sind, sich mit dem Blutfarbstoffe verbinden und denselben zu seiner normalen

Function der Sauerstoffübertragung untauglich machen (pag. 53—54).

6) Die dunkle Farbe des Blutes bei Metallvergiftungen ist durch die Verbindung des Metalls mit dem Blutfarbstoff bedingt. (Die CO_2 ist verringert) (pag. 55).

B. Was enthalten die Lehrbücher der Pharmakologie in Bezug auf die pathol.-anatom. Untersuchung der Wismutvergiftung?

Es konnte selbstverständlich nicht meine Aufgabe sein sämtliche Pharmakologien der Welt einer Einsicht zu unterziehen. Da aber die Lehrbücher einer Wissenschaft inhaltlich eine gewisse Fühlung mit einander besitzen, so wird auch schon die Betrachtung einer begrenzten Anzahl genügen.

1) Soweit ich besagte Werke durchgesehen, muss ich sagen, dass fast keines derselben eine unser Thema betreffende Originalarbeit enthält. Nur die Toxicologie Orfila's macht eine Ausnahme. Ob die diesbezügliche Arbeit von Orfila selbst herrührt, geht aus ihr nicht deutlich hervor. Die daselbst mitgetheilten Beobachtungen und Schlüsse sind schon von mir besprochen (pag. 16).

2) Im allgemeinen bringen besagte Lehrbücher wesentlich nichts Anderes als mehr oder weniger ausführliche Referate über die Arbeiten und Beobachtungen der im vorigen Abschnitt dieses Capitels besprochenen Autoren; viele enthalten überhaupt nichts in Bezug auf unser Thema.

a) Die älteren Werke citiren meistens die Beobachtungen Orfila's.

[z. B.: Burdach, K. F. System der Arzneimittellehre. Leipzig 1818. Bd. II, pag. 187—191.

Richter, G. A. Ausführliche Arzneimittellehre. Berlin 1829. Bd. IV, pag. 558—567.

Christison, R. Abhandlung über die Gifte. Aus dem Englischen. Weimar 1831, pag. 519.

Wibmer, K. Die Wirkung der Arzneimittel und Gifte im gesunden thierischen Körper. München 1831. Bd. I, pag. 416.

Sobernheim & Simon. Handbuch der practischen Toxicologie. Berlin 1838, pag. 333.

Vogt, Ph. F. W. Lehrbuch der Pharmakodynamik. Bd. I. Giessen 1838, pag. 334.

Dierbach, J. H. Die neuesten Entdeckungen in der Materia medica. Heidelberg und Leipzig 1845. Bd. III. 1. Abth., pag. 324—336. (Orfila, Mayer u. Bericht aus The Lancet).

Oesterlen, Fr. Handbuch der Heilmittellehre. Tübingen 1853, pag. 177.

Buchheim, B. Lehrbuch der Arzneimittellehre. Leipzig 1859, pag. 232.

Van Hasselt, A. W. M. Allgemeine Giftlehre und die Gifte des Pflanzenreichs. Nach der 2. Aufl. aus dem Holländ. bearb. v. Henkel. Braunschweig 1862, pag. 336. (Orfila's u. Mayer's Beobachtungen).

Schroff, C. v. Lehrbuch der Pharmakologie. Wien 1863, pag. 306.

Nothnagel, H. u. Rossbach, M. J. Handbuch der Arzneimittellehre 4. Aufl. Berlin 1880. (Nichts von Orfila; Stefanowitsch u. Feder-Meyer kurz erwähnt.)

Anmerk. Viele der älteren pharmakol. Bücher enthalten aber hinwiederum nichts für uns Bemerkenswerthes;

[z. B.: Mamers, G. de. Toxicologie. Aus dem Französ. übersetzt von Westrumb. Lemgo 1829.

Plagge, M. W. Handbuch der Pharmakodynamik. Braunschweig 1847.

Taylor, A. S. Die Gifte in gerichtlich-medicinischer Beziehung. Aus dem Englisch. übersetzt von Seydeler. Cöln 1863. Bd II.

Trousseau, A. et H. Pidoux. Traité de Thérapeutique et de Matière Médicale. Huitième édition revue et augmentée par Constantin Paul. T. I. Paris 1870.

Reese, J. J. Manual of Toxicology. Philadelphia 1874.

Boehm, R., Naunyn, B. u. Boeck, H. v. Handbuch der Intoxicationen. 2. Auflage. Leipzig 1880.

Harnack, E. Lehrbuch der Arzneimittellehre u. Arzneiverordnungslehre. Hamburg u. Leipzig 1883]; ja in manchen wird das Wismut sogar überhaupt nicht erwähnt.

[z. B.: Marx, K. F. H. Die Lehre von den Giften in medicinischer, gerichtlicher und polizeylicher Hinsicht. Göttingen 1827—1829.

Anmerk. Im Lehrbuch von Marx wird (Abth. 2, pag. 52) eine grosse Arbeit Gmelin's über die Wirkungsweise vieler Metalle angeführt:

Gmelin, C. M. Versuche über die Wirkungen des Baryts, Strontians, Chroms, Molybdäns, Wolframs, Tellurs, Titans, Osmiums, Platins Iridiums, Rhodiums, Palladiums, Nickels, Kobalts, Urans, Cesiums, Eisens und Mangans auf den thierischen Organismus. Tübingen 1824).

Dieselbe enthält merkwürdigerweise gerade garnichts über einige medicinisch sehr wichtige Metalle, wie z. B. Silber, Blei und insbesondere Wismut.

Auch ein anderes Werk Gmelin's: Allgemeine Geschichte der thierischen und mineralischen Gifte. Mit einer Vorrede von J. F. Blumenbach. Erfurt 1806 — enthält ebenfalls nichts für unser Thema.]

b) In den **neueren** Werken (nach 1885) finden wir hauptsächlich die Beobachtungen von Feder-Meyer, Mory und Meyer & Steinfeld erwähnt. (Wir haben dieselben auf den Seiten 59, 61, 68 meiner Diss. schon besprochen).

Es erscheint hier nicht überflüssig mit einigen Worten die Aufnahme und Verbreitung zu besprechen, welche der Arbeit letzterer Autoren von den modernen Lehrbüchern zu Theil geworden. Ist doch diese Arbeit nicht nur die inhaltreichste aller Abhandlungen über die Pharmakologie des Wismuts, sondern auch im speciellen die erste (so viel ich weiss), welche die der Bi-Vergiftung eigenthümlichen pathol. anatom. Veränderungen im Digestionstractus (bei der subcut. Vergiftung) einer genauen Forschung unterzieht und auf Grundlage derselben eine eigenartige Theorie über die Ursache der im besagten Organsystem erfolgenden Bi-Ausscheidung und Geschwürsbildung aufstellt. Die von Meyer & Steinfeld ausgesprochenen Ansichten (cf. pag. 68

meiner Arbeit) sind von einigen anderen Lehrbüchern acceptirt resp. mehr weniger ausführlich wiedergegeben.

[z. B. von: Schmiedeberg, O. Grundriss der Arzneimittellehre. 2. Aufl. Leipzig 1888.

Cloëtta-Filehne. Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre. 6. Aufl. Freiburg in B. 1889.

Soulier, H. Traité de Thérapeutique et de Pharmacologie. Paris 1891. T. II.

Kobert, R. Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart 1893.]

Anmerk. In vielen modernen Werken hat allerdings die Arbeit Meyer & Steinfeld keine Berücksichtigung gefunden.

[z. B. in: Rabuteau, A. Éléments de Toxicologie etc. II. éd. par Bourgoïn, E. Paris 1887.

Tappeiner, H. Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre. 1890.

Bernatzik, W. u. Vogl, A. Lehrbuch der Arzneimittellehre. 2. Aufl. Wien u. Leipzig 1891. (Enthält viele für uns wichtige Autoren darunter auch M. & St., spricht aber nichts über deren Theorie).

Binz, C. Vorlesungen über Pharmakologie. II. Auflage. Berlin 1891.

Liebreich, O. u. Langgaard, A. Compendium d. Arzneiverordnungslehre. 3. Aufl. Berlin 1891.

Wood, C. H. Therapeutics its Principles and Practice. Philadelphia 1891.

Husemann, Th. Handbuch der Arzneimittellehre, III. Aufl. Berlin 1892.

Lewin, L. Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. II. Aufl. Berlin 1893.]

Auf Grundlage unserer Litteraturbetrachtung können wir also sagen:

Die Lehrbücher der Pharmakologie enthalten entweder garnichts in Bezug auf unser Thema oder aber im wesentlichen nichts Anderes als die im vorigen Abschnitt dieses Capitels besprochenen Angaben (und zwar meist in sehr gekürzter Fassung).

Irgend welche selbständige, theoretische Arbeiten, z. B. solche die sich mit der kritischen Untersuchung der bisherigen experimentellen Forschung beschäftigen und das gewonnene Material einheitlich zu verarbeiten streben, finden wir nirgends.

C. Berichtigung eines in der medicinischen Wismut-Litteratur (Lehrbüchern, Zeitschriften etc.) verbreiteten Irrthums.

Als litterarisches Curiosum sei schliesslich noch die Geschichte einer Vergiftung erwähnt, welche irrthümlich für eine Bi-Vergiftung gehalten ihrerzeit viel Aufsehen machte und vielfach in andere Werke überging (auch in ausländische Blätter):

Kerner, J. Geschichte einer tödtlichen Vergiftung durch basisch salpetersaures Wismut. Heidelberger klinische Annalen. Bd. V. 1829, pag. 348.

Besagter Fall erwies sich bei genauerer Untersuchung als Vergiftung durch Mercur. praecip. alb.

vgl. Kerner, J. Eine tödtliche Vergiftung durch weisses Quecksilberpräcipitat. Zur Berichtigung eines Irrthums. Medicinische Annalen. (Fortsetzung der Heidelb. Annalen.) Bd. I. Heidelberg 1835, pag. 479.
(cf auch Frank's Magazin. Bd. III, pag. 262)

Diese Berichtigung scheint aber sehr wenig bekannt geworden zu sein, denn auch späterhin wurde besagter Fall immer weiter als Beispiel von Wismutvergiftung citirt und sogar bis in allerneueste Lehrbücher der Pharmakologie und Toxikologie übertragen.

Ausserdem haben sich durch fehlerhaftes Referiren jener Pseudowismutvergiftung in manche Arbeiten auch noch secundäre Fehler eingeschlichen, welche die Confusion vermehren.

Vgl. beispielsweise:

Bricka's Diss. (pag. 20–21) und
Dierbach, die neuesten Entdeckungen in der Materia medica. Bd. III.
1. Abtheilung. Heidelberg u. Leipzig 1845, pag. 328.

Es sind hier — offenbar infolge des nachlässigen Hin- und Hercitirens sowie Uebersetzens — aus dem Kerner'schen Fall — 2 verschiedene Fälle geworden, die beide nebeneinander besprochen werden!

Zur Bestätigung vergleiche man mit dem Kerner'schen Fall:
Sobernheim und Simon, Handbuch der practischen Toxicologie.
Berlin 1838, pag. 335.

(Bulletins des sciences médicales. Bd 20, pag. 188) — oder auch:
Nachträge zur ersten Aufl. von Christison's Abhandlung
über die Gifte (aus d. Engl.). Weimar 1833, pag. 127.

(Dasselbst Angabe des Kerner'schen Falls, citirt nach: Bulletins
des sciences médicales XX. 188, — aus den Heidelberger klinischen
Annalen.)

II.

Methode der eigenen Untersuchung. Mikrochemisch-histologischer Nachweis des Wismuts.

A. Herstellung der Vergiftungen.

Pharmakologisches Agens.

Zu meinen Untersuchungen kam lediglich ein einziges Wismutpräparat in Anwendung, nämlich citronensaures Wismutammonium in wässriger Lösung.

Die ersten Vergiftungsversuche wurden mit einer von Herrn Prof. Kobert gütigst bereiteten Lösung eines im Institut vorhandenen Präparates angestellt, der weitaus grösste Theil aber mit einem eben erst von der bestrenomirten Firma E. Merck, Darmstadt unter der Garantie der Reinheit bezogenen Präparate: **Bismutum citricum ammoniatum in lamellis**. Dieses bildet kleine glänzende weisse Schuppen und löst sich ziemlich leicht in Wasser (beim Erwärmen).

Seine wässrige Lösung reagirt auf Lakmuspapier neutral.

Durch weiteres Zugiessen von aq. destill. zur wässrigen Lösung des Doppelsalzes findet keine Zersetzung (resp. Fällung eines bas. Salzes statt, wohl aber leicht beim Aufbewahren; schon nach einigen Tagen bildet sich ein weisslicher Bodensatz. (Solche zersetzte Lösungen wurden natürlich nicht mehr verwendet).

a. Rhodankalium, resp. Ferrocyankalium geben mit der wässrigen Lösung des Doppelsalzes keine Reaction (wenigstens nicht alsbald);

b. beim Zusatz von etwas Salzsäure zur wässrigen Lösung des Doppelsalzes entsteht ein weisser, käsiger Niederschlag, der sich beim Zusatz von etwas mehr Salzsäure klar löst;

in dieser Lösung entsteht:

durch viel Wasser ein weisser Niederschlag;

durch Rhodankalium eine hochgelbe Färbung;

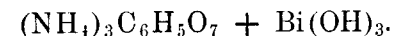
durch Ferrocyankalium ein gelblich-weisser Niederschlag.

c. Schwefelwasserstoff, Schwefelammon und Schneiders Reagens zersetzen das Doppelsalz sofort unter Abscheidung der charakteristischen Bi-Niederschläge (cf. weiter unten).

Was den Einfluss von Serum auf das Bi citric. ammoniacale anbelangt, so ersehen wir aus der Diss. Jutt's, pag. 12, dass beim Zusammentreffen beider Stoffe eine (unvollständige) Fällung eintritt.

Man könnte meinen, dass durch diesen Umstand die Untersuchung der durch dieses Salz erzeugten subcutanen Vergiftung insofern beeinträchtigt sei, als dabei eine gewisse Menge des Metalls (in Form eines sich im Gewebe der Injectionsstelle niederschlagenden Albuminates) dem Kreislauf entzogen und so die Beurtheilung der quantitativen Giftwirkung — in Beziehung zu den entstandenen anatomischen Veränderungen — vereitelt würde. Letzteres ist jedoch nicht der Fall; denn die eventuell niedergeschlagene Verbindung ist jedenfalls gut resorbierbar, und wir haben es ja hauptsächlich mit chronischen Vergiftungen zu thun, so dass für die Resorption genügend Zeit gegeben ist.

Die vom Fabrikanten beigelegte **chemische Formel** lautet:



Es entspricht also 1 Milligramm des Doppelsalzes 0,462 mg. Bi₂O₃ oder **0,414** mg. Bi-Metall.

Das Präparat wurde auch noch von mir auf seine hauptsächlich in Frage kommenden Verunreinigungen (Eisen, Blei, Kupfer und Arsen) **geprüft**.

- 1) Die mit Salzsäure angesäuerte, wässrige Lösung des Doppelsalzes wird mit etwas HNO_3 erwärmt und sodann Ferrocyankaliumlösung zugesetzt: es entsteht ein rein gelblich-weisser Niederschlag, ohne einen Stich ins Grünliche — Abwesenheit von Fe.
- 2) Das Salz wurde mit Ammoniakwasser übergossen und geschüttelt. Es entstand eine wasserklare Lösung ohne jede Spur einer Blaufärbung — Abwesenheit von Cu.
- 3) Das Salz wurde in ein wenig Wasser gelöst, und zur Lösung verdünnte H_2SO_4 gesetzt. Es erfolgte ein weisser Niederschlag, der sich aber bei weiterem Zusatz von verdünnter H_2SO_4 vollständig löst (citronens. Bi). Die Lösung war wasserklar — Abwesenheit von Pb (wenigstens störender Mengen).
- 4) Die Prüfung auf As erfolgte vermittelst des Apparates von Marsh. Das Präparat erwies sich als vollständig arsenfrei.

Versuchsthiere —

wurden aus möglichst verschiedenen Wirbelthierklassen gewählt, um eventuell vergleichend toxicologische Gesichtspunkte zu gewinnen.

Ausser den obligaten Hunden und Katzen wurden auch 2 Ratten, 1 Kaninchen, 1 Meerschweinchen, 1 Gans, 2 Hühner, eine Anzahl Frösche und 1 Hecht vergiftet. Dass nur durchaus gesund erscheinende Thiere verwendet wurden, braucht wohl kaum erwähnt zu werden.

Art der Application des Doppelsalzes. Fast alle Thiere erhielten das Salz vermittelst subcutaner Injection einer wässrigen Lösung (nur 2 Katzen wurden durch intravenöse Inject. vergiftet).

Vergiftungsgrad und Vergiftungsdauer. Starke acute Vergiftungen (mit baldigem tödtlichen Ausgange), sowie schwache acute (mit baldiger Erholung) ergeben bekanntlich keine nennenswerthen anatomischen Resultate, insonderheit zu der Frage der Ablagerung und Ausscheidung und wurden daher von mir weniger resp. garnicht berücksichtigt. Meine Untersuchungen betreffen hauptsächlich:

- 1) starke chronische Vergiftung, mit allmählich tödtlichem Ausgange oder schwerem Herabkommen der Thiere verknüpft, und
- 2) schwache chronische Vergiftung, mit sich ziemlich gleich bleibendem, relativ wenig vermindertem Wohlbefinden.

Anmerk. In einigen Fällen wurden die Thiere erst mehrere Wochen nach der letzten Injection (durch Verblutenlassen) getödtet. Auf diese Weise scheint es möglich ein desto besseres Urtheil über die Ablagerungsverhältnisse des Bi in einzelnen Organen resp. über die Dauer gewisser Ausscheidungsprocesse zu erlangen.

B. Untersuchung der vergifteten Thiere.

I. Rein anatomische Untersuchung.

a) **Makroskopische Untersuchung:** Feststellung des Sectionsbefundes, wobei besondere Aufmerksamkeit auf das Vorhandensein

von **Destructionsprocessen** sowie **anormalen Verfärbungen (Pigmentirungen)*** der Organe gerichtet wird.

*) Im Anschluss an die in den neueren Lehrbüchern der pathol. Anatomie vertretenen Ansichten:

[cf. Birch-Hirschfeld, F. V. Lehrbuch der allgemeinen patholog. Anatomie. 3. Aufl. Leipzig 1886, pag. 52;

Thoma, R. Lehrbuch der allgem. patholog. Anatomie etc. Stuttgart 1894, pag. 517;

Ziegler, E. Lehrbuch der allgem. pathol. Anatomie etc. 7. Aufl. Jena 1892, pag. 159.]

möchten wir die **Pigmente**, deren Vorkommen man bei der anatomischen Betrachtung eines (mit Wismut) vergifteten Wirbelthieres überhaupt erwarten kann, eintheilen in:

1. **Normale Pigmente**, die sich schon im gesunden Organismus finden.

a) Derivate des Blutfarbstoffs (hämatogene Pigmente).

b) Autochthone Pigmentirungen (aus ungefärbten Bestandtheilen d. Organismus entstanden). (cf. z. B. Nencki etc. Pigment d. Haare etc. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. XX, Leipzig 1886),

2. **Pigmentartige Kunstproducte**, deren Bildung durch chem. Einwirkung der zur Herstellung mikroskop. Präparate angewendeten Stoffe (Alkohol absol.) auf Blutfarbstoff bedingt ist. Vergl. das in Koberts Lehrbuch der Intoxicat., pag. 70, über Parhämoglobin gesagte, sowie auch Bunge, K. v. Zur Kenntniss der Hydrastis canadensis und ihrer Alkaloide. (Diss.). Arbeiten des Pharmakolog. Institutes zu Dorpat, herausgegeben von R. Kobert. Bd. XI u. XII, Stuttgart 1895, pag. 242. (mit Abbildung).

3) **Anormale resp. pathologische Pigmente**, welche aber mit der vorliegenden Vergiftung nichts zu thun haben, sondern mit grösserer Wahrscheinlichkeit auf Rechnung früherer Erkrankungen des betreffenden Organismus gesetzt werden müssen.

4) **Patholog. Pigmente, die infolge der zu untersuchenden Vergiftung** entstanden sind. Diese können verschiedener Art sein:

a) **Hämatogene Pigmente**, welche ihre Entstehung von einer directen oder indirecten Giftwirkung des Agens auf die rothen Bluthörperchen ableiten;

b) **Importationspigmente**, welche auf Ablagerung des **eingeführten Stoffes** beruhen.

Die Importationspigmente möchten wir nun wieder trennen in:

α) **Primäre**, d. h. solche, in denen der eingeführte Stoff chemisch unverändert mit seiner ihm eigenthümlichen Farbe vorliegt. (Dies könnte z. B. der Fall sein, wenn Schwefelwismut subcutan eingeführt wurde).

β) **Secundäre**, deren Form durch besondere, erst im Organismus vor sich gehende, chemische Umwandlungen resp. Verbindungen des eingeführten (ursprünglich vielleicht ganz farblosen) Stoffes zu Stande kommt.

Wir werden später sehen, dass die für die Wismutvergiftung charakteristischen Pigmente gerade in diese letzte Klasse gehören.

Anmerk. 1. Dass bei Bi-Vergiftung eigenthümliche Pigmentirungen gewisser Organe zu den häufigen resp. constanten, schon makroskopisch deutlich wahrnehmbaren Befunden gehören, wissen wir bereits aus zahlreichen Beobachtungen früherer Autoren (cf. Reil, Feder-Meyer, Kocher, Israel, Mory, Petersen, Steinfeld, Langhans, Dalché, Dalché und Villejean etc.).

Man beachte aber hierbei, dass gewisse Organe mancher Thiere auch schon normalerweise Pigmentirungen besitzen, die beim ersten Anblick sehr auffällig erscheinen. (So z. B. die Mundschleimhaut des Hundes, die Lungen, Milzen und Nebennieren vieler Thiere, die Organe des Frosches, die Zunge und Niere des Hechtes etc.).

Anmerk. 2. An sehr hyperämischen (frischen) Organen lässt sich natürlich die Anwesenheit von Pigmenten makroskopisch schwer oder gar nicht constatiren.

Diesem Uebelstande kann zum Theil dadurch abgeholfen werden, dass man die Thiere durch Entbluten tödtet, — oder aber die Organe nach längerem Verweilen in Alkohol wiederum genau besichtigt. Durch die längere Einwirkung des Alkohols erfolgt bekanntlich eine weitgehende Abblassung des Blutes, so dass jetzt besagte Pigmente sichtbar werden — d. h. wenn sie nicht zu denen gehören, die unter diesen Bedingungen, wie unten genauer zu erwähnen, ebenfalls abblassen.

In letzterem Falle könnte nur die so bald als möglich zu bewerkstellende mikroskopische Untersuchung Aufschluss über ihr Vorhandensein geben.

b) Mikroskopische Untersuchung:

Anfertigung der mikroskopischen Präparate:

Um sie möglichst frei von den lästigen Parhämoglobinausscheidungen zu bekommen, wurden einige Thiere durch Entbluten getödtet.

Die Härtung der zu untersuchenden Stücke fand meist durch alleinige Anwendung von Alkohol absol. statt; nur ein Theil wurde vorher erst (auf ca. 24 Stunden) in 4%-ige wässrige Formalinlösung gelegt.

Nach entsprechender Vorbereitung — Einbetten in Celloidin oder in Paraffin.

Anmerk. Die Aufbewahrung der Celloidinschnitte erfolgt in ca. 50%-ig. Alcohol, die Paraffinschnitte werden einfach trocken aufbewahrt.

Die Dicke der erforderlichen Schnitte braucht durchaus nicht möglichst gering zu sein.

Für die Erkennung der pharmakologisch grundlegenden Verhältnisse, mit denen wir es für's erste zu thun haben, — genügt vollständig eine Dicke zwischen 15—30 μ .

(Größere Schnitte sind sogar zuweilen noch instructiver als feine: diffuse Pigmentirungen z. B. lassen sich an ersteren viel leichter constatiren.)

Als Färbungsmittel wurde für die Celloidinschnitte fast ausschliesslich Alauncarmin gebraucht, für die Paraffinpräparate kam Boraxcarmin in Anwendung. Auch ungefärbte Schnitte wurden als Dauerpräparate fixirt.

Die Herstellung der Balsampräparate erfolgte nach den allgemein bekannten Regeln. (cf. z. B. Kahlden, C. v., Technik der histolog. Unters. pathol. anatom. Präp. 4. Aufl. Jena 1895).

Betrachtung der Schnitte.

Sie erfolgte mittelst eines Mikroskops der Firma Zeiss, Jena; und zwar durch das Ocular Nr 4. und die Objective A. und D., also bei 90-, resp. 420-facher Vergrößerung, und war auf genauere Feststellung der schon für die makroskopische Untersuchung in Frage kommenden Punkte gerichtet:

- 1) Prüfung auf Vorkommen und nähere Beschaffenheit von **Degenerations- u. Destructionsprocessen** (cf. Langhans, Mayser etc.);
- 2) Prüfung auf **anormale Pigmentirungen** unter Berücksichtigung folgender Fragen:

a) Wie verhält es sich mit der äusseren Beschaffenheit der Pigmente?

Allgemeine Form (diffuses oder geformtes Pigm.?); Farbe, Gestalt und Grösse der einzelnen Theilchen; Beurtheilung der Gesamtmasse des Pigm. (reichlich oder spärlich?).

b) Wie verhält es sich mit der feineren Localisation der Pigmente?

Besonders ins Auge zu fassen:

1) Sind die Pigmente an **Wanderzellen** gebunden (cf. Steinfeld, Langhans)? Nach unserer Ansicht lässt sich diese Frage unbedingt in bejahendem Sinne beantworten, wenn Pigmente in Gebilden vorliegen, die ihrer **Gestalt, Grösse, Localisation** und **Anordnung** nach mit den Wanderzellen völlig übereinstimmen, — wenn auch ihre anderweitige Beschaffenheit, wie z. B. Tinctionsvermögen, Deutlichkeit der Strukturverhältnisse (besonders was die Kerne anbetrifft), mehr weniger abweichen sollte.

2) Erscheinen die pigmenthaltigen Zellen ihrer Form nach intact oder mehr weniger afficirt? resp. lässt die Anordnung der Pigmentkörperchen darauf schliessen, dass diese sich in Zellen befanden oder noch in Zelltrümmern vorliegen?

Sind die Pigmente an bestimmte Gewebelemente gebunden? An Zellen? An was für Zellen und an welche Zellelemente?

c) Können nach vorhergehendem die betreffenden Pigmente als normale angesehen werden oder nicht?

Anmerk. 1. Unter Umständen ist es geboten Präparate nicht (mit Bi) vergifteter Thiere zum Vergleich heranzuziehen, — und zwar nicht blos zur Beurtheilung der Pigmente, sondern auch der Degenerationsprocesse. Alte Hunde z. B. besitzen oft schon physiologischerweise zahlreich verkalkte Harnkanälchen. Zur rascheren Orientirung sind auch Lehrbücher oft wünschenswerth. In dieser Hinsicht möchte ich verweisen auf:

- Ecker, Alex. Anatomie des Frosches. I. Theil. Braunschweig 1804. — 2. Theil von R. Wiedersheim, 1881. — 3. Theil von R. Wiedersheim, 1882.
- Krause, W. Die Anatomie des Kaninchens 2. Aufl. Leipz. 1884.
- Ellenberger, W. und Baum, H. Systemat. und topograph. Anatomie des Hundes. Berlin 1891. (citirt nach Kobert's Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart 1893, pag. 120 und 153).
- Franck, L., Handbuch der Anatomie der Haustiere etc. 3. Aufl. bearb. v. Martin. Stuttgart, 1891 u. 1893.

Anmerk. 2. Die mikroskopische Untersuchung der Pigmente muss möglichst bald erledigt werden, weil einige von ihnen bei längerer Aufbewahrung der Präparate eine weitgehende spontane Abblassung erleiden können. Genaueres cf. weiter unten.

Anmerk. 3. Die Beurtheilung der Tinctionsfähigkeit der Zellelemente (resp. ihres mehr weniger normalen Verhaltens, ihrer Degeneration) geschieht am besten durch Vergleichen verschiedener Stellen ein und desselben Präparates.

II. Chemisch-anatomische Untersuchung.

Sie erstreckt sich auf folgende Fragen:

- I. Wie verhält es sich mit der Localisation des dem Organismus einverleibten Wismuts?
- II. Wie verhält es sich mit der näheren Beschaffenheit der im Organismus angetroffenen wismuthaltigen Stoffe?
- III. Lassen sich in gewissen Organen pathologisch vermehrte Ansammlungen eisenhaltiger Pigmente constatiren, welche auf eine durch die Wismutvergiftung erzeugte Steigerung des Zerfalles rother Blutkörperchen hindeuten?
- IV. Wie verhält es sich mit der feineren Localisation der in Frage stehenden eisenhaltigen Pigmente?
- V. Wie verhält es sich mit der näheren Beschaffenheit der in Frage stehenden eisenhaltigen Pigmente?
- VI. Sind pathologische Kalkablagerungen in gewissen Organen, mit besonderer Berücksichtigung der Nieren, vorhanden, welche auf eine durch die Wismutvergiftung erzeugte Störung des normalen Kalkumsatzes hindeuten?

- I. Wie verhält es sich mit der Localisation des dem Organismus einverleibten Wismuts?

Genauere Abgrenzung der Aufgabe.

Aus den Arbeiten früherer Autoren wissen wir bereits:

- 1) Dass das applicirte Wismut, sei es nun in Form einer Lösung subcutan injicirt oder in Form ungelöster, resp. in Wasser unlöslicher, Präparate auf Wunden oder die Schleimhaut des Digestionstractus gebracht, resorbirt wird und in den allgemeinen Saitstrom des Organismus gelangt;
 - 2) Dass es in gewisser Frist wieder aus dem Blute verschwindet (cf. besond. Steinfeld, Bergeret & Mayençon);
 - 3) Dass es in die secretorischen Zellen der meisten Drüsen übergeht und in ihre Absonderungen entleert wird, vor allem durch den Harn (cf. besond. Bricka, Stefanowitsch, Bergeret & Mayençon, Feder-Meyer, Kocher, Petersen, Steinfeld, Dalché & Villejean); aber auch durch die Galle (cf. besond. Luchsinger, pag. 62), den Speichel (cf. Dubinsky) etc;
 - 4) Dass es aber auch in einigen Organen längere Zeit zurückgehalten werden, resp. im Gewebe dieser Organe zur Ablagerung gelangen kann, z. B. in der Dickdarmschleimhaut, Leber, Nieren, Milz, Speicheldrüsen u. a. O. (cf. z. B. Kocher, Steinfeld, Dalché & Villejean, Stefanowitsch);
 - 5) Dass sich die ablagernden Organe hierbei quantitativ nicht gleichmässig verhalten (cf. bes. Dalché & Villejean, p. 88 u. 89);
- NB.** Alle bis hierher aufgeführten Ergebnisse können durch chemische Analyse der Körperflüssigkeiten oder makrochemische Untersuchung der Organe (vermittelt ihrer Zerstörung) erlangt werden, resp. sind auf diese Weise erlangt worden. Speciell für die sub 3—5 erwähnten Punkte sei bemerkt:
- 1) Findet sich Bi in sonst normalen (z. B. nicht Blut oder Eiter enthaltenden) Se- und Excreten, so ist damit auch gezeigt, dass die betreffenden absondernden Zellen passirt hat, also zeitweiliger Bestandtheil des Zellinhaltes gewesen sein muss.
 - 2) Findet sich bei der quantitativen Untersuchung zweier Organe (desselb. Individ.) in dem einen gar kein Bi (z. B. im Gehirn) — im anderen dagegen wohl (z. B. in der Leber), so ist klar, dass das Bi nicht im Blut, sondern nur im Gewebe des letzteren Organs enthalten war.
 - 3) Findet sich bei der quantitativen Untersuchung zweier Organe (desselb. Individ.) in beiden Bi, sind aber die Mengen so ungleich, dass sie auf's Blut allein bezogen eine bedeutende Differenz zwischen dem Bi-Gehalt des Blutes im einen und dem Bi-Gehalt des Blutes im anderen Organ ergeben würden, so ist klar, dass im reicheren Organe unser Metall jedenfalls auch im Gewebe stecken musste.
 - 4) Noch genauere Auskunft erhält man natürlich, wenn ausser den Organen auch das Blut selbst quantitativ untersucht wird.
 - 6) Dass der engere Sitz derartiger Ablagerungen sehr wohl in den physiologisch-wichtigsten Gewebeelementen der Organe gesucht werden darf (cf. Steinfeld, Langhans, Hoppe-Seyler).

Es soll nun meine Aufgabe sein, die bisher gewonnenen Ergebnisse zu ergänzen und auf ihrer Grundlage weiterzubauen, und zwar soll die oben angeregte Frage in folgende engere Fragestellung übergehen:

Wie verhält es sich mit der feineren Localisation des in den Organen zur Ablagerung gelangenden Wismuts?

- 1) Ist es regellos, resp. mehr weniger gleichmässig, an die verschiedenen Gewebsarten des betreffenden Organes gebunden, oder wird es ausschliesslich von ganz bestimmten Gewebs-elementen aufgenommen?
- 2) Ist es an Zellen gebunden? an was für Zellen? an **Wanderzellen**? an welche Zellelemente (Kerne)?
- 3) Erscheinen die metallhaltigen Zellen ihrem Bau nach unverändert oder sind sie mehr weniger alterirt?
- 4) Verrathen sich die Fundorte des Wismuts (regelmässig) durch besondere Verfärbungen?
- α) Kann das Bi an äusserlich normal erscheinende Pigmente gebunden sein?
- β) Oder ist es (nur) in **durchaus anormalen**, erst in Folge der Wismutvergiftung auftretenden, **Pigmenten** enthalten?

Orientirung über Beschaffenheit und allgemeinen Gang der zur Lösung der angeregten Fragen erforderlichen Untersuchungsmethode. Feststellung der Ansprüche, denen sie genügen muss. Schwierigkeiten, welche sich ihr in den Weg stellen.

1. Es ist wohl ohne weiteres klar, dass die gewünschte Auskunft im Allgemeinen nur vermittelt combinirt mikrochemisch-histologischer Untersuchung erzielt werden kann und zwar so, dass wir ein in zweckentsprechender Weise mit Wismutreagentien behandeltes Präparat (Schnitt) entweder mit seinem vor der chemischen Behandlung beobachteten Zustande, —

oder mit einem anderen, ihm histologisch gleichwerthigen (in seiner nächsten Nähe gewonnenen), chemisch nicht behandelten Schnitt desselben Organes mikroskopisch vergleichen. Womöglich ist der Eintritt der Reaction direct zu beobachten.

2. Die mikrochemisch-histolog. Untersuchung braucht nur an solchen Organen ausgeführt zu werden, welche sich schon bei der makrochemischen Vorprüfung kleinerer (etwa nur einige Gramm schwerer) Stückchen als wismuthaltig erwiesen haben. Denn andernfalls kann es sich nur

um das Vorhandensein so geringer Mengen handeln, die für die Beurtheilung der uns bezüglich der Schicksale des Metalles interessirenden Fragen (cf. pag. 114) nicht in Betracht kommen.

Der mikrochemisch-histolog. Untersuchung eines Organes hat seine rein anatomische immer vorauszugehen.

Besondere Aufmerksamkeit ist auf die anormalen Pigmente zu richten. Es ist rathsam ihre Untersuchung rasch zu erledigen (cf. pag. 122).

3. Die chemische Behandlung der mikrochemisch-histologisch zu prüfenden Präparate muss, um ihrem Zweck zu entsprechen, das Wismut,

wo und in welcher Form es auch im Präparate vorliegen mag,

mit möglichst grosser Sicherheit und Empfindlichkeit — in möglichst sinnfällige und charakteristische Reactionsproducte überführen,

ohne dass dabei eine Dislocation des Metalles, noch eine, die Untersuchung irgendwie störende, Schädigung der Structurverhältnisse der Gewebe stattfindet.

4. Die ohne weitere Hilfsmittel erfolgende Application selbst unserer besten Wismutreagentien auf die Schnitte vermag nun aber **nicht**, wenigstens nicht in allen Fällen, allseitig befriedigende Resultate zu liefern.

Und zwar aus folgenden Gründen:

1) Die **Pigmente** — sowohl die normalen, als auch die uns ganz besonders interessirenden anormalen, bei der Wismutvergiftung auftretenden — besitzen gewöhnlich schon an und für sich eine Farbe, welche derjenigen der wichtigsten Reactionsproducte des Wismuts gleicht oder doch sehr ähnlich ist, — sie sehen nämlich bräunlich bis schwarz aus (cf. pag. 110).

Dadurch wird nicht nur die deutliche Erkennung und Bestimmung der eventuell in der Umgebung der Pigmente auftretenden Wismutreactionen beeinträchtigt, sondern in noch viel höherem Maasse die gerade so wichtige mikro-chem. Untersuchung der Pigmente selbst.

Anmerk. Unter diesem Umstande haben natürlich auch die Untersuchungen anderer Metallintoxicationen zu leiden. So bekennt z. B. L. Eckmann, welcher über Quecksilber arbeitete (Mikroskop. Beiträge zur Quecksilbervergiftung. Dissert. Jurjew (Dorpat) 1894, pag. 51), dass er sich kein definitives Urtheil über die Natur mancher bei seinen Versuchen beobachteter Pigmentirungen gestatten dürfe.

2) Zweitens muss die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass das Wismut im Gewebe auch in einer, durch die Reagentien garnicht ohne Weiteres nachweisbaren Form vorliegen könnte.

Es giebt nämlich gewisse (organ.) Verbindungen der Metalle, welche durch unsere Reagentien nur schwer beeinflusst werden, resp. nicht die charakteristischen Sulfidreactionen geben, z. B. Metallalbuminate (conf. Jutt's Diss., pag. 101 meiner Arbeit). Gerade derartige Verbindungen könnten doch aber möglicherweise in den von uns zu untersuchenden Präparaten vorhanden sein!

Es handelt sich also für's erste um die Aufgabe auf eine möglichst leichte, wenig Zeit raubende, Weise den störenden Einfluss der Pigmente zu beseitigen, und das Bi, in was für Verbindungen oder Gemengen es auch immer im Präparate enthalten sei, in eine durch die anzuwendenden Reagentien unbedingt ohne weiteres nachweisbare Form überzuführen, ohne dass dabei die Localisation des Metalles, noch die Structur der Gewebe erheblich alterirt werden dürfen.

Kurze Zusammenstellung und Beurtheilung der in der Litteratur angegebenen Untersuchungsweisen.

1) In der speciell für mein Thema in Betracht kommenden Wismutlitteratur, finden sich, soviel uns bekannt ist (vgl. Cap. II), über mikrochemisch-histologische Prüfungen der Organe auf Wismut nur sehr spärliche Angaben, cf. Stefanowitsch, pag. 37 u. 38; Meyer & Steinfeld, pag. 72; Langhans, pag. 82 und 84; Hoppe-Seyler, pag. 100.

Das uns hier interessirende Untersuchungsverfahren genannter Autoren bestand, wie aus dem Gesagten hervorgeht, lediglich darin, dass sie die Präparate, resp. Schnitte, ohne weiteres mittelst H_2S (-Wasser) oder Salzsäure (conc.) behandelten.

Wenn nun auch ohne weiteres zuzugeben ist, dass diese einfache Methode unter Umständen befriedigende Aufschlüsse ergeben kann (was z. B. die Resultate von Stefanowitsch und Hoppe-Seyler erweisen), so darf ihr doch eine allgemeine und durchgreifende Bedeutung für unsere Zwecke — zumal mit Rücksicht auf die pag. 115 erwähnten Schwierigkeiten — nicht zugesprochen werden.

2) Auch in der Litteratur über andere Metallintoxicationen, welche dunkelfarbige pathologische Pigmente erzeugen (wie z. B. Hg-, Pb-, Ag-Vergiftung), habe ich mich vergeblich nach genaueren, unseren Zwecken entsprechenden, Methoden umgesehen. (Cf. Eckmann's Diss. über Quecksilbervergiftung l. c.; Gerschun, M. Weitere Studien über Argyrie (Diss.) Arbeiten des pharmakolog. Instit. zu Dorpat, herausgegeben von R. Kobert. Bd. X. Stuttgart 1894. Eine noch nicht veröffentlichte Arbeit desselben Verfassers über Bleivergiftung erscheint demnächst an derselben Stelle).

3) Ferner berücksichtigte ich histologische Arbeiten über Pigmente*), die an und für sich nichts mit Untersuchungen über Metallintoxicationen zu thun haben.

Von chemischen Agentien, welche zum Studium pigmentirter Gewebe, resp. zur Aufhellung der Pigmente, verwendet wurden, fand ich erwähnt:

a) **Wasserstoffsperoxyd.** Cf. Pouchet et Tourneux, Précis d'histologie humaine et d'histogenie 1878. (Cit nach Solger); Unna, Histologische Verwendung des Wasserstoffsperoxyds. Monatsh. f. prakt. Derm. II, 1, 1883 — und Vierteljahresschrift f. Dermat. u. Syphil. Wien 1883, pag. 113; Solger, B. Ueber die Einwirkung des Wasserstoffsperoxyd auf tierische Gewebe. Centralblatt f. d. medicin. Wissenschaften. 1883, No. 11; Jarisch l. c.

Anmerk. Bei den älteren Arbeiten kam das Mittel wohl in Form seiner, schon längere Zeit bekannten und käuflichen, wässrigen Lösung in Anwendung; jetzt, wo man reines H_2O_2 für billigen Preis im Handel hat, erzeugt man sich das H_2O_2 auf einfache Weise selbst, indem man etwas Na_2O_2 mit saurehaltigem (H_2SO_4) Wasser mischt. In diese (schäumende) Flüssigkeit kommen dann die zu untersuchenden Präparate, resp. Schnitte, hinein und verbleiben hier bis zur gewünschten Wirkung (Bleichung der Pigmente). So gelangt das Mittel auch im hiesigen pharmakolog. Institut zur Anwendung.

Obwohl das Wasserstoffsperoxyd nach dem Gutachten von Unna und Solger ganz ausgezeichnet zur Untersuchung der feineren Strukturverhältnisse der Gewebe geeignet ist, indem es nicht nur die Pigmente aufhellt, sondern auch die nicht pigmentirten Gewebtheile heller und durchsichtiger macht (cf. Unna l. c. pag. 114), so scheint es mir doch zur mikrochem.-histolog. Untersuchung der infolge von Metallintoxicationen auftretenden patholog. Pigmente nicht geeignet.

Erstens werden gewisse Metallpigmente, wie z. B. die schwarzen Pigmente der Argyrie durch Wasserstoffsperoxyd überhaupt nicht gebleicht; wismuthaltige Pigmente würden, falls das Metall in ihnen als Oxydul oder ähnliche Verbindung enthalten sein sollte, natürlich eben-

*) In Betreff des pag. 111 sub. Anmerk. 1 Gesagten mache ich noch aufmerksam auf:

Eberth, J., Die Pigmentleber der Frösche und die Melanämie (mit Abbildungen u. Litteraturangaben). Archiv für patholog. Anatomie u. Physiolog. u. f. klin. Med. Bd. XL (Dritte Folge: Bd. X) Hft. 3 u. 4, p. 305.

Solger, B., Beiträge zur Kenntniss der Niere und besonders der Nierenpigmente niederer Wirbeltiere. Abh. der Naturf.-Ges. zu Halle. XV. 1882.

Jarisch, Anatomie u. Entwicklung des Oberhautpigmentes beim Frosche. Archiv f. Dermatol. u. Syph. 1891.

Oppel, Ueber Pigmentzellen des Wirbelthierdarms, Ges. f. Morph. u. Phys. München 1890. (Cit nach E. Ziegler's Lehrbuch der allgem. patholog. Anatomie, 7. Aufl., Jena 1882, pag. 163).

sowenig alterirt werden. Das H_2O_2 entfaltet in diesen Fällen eine reducirende Wirkung, resp. gar keine.

Zweitens dürften die Metalle, wo sie in Verbindung mit Schwefel vorkommen (cf die von Kocher und Steinfeld beschriebenen Pigmente des Dickdarms), wahrscheinlich dislocirt und aus dem Gewebe herausgespült werden. H_2O_2 wirkt Schwefelmetallen gegenüber oxydierend, wandelt sie in Sulfate um, oder doch jedenfalls in Verbindungen, die in vielen Fällen in Wasser löslich sind.

Von der Richtigkeit dieser Einwendungen habe ich mich durch Controllversuche überzeugt.

b) **Weitere Mittel**, welche zur Untersuchung, resp. zur Aufhellung von Pigmenten dienen, sind: **Chlorwasser** und **Chromsäure** (cf. z. B. Jarisch, l. c., pag. 582). Durch ersteres muss in den meisten Fällen eine Dislocation des Metalles stattfinden; letztere wirkt jedenfalls langsam und wird dabei ein neues Metall hinzugebracht, was im allgemeinen vermieden werden soll.

Ein Mittel, welches die Pigmente in kurzer Zeit aufhellt, — so jedoch, dass in ihnen enthaltene Metalle mit Sicherheit an Ort und Stelle verbleiben, haben wir auch in diesem Theile unserer Literaturbetrachtung nicht gefunden.

4) Schliesslich habe ich noch Lehrbücher der mikro-chemischen Untersuchung zu Rathe gezogen:

Haushofer, K., Mikroskopische Reactionen, Braunschweig 1885, pag. 138.

Behrens, H., Beiträge zur mikrochemischen Analyse. Zeitschr. f. analyt. Chemie, herausgegeben von Fresenius, R., XXX. Jahrgang, Wiesbaden 1891, pag. 162. (Austührlich in Ann. de l'Ecole polyt. de Delft, 1891).

Sie enthalten aber nichts für unsere Zwecke.

Es ist also in der gesammten uns zur Verfügung stehenden Literatur keine einzige Methode angegeben, welche zum Studium der oben (pag. 114) angeregten Fragen — auch bei Berücksichtigung der sich hierbei in den Weg stellenden Schwierigkeiten (pag. 115) — einwandlos und mit vollem Erfolge verwerthet werden könnte.

Es war mein Bemühen eine solche ausfindig zu machen. Die von mir gefundene Methode scheint mir durchaus sicher, leicht ausführbar und mutatis mutandis auch für analoge Untersuchungen anderer Metallintoxicationen geeignet. Ihre nähere Beschreibung s. pag. 123.

Beschreibung der von mir in Anwendung gebrachten chem. anatom. Untersuchungsmethoden.

A. Wismutreagentien.

Der Nachweis des Wismuts ist bei unseren Untersuchungen insofern wesentlich vereinfacht, als die Gegenwart anderer Schwermetalle — mit Ausnahme des Eisens — überhaupt ausgeschlossen erscheint. (Ueber letzteres Metall vgl. weiter unten). — Gleichwohl können wir aber in Anbetracht der gegebenen Bedingungen, wie leicht zu ersehen, nicht jedes beliebige Wismutreagens, sondern nur eine kleine Zahl ausgewählter Reagentien gebrauchen, welche den Vorzug grösst-

möglicher Sicherheit sowie Empfindlichkeit besitzen und zugleich auch recht charakteristische und in die Augen springende Reactionen liefern. (Vgl. die Lehrbücher der analytischen Chemie).

Vor allem dürfen sie das Metall von seiner Lagerstätte im Gewebe nicht dislociren; die Reactionsprodukte müssen selbst im Ueberschuss des Reagens unlöslich sein.

Benutzt wurde:

1) Gasförmiger **Schwefelwasserstoff** oder **salzsäurehaltiges Schwefelwasserstoffwasser** (frisch und gesättigt), resp. eine Lösung von H_2S in Glycerin (soll haltbarer als die wässrige Lösung sein).

Reactionsprodukt: Schwefelwismut.

Es ist von braunschwarzer Farbe, gänzlich unlöslich in verdünnter Salzsäure, löslich dagegen in conc. Salzsäure oder in verdünnter Salpetersäure.

Anmerk. Um mir wenigstens eine annähernde Vorstellung von der für unsere mikrochem.-histologischen Untersuchungen in Betracht kommenden Empfindlichkeit dieser Reaction zu verschaffen und ungefähr beurtheilen zu können, wie viel Wismut eine Zelle, resp. ein weisses Blutkörperchen, zu enthalten braucht, damit das Metall sich darin noch sicher nachweisen lasse, stellte ich folgende Ueberlegung an:

Das specifische Gewicht des Schwefelwismuts ist ungefähr gleich 6,5; ein Cubikcentimeter Bi_2S_3 wiegt also 6,5 g (d. i. natürlich vorkommendes; gefälltes und bei Luftabschluss geschmolzenes besitzt ein spec. Gewicht von 7,001, cf. Dammer, O. Handbuch der anorg. Chemie II. Bd. Stuttgart 1894, pag. 238).

Das Volumen eines weissen Blutkörperchens beträgt circ. 500 Cubikmikren [wenn seine Gestalt kugelig mit einem Durchmesser = 10μ gesetzt sei; cf. Rauber, A. Lehrbuch der Anatomie des Menschen, 4. Aufl. Bd. I. Leipzig 1892, pag. 126]. Denken wir uns nun einen Raum von 500 Cbmikren vollständig erfüllt mit festem Schwefelwismut, so würde die Gewichtsmenge des letzteren nach dem Gesagten 0,000003 mg ausmachen, entsprechend einem Gehalt von circ. 0,0000025 mg Bi-Metall.

Finden wir also bei unseren Beobachtungen ein (durch Bi_2S_3) vollständig braunschwarz gefärbtes weisses Blutkörperchen, so lässt sich im allgemeinen annehmen, dass es doch wohl noch weniger als **1 Vierhunderttausendstel mg Bi** enthält; wahrscheinlich dürfte — bei der grossen Färbekraft des Wismutsulfids — auch schon der zehnte, ja hundertste Theil dieser Menge genügen, um unser Metall, und zwar bei diffuser Vertheilung, in einer der in Rede stehenden Zellen nachzuweisen.

Ist der Metallgehalt des Körperchens auf einige Körnchen zusammengedrängt, so wird die Empfindlichkeit des in Rede stehenden Reagens natürlich noch weiter reichen.

2) **Schneider's Reagens**. Es besteht aus einer Lösung von 3 Theilen Weinsäure und 1 Theil Zinnchlorür in der genügenden Menge Aetzkalilauge; cf. Realencyklopädie der ges. Pharmacie v. Geissler und Moeller, Bd. IX. Wien u. Leipzig, 1890.

Reactionsprodukt: Wismutoxydul - tief schwarzer Niederschlag.

Anmerk. Ein Nachtheil des Reagens gegenüber dem vorigen besteht darin, dass in Folge seiner starken Alkaleszenz alsbald eine Quellung der Gewebe eintritt, welche die Deutlichkeit des Bildes beeinträchtigt. Auch ist es nicht gut haltbar, da es sich leicht zersetzt.

Während die beiden genannten Reagentien auf etwa mit anwesendes (z. B. aus dem Blutroth stammendes) Eisen in keiner Weise derartig einwirken können, dass dadurch die Wahrnehmung der Wismutreaction beeinträchtigt würde, gilt dies nicht von folgenden Reagentien:

3) Schwefelammon (gelbes).

Reactionsprodukt: Schwefelwismut.

Anmerkung. Dieses Reagens steht, was seine allgemeine Brauchbarkeit für den mikrochemisch-histologischen Nachweis des Bi anlangt, hinter den beiden erstgenannten zurück, da es, wie schon angedeutet, bei Anwesenheit gewisser Eisenverbindungen auch das Fe in Schwefeleisen überführt und letzteres vermöge seiner intensiv grünschwarzen Farbe das (allerdings braunschwarze, aber lange nicht mit so intensiver Färbekraft begabte) Schwefelwismut vollständig verdecken kann. Tritt also, nach Anwendung von Schwefelammon anstatt der braunschwarzen - eine grünschwarze Farbe auf, so ist sicher Fe vorhanden, -- ob aber Bi, bleibt eine offene Frage, die am besten durch Prüfung eines frischen Präparates mit salzsäurehaltigem H_2S -Wasser oder dgl. entschieden wird.

4) Xanthogensaures Kalium in wässriger, resp. alcohol. Lösung. Reactionsprodukt: xanthogensaures Wismut - hochgelber Niederschlag. Mit der Lösung eines Eisenoxydsalzes giebt das Reagens einen zimmetbraunen Niederschlag.

5) Rhodanamon in alcohol Lösung, cf Eisenreagentien.

Anmerkung. Leider eignen sich die angegebenen Reactionen nicht zur Herstellung von Dauerpräparaten. Sowohl Schwefelwismut als auch Wismutoxydul verwandeln sich nämlich nach längerer oder kürzerer Zeit unter Aufnahme von Sauerstoff in Verbindungen von hellerer Farbe, die kein charakteristisches Aussehen mehr besitzen.

Durch die zur Herstellung der mikroskopischen Präparate nothwendigen ätherischen Oele (Origanumöl, Terpentinöl des Canadabalsams) scheint die Oxydation beschleunigt zu werden.

Auch xanthogensaures Bi zersetzt sich allmählich.

B. Makrochemisch-anatomische Voruntersuchungen.

a) Vorprüfung der Organe für die mikrochemisch-histolog. Untersuchung.

a) Ohne Zerstörung der Gewebe.

1) Frische Stückchen der verschiedenen Organe werden mit Schwefelammon resp. salzsäurehaltigem H_2S -Wasser oder Schneider's Reagens (conf. pag. 119) behandelt. Es gelingt auf diese einfache Weise manchmal schon ohne weiteres die Anwesenheit von Bi in gewissen Organen zu constatiren. Nach dem Ausfall der Schwefelammon-

reaction lässt sich event. auch schon unsere III. Frage beurtheilen, ob sich bei der Bi-Vergiftung pathol. vermehrte Ansammlungen eisenhaltiger Stoffe (Zerfallsprodukte rother Blutkörperchen) finden.

- 1) Tritt durch Schwefelammon oder HCl -haltiges H_2S -Wasser eine Braunfärbung, oder durch Schneider's Reagens eine Schwarzfärbung auf, so ist Bi zugegen.
- 2) Tritt durch Schwefelammon gleich eine grünschwarze Färbung auf, so sind mit grösster Wahrscheinlichkeit eisenhaltige Zerfallsprodukte rother Blutkörperchen zugegen.

(Das Hämoglobin und seine nahen Derivate werden durch Schwefelammon erst nach längerer Einwirkung zersetzt - seine niedrigeren eisenhaltigen Zerfallsprodukte aber sofort - unter Bildung von Schwefeleisen).

Ob die Ansammlung der eisenhaltigen Zerfallsprodukte so hochgradig ist, dass sie als pathologisch betrachtet werden kann, lässt sich allerdings aus der makrochemischen Reaction (aus ihrer Intensität) meist nur annähernd bestimmen. Bei Gegenwart solcher Eisenverbindungen, die durch Schwefelammon zerlegt werden, lässt sich Bi durch dieses Reagens kaum nachweisen, weil die Eisenreaction die des Wismuts verdeckt (cf. pag. 120).

Um in diesem Falle auf Bi zu prüfen, behandle man ein andres Stückchen des zu untersuchenden Organs mit HCl -haltigem H_2S -Wasser (oder Schneider's Reagens).

- 3) Tritt durch Schwefelammon erst nach längerer Zeit eine -- je nach dem Blutgehalt des Organs grüngraue bis tief (grün-) schwarze Verfärbung auf, so hat dieselbe nichts weiter zu bedeuten und ist einfach darauf zu beziehen, dass das Reagens allmählich auf die rothen Blutkörperchen resp. das Hämoglobin einwirkt und es in Sulfoderivate (Sulfomethämoglobin) umwandelt.

2) Stückchen (kleine Scheiben) der einzelnen Organe, welche längere Zeit in Alcohol abs. gelegen haben und dabei gehärtet worden sind, sowie durch Abblassung des Blutes bedeutend hellere Farbe angenommen haben, werden in derselben Weise behandelt wie sub. 1.

Dieses Verfahren eignet sich besonders für solche Organe, welche im frischen Zustande durch starke Hyperämie dunkel gefärbt sind.

3) In Alcohol, resp. Formalin, gehärtete Stückchen, welche eine beständige Dunkelfärbung (dunkle Pigmente) zeigen, werden in ein geeignetes Glasgefäss gebracht, durch welches ein Strom von trockenem Chlorgas geleitet wird.

Wenn die Präparate hierdurch gebleicht sind, können sie ohne Weiteres durch die sub. 1, angegebenen Reagentien auf Wismut geprüft werden. Die Prüfung auf eisenhaltige Zerfallsprodukte der rothen Blutkörperchen dürfte sich in diesem Falle kaum lohnen, da durch das Chlorgas wohl auch die normalen Blutkörperchen afficirt werden mögen.

4) Man achte darauf, ob bei der Aufbewahrung der Präparate (während des Härtingsprocesses und der Aufbewahrung der Schnitte in 50% - igem Alcohol) nicht schon eine freiwillige, d. h. ohne unser weiteres Zuthun erfolgende, Abblassung der Pigmente sich einstellt. Dies pflegt nämlich bei einigen Arten von Pigmenten der Fall zu sein (conf. pag. 122).

Anmerk. Die Prüfung von Harn und Magendarminhalt wurde nur in ganz primitiver Weise ausgeführt: durch Begiessen mit Schwefelammon.

b) **Prüfung vermittelt der Zerstörung der Gewebe.**

Kleinere, etwa einige Gramm schwere, Stückchen der (gehärteten) Organe wurden fein zerschnitten oder zerrieben und dann in einer Porcellanschale mit geeigneten Mengen von chlorsaur. Kalium, Wasser und Salzsäure gekocht. (cf. Ermittlung der Metallgifte nach der Methode von Fresenius u. Babo. — Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen, Stuttgart 1893, pag. 106). Die entstandene Flüssigkeit wird filtrirt, die zu starke Säure abgestumpft und sodann H₂S-Wasser hinzugesetzt. Bräunung der Flüssigkeit (event. erst nach einiger Zeit entstehend) zeigt Bi an.

Anmerk. Wie ich gleich hier bemerken will, ist das angegebene Schema nicht etwa in seinem ganzen Umfange auf jedes einzelne zu untersuchende Organ in Anwendung gekommen; es wurden in den einzelnen Fällen blos eine oder einige Prüfungsarten nach Gutdünken ausgewählt.

b) **Prüfung der Flüssigkeiten**, welche bei der Herstellung der mikroskopischen Präparate eine Rolle spielen (Alcohol, Collodium) oder zur **Aufbewahrung** der Schnitte dienen, — darauf hin, ob sie im Stande sind das in den Organen eingeschlossene Wismut aufzunehmen, herauszuspülen oder eine Dislocation des Metalls zu bewirken. Soviel ich in Erfahrung gebracht habe, scheint dies nicht der Fall zu sein.

C. Mikrochemisch-histologische Untersuchung.

a) **Methoden, die keine allgemein durchgreifende Bedeutung haben**, jedoch in **speciellen** Fällen betriedigende Ergebnisse liefern können.

1. Versuch, ob nicht vielleicht schon die directe Anwendung der Reagentien, vor allen des H₂S, auf die Schnitte positive Resultate erzielt. (cf. Stefanowitsch, Steinfeld, Langhans, Hoppe-Seyler).

2. Was die Prüfung dunkelfarbiger Pigmente auf Bi anbetrifft, so können manche, wie ich gefunden habe, durch ein ganz einfaches Verfahren, ohne Anwendung energischer Hilfsmittel für die mikrochem.-histolog. Untersuchung vorbereitet werden. Während nämlich viele Pigmente sehr resistent sind, giebt es auch solche, die bei längerer Aufbewahrung der Präparate (Schnitte) in circa 50%-igem Alcohol schon von selbst, d. h. genauer gesagt, wohl durch vereinigte Einwirkung des Wassers,

Luftsauerstoffs und Sonnenlichtes, — allmählich immer mehr und mehr ablassen. Sobald eine genügende Ablassung eingetreten ist, wozu allerdings Wochen gehören, steht der deutlichen Wahrnehmung der angegebenen Reactionen nichts mehr im Wege.

b) **Methode, die geeignet ist auch unter den oben erwähnten (pag. 115) erschwerenden Verhältnissen möglichst genaue Auskunft über die vorgefassten Fragen zu geben.**

Sie zerfällt in 2 Theile:

1. Vorbehandlung der mikroskopischen Präparate (Paraffinschnitte!) vermittelt **Chlor**; sie hat den Zweck die störenden Pigmente zu bleichen und sämmtliches im Präparat vorhandene Wismut in eine durch die Reagentien ohne weiteres nachweisbare Form überzuführen.

2. Prüfung der vorbereiteten Schnitte vermittelt Bi-Reagentien.

1. *Vorbehandlung.*

Zurüstung. In einen Glaskolben wird ein Gemisch geeigneter Mengen von Salzsäure und chlorsaurem Kalium gebracht, wodurch (nach der Formel: $\text{KClO}_3 + 6\text{HCl} = \text{KCl} + 3\text{H}_2\text{O} + 6\text{Cl}$) eine Entwicklung von Chlorgas eintritt.

Anmerk. Ueber eine andere, sehr praktische, Art der Chlorentwicklung cf. Schmidt, E. Ausführliches Lehrbuch der pharmaceut. Chemie. Bd. I. 3. Aufl., Braunschweig 1893, pag. 209.

Die Gasentwicklung muss ergiebig und gleichmässig sein. Man stellt daher den Kolben in ein Wasserbad, das beim Schwächerwerden der Zersetzung erwärmt wird.

Das entweichende Chlor wird, um die ihm anhaftende Feuchtigkeit zu entfernen, durch eine mit conc. Schwefelsäure beschickte Waschflasche (cf. auch Schmidt's Lehrbuch l. c. pag. 211) und darauf in einen zur Aufnahme der Präparate geeigneten Raum geleitet.

Hierzu lässt sich zweckmässig ein ca. 35—40 cm. langes und ca. 5 cm. im Durchmesser haltendes Glasgefäss, etwa ein Maasscylinder, benutzen. Nachdem dieser auf einer Unterlage oder zwischen Klammern in wagrechter Stellung befestigt ist, werden die Objectträger (auf welchen die zu untersuchenden Präparate in gleich näher zu beschrei-

bender Weise fixirt sind) in ihn hineingeschoben, und seine Mündung durch einen gut schliessenden Stopfen verschlossen.

Durch letzteren gehen zwei, ca. $\frac{3}{4}$ cm. im Durchmesser haltende Röhren, von denen die eine — das Zuleitungsrohr des Chlorgases bis nahe zum Boden des Cylinders sich erstreckt, während die andere — das Ableitungsrohr nur wenige Centimeter weit in den Cylinder hineinragt. Nunmehr wird das Zuleitungsrohr mit dem Entwicklungsapparat in Verbindung gebracht und soviel Chlor in den Cylinder hineingeleitet, bis er reichlich mit dem gelbgrünen Gase gefüllt erscheint.

Um das erforderliche Vergleichs- resp. Control-Material zu gewinnen, müssen stets mehrere (4-8) histologisch gleichwerthige Schnitte des zu untersuchenden Organes auf einmal der Chlorbehandlung ausgesetzt werden.

Eine für das Gelingen der Untersuchung besonders wichtige Maassregel besteht darin, die Einwirkung von (wässriger) Feuchtigkeit auf die Präparate möglichst auszuschliessen, damit ein Zerfliessen der durch die Chlorwirkung entstehenden Metallverbindungen und somit eine Dislocation des Metalles vollständig verhindert wird.

Zu diesem Zweck ist es nothwendig, nicht nur das Chlorgas, sondern auch den Bleichraum und die Objectträger sammt den Präparaten in möglichst trockenem Zustande zu erhalten.

Aus diesem Grunde können keine Schnitte von Celloidinpräparaten angewendet werden, weil diese, sobald sie trocknen, sofort sich einrollen und zusammenschrumpfen, wodurch eine weitere Untersuchung unmöglich gemacht wird. Sehr wohl aber lassen sich die geforderten Bedingungen erfüllen, wenn wir Schnitte von Paraffinpräparaten anwenden. Allerdings werden diese zuerst mit Hülfe einer Spur wässrig-alcoholischer Flüssigkeit auf dem Objectträger ausgebreitet und fixirt, — dieses Wasser wird aber wiederum vollständig entfernt, indem wir die

Präparate auf einem Thermostaten ca. 15 Stunden lang bei Brutofentemperatur trocknen. Die Schnitte haften dann wohlausgebreitet und sehr fest dem Objectträger an und können so entweder gleich der Chlorbehandlung unterworfen oder auch beliebig lange aufbewahrt werden.

Die **Dauer der Chlorbehandlung** richtet sich in erster Linie nach der grösseren oder geringeren Widerstandsfähigkeit der Pigmente.

Besonders resistent sind z. B. die Pigmente des Frosches und der Hechtniere. Sie verblassen auch bei tagelanger Einwirkung unserer Chlorbehandlung nicht absolut, sondern nur bis auf einen hellgelben Farbenton, der übrigens die Wahrnehmung der characterist. Bi-React. in keiner Weise mehr hindern dürfte. Auch gewisse, dunkelbraun gefärbte Stoffe, die sich an Stellen hochgradiger Hämorrhagien befinden und offenbar Zerfallsprodukte der rothen Blutkörperchen vorstellen (hämorrhagische Pigmente), widerstehen lange. Dass übrigens auch alle eisenhaltigen Stoffe bei unserem Verfahren niemals vollständig farblos werden können, liegt schon von vornherein auf der Hand, da hierbei doch gewiss Eisenchlorid entsteht, dessen Färbekraft aber, entsprechend den vorhandenen minimen Mengen, wohl in keinem Falle im Stande sein wird, uns neue Hindernisse in den Weg zu legen.

Der Fortschritt des Bleichens lässt sich meist schon makroskopisch sehr deutlich beobachten.

Um sich endgültig von der genügenden Abblassung der Pigmente zu überzeugen, wird ein dem Bleichraum entnommenes Probepräparat mit einigen Tropfen Xylol befeuchtet, darauf mit einem Deckglas bedeckt und unter dem Mikroskop betrachtet. Nöthigenfalls wird die Chlorbehandlung einfach fortgesetzt. Sobald das Probepräparat eine befriedigende Abblassung der Pigmente zeigt, wird es zweckmässig als Dauerpräparat fixirt (Xylol-Canadabalsam-Deckglas). In den meisten Fällen genügt eine 3-4-stündige Einwirkung des Chlors.

Resultat der Vorbehandlung, Prüfung ihres Erfolges.

Soll die Vorbehandlung ihrem Zweck entsprechen, — was bei regelrechter Ausführung des Verfahrens unbedingt immer zu erzielen ist, — so müssen die ihr unterworfenen Präparate folgende Bedingungen erfüllen:

1. Die Structur der Gewebe darf durch die Chlorbehandlung in keiner augenfälligen Weise alterirt sein.
2. Sämmtliches etwa vorhandene Pigment muss in so genügender Weise gebleicht sein, dass die deutliche Wahrnehmung der charakteristischen Wismutreactionen nicht mehr beeinträchtigt erscheint.

Von der Erfüllung der sub 1) und 2) angegebenen Bedingungen überzeugt man sich schon ohne weiteres -- durch die Betrachtung des Probepräparates.

Wir constatirten zur Genüge, dass selbst durch eine tagelang fortgesetzte Einwirkung unserer Chlorbehandlung die Structurverhältnisse der Gewebe in keiner, die Untersuchung der vorgefassten Fragen auch nur irgend wie beeinträchtigenden, Weise alterirt werden.

Auch die erforderliche Abblassung der Pigmente lässt sich unbedingt erreichen.

3. Die Localisation des im Gewebe befindlichen Wismuts darf in keinerlei Weise geändert sein.

Die Erfüllung dieser Bedingung wird schon dadurch garantirt, dass die ganze Chlorbehandlung sich auf trockenem Wege vollzieht.

Abgesehen hiervon habe ich mir aber auch noch durch Controllversuche Gewissheit darüber verschafft, dass unsere Chlorbehandlung keine Dislocation des Metalles zu Stande bringt.

Hierzu benutzte ich Präparate, welche im frischen Zustande schwarzes Pigment enthielten (cf. Huhn, Blinddarm), das bei längerer Aufbewahrung des Präparates in Alkohol vollständig abblasste und dann beim Behandeln mit Reagentien sofort charakteristische Wismutreactionen gab, also unzweifelhaft Wismut enthielt.

Paraffinschnitte des betreffenden Organes liess ich nun die Chlorbehandlung durchmachen und prüfte sie sodann mit dem empfindlichsten Wismutreagens (H_2S). Die Braunfärbung trat nur und zwar scharf begrenzt an solchen Stellen auf, welche den Orten der ersterwähnten Reaction, resp. des ursprünglichen Pigments, entsprachen.

Anmerk. Sollte durch unvorsichtige Anwendung der Methode doch einmal eine theilweise Verflüssigung des (Chlor-) Wismuts und dadurch eine Durchtränkung der benachbarten Gewebepartien stattfinden, so müsste eine derartige Dislocation bei der mikrochem.-histolog. Untersuchung jedem nur einigermaßen Geübten in verdächtiger Weise auffallen; denn dann würden die durch Reagentien hervorgebrachten Färbungen mehr weniger verwaschen, unregelmässig localisirt sein.

Ist die Färbung aber scharf begrenzt, auf ganz bestimmte Gewebeelemente, resp. distincte Punkte beschränkt, so ist schon dadurch eine vollständige Sicherheit dafür gegeben, dass keine Dislocation des Bi stattgefunden!

4. Sämmtliches im Präparat vorhandene Wismut muss in eine durch die Reagentien nunmehr ohne weiteres zerlegbare, resp. nachweisbare, Form übergeführt sein (Chlorwismut).

Der Beweis für die Erfüllung dieser letzten Bedingung lässt sich auf directem Wege wohl schwerlich erbringen, liegt aber zur Genüge in den bisher gewonnenen Erfahrungen der Chemie begründet, wonach es nicht möglich erscheint, dass irgend eine, resp. organische, Verbindung des Wismuts der längeren Einwirkung des Chlores sollte widerstehen können.

2. Prüfung der vorbereiteten Schnitte mittelst Bi-Reagentien.

Sobald die Betrachtung des Probepräparates einen günstigen Erfolg der Vorbehandlung ergeben hat, werden die übrigen Schnitte aus dem Bleichraum entfernt, durch vorsichtiges Anblasen mit trockener Luft von anhaftendem Chlorgas befreit und in folgender Weise auf Anwesenheit von Wismut untersucht.

1) Prüfung mittelst Schwefelwasserstoff.

Das zu prüfende Präparat wird, wie es ist, d. h. mit seiner ursprünglichen Paraffinhülle, in ein geeignetes, wohlgetrocknetes Glasgefäß gebracht und hierauf in dieses ein Strom von H_2S -Gas geleitet.

Das Gas durchdringt, zumal bei längerer Einwirkung, die Paraffinhülle vollständig.

Der Eintritt der Reaction (der Braunfärbung) kann bei nicht zu geringer Bi-Menge schon makroskopisch deutlich wahrgenommen werden. Hat die H_2S -Behandlung nach unserem Ermessen lange genug gedauert, so wird das Präparat aus der H_2S -Atmosphäre entfernt, mit einigen Tropfen Xylol, sowie einem Deckglas bedeckt und sofort mikroskopisch untersucht.

Anmerk. Das mit H_2S zu prüfende Präparat vorher noch ausserdem auf seine genügende Vorbereitung zu untersuchen ist wohl überflüssig, da die befriedigende Beschaffenheit des Probepräparates auch dieselbe Qualität aller mit ihm zugleich behandelten und ihm histologisch gleichwerthigen Schnitte garan-

tirt. Will man doch ein übriges thun, so sei man wenigstens mit der zur Klarmachung des Präparates anzuwendenden Xylolmenge möglichst sparsam, damit so wenig als möglich Paraffin tortgespült werde; sonst erleidet das Präparat bei dem nun folgenden längeren Verweilen in H_2S -Gas beträchtliche Schrumpfungen und wird unbrauchbar. Eine Dislocation des Metalles durch das Xylol ist jedenfalls nicht zu befürchten, da die durch die Chlorbehandlung entstehenden Wismutsalze in dieser Flüssigkeit gewiss unlöslich sind.

Die mikroskopische Betrachtung der genügend lange mit H_2S behandelten Präparate kann folgende Resultate ergeben:

1) Die der Betrachtung unterliegende Stelle des Präparates erweist sich als vollständig farblos.

Dann enthält sie mit grösster Wahrscheinlichkeit kein Wismut, — jedenfalls nicht in solcher Menge, dass das Metall durch unser empfindlichstes Reagens nachgewiesen werden könnte.

2) An der der Betrachtung unterliegenden Stelle ist eine mehr weniger intensive Braunfärbung aufgetreten.

Letztere ist mit grösster Wahrscheinlichkeit auf die Bildung von Schwefelwismut zu beziehen und es ist also die betreffende Stelle mit grösster Wahrscheinlichkeit wismuthaltig.

Anmerk. Etwa vorhandenes Eisen kann durch Einwirkung des H_2S nicht gefällt werden, da es sich — in Folge der Chlorbehandlung der Präparate — in Form einer sauer reagirenden Verbindung befinden muss (wohl meist als F_2Cl_3); Eisen wird aber bekanntlich nur bei Anwesenheit alkal. React. durch H_2S gefällt. Uebrigens müsste sich das Vorhandensein von Schwefeleisen schon durch seinen char. grünlich-schwarzen Farbenton verrathen.

2. Prüfung vermittelt Controllreactionen.

1) Schneider's Reagens.

Ein weiteres gebleichtes Präparat wird vom anhaftenden Paraffin durch Eintauchen in Xylol befreit, letzteres durch flüchtiges Eintauchen in Alkohol abs. entfernt, worauf sofort ein Tropfen des Reagens auf das Präparat gebracht, und die mikroskopische Besichtigung vorgenommen wird.

Dem nach ursprünglicher Vorschrift (cf. pag. =) dargestellten Reagens ziehe ich ein abweichend (ohne Seignettesalz) bereitetes vor: 1,0 krystall. Zinnchlorür, wird im Reagensglase mit 10 ccm. conc. Kalilauge (1 Th. Kal. caust. in bacill. i 2 Th. aq. dest.) übergossen u. erwärmt; der Bodensatz färbt sich zuerst schwarz, löst sich dann aber bei einigem Kochen bis auf wenige schwärzliche Flocken auf; letztere lässt man absetzen. Die überstehende klare Flüssigkeit wird abgossen und (trisch) benutzt. Ein Tropfen davon zur Probe mit einem Körnchen Mag. Bi od. des angewendeten Doppelsalzes in Berührung gebracht färbt es momentan ohne die geringste augenfällige Veränderung seiner Form tiefschwarz.

2) Xanthogensaures Kalium. Gelangte in kaltgesättigten wässrigen oder alcoholischen (Alcohol. absol) Lösungen zur Anwendung. Die Behandlung der Schnitte war im übrigen dieselbe wie oben.

3) Rhodanreaction. Ueber ihre Ausführung cf. das weiter unten bei den Eisenreactionen Gesagte (pag. =).

Indem wir nun die auf Bi geprüften Schnitte mit dem Probepreparat und chemisch überhaupt nicht behandelten, aber histologisch gleichwerthigen Präparaten vergleichen, dürfte sich wohl unter allen Umständen eine befriedigende Lösung der angeregten Fragen (cf. pg. 114.) erzielen lassen.

Anmerkungen.

Unter Umständen können die Befunde der makro- und mikrochemisch-anatom. Untersuchung erheblich von einander abweichen. Liegt nämlich ein Metall in sehr geringer Menge und noch dazu auf eine grössere Gewebspartie diffus vertheilt vor, so mögen seine Reactionen für die makroskopische Betrachtung des Gewebstückes (Schnittes) noch deutlich wahrnehmbar sein, während die mikroskopische Betrachtung ein negatives Resultat ergiebt.

Dies kann einerseits daher rühren, dass die Objecte der makroskopischen Untersuchung die Farbe in grösserer Schichtdicke darbieten und bei auffallendem Licht betrachtet werden, — andererseits werden bei der mikroskop. Untersuchung (von Schnitten) die diffus gefärbten Flächen bedeutend vergrössert, wodurch die Farbe endlich bis zur Unkenntlichkeit verblassen muss; cf. auch das in Eckmann's Arbeit über Quecksilbervergiftung (Arbeiten des pharmakolog. Institutes zu Dorpat, hgb. v. R. Kobert, Bd. XIII, Stuttgart, 1896, pag. 151) gesagte, sowie H. Zaleski, Studien über die Leber. Zeitschrift f. physiologische Chemie hgb. v. F. Hoppe-Seyler, 10 Bd. Strassburg, 1886, pag. 483.

Schliesslich möchte ich hier noch mittheilen, dass durch gütige Vermittelung Hrn. Prof. Kobert's von den Hrn. Instrumentenmachern Franz Hugerhof (Leipzig) u. Köhler (Halle) nach meiner Angabe kleine, ganz einfache Glasapparate hergestellt sind, welche eine directe mikroskopische Beobachtung des Bleichprocesses ermöglichen. Ich hoffe, dass es mir vermittelt desselben gelingen wird, dem-

nächst über eine methodische Prüfung von Pigmenten mit gasförmigen Agentien (Chlor, Brom- u. Joddampf, SO_2 , etc.) zu berichten.

II. Wie verhält es sich mit der näheren Beschaffenheit der im Organismus angetroffenen wismuthaltigen Stoffe?

- 1) Was lässt sich über physikalische Eigenschaften besagter Stoffe ermitteln (Form, Farbe, räumliche Ausdehnung, Menge, Lichtbrechungsvermögen)?
- 2) Was lässt sich über ihre chemische Beschaffenheit ermitteln? (unter Berücksichtigung der gefundenen physikal. Eigenschaften und der im Organismus (resp. am Fundorte des Wismuts) herrschenden chemischen Bedingungen).

- 1) Wie sind die Löslichkeitsverhältnisse der wismuthaltigen Stoffe (Pigmente) bei ihrer Behandlung mit Säuren (verdünnte u. conc. Salzsäure, verd. Salpetersäure)?
- 2) Wie wirken auf die in Rede stehenden Substanzen Lösungen von Jodjodkalium? $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{SO}_4$, H_2CrO_4 , H_2O_2 .

Die sub 1 u. 2) angegebenen Reactionen gelangen einfach so zur Ausführung, das Stückchen frischer od. gehärteter (Formalin, Alcohol) Organe, resp. Zupfpräparate, Schnitte in kleine Glasschalen gebracht und mit der diesbezügl. Reagensflüssigkeit übergossen werden.

- 3) Erleidet das zu untersuchende wismuthaltige Pigment bei längerer Aufbewahrung eine spontane Abblässung oder nicht? (cf. pag. 112, 121 u. 122).
- 4) Finden sich ungefärbte Wismuteinlagerungen, welche durch unmitttelbare Application der Wismutreagentien nicht nachgewiesen werden können (sondern erst nach Vorbehandlung mit Cl)?
- 5) Ist das Wismut mit Eisen, resp. eisenhaltigen Pigmenten, vergesellschaftet, d. h. könnte event. auf eine Verbindung des Wismuts mit einem Abkömmling des Hämoglobins geschlossen werden? (cf. Eisennachweis).

III. Lassen sich in gewissen Organen pathologisch vermehrte Ansammlungen eisenhaltiger Pigmente constatiren, welche auf eine durch die Wismutvergiftung erzeugte Steigerung des Zerfalles rother Blutkörperchen hindeuten?

IV. Wie verhält es sich mit der feineren Localisation der in Frage stehenden eisenhaltigen Pigmente?

Nähere Begrenzung der Aufgabe.

Aus den Angaben der Litteratur wissen wir bereits, dass es bei der Wismutvergiftung zu hochgradiger Schädigung bezw. Zerfall der rothen Blutkörperchen kommt, und zwar sowohl auf directem Wege (cf. Feder-Meyer, Jutt), als auch auf indirectem -- infolge von Alteration der Gefässe, hochgradiger Stauung, Blutaustritten (cf. Feder-Meyer, Mory, Mayser etc.).

Ferner ist uns aus den Arbeiten über die physiologischen und pathologischen (resp. toxicologischen) Verhältnisse des Eisenumsatzes im Organismus bekannt, dass die eisenhaltigen Zerfallsprodukte abgestorbener rother Blutkörperchen durchaus nicht gleich ausgeschieden werden. Sie gelangen vielmehr, und wohl der grösseren Menge nach, auf eine gewisse, noch nicht näher bestimmbare Zeit, in verschiedenen -- bes. lymphatischen Organen zur Ablagerung, und zwar als bräunlich gefärbte Stoffe, sog. Blutpigmente, hämatogene Pigmente. Cf. z. B.:

Biondi, C. Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigen Pigmenten in den Organen intolge von Hämolyse (mit Abbildungen) in E. Ziegler's Beiträgen zur patholog. Anatomie und allgem. Patholog. Bd. 18. Heft 1 Jena 1895, pag. 174;

Bunge, G. Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie. Leipzig 1887, pag. 24 etc.

Hinze, K. Ueber Hämochromatose. Virch.-Arch. Bd. 139, pag. 459

Kobert, R. Ueber Argyrie im Vergleich zur Siderose. Vortrag in der Naturforscher-Gesellschaft zu Dorpat im März 1893. Sonderabdruck Arch. für Dermatologie u. Syph. Wien. 25. Bd. 1893.

Kunkel, Ueber das Vorkommen von Eisen nach Blutextravasation. Zeitschrift f. phys. Chem. Bd. 5, 1881. pag. 40.

Lipski, A. Ueber die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem thierischen Organismus (Diss.). Arb. d. pharmak. Inst. z. Dorp. hgb. v. R. Kobert. Bd. IX, Stuttgart, 1893, pag. 1; (Abbild.).

Lipski, S. Mikroskopische Untersuchungen über die physiologische und pathologische Eisenablagerung im menschlichen und thierischen Organismus. Diss. Jurjew (Dorpat) 1896.

Maass, Fr. Zur Kenntniss des körnigen Pigmentes im menschlichen Körper. Archiv für mikroskop. Anatomie. (Fortsetzung v. Schultze's Archiv) Bd. 34. Bonn 1889, pag. 452.

Mühlmann, Pigmentmetamorphose der rothen Blutkörperchen. Virch. Arch. 126. Bd.

Minkowski, O. u. Naunyn, B. Ueber den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge bei der Leber bei demselben. Archiv f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 21, 1886, pag. 19 (Abbild. v. blutkörperchenhaltigen Zellen, ferner Leberschnitten mit Eisenreactionen).

Peters, G. Beobachtungen über Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 32, 1883, pag. 182 (Abbildungen der Eisenablagerung in der Leber).

Quinke, Ueber perniciöse Anämie. Sammlung klin. Vorträge, hgb. v. Volkmann, N. 100, 1876.

Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 20, p. 1.

Zur Physiologie u. Pathologie des Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 33, pag. 30.

Ueber Siderosis Ibid. Bd. 25 u. 27, 1880, pag. 580 resp. 193.

Samojloff, A. Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens des Eisens im thierischen Organismus (Diss. Schmul). Arbeiten d. pharmakolog. Institut. zu Dorpat, hgb. v. R. Kobert Bd. IX. 1893, pag. 1;

Stahel, Der Eisengehalt der Leber und Milz nach verschiedenen Krankheiten. Virch. Arch. 85. Bd 1881, pag. 26.

Stender, E. Mikroskopische Untersuchungen über die Vertheilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus. (Diss.) Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat, hgb. v. R. Kobert. Bd. VII. Stuttgart 1891, pag. 100;

Virchow, R. Zur pathologischen Physiologie des Blutes. Arch. f. patholog. Anatomie u. Physiologie hgb. v. R. Virchow u. B. Reinhardt 2 Bd pag. 587.

Zaleski, St. Das Eisen der Organe bei Morbus maculosus Werlhofii Arch. f. exp. Pathol u. Pharmakol.

Schon aus dem Angeführten lässt sich auch bei der Wismutvergiftung ein vermehrtes Auftreten eisenhaltiger Pigmente mit Wahrscheinlichkeit annehmen. In der That fand College S. Lipski, welcher gleichzeitig mit mir im hiesigen pharmakologischen Institut arbeitete, in einigen, meinen Versuchen entnommenen Präparaten, reichliche Mengen von Eisen, was mich um so mehr veranlassen musste, die angelegten Fragen einer näheren Erörterung zu unterziehen. Dabei muss Folgendes im Auge behalten werden:

1. Die allgemein übliche und auch von mir befolgte Methode der mikrochemisch-histolog. Prüfung der Pigmente auf Eisen soll und vermag an und für sich natürlich nichts weiter als das Vorhandensein dieses Metalles, resp. seine feinere Localisation darzulegen. Was letzteres anbetrifft, so gilt einerseits dieselbe Fragestellung, wie sie, pag. 114 sub 1—3) für Wismut auseinandergesetzt worden, — andererseits kommt (entsprechend dem pag. 130 sub II, 2, 6 Gesagten) eine neue Frage hinzu:

Bieten die Localisationsverhältnisse des (abgelagerten oder auf dem Wege der Ablagerung oder Ausscheidung begriffenen) Eisens gewisse **Analogien**, resp. **Beziehungen** zu denen des Wismuts dar?

2. Die Begründung dafür, dass eine eisenhaltig befundene Substanz (Pigment) als ein **Zerfallsprodukt rother Blutkörperchen** angesehen werden darf, liegt darin, dass sie 1) nicht intacten rothen Blutkörperchen zugehörig erscheint, 2) sich an solchen Stellen und 3) in solcher Weise (daselbst angeordnet findet, wie es die Arbeiten über den physiol. und patholog. Eisenumsatz in Betreff der in Rede stehenden Zerfallsprodukte schildern.
3. Die Begründung dafür ferner, dass wir es mit **pathologisch vermehrten Ablagerungen** zu thun haben, wird durch Vergleichen mit entsprechenden Präparaten normaler Thiere, resp. durch die hierüber schon gewonnenen Erfahrungen erzielt.
4. Die Begründung dafür schliesslich, dass die patholog. vermehrten Ablagerungen auch wirklich **in Folge der Wismutvergiftung** entstanden sind, würde dadurch gegeben sein, dass 1) (wie oben erwähnt) die Wismutvergiftung in der That einen deletären Ein-

fluss auf die rothen Blutkörper ausübt, und 2) die mit Wismut vergifteten Thiere hinsichtlich der Reichlichkeit der Eisenbefunde eine weitgehende Uebereinstimmung ausweisen.

Anmerkungen. Nicht zu verwechseln mit den erwähnten Pigmenten sind solche Zerfallsprodukte rother Blutkörperchen, welche erst durch die technische Behandlung der Präparate (Einwirkung des Alcohols etc.) erzeugt werden, cf., pag. 109.

Möglicherweise könnte freilich diese destruirende Wirkung des Alcohols in unseren Präparaten um so mehr zur Geltung kommen, als schon intra vitam infolge der giftigen Wirkung des Wismuts ein schwächerer Einfluss auf die rothen Blutkörperchen stattgefunden hat.

Eine andere Art künstlicher Eisenablagerungen scheint mir sich an Stellen bilden zu können, die kohlen-saures od. phosphor-saures Ca enthalten.

Es ist meine Absicht diesen, besonderer Untersuchungen bedürftigen Punkt in einer späteren Arbeit des Genaueren zu erörtern.

Dass durch Ablösung des Mikrotommessereisens arteficielle Eisen-lagerungen in die Schnitte entstehen könnten, lässt sich bei saubrem Arbeiten nach St. Zaleski ausschliessen. (cf. Z.'s Studien über die Leber, Zeitschrift für physiolog. Chemie hgb. v. F. Hoppe-Seyler, 10. Bd. Strassburg 1886, pag. 483); doch soll wie von vielen Seiten betont wird, die Handhabung der auf Eisen zu prüfenden Präparate mit eisernen Pincetten, Nadeln etc. vermieden werden (cf. z. B. die Arbeiten v. Schneider, Samojloff, A. Lipski, S. Lipski).

Schliesslich käme noch der Punkt in Frage, ob nicht etwa die zur Behandlung der Präparate in Anwendung kommenden Flüssigkeiten (besonders der zum Härten und Conserviren benutzte Alcohol; vielleicht auch Formalin) das natürlich abgelagerte Eisen dislociren resp. extrahiren können. Nach Schneider l. c. pag. 62 u. Zaleski l. c. pag. 483 ist vom Alcohol nichts zu befürchten. Auch bei der sorgfältigsten Analyse des zur (Leber- Härtung verwandten Alcohols gelang es letzterem Autor nie, im selben die leisesten Eisensparten zu entdecken. Durch Härtung vermittelt Pikrinschwefelsäure (Kleinenber'sgs Lösung) oder durch Chromessigsäure (Semper'sche Lösung) wird aber den Präparaten allerdings Eisen entzogen, cf. Schneider, R. Ueber Eisen-Resorption in thierischen Organen u. Geweben. Aus den Abhandlungen der Königl. preuss. Academie der Wissenschaften zu Berlin vom Jahre 1888. Berlin, 1888, pag. 59.

Was die **Beschaffenheit der erforderlichen Untersuchungsmethode** anbetrifft, sowie die **Schwierigkeiten**, welche sich der exacten Prüfung von Pigmenten auf Eisen in den Weg stellen, so vgl. mutat. mutand. das pag. 114 über Wismut Gesagte

In der speciell mein Thema betreffenden **Litteratur** werden Prüfungen der Gewebe auf eisenhaltige Pigmente meines Wissens überhaupt nicht erwähnt. Eine Methode, die unter allen Umständen zur mikrochem.-histolog. Prüfung tiefschwarz gefärbter Pigmente auf Eisen geeignet sein dürfte, habe ich auch in den Arbeiten über Eisenablagerungen (Siderosis) nicht gefunden.

Methode der eigenen Untersuchung.

Die Prüfung der Pigmente auf Eisen folgte im Grossen und Ganzen dem oben erwähnten Gange des Wismutnachweises.

Sie zerfiel ebenso in eine makrochem.-anatom. Vorprüfung geeigneter Gewebstückchen und eine mikrochem.-histolog. Untersuchung von Schnitten, resp. Zupf- od. Quetschpräparaten (Mesenterien).

Reagentien und Ausführung der Reactionen.

1) **Schwefelkalium** in wässriger Lösung. Bereitung: 5,0 KOH werden in 10,0 aq. destill. gelöst, die Lösung in 2 gleiche Portionen getheilt, in die eine H_2S bis zur Sättigung geleitet, darauf die andere hinzugesetzt ($KSH + KOH = K_2S + H_2O$). Reactionsprodukt: Schwefeleisen, s. unten. Das Reagens wirkt unter Umständen intensiver (sicherer) als Schwefelammon (cf. z. B. Lemberg, J. zur mikroskop. Untersuchung einiger Minerale. Zeitschrift d. deutsch. geolog. Gesellschaft, 1888, pag. 746).

2) **Schwefelammon (gelbes)** in wässrig. Lösung. Reactionsproduct: Schwefeleisen. Es besitzt eine tiefschwarze, bei kleinerer Menge intensiv grünschwarze Farbe, ist leicht löslich in verdünnter Salzsäure (auch schon in Essigsäure): Unterschied vom Schwefelwismut. Die Schwefelammonreaction zum mikrochem.-histolog. Nachweis von Eisen ist schon vielfach angewendet worden, z. B. von Vogel, Quincke, Peters, Glaeveccke, Kunkel, Hecht (cf. S. Lipski's Diss. l. c.); auch Maass (l. c.) hat sich ihrer bedient.

Sie ist im allgemeinen die schärfste und sicherste, die wir für Eisen haben. Sowohl oxydisches als oxydulisches Eisen wird gefällt.

Anwesenheit von Bi dürfte die Wahrnehmung der Reaction kaum jemals verhindern, da die Färbekraft des Schwefeleisens viel intensiver ist, als die des Schwefelwismut's.

Um mir eine annähernde Vorstellung vom Grade dieses Uebergewichtes zu verschaffen, mischte ich verdünnte Eisen- und Wismutlösungen von bekanntem Metallgehalt in geeignet variirenden Verhältnissen, liess von jeder Mischung einige Tropfen von einem Stückchen (möglichst eisenfreien) Filtrirpapiers einsaugen und begoss letzteres darauf mit Schwefelammon.

Bei einem Mischungsverhältniss von 1 Fe: 2 Bi trat noch eine intensiv grünschwarze Färbung auf, die bei allmählicher Steigerung des Wismutgehaltes in schmutzig braun-grüne Farbentöne übergang; erst bei einem Verhältniss von 1 Fe: 20 Bi ergab die Reaction eine beständige Braunfärbung. Es ist also bei weitem leichter, durch Schwefelammon Eisen neben Wismut nachzuweisen, als umgekehrt.

Mängel: Die Schwefelammon-Reaction kann nicht zur Herstellung von (Balsam-) Dauerpräparaten verwendet werden (cf. Bi); denn das Schwefeleisen oxydirt sich allmählich und geht in blass gefärbte sauerstoffhaltige Verbindungen über, die bei so kleinen Mengen, wie sie in mikroskopischen Präparaten vorliegen, kaum erkannt werden können, oder doch jedenfalls keine charakteristische Färbung mehr aufweisen. Durch die zur Herstellung der mikroskopischen Präparate in Anwendung kommenden aetherischen Oele scheint die Oxydation beschleunigt zu werden.

Ferner wird das Eisen nicht in allen, zumal nicht in allen seinen organischen Verbindungen, ohne weiteres prompt angezeigt. Dass freilich auch Hämoglobin (cf. Jutt's Diss. pag. 101) und seine höheren Derivate (wie Parhämoglobin) hierher gehören, gereicht unseren Untersuchungen wiederum zum Vortheil (cf. pag. 121).

Die Ausführung der Reaction fiel entweder mit der Prüfung auf Bi zusammen (cf. pag. 120) oder wurde in directem Anschluss an letztere vorgenommen: zuerst erfolgte die Prüfung eines Präparates vermittelst H_2S (u. Salzsäure), sodann vermittelst Schwefelammon, — bei sehr dunklen resp. resistenten Pigmenten nach vorausgegangener Bleichung durch Chlor.

3) **Ferrocyankaliumlösung** (wässrige), mit nachfolgender **Salzsäurebehandlung**. Reactionsprodukt: eine tiefblau gefärbte Substanz.

Dass diese mit dem eigentl. Berlinerblau [$4Fe(CN)_6 \cdot 3Fe(CN)_2$, cf. Beilstein, F. Handbuch der organ. Chemie, 2. Aufl. I Bd. Hamburg u. Leipzig 1886, pag. 1121] in der That identisch ist, lässt sich noch nicht ohne weiteres sagen, scheint aber sehr wahrscheinlich; sie ist, soviel sich aus der Mehrzahl der Reactionen beurtheilen lässt, unlöslich in verdünnter Salzsäure.

Die „Berlinerblau-Reaction“ ist überaus sinnfällig, sehr empfindlich und eignet sich vorzüglich zur Herstellung von Balsam-Dauerpräparaten. Aus diesem Grunde ist sie auch wohl für den mikrochem.-histolog. Eisennachweis die beliebteste resp. am meisten angewendete. Eingeführt ist sie von Perls; hierüber, sowie über die zahlreichen Autoren, die sich seitdem ihrer bedient haben, findet sich Ausführliches in S. Lipski's Diss. pag. 19—20.

Die blaue Farbe des Reactionsproductes erhält sich nach letzterem Autor (l. c. pag. 23) in den Dauerpräparaten 2 Jahre lang unverändert. Die Reaction hat aber auch ihre Mängel; vor allem erscheint sie weniger sicher als die vorige:

1) Sie giebt nur mit der oxydischen Form des Eisens eine tiefblaue Färbung, nicht mit der oxydulischen.

Allerdings wissen wir aus den Beobachtungen früherer Autoren, dass das Eisen im Organismus mit grosser Wahrscheinlichkeit immer als oxydische Form angetroffen wird (cf. z. B. Wicklein, Panski u. Stender, cit. nach Stender's Arb. p. 120), resp. bei der Bearbeitung der Präparate zumal mit äther. Oelen (Ozonisation) in oxydische Formen übergehen dürfte (cf. S. Lipski's Arb. pag. 23), sodass der Werth der Reaction in dieser Hinsicht kaum erheblich beeinträchtigt ist.

2) Gegen gewisse festgebundene Formen des Eisens ist sie unwirksam. Dass aber das Eisen der rothen Blutkörperchen bei rascher Bearbeitung der Präparate an der Reaction nicht Theil nimmt, gereicht der Uebersichtlichkeit der Bilder hinwiederum zum Vortheil.

Da das Reagens selbst Fe enthält, so könnte doch unter Umständen der Fall eintreten, dass es sich zersetzt und eine „Pseudoreaction“ giebt. Wir müssen daher zur völligen Sicherheit die Berlinerblau-reaction womöglich immer durch die vorigen oder die unten angegebene Rhodan-Reaction beglaubigen.

Anmerk. In manchen Fällen bekommt man, was schon früheren Untersuchern aufgefallen ist trotz der Reinheit und grossen Verdünnung der angewendeten Reagentien in der Umgebung der Pigmente resp. auch in nicht pigmentirten Gewebspartien diffuse bläuliche oder grünliche Verfärbungen der Gewebe (cf. z. B. Schneider, l. c. pag. 60; Wicklein und Stender, Stender's Arbeit l. c. pag. 107, 118-119; Samojloff l. c. pag. 9 u. Abbildung: Taf I, Fig 2).

Ob diese Färbungen nun ebenfalls durch eine wirklich histologisch-chem. Reaction auf Grundlage eines natürlichen Eisengehaltes jener Stellen bedingt sind, oder viel mehr als „Pseudoreactionen“ aufgefasst werden müssen (sei es durch Bildung und Diffusion eines löslichen Farbstoffes aus den Pigmenten oder durch Zersetzungen, welche das Ferrocyankalium (resp. die Ferrocyanwasserstoffsäure) durch uns noch unbekannte Einflüsse der Gewebsstoffe erleidet) wage ich noch nicht zu entscheiden.

Jedenfalls soll bei der Besprechung meiner Resultate auf solche diffuse u. ausserhalb der Pigmente entstehende Blaufärbungen keine besondere Rücksicht genommen werden. --

Die Ausführung der Reaction geschah fast ausschliesslich nach der in E. Stender's Arbeit (l. c. pag. 107) angegebenen Weise:

Die zu untersuchenden Schnitte (Celloidinpräp) kamen auf längere Zeit (mindestens $\frac{1}{2}$ Stunde) in eine 1,5%-ige wässrige Ferrocyankaliumlösung und wurden darauf circ. 2 Minuten lang mit 0,45%-iger Salzsäure behandelt. Sodann wurden sie mit aq. destill. abgespült und nach Gutdünken, mit oder ohne Alauncarminfärbung, zu Dauerpräparaten verarbeitet (Alc. abs. — Origanumöl — Canadabalsam).

So wohl dieses Reagens wie auch das folgende wurden nur für die mikrochem.-histolog. Untersuchung verwendet.

4. Rhodankali: Rhodanammonium resp. Rhodankalium in wässriger oder alcohol Lösung.

Reactionsprodukt: Eisenrhodanid, von intensiv rother Farbe, leicht löslich in Wasser. (Wismuthrhodanid ist intensiv gelb, gleichfalls löslich in Wasser). Auch diese Reaction ist schon von einigen Autoren zum mikrochem.-histolog. Nachweis des Eisens benutzt worden, cf. z. B. R. Schneider l. c. pag. 61; Zaleski, St. Die Vereinfachung von makro- u. mikrochemischen Eisenreactionen. Ztschr. f. phys. Chem. 14. Bd. 1890, pag. 277, — u. Nasse, H. Die eisenreichen Ablagerungen im thierischen Körper. Zur Erinnerung an Wilh. Roser. Medicin. Facultät zu Marburg. Marburg 1889, pag. 4. (Ueber die Benutzung von Rhodankalium zum Nachweis von Bi in Organen, cf. Bergeret & Mayençon, pag. 52 dies. Arb.). Die Empfindlichkeit der Reaction ist an und für sich sehr gross [cf. z. B. Damaskin, N. zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und patholog. Menschenharnes. Arbeit. d. pharmakolog. Instit. zu Dorpat hgb. v. R. Kobert, Bd. VII, Stuttgart, 1891 pag. — u. Moerner, K. Zur Kenntniss von den Farbstoffen der melanotischen Geschwülste. Zeitschrift f. physiolog. Chemie hgb. v. Hoppe-Seyler, Bd. 11 Strassburg 1887, pag. 66]; sie hat aber andererseits gewisse Mängel, welche ihre Brauchbarkeit, speciell was mikro-

chem.-histolog. Untersuchungen anbetrifft, herabsetzen; daher wird sie auch meistentheils absprechend beurtheilt

Die Rhodanreaction zeigt — wie die Ferrocyankaliumreaction — nur oxydisches, nicht aber oxydulisches Fe an.

Von der alleinigen Anwendung wässriger resp. alcohol. Reagenslösung ist im allgemeinen ein positives Resultat bei unseren Untersuchungen nicht zu erwarten; es muss vielmehr — wie beim Ferrocyankalium — noch eine Säurebehandlung der Objecte hinzukommen. Hierzu erscheint **Salpetersäure** am meisten geeignet¹⁾. An ihr wäre etwa noch auszusetzen, dass sie, wenn auch noch so rein, meist etwas salpetrige Säure (durch Selbstersetzung) enthält, welche mit Rhodan ebenfalls eine Rothfärbung giebt (cf. z. B. Bosnou, Jahrber. üb. d. Fortschr. d. Chemie (Giessen, Ricker) 1852, 439 u. 440; Davy ibid 1865, 294, cit. nach Beilstein, pag. 1010); letztere entsteht jedoch nicht bei Gegenwart von Alcohol. Da das Eisenrhodanid im Wasser sehr leicht löslich ist, so erscheint die Rothfärbung nicht scharf localisirt, resp. verschwimmt so rasch, dass man ihrer überhaupt nicht ansichtig wird²⁾. Um diesen Uebelstand möglichst auszuschalten wurde die Ausführung der Reaction von mir in folgender Weise vorgenommen:

1) cf. Bührig, H. Darstellung, Atomgewicht und analytische Bestimmung des didymfreien Cers. Nachtrag. Journal f. pract. Chem., neue Folge hgb. v. H. Kolbe, Bd. 12. Leipzig 1875, pag. 241: Die Empfindlichkeit der Rhodaneisenreaction wird durch Anwesenheit gewisser Mineralsäuren und deren Salze beträchtlich gemindert, besonders durch H_2SO_4 und Sulfate, weniger durch Salzsäure am wenigsten durch Salpetersäure. Nach St. Zaleski aber trat die Eisenreaction in einer schon von vornherein stark sauer reagirenden Flüssigkeit noch viel stärker auf, als noch etwas Salzsäure zugesetzt wurde. cf. Z's Studien über die Leber l. c. pag. 485. An derselben Stelle wird noch erwähnt, dass die rothe Färbung bei Rhodankalium im Ueberschuss des Reagens verschwindet. Dies muss wohl auf einem Irrthume beruhen.

2) cf. auch Zaleski. Die Vereinfachung v. makro- u. mikrochem. Eisenreact. l. c. pag. 277-278 „... es wird durch das in dem Gewebe nachzuweisende Eisen nicht nur das Gewebe selbst, sondern auch zuweilen die als Reagens angewendete Flüssigkeit charakteristisch roth verfärbt.“ Nach unserer Meinung muss letzteres regelmässig eintreten und zwar rasch. Zaleski wendete Rhodankalium in verschiedener Weise an (ibid. pag. 278 u. 280):

1) Das zu untersuchende Präparat wurde 2 Minuten bis $\frac{1}{2}$ Stunde und länger mit einer 1%,—2%-igen Lösung des Salzes behandelt und darauf, nach schneller Durchspülung, in eine schwache, etwa 2%-ige alcoholische, oder wässrige Salzsäurelösung eingetaucht:

2) Die Theile der betreffenden Organe oder Gewebe werden zunächst auf 24 Stunden in 65%-igen Alcohol hineingelegt und dann in eine 1%-ige Lösung von Rhodankalium in 96%-igem Alcohol übergeführt, wo sie wenigstens 2—3 Tage bleiben und von Zeit zu Zeit durchgeschüttelt werden müssen. Man behandelt sie darauf mit 1%-iger Rhodanlösung in 65%-igem Alcohol und nach etwa 24 Stunden mit 1%-—2%-iger Salzsäurelösung in 96%-igem Alcohol. Die vorangehende Anwendung

1) Die Celloidin-Schnitte wurden auf mehrere Stunden in eine kaltgesättigte wässrige od. alcoholische (Alc. absol.) Lösung von Rhodanammonium od. Rhodankalium gelegt, darauf auf Objectträgern ausgebreitet und während der mikroskop. Besichtigung mit einigen Tropfen einer frisch bereiteten Mischung gleicher Volume Alc. absol. u. reiner conc. Salpetersäure betupft,

2) die (mit Cl vorbehandelten) Paraffinschnitte aber, nach vorausgegangener Klärung (Xylol) mit einer unmittelbar vor dem Gebrauch bereiteten Mischung gleicher Volume conc. alcohol. Rhodanammionlösung mit conc. rein. Salpetersäure.

Die auftretenden Färbungen (roth — Eisen, gelb — Wismut) halten sich circ. $\frac{1}{2}$ Minute ziemlich präzise localisirt, sodass bei rascher Ausführung des Verfahrens Zeit genug für die Beobachtung und das Vergleichen der Eisenrhodanidlocalisation mit der Berlinerblaulocalisation eines diesbezüglichen, schon vorher dargestellten, Dauerpräparates, gegeben ist; allmählich diffundiren sie in die benachbarten Gewebe resp. die Reagensflüssigkeit.

Anmerk. In conc. Mischungen von Rhodanalkali + Salpetersäure entsteht alsbald ein gelber, körniger Niederschlag von sog. Pseudoschwefelcyan (cf Beilstein, F. Handbuch der

von schwächerem Alcohol hat zum Zweck, in die Pulpa der Gewebe eine gewisse Menge von Wasser einzuführen, wodurch die Endo- und Exosmose für Salzsäure erleichtert wird, welche vermittelt eines bei weitem stärkeren Alkohols eindringt. Eine vollständige Durchtränkung des Präparates mit Salzsäure wird etwa nach 2—3 Tagen erreicht; ist das Eisen in wahrnehmbaren Mengen vorhanden, so nimmt das ganze Stück sowohl von der Aussenfläche, wie im Innern eine diffuse, dem betreffenden Reagens entsprechende Färbung an. Zur endgültigen Entfernung des Wassers und der Salzsäure, welche bekanntlich für das Mikrotom schädlich sein kann, sowohl wie zum ferneren Aufbewahren und Conserviren der Präparate bedient man sich einiger Portionen von absolutem Alcohol. Auf solche Art und Weise gewonnene Präparate lassen sich dann ohne Weiteres ganz bequem sowohl mit der Hand wie auf dem Mikrotom schneiden.

(Pag. 281): *Dass die nach sämmtlichen oben angegebenen Methoden, d. h. vermittelt Schwefelammonium und anderer Reagentien angefertigten Präparate ohne jeden Nachtheil jahrelang conservirt werden können, ist wohl aus einigen Musterstücken zu schliessen, die sich auf Leber bei Phosphorvergiftung beziehen, und die ich noch während meiner Thätigkeit zu Dorpat angefertigt habe. Sie machten eine weite, über einen Monat dauernde Reise von Europa nach Asien bis Tomsk, und jetzt nach etwa 2 Jahren seit der Zeit ihrer Anfertigung ist bei ihnen sowohl von Aussen, wie auf der Durchschnittsfläche, dieselbe Earbe und Intensität der Reaction wahrzunehmen, wie es ursprünglich der Fall war.* Wir sind jedoch der Ansicht, dass bei diesem Verfahren eine für die mikrochem.-histolog. Untersuchung erforderliche, auch nur einigermaassen präcis localisirte Rhodanreaction überhaupt nicht erzielt werden kann.

Auch zur Herstellung von Dauerpräparaten (resp. Balsam-Dauerpräparaten) erscheint uns die Rhodanreaction absolut ungeeignet — wenigstens in allen ihren uns bis jetzt bekannten Modificationen.

organischen Chemie. 3. Aufl. Bd. I. Hamburg & Leipzig. 1893, pag. 1286). Eine Verwechslung dieses, event. auf den Schnitten angetroffenen, Produktes mit Rhodanwismut dürfte bei einiger Uebung im Erkennen mikrochem.-histolog. Reactionen als ausgeschlossen zu betrachten sein

V. Wie verhält es sich mit der näheren Beschaffenheit der in Frage stehenden eisenhaltigen Pigmente?

Wenn auch, wie schon oben bemerkt, Angaben über die speciell bei der Wismutintoxication auftretenden eisenhaltigen Pigmente unseres Wissens bis jetzt nicht vorlagen, so müssen doch immerhin die allgemeinen Untersuchungsmethoden eisenhaltiger Pigmente überhaupt und ihre Resultate hier ebenso berücksichtigt werden, wie beim blossen Nachweise des Metalles. Ausser schon früher (pag. 131 u. ff.) cit. Autoren seien noch angeführt:

Virchow, B. Die patholog. Pigmente. Archiv f. patholog. Anatomie u. Physiologie hgb. R. Virchow u. B. Reinhardt 1. Bd. Berlin 1847, pag. 379 u. 407 (Abbildungen).

Kunkel, A. Notiz zu dem Aufsätze des Hrn. Dr. Hindenlang: „Pigmentinfiltration von Lymphdrüsen etc.“ *ibid.* 81. Bd. 1880, pag. 381.

Neumann, E. Beiträge zur Kenntniss der patholog. Pigmente. *ibid.* 111 Bd. pag. 27.

Schmidt, B. Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen u. autochthonen Pigmente und deren Stellung zum sogenannten Hämosiderin. Virch. Arch. 115. Bd. pag. 397.

Abel, J. Bemerkungen über die thierischen Melanine und das Hämosiderin. *ibid.* 120. Bd. pag. 204.

Wicklein, E. Untersuchungen über den Pigmentgehalt der Milz bei verschiedenen physiologischen u. pathologischen Zuständen. *ibid.* 124. Bd. pag. 1.

Goebel, C. Ueber Pigmentablagerung in der Darmmuskulatur. *ibid.* 136 Bd. pag. 482.

Hintze, K. Ueber Hämochromatose. *ibid.* 139. Bd. pag. 459. (Abbild.).

Hoppe-Seyler, F. Beiträge zur Kenntniss der Eigenschaften der Blutfarbstoffe. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 13, 1889, pag. 495.

Der allgemeine Gang der Untersuchung entsprach dem für Frage II beschriebenen (pag. 130).

Was die Prüfung der chemischen Beschaffenheit der eisenhaltigen Stoffe anbelangt, so sei hier noch Folgendes bemerkt:

St. Zaleski sagt in seinen Studien über die Leber (l. c. pag. 480): „Die von mir benutzten Reagentien: Schwefelammonium, gelbes und rothes Blutlaugensalz, Rhodankalium, Tannin und Salicylsäure, also die allerempfindlichsten Eisenreagentien überhaupt, wurden von mir noch deswegen gewählt, weil sie mir die Unterscheidung der organischen von den anorganischen Eisenverbindungen gestatteten.“

Wie bekannt (sic!), geben gelbes und rothes Blutlaugensalz und Rhodaankalium nur mit anorganischen Eisenverbindungen eine unmittelbare Reaction, mit organischen aber — nur bei Gegenwart freier Salzsäure und zwar, wie ich es ermittelte, in einer stärkeren Concentration als 1%.

Tannin und Salicylsäure gehen überhaupt nur mit anorganischen Eisenverbindungen eine Reaction, während sie sich für die organischen ganz inactiv zeigen.“

Diese Sätze sind nun aber, wenigstens in ihrer ganzen Tragweite, unhaltbar. Wir haben zur Zeit noch kein Reagens, mittelst dessen wir genau anorganische und organische Eisenverbindungen unterscheiden könnten. Wenn wir trotzdem in Uebereinstimmung mit Zaleski die Ansicht aussprechen, dass die braunen Stoffe der eisenhaltigen Pigmente wohl kaum freies Eisenoxydhydrat vorstellen, wie einige Forscher meinen (cf. z. B. Ziegler's Lehrbuch l. c. pag. 165; Kunkel, A. Notiz zu dem Aufsatz des Herrn Dr. Hindenlang: „Pigmentinfiltration von Lymphdrüsen etc.“ Virch. Arch. 1880, pag. 381; Hecht, Ueber das Vorkommen von Eisenoxydhydrat nach stattgehabten Extravasationen. Diss. Würzburg 1880), sondern wahrscheinlich Eisensalbuminate, so geschieht dies lediglich theoretisch, auf Grundlage der Erfahrung, dass Eisenhydroxyd bei Berührung mit Eiweissstoffen (z. B. Sermeneiweiss) nicht frei bleibt, sondern sehr rasch damit eine Verbindung eingeht. Cf. auch Neumann l. c.)

VI. Sind pathologische Kalkablagerungen in gewissen Organen, mit besonderer Berücksichtigung der Nieren, vorhanden, welche auf eine durch die Wismutvergiftung erzeugte Störung des normalen Kalkumsatzes hindeuten?

Nahere Begrenzung der Aufgabe.

In erster Linie kommt es darauf an die (reichliche) Anwesenheit von Kalk und seine feinere Localisation nachzuweisen. Dass diese Kalkablagerungen pathologischer Natur und zwar infolge der Wismutvergiftung entstehende sind, muss dann weiterhin durch Vergleichen mit entsprechenden Präparaten gesunder (unvergifteter) Thiere resp. durch Berücksichtigung der bisher auf dem Gebiete der Kalkmetastase und Verkalkung gewonnenen pathol.-anatom. Erfahrungen, näher begründet werden

Orientirung über Beschaffenheit und allgemeinen Gang der erforderlichen Untersuchungsmethoden. Schwierigkeiten.

Wie aus den Lehrbüchern der qualit. chem. Analyse bekannt, haben wir für Calcium keine charakteristisch gefärbten Reactionsprodukte (Fällungen). Sein Nachweis stützt sich lediglich auf die Löslichkeitsverhältnisse gewisser Salze (bes. des Car.-Oxalats, Tartrats, Sulfats; auch des Citrats, Carbonats u. a.) in Wasser und Säuren und die charakteristische Form ihrer Krystalle.

Die Darstellung letzterer ist gerade für den rein mikrochemischen Nachweis des Calciums von ausschlaggebender Bedeutung.

Sollen sich aber Krystalle bilden, so muss der Kalk in Lösung gehen, mithin dislocirt werden. Wir müssen uns also von vornherein darüber klar sein, dass wir die (reichliche) Anwesenheit von Ca in einem Schnitt mikrochemisch ohne weiteres, — seine ursprüngliche Localisation daselbst aber nur auf indirectem Wege erfahren können.

Demgemäss zerfällt unsere Aufgabe in 2 Theile:

- 1) Zuerst haben wir die (reichliche) Anwesenheit von Ca im Schnitt durch mikrochemische Erzeugung charakteristischer Krystalle darzulegen;
- 2) Sodann ist auf Grundlage besonderer Reactionen auf seine Localisation zu schliessen:

Da sich mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen lässt, dass das Ca in Form seines Carbonates oder (tertiär. Ortho-) Phosphates abgelagert wird, so liegt es am nächsten, für die Methode des indirecten Calcium-Nachweises gewisse charakt. Eigenschaften zu verwerthen, welche die mit den Ca (wahrscheinl.) verbundenen Complexe resp. die betreffenden Ca-Verbindungen als Ganzes zeigen. Der gewünschte Nachweis wird natürlich um so genauer ausfallen, je mehr solcher indirecter Methoden uns zur Verfügung stehen, deren Resultate auf ein u. dasselbe Ziel hindeuten.

Anmerk. Die indirecten Reactionen an und für sich erbringen noch keinen Beweis für das Vorhandensein von Calciumablagerungen; sie könnten auch ebensogut durch analoge Magnesiumablagerungen bedingt sein. [Auf letzteres Metall ist hierbei bis jetzt wohl viel zu wenig Rücksicht genommen worden. Cf. aber seine Ausscheidungsverhältnisse etc.:

Körber, B. Beiträge zur Kenntniss des Ueberganges der Kalk- und Magnesiumsalze in's Blut. Diss. Dorpat, 1861, pag. 16 u. 17 u. die von ihm cit. Arbeiten.

Wagner, C. Experimenta de excretionemagnesiaie et calcariae. Diss. Dorpati, 1855;

Neubauer, Die Erdphosphate des Harnes. Journal f. praktische Chemie Bd. 67, S. 65.

Jablonowski, G. Ueber die Einwirkung des Quecksilbers auf den thierischen Organismus. Diss. Berlin, 1885, pag. 23.

Bunge, G. Lehrbuch d. physiolog. u. patholog. Chemie. 2. Aufl. Leipzig, 1889 pag. 98]. Auch gewisse Eisenablagerungen, ja auch die des eingeführten Fremdmalles (Bi) könnten vielleicht zu Täuschungen Veranlassung geben.

Kurze Zusammenstellung und Beurtheilung der in der Litteratur angegebenen Untersuchungsweisen*).

Obwohl eine reichliche Litteratur über patholog. Ca. Ablagerungen vorliegt (speciell über die Frage der infolge von Wismutvergiftung in den Nieren eintretenden Verkalkungen ist ebenfalls schon von verschie-

*) Apolant, H. Ueber die Resorption und Apposition von Knochengewebe bei der Entwicklung bösartiger Knochentumoren. Virchow's Arch. 131. Bd. pag. 73.

denen Forschern gearbeitet worden, cf. Langhaus, Mayser u. vor allem Neuberger, pag. 79, 90, 93), so fand ich, wie absonderlich es auch klingen mag, trotz eifriger Suchens doch nirgendwo eine Methode angegeben, durch welche wir in den Stand gesetzt würden, nicht bloss die Anwesenheit von Ca im Gewebe, sondern auch seine feinere Localisation daselbst in chemisch unanfechtbarer Weise zu bestimmen. Es war daher mein Bemühen zu sammeln und zusammenzustellen, was sich für diesen Zweck brauchen liess.

Gang der von mir benutzten Methode des Calciumnachweises.

A) Rein physikalische Vorprüfung.

a) Prüfung der Consistenz des Gewebes.

Z. B. daraufhin, ob es sich stellenweise hart anfühlt, ob beim Schneiden ein knirschendes Geräusch auftritt, ob eine Rauigkeit der Schnittfläche zu fühlen ist, u. s. w.

b) Makroskopische Prüfung.

Z. B. daraufhin, ob auf der Schnittfläche des Organes, oder beim Betrachten eines Schnittes auf dunkler Unterlage, begrenzte weissliche, glänzende Zeichnungen zu sehen sind, (vor allem weisse Streifung der

Babes, V. Ueber einige pathologisch-histologische Methoden. Ibidem Bd. 105, 1886, pag. 511.

Barfurth, D. Der phosphorsaure Kalk der Gastropodenleber. Biologisches Centralblatt. Bd. III Nr. 14.

Barfurth, D. Ueber den Bau und die Thätigkeit der Gastropodenleber. Archiv für mikroskopische Anatomie. Bd. 22, pag. 496.

Behrens, H. Beiträge zur microchemischen Analyse. I. c. pag. 148.

Cohn, C. Ueber Knochenbildung an den Arterien. Virchow's Arch. 106, Bd. 1886, pag. 378.

Eckmann, L. Mikroskop. Beiträge zur Quecksilbervergiftung. I. c. (Abbild.).

Erythropel, A. Beiträge zur patholog. Anatomie der Niere. (Nierenpigmente, Kalkablagerung, Amyloid) mitgeteilt von W. Krause. Zeitschrift für rationelle Medicin. hgb von J. Henle u. C. Pfeufer. 3. Reihe XXIV. Bd. Leipzig u. Heidelberg, 1885, pag. 214 (Abbild.).

Franck, G. Ueber Kalkablagerungen in den Nieren. Diss. Göttingen 1891, pag. 10.

Gierke, H. Färberei zu mikroskopischen Zwecken. Zeitschrift f. wissenschaftliche Mikroskopie u. für mikroskopische Technik. Braunschweig. Bd. I, 1889 u. Bd. II, 1885.

Gottschalk, E. Ueber die Einwirkung des Aloins auf den Körper, speciell auf die Nieren. Diss. Leipzig, 1882.

Grohe, Fr. Ueber Kalk-Metastase. Virch. Arch. 13. Bd. 1868, p. 277.

Haushofer, K. Mikroskopische Reactionen I. c. pag. 32.

Jablonowski, G. Ueber die Einwirkung des Quecksilbers auf den thierischen Organismus. Diss. Berlin, 1885.

Kabierske, E. Die Chromniere. Diss. Breslau, 1880.

Kobert, R. u. Küssner, B. Die experimentellen Wirkungen der Oxalsäure. Virch. Arch. 78. Bd. 1879, pag. 209.

Nierenrindenschicht und der Papillen auf Schnitten, welche der Richtung der geraden Harncanälchen parallel laufen; resp. weisse Punkte auf Querschnitten), — ob hingegen die Betrachtung eines Schnittes bei durchfallendem Licht dunkle Zeichnungen erkennen lässt, die den ersterwähnten weissen entsprechen. (Cf. z. B.: Jablonowski, Neuberger, Rosenbach, Saikowsky).

c) **Mikroskopische Prüfung** der Schnitte auf Einlagerungen und deren optisches Verhalten: Durchlassungs-, Reflexions-, und Brechnungs-Vermögen; in Sonderheit darauf hin, ob die Schnitte bei Betrachtung vermittelst durchfallenden Lichtes scharf begrenzte, dunkle (schwarze) Einlagerungen zeigen, und ob letztere nach Ausschaltung der Spiegelbeleuchtung sich nun mehr mattweiss resp. weiss-glänzend von der dunklen Grundfläche abheben. (cf. auch Litten I. c.).

Küttner, Ein Fall von Kalkmetastase. Virch. Arch. 55 Bd. pag. 521.

Lemberg, J. Zur mikroskopischen Untersuchung von Calcit, Dolomit und Predazzit. Zeitschrift der Deutsch. geologischen Gesellschaft Jahrgang 1888, pag. 357, und 1892, pag. 424

Lemberg, J. Zur mikrochemischen Untersuchung einiger Minerale. Ibid. 1890 pag. 737 u. 1892, pag. 224.

Lieberkühn. Ueber Wachstum u. Resorption der Knochen. Universitätsprogr. Marburg, 13. Octob. 1867 (mit Abbild.).

Litten, M. Ueber pathologische Verkalkung und Kalkmetastase in den Nieren. Virch.-Arch. 83 Bd. 1881, pag. 508.

Merkel, Fr. Die Speichelröhren. Rectoratsprogramm. Leipzig 1883, cit. nach Jahresberichte über die Fortschritte der Anatomie und Physiologie herausgeb. v. Hofmann, Fr. und Schwalbe, G. 12. Bd. Leipzig 1884, pag. 238.

Natanson, A. Beiträge zur Kenntniss der Pyrogallolwirkung. Diss. Dorpat 1888 cf. pag. 8—11 u. 86—90.

Rosenbach, J. Ueber einige pathologische Veränderungen nach subcutaner Injection von Quecksilberchlorid bei Kaninchen. Zeitschrift für rationelle Medicin XXXIII. Bd. Leipzig und Heidelberg 1868, pag. 36.

Senger. Berl. klin. Wochenschr. 1887, pag. 189 (kolossal acut verkalkte Niere nach Sublimatvergiftung).

Saikowsky, Virch. Arch. 37. Bd. 1866 pag. 346. (Giebt an bei seiner chem. Bestimmung der in den Nieren abgelagerten Salze, kohlensauren, phosphorsauren Kalk u. Chlornatrium gefunden zu haben; auf welche Weise aber, ist nicht weiter gesagt).

Virchow, R. Kalk-Metastasen. Sein Arch. 8. Bd. Berlin 1855, pag. 103.

Weber, C. Ueber das Vorkommen von krystallinischen Kalksalzen in ossificirenden Geschwülsten. Virch.-Arch. 6 Bd. Berlin 1854, pag. 561.

Wegner, G. Ueber das normale u. pathologische Wachstum der Röhrenknochen. Virch. Arch. 61. Bd. 1874.

Wolff, J. Ueber Knochenwachstum. Berlin, Klin. Wochenschrift, 1868, Nr. 10, pag. 110. Virch. Arch. 61. Bd. 1874 pag. 426.

Wie ich gleich an dieser Stelle betonen muss, können hierbei ein und dieselben Schnitte je nach den Medien, in denen sie untersucht werden (Wasser, Glycerin, alcohol-Lacklösung; Canada-balsam) — in gewisser Hinsicht verschiedene Bilder geben.

Anmerkung. Prüfungen der Einlagerungen vermittelt des Polarisation-Mikroskops wurden als von vornherein aussichtslos von mir nicht vorgenommen. (cf. auch Eckmann's Dissert. l. c. pag. 38) Die Erkennung des Doppelbrechungsvermögens des kohlen-sauren Kalkes, um die es sich zunächst handeln würde, ist bei feinkrümeligen od. feindrusigen, vielleicht noch dazu organisch gebundenen, Einlagerungen nicht möglich. Ein sehr lehrreiches Beispiel dafür, dass selbst reichliche Kalkablagerungen nicht immer auf rein physikal. Wege zu diagnosticiren sind (Vortäuschung von Verfettung), liefert der von Senger beschriebene Fall.

B) Rein mikrochemischer Nachweis des Calcium in den Schnitten.

Im Anschluss an das in den Arbeiten von Behrens und Haushofer (l. c. pag. =) Gesagte habe ich durch Probiren folgendes Verfahren als geeignet herausgefunden und benutzt:

Der zu untersuchende Schnitt wird aus der Aufbewahrungsflüssigkeit in Alc. absol gebracht und verweilt hier so lange, bis er vollständig entwässert und das anhaftende Celloidin gelöst ist. Nun wird er auf einem Objectträger glatt ausgebreitet, durch vorsichtiges Draufdrücken eines Filtrirpapiers möglichst vom Alcohol befreit, sofort (bevor es zum Einschrumpfen kommt) mit einem oder ein paar Tropfen einer Mischung von

acid. nitric. conc. puriss. gutt I
alc. absol. 2 cbcm.

befeuchtet und durch gelindes Erwärmen über einer Spiritusflamme rasch getrocknet. Diese Behandlung mit Salpetersäure wird 2 bis 3 Mal wiederholt. Hierdurch setzt sich etwa vorhandenes kohlen-saures oder phosphorsaures Calcium in das in Wasser leicht lösliche Nitrat um. Darauf wird das Präparat mit einem od. einigen Tropfen eines der nachfolgenden Reagentien befeuchtet und unter dem Mikroskop auf charakteristische Krystallformen untersucht:

1) **Natr. sulfuric. crystall. pur.** 0,2 gelöst in aq. destill. 10,0.

Beim positiven Ausfall der Reaction entstehen durchsichtige Krystalle, deren Form schon an und für sich mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Gyps schliessen lässt (cf. Haushofer, l. c. Fig. 18)

Anmerk. Apolahs, Litten, Neuberger, Virchow, Weber u. A. scheinen zur Erzeugung von Gypskrystallen freie Schwefelsäure benutzt zu haben. Dies ist jedoch nicht zu empfehlen. cf. Behrens l. c. pag. 148.

Zum endgültigen Beweise, dass die beobachteten Krystalle in der That auf Calc. sulfuric. zu beziehen sind, kann erfolgen:

a) nähere Bestimmung vermittelt des Polarisation-mikroskops;

b) Behandlung mit **Ammon. oxalic.**: ein od. einige Tropfen seiner kaltgesättigten wässrigen Lösung werden aufs Präparat gebracht. Hierdurch müssen Gypskrystalle alsbald undurchsichtig werden und sich mit einer krümeligen Schicht bedecken; letztere ist auf die Entstehung von oxalsaur. Ca zu beziehen

2) **acid. oxalic. pur.**, kaltgesättigte wässrige Lösung. Beim positiven Ausfall der Reaction bedeckt sich der Schnitt mit zahlreichen Krystallen, die oft sehr verschiedene Formen zeigen. Von diesen sind für Ca-Oxalat besonders die sog. Briefcouvertformen charakteristisch cf. Haushofer l. c. Fig. 20. Sollen letztere sich gut ausbilden, so muss das Präparat noch etwas freie HNO₃ enthalten (cf. Behrens l. c. pag. 148). (Oxalsaures Calcium ist unlöslich in Essigsäure, sehr schwer löslich selbst in stärkerer Salzsäure, ja auch in verdünnter HNO₃).

3) **Tartar. natrouat. (Seignettesalz)** 0,2 gelöst in 10,0 aq. destill.

Beim positiven Ausfall der Reactionen entstehen verschiedene Krystalle, von denen ganz besonders grosse, wohlausgebildete Formen in die Augen fallen, die den bei Haushofer l. c. in Fig. 21 i-k abgebildeten Oxalatkrystallen sehr ähnlich sind. Diese Ca-Tartratkristalle gehören dem rhombischen System an. Herrn Krickmeyer, Assistenten am hiesigen mineralog. Cabinet, welcher die Freundlichkeit hatte dies zu bestimmen, sage ich meinen besten Dank.

Ad 1—3) Je weniger sparsam man mit den anzuwendenden Flüssigkeiten umgeht, desto weiter wird das Ca aus dem Schnitte fortgespült, desto mehr Krystalle liegen ausserhalb des Schnittes.

Um den Schnitt sammt zugehörigen Krystallen als Dauerpräparat zu fixiren verfuhr ich folgendermassen:

Zuerst werden die Präparate vor Staub geschützt bei Seite gestellt, bis das Abdunsten der wässrigen Flüssigkeit soweit erfolgt ist, dass sie vollständig trocken erscheinen. Nunmehr werden sie vorsichtig mit circ 5 Tropfen aq. destill. beträufelt; hierdurch wird der Ueberschuss an Reagentien, welche nun gleichfalls auskrystallisirt sind und die Klarheit der Präparate beeinträchtigen, gelöst und herausgespült. Nach abermaligem Eindunsten — Beträufeln der Präparate mit circa 5 Tropf. Alc. absol. Nach Verflüchtigung des letzteren endlich — Bedeckung mit alcohol. Lacklösung und Deckglas.

Besonders zahlreich finden sich die Krystalle gewöhnlich an den Rändern der Präparate und in Gewebslücken (z. B. an der Stelle ausgefallener Glomeruli).

C. Mikrochemisch-histologischer Nachweis der feineren Localisation des Calciums (auf indirectem Wege).

I. Vermittelt Mischungen von Aluminiumsalzlösungen mit Lösungen gewisser Farbstoffe: Haematoxylin od. Carmin.

1. Lösung nach Lemberg's Vorschrift cf. Lemberg, J. l. c. 1888 pag. 357.

4 Th. Chloraluminium werden in 60 Th. Wasser gelöst, 6 Th. Blauholz (Haematoxyton Campechianum Caesalpiniaec.) zugegeben und 25 Minuten unter Umrühren und Ersatz des verdampfenden Wassers gekocht, die tiefviolette Lösung wird filtrirt.

2. Alaun-Haematoxylinlösung nach Boehmer.

Das Recept hierzu s. im Aerztl. Intelligenzbl. f. Baiern 1865 Nr. 38. (cit. nach Gierke l. c. Bd. I, pag. 93), bei Stöhr, P. Lehrbuch der Histiologie etc. 6. Aufl. Jena 1894 pag. 7, Rawitz, B. Leitfaden für histiolog. Untersuchungen, 2. Aufl. Jena 1895, pag. 62 u. A.

3. Alaun-Carminlösung, bereitet nach ähnlicher Art, wie sie für die Grenacher'sche Lösung in den oben erwähnten Lehrbüchern angegeben ist. (3,0 Carmin auf 100 ccm. 10%iger Alaunlösung; zur fertigen Lösung werden einige Tropfen Formalin hinzugefügt).

In eine von diesen Lösungen werden die Schnitte auf 3 bis 5 Minuten hineingelegt und dann nach dem gewöhnlichen Gange zu Balsam-Dauerpräparaten verarbeitet. Kohlensaures od. phosphorsaures Calcium setzen sich mit den angewendeten Aluminiumsalzen in der Weise um, dass Aluminiumhydroxyd resp. phosphorsaures Aluminium entsteht, welche sich genau am Orte des Kalksalzes niederschlagen und zwar in der Weise, dass sie hierbei die angewendeten Farbstoffe mit sich reissen, mit ihnen sogen. Farbenlacke bildend. Dadurch nehmen diejenigen Stellen, welche Calcium enthielten, eine intensive, je nach dem angewendeten Farbstoff violette od. rothe, sich von den umgebenden Partien scharf abhebende Färbung an (cf. Litten, Cohn, Apolant, Neuburger, Eckmann).

Anmerkung 1. Werden dieselben Farbstoffe aber in Mischung mit anderen Substanzen angewendet, welche die oben beschriebenen Umsetzungen zu Farbenlacken nicht geben können, wie z. B. Borax-Carmin (von mir benutzt) oder Pikro-Carmin (cf. Apolant), so muss das Ergebniss nothwendigerweise ein negatives sein. So verhielt es sich auch in der That.

Anmerkung 2. Während nach Lemberg für die mikrochem.-mineralogische Untersuchung die Anwendung des einfachen Aluminiumsalzes schärfere Resultate giebt als die von Aluminiumdoppelsalzen resp. Alaun, konnte ich bei ein paar mikrochem.-histologischen Probeversuchen eine Minderwerthigkeit der letzteren Substanz nicht feststellen.

Anmerk. 3. Neuburger l. c. erwähnt eine Hämatoxylinfärbung nach Grenacher (diese Bezeichnung ist wohl falsch; es muss darunter die Delafield'sche Hämatoxylinlösung verstanden werden, cf. Rawitz l. c. p. 62), durch welche gewisse Arten der Kalkeinlagerungen (Kalkcylinder) eine besondere, von der mattblauen Färbung des übrigen Nierengewebes sich deutlich abhebende röthlich-braune Farbennuance annehmen sollen der krystallglänzende Kalk hingegen bleibe ungefärbt; insbesondere färbt sich gar nicht oxalsaurer Kalk (pag. 47).

Von mir ist die betreffende Färbung noch nicht angewendet worden.

Anmerk. 4. Nach Strelzoff (cit. nach Gierke l. c. Bd. I. pag. 499) soll die Hämatoxylinfärbung im Lauf der Jahre verblasen.

Die Alauncarminfärbung hält sich aber, soviel wir in Erfahrung bringen konnten, ausgezeichnet.

II. Gewisse Pflanzenfarbstoffe besitzen die Fähigkeit in ihren (wässrigen resp. alkalisch gemachten) Lösungen mit den Lösungen der Salze alkalischer Erdmetalle gefärbte Niederschläge zu geben, resp. auch bei Einwirkung ihrer Lösungen auf ungelöste u. in Wasser unlösliche Salze (Carbonate, Phosphate) besagter Erden diese zu färben.

Soviel die uns hier interessirende Frage angeht, ist unseres Wissens bisher vor allem mit **Krapp** (*Rubia tinctorum*, Rubiac.) experimentirt worden. Nach Krappfütterung werden die Knochen der Thiere roth! Cf. Lieberkühn, Wolff u. a. bei Gierke cit. Autoren.

Von mir wurde für's erste folgende Methode in Anwendung gebracht:

Auf Calciumeinlagerungen verdächtige Nierenschnitte wurden mit alkalischer Krappfarbstofflösung behandelt (circ. 4,0 zerkleinerter Krappwurzeln werden mit 20,0 aq. dest. + 2 ccm. 50%iger Kalilauge 15 Minuten lang unter Ersatz des verdampfenden Wassers gekocht, das dunkelrothe Extract noch heiss filtrirt; in diese Flüssigkeit werden die Schnitte auf 12 Stunden hineingelegt), sodann mit aq. destill. gründlich abgespült, auf Objectträgern ausgebreitet, nach Verdunsten des Wassers mit alcohol. Lacklösung u. Deckglas budeckt. Die auf Ca-Einlagerungen verdächtigen Stellen erscheinen im Vergleich zum umgebenden Gewebe bei weitem stärker gefärbt u. zwar rosenroth bis intensiv türkischroth. Letztere Färbung tritt besonders augenfällig hervor, wenn die Objecte unter starker u. auffallender (nicht durchfallender) Belichtung betrachtet werden.

Anmerk. Senger l. c. hat auch **Alkana** (*Alcanna tinctoria*, Boragin.) benutzt.

Eine ausführliche Untersuchung über die Verwerthbarkeit anderer Pflanzenfarbstoffe würde sich gewiss lohnen.

III. Salpetersaures Silber in 10%iger wässriger Lösung. Cf. Lemberg, J. l. c. 1892, pag. 224, Arch. f. wissensch. Mikroskopie. IX. 1892 pag. 412; zu mikrochem.-histologischen Untersuchungen auf Kalksalze ist dieses Reagens unseres Wissens bisher nicht angewendet worden.

1) Sowohl kohlen-saures als phosphorsaures Calcium setzt sich mit AgNO_3 sehr rasch in der Weise um, dass Silbercarbonat resp. Silberphosphat entsteht, welches sich genau am Sitz des Kalksalzes niederschlägt. Silbercarbonat besitzt eine weiss-gelbliche, Silberphosphat dagegen eine intensiv canariengelbe Farbe, so dass unter den gegebenen Verhältnissen schon hierdurch die Anwesenheit grösserer Mengen von Phosphorsäure sich unbedingt kennzeichnen muss. Dauernd lässt sich jedoch diese Reaction nicht fixiren.

2) Beide Silberverbindungen zersetzen sich unter dem Einflusse des Lichtes und der organischen Substanz des Gewebes*) sehr rasch, so dass nach circa 10 Min. die erwähnten Gelb-Färbungen einer

*) Für die mikrochemisch-histologische Untersuchung haben wir daher gar nicht nöthig, wie bei der mikrochemisch-mineralogischen, die betreffenden Silberverbindungen durch Pyrogallol zu reduciren.

intensiv schwarzen Farbe (Abscheidung von metallischem Silber) Platz gemacht haben. Diese Reaction eignet sich vorzüglich für Dauerpräparate.

Die Schnitte werden in eine wässrige circa 10%-ige Silbernitratlösung gebracht und verweilen hier ungefähr 5–10 Minuten. Liegt viel Phosphorsäure vor, so erkennt man die Beendigung der Reaction (ev. schon makroskopisch) an der Ausbildung intensiver Gelbfärbungen. Nunmehr werden sie in destill. Wasser sehr gründlich abgespült, in 50–70%-igen Alcohol gebracht und hierin unter Einfluss des Sonnenlichtes solange belassen, bis die Schwarzfärbung sich bis zu ihrer Höhe entwickelt hat. Sodann Entwässerung in Alc. absol., alcohol. Lacklösung, Deckglas.

Wenn die Schnitte nicht genügend abgespült werden, so färbt sich das ganze Gewebe gelbbraunlich.

IV Eisenchlorid in verdünnter wässriger Lösung. Es setzt sich bei Berührung mit Calciumcarbonat resp. Calciumphosphat derartig um, dass Eisenhydroxyd resp. Eisenphosphat entsteht, welche Eisenniederschläge dann weiterhin durch successive Behandlung mit Schwefelammon u. Ferricyankaliumlösung in Turnbills Blau (cf. Lemberg, l. c. 1890 pag. 737), oder mit Ferrocyanium — Salzsäure in Berlinerblau übergeführt und dauernd fixirt werden können.

Anmerk. Wie uns aufgefallen ist, bekamen wir an den als calciumhaltig anzusprechenden Stellen der Gewebe ausnahmslos schon ohne weiteres durch Ferrocyanium + Salzsäure diffuse bläuliche Verfärbungen. Ob letztere in der That immer durch physiologisch-pathologische Eisenablagerungen (so dass demnach das Eisen immer ein Begleiter patholog. Kalkablagerungen wäre, was unwahrscheinlich ist), od. vielleicht durch artificielle Momente bedingt sein können, wagen wir noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

V. Säuren.

1. Kohlensaures Calcium wird durch Essigsäure, Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure alsbald unter Auftreten von Gasblasen (CO₂) zersetzt. Cf. Grohe, Küttner, Litten, Weber, Virchow, Neuberger.

Am zweckmässigsten erscheint die Anwendung von verdünnter Salpetersäure (circ. 4–10%-ige Lösungen).

Anmerk. Bei sehr geringen Mengen von kohlensaurem Kalk könnte es geschehen, dass die zur Entbindung gelangende Kohlensäure sofort von der wässrigen Flüssigkeit verschluckt wird, und auf diese Weise die Bildung wahrnehmbarer Gasbläschen garnicht zu Stande kommt. Um dem möglichst vorzubeugen wende man erhitzte Lösungen der Salpetersäure an; bekanntlich absorbiert eine Flüssigkeit desto weniger Gas, je mehr ihre Temperatur sich ihrem Siedepunkte nähert.

2. Da sowohl kohlensaures als phosphorsaures Calcium beim Behandeln mit verdünnter Salz-, Schwefel-, oder Salpetersäure sich auflösen (Essigsäure wirkt auf (tertiär) phosphorsaures Ca manchmal nur sehr langsam ein cf. Grohe, Neuberger), so müssen nach genügender Behandlung mit diesen Mitteln, erstens die oben erwähnten

weisslichen Einlagerungen (cf. pag. 142 sub A) verschwunden sein, zweitens die sub C I u. III angegebenen Farbenreactionen nunmehr ein negatives Resultat liefern. So verhielt es sich auch in der That.

3. Sowohl kohlensaures als phosphorsaures Calcium setzen sich bei Berührung mit **Oxalsäure** in der Weise um, dass Calciumoxalat an ihre Stelle tritt. Letzteres ist so gut wie unlöslich in Essigsäure, während frischgefälltes, also auch wohl das in Geweben abgelagerte, Calciumcarbonat u. Phosphat erfahrungsgemäss von ihr gelöst werden müssen. Dieses Verhalten lässt sich sehr zweckmässig zur Prüfung auf Kalkablagerungen benutzen:

Von mehreren histolog. gleichwerthigen Schnitten des zu untersuchenden Organes werden die einen in ein Schälchen mit starker Essigsäure, die anderen in eines mit ebenso starker ausserdem aber noch oxalsäurehaltiger Essigsäurelösung gebracht und hierin mehrere Stunden bis ein paar Tage der Ruhe überlassen, darauf entweder ohne weiteres makro- od. mikroskopisch verglichen, od. aber (zum anderen Theil) mit aq. dest. vorsichtig aber gründlich abgespült, mit Silberlösung behandelt u. nach Gutdünken zu Dauerpräparaten verarbeitet.

In meinen Versuchen, zu denen ich eine Mischung gleicher Volume conc. Essigsäure und aq. dest. resp. eine Mischung gleicher Volume conc. Essigsäure und wässriger kaltgesättigter Oxalsäurelösung benutzte, konnte ich meist mit grosser Sicherheit constatiren,

1) dass bei genügender Einwirkung der Säurelösungen in den mit Essigsäure allein behandelten Schnitten weder die auf Calcium verdächtigen Einlagerungen bei der makro- & mikroskopischen Besichtigung mehr zu erkennen waren, noch die Silberreactionen positiv ausfielen,

2) dass aber in den ebenso lange Zeit mit Essigsäure- u. Oxalsäuremischung behandelten Schnitten weissliche Einlagerungen sowohl makroskopisch als mikroskopisch (cf. pag. 142) noch in sehr ausgeprägter Weise zu sehen waren, und zwar an Stellen, welche genau der Localisation der ursprünglichen Einlagerungen entsprachen. Bei der Silberbehandlung trat die oben erwähnte gelbe Farbe natürlich nicht mehr auf, da die Phosphorsäure verschwunden war und Silberoxalat entstehen musste; letzteres reducirt sich ganz allmählich (im Sonnenlicht) und die weissen Einlagerungen nehmen eine schwarze Farbe an.

VI. Laugen.

Sowohl kohlensaures als phosphorsaures Calcium werden durch Laugen nicht angegriffen.

Es gelang mir durch sehr vorsichtige Behandlung von Schnitten mit conc. Kalilauge Präparate herzustellen, in denen die in Rede stehenden Einlagerungen sich vollständig intact präsentirten, während das ganze umgebende Gewebe fast bis zur Unsichtbarkeit verändert war; es gelang mir auch derartige Präparate als Dauerpräparate zu fixiren.

VII. Verhalten der Einlagerungen zu gewissen neutral reagirenden Lösungsmitteln, insonderheit ihre Löslichkeitsverhältnisse für technisch wichtige Flüssigkeiten: Alcohol, Aether. Sowohl kohlen- als phosphorsaurer Kalk dürfen durch letztere nicht extrahirt werden (cf. auch Saikowsky l. c.)

VIII. Anmerkungsweise seien hier noch einige Untersuchungsmethoden angeführt, die nach den Angaben ihrer Autoren sich zum indirecten Nachweis von Kalkablagerungen in den Geweben wohl eignen möchten, von mir jedoch entweder noch nicht probirt sind oder aber, meiner Meinung nach und so weit meine diesbezügliche Erfahrung reicht, ihrem Zwecke nur wenig resp. durchaus nicht entsprechen dürften.

Babes, l. c. empfiehlt die successive Behandlung der Schnitte mit anilinhaltiger Safraninlösung und Jod-Jodkalium. Die kalkhaltigen Stellen sollen rosa gefärbt bleiben, während das übrige Gewebe durch Jod-Jodkalium entfärbt wird. Wir bekamen vermittelst dieser Reaction jedoch keine präcisen Resultate. (Cf aber auch Pfitzner, cit. nach Gierke l. c. Bd. I. pag. 385).

Baumgarten. Knorpel, Knochen und Anilinfarbstoffe. Med. Centralbl. 1876, Nr. 37, pag. 657. (B. bediente sich einer Lösung von Anilinviolett: Leonhardi'sche Tinte). Cit. nach Gierke, l. c. Bd. I. pag. 377.

Broesicke. Die Ueberosmiumsäure in Verbindung mit Oxalsäure als mikroskop. Färbemittel. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. Nr. 46 pag. 833—836 (cit. nach Gierke)

Gottschalk (l. c.) führt eine Doppelfärbung mit Pikrocarmin und Gentianaviolett an.

Leutert, E. Ueber die Sublimatintoxication. (Abbild.) Fortschritte d. Medicin Bd. 13. 1895 H.3 pag. 95. L. benutzte: 1) alte Hämatoxylinalaunlösung + Jodjodkalium 2) conc. alcohol. Hämateinlösung (prachtvolle Resultate).

Die 4 letzterwähnten Färbungsmethoden sind von mir noch nicht probirt worden.

Lilienfeld, L. u. Monti, A. Ueber die mikrochemische Localisation des Phosphors. Zeitschrift für physiolog. Chemie hgb. von Hoppe-Seyler 17. Bd. Strassburg 1893, pag. 410. Die Arbeit ist für uns an dieser Stelle insofern von Interesse, als wir sie ebenfalls zum Nachweis der Phosphorsäure resp. der Localisation des an letztere gebundenen Calcium im Gewebe verwerthen könnten. L. & M. benutzten eine Mischung von Lösungen des molybdänsauren Ammons u. der Salpetersäure, bereitet nach Fresenius. (Quantitative chem. Analyse, Braunschweig 1877—87, Bd. 2. pag. 691 Anmerkung), — mit nachfolgender Pyrogallolbehandlung.

Zur Erzeugung allgemeiner Gewebefärbungen ist übrigens molybdänsaur. Ammon mit nachfolgender Gerbsäure- od. Pyrogallolbehandlung schon lange vor Lilienfeld & Monti benutzt worden, ohne dass es dem betreffenden Forscher (Krause, cf Gierke l. c. Bd. I. pag. 96) unseres Wissens eingefallen wäre, die entstehenden Umsetzungen durch (indirecte) Phosphorwirkungen erklären zu wollen. Unserer Ueberzeugung nach ist das von Lilienfeld & Monti beschriebene Verfahren keineswegs im Stande den Phosphor resp. die Phosphorsäure am Orte ihrer ursprünglichen Localisation nachzuweisen; denn da der Niederschlag von phosphormolybdänsaur. Ammon durchaus nicht momentan entsteht, so muss die in Lösung gehende H_3PO_4 inzwischen mehr weniger weit verschwimmen. Wohl aber kann man diese Reaction (wie Barfurth es gethan) sehr gut zum indirecten Nachweis der Localisation der Phosphorsäure im Gewebe verwenden.

Merkel, l. c. will kohlelsauren Kalk vermittelst Pyrogallol mikrochemisch nachweisen; ausser uns aber konnte sich schon Natanson l. c. von der Unzuverlässigkeit dieser Methode überzeugen.

III.

Befunde der eigenen Untersuchung.

Vorbemerk.

Da mein Hauptaugenmerk vor Allem erst auf eine möglichst vollständige und übersichtliche Zusammenstellung der Litteratur, sowie auf die Ausarbeitung zweckmässiger Untersuchungsmethoden (insonderheit mikrochemisch-histologischer) gerichtet sein musste. — da ferner äussere Verhältnisse die Ausdehnung meiner Dissertation über gewisse Grenzen hinaus nicht gestatten, so bin ich noch nicht in der Lage ein vollständig durchgearbeitetes Versuchsmaterial zu geben und soll daher die Besprechung der Versuche selbst nur mehr in sehr gekürzter Fassung erfolgen. Von einer speciellen Beantwortung der für die Ausarbeitung der Methode maassgebenden Fragen (cf. pag. 111, 112, 114, 130, 132, 139) wird abgesehen; das in Bezug auf sie hier Mitzutheilende geht aus der allgemeinen Schilderung der Befunde hervor.

Die letzten Theile meiner Arbeit (Befunde, Schlussfolgerungen) sollen später ausführlich und durch eben noch unter den Händen befindliche Untersuchungen wesentlich ergänzt an geeigneter Stelle zur Veröffentlichung gelangen.

Die Ergänzungen beziehen sich sowohl auf schon untersuchte, als auch auf einige neue Punkte: mikrochem. histolog. Untersuchung speciell des Blutes, der lymphat. Organe und Lebern auf Bi, Prüfung der (Darm-) Pigmente auf Metallsulfide, Prüfung auf Kalkablagerungen (in den Nieren) vermittelst Krappfütterung; Methode. um auch Celloidinschnitte zur mikrochem. histol. Prüfung vermittelst Chlor verwerthen zu können etc.

A. Rein anatomische Befunde.

I. Gefässsystem (excl. lymphat. Apparate).

An den **Herzen** der bis jetzt untersuchten Thiere war makroskopisch nichts Auffälliges wahrzunehmen, mikroskopisch in einigen Fällen beträchtlicher Schwund der Querstreifung mit Trübung der Musculatur.

Gefässe: Bei acuten und chronischen Vergiftungen fanden sich dann und wann Hyperämien, besonders der Leber und Nieren; die Milz ist aber oft blass, das **Pancreas** immer. Mikroskopisch wurden in Lebern, Nieren und Milzen (auch schon bei subacuten Vergiftungen) blutige Durchtränkungen des Parenchyms, besonders der subcapsulären Zone, sowie häufige Erweiterung der Venen und Capillaren beobachtet.

In einigen Fällen (besonders bei zwei grossen Hunden) bot sich das Bild einer schweren hämorrhagischen Gastroenteritis dar, analog der von Feder-Meyer und Mory beschriebenen (cf. pag. 55 und 63).

Das **Blut** ist sowohl bei subacuten als chronischen Vergiftungen soviel sich aus den mikroskopischen Bildern schliessen lässt, häufig mehr weniger stark alterirt. Einmal finden wir häufig gelblich bräunliche diffuse Verfärbung der Gewebe, welche auf blutige Durchtränkungen mit Auflösung der rothen Blutkörperchen deutet, sodann sehen wir, dass letztere sowohl stellenweise innerhalb der Gefässe oder aber an den Orten ausgedehnter, hämorrhagischer Ergüsse zerfallen resp. zu gelbbraunlichen feinkörnigen, fast homogenen Massen verbacken sind.

Diese Veränderungen scheinen mir nicht durch die Technik hervorgebracht, da hinwiederum andere nach derselben Methode angefertigte Präparate die rothen Blutkörperchen ihrer Form nach wohl erhalten aufwiesen. In den Gebieten der blutigen Durchtränkungen und besagter homogener Massen fanden sich häufig Aggregate feinsten schwarzer Körnchen. Ob letztere vielleicht in Folge der Formalinbehandlung entstehen, wird voraussichtlich in einer von Hr. Doctor Musinowicz im hiesigen pharmakologischen Institut angefertigten, demnächst erscheinenden Arbeit über diese Substanz näher berücksichtigt werden.

Stellenweise lassen sich in den Gefässen inmitten wohlhaltener Blutkörperchen rundliche bräunlich gefärbte Gebilde wahrnehmen, welche offenbar als eigenthümlich veränderte Lymphkörperchen aufzufassen sind, zumal da in den lymphatischen Apparaten und der Darm-schleimhaut ganz analoge Befunde vorliegen.

II. Lymphatische Apparate.

Die **Milzen** zeigen mikroskopisch ausser den erwähnten Gefässalterationen mehr weniger reichliche bräunliche Pigmentirungen, die sich nur in ganz vereinzelten Fällen in den Malpighischen Körperchen, in der Regel längs den Trabekeln und im Pulpagewebe befinden. Ihrer Form und Grösse nach entsprechen sie entweder Lymphzellen, oder aber sie stellen sich als grössere Klümpchen oder kleinere Körnchen dar, die mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Verbackungen oder Zerfall der ersteren zurückzuführen sind.

In **mesenterialen Lymphdrüsen** und **Knochenmark** fanden sich häufig ganz gleichartige Pigmente, besonders letzteres war in einigen Fällen förmlich damit vollgepfropft. Unter anderen war dies der Fall bei einem mittelgrossen Hunde, der innerhalb 6 Wochen im Ganzen 0.0357 g Bi pro kg Thier erhalten hatte und c. drei Wochen nach der letzten Injection in anscheinendem Wohlbefinden entblutet wurde. Die reichliche Pigmentirung des Knochenmarks bildete in diesem Fall den einzigen bemerkenswerthen Befund am ganzen Versuchsobject überhaupt. Ueber die Lymphknoten des Darmrohrs siehe dort. Von den Milzen anderer Wirbelthierclassen seien die der Frösche erwähnt. Sie waren sehr blutreich und in den stärksten Graden so sehr afficirt, dass grössere Partien ihrer Schnitte bei mikroskopischer Betrachtung nur mehr als chaotische Massen nicht weiter bestimmbarer Gewebstrümmen erschienen.

III. Digestionstractus.

In der **Mundhöhle** der untersuchten Thiere liessen sich in der weitaus grösseren Mehrzahl der Fälle gar keine pathologisch-anatomischen Veränderungen nachweisen. Erst in allerletzter Zeit gelangten typische Geschwüre, wie sie von Stefanowitsch, Dubinsky und Steinfeld beschrieben sind, bei Hund und Katze zur Beobachtung. Ihre mikroskopische Untersuchung steht noch aus.

Der **Oesophagus** bot niemals etwas Auffälliges dar.

Magen der Säugethiere. Bei der acuten und subacuten Vergiftung fanden sich keine bemerkenswerthen Veränderungen. Bei den chronischen schweren Vergiftungen zeigten sich verschiedene Befunde. Ich möchte drei Arten als besonders typisch unterscheiden:

1) Schwere hämorrhagische Gastritis. Der grösste Theil der Fundusschleimhaut kann in eine schwarz-rothe sulzige Masse verwandelt sein (cf. oben sub Gefässveränderungen).

Die Veränderung betrifft entweder die ganze Dicke der Schleimhaut oder nur die oberflächlichen Theile derselben, während die tiefere Schicht noch ziemlich wohl erhalten erscheint, oder aber es breiten sich kolossale hämorrhagische Ergüsse gerade in den unteren Partien aus, während die oberflächlichen Theile noch deutlich Drüsenelemente erkennen lassen. (Befunde an 2 grossen Hunden, die circ. 70 mg Bi pro Kg Thier in einmaliger Dosis erhalten hatten; sie starben ungefähr eine Woche nach der Injection).

2) Die Mageninnenfläche erscheint durchgehends blass, die Fundusschleimhaut ist aber zum grossen Theil ja in ihrer ganzen Ausdehnung abgestossen. Das grosse blasse Geschwür ist von einer makroskopisch deutlich wahrnehmbaren weissen Grenzlinie umsäumt. Das Mikroskop zeigt an besagter Stelle Verlust der Drüsenschicht. Besonders ausprägt war dieser Befund bei einer wilden Ratte, die innerhalb dreier Tage im Ganzen 155 mg Doppelsalz subcutan erhalten und alsbald nach der letzten Injection gestorben war.

3) Schleimhaut des Fundus in ihrer ganzen Ausdehnung vollkommen abgestossen; der gleichmässig flache Geschwürsgrund ist von tiefschwarzer Farbe. Der Defect hört nach der vollkommen blassen Schleimhaut des Pylorustheiles hin mit einer scharfen weissen Grenzlinie auf. Während der Herstellung und Aufbewahrung der Schnitte verblasst das Pigment vollständig. Die mikroskopische Untersuchung zeigt weiter nichts, als fast vollständigen Verlust der drüsigen Elemente. Befund an einer weissen Ratte von 170 g, die innerhalb eines Monats 107 mg Doppelsalz, d. i. 0.258 g Bi pro kg Thier, subcutan in ansteigenden Dosen erhalten hatte. Der Mageninhalt zeigte stark alkalische Reaction (ammoniakalischer Geruch?).

Die alterirten Partien stellen in allen Fällen ausgedehnte, von gleichmässig verlaufenden (weder gezackten, noch geschlängelten) krummen Linien begränzte, mehr weniger kreisförmige oder ovale, sich von der nur wenig gerötheten resp. so gut wie gar nicht afficirten Schleimhaut des Pylorustheiles scharf abhebende Flächen dar.

Solche hochgradige Veränderungen der Fundus Schleimhaut fehlten aber auch nicht selten, selbst bei schwererer Vergiftung.

Die übrigen Schichten der Magenwand der Säugethiere liessen im Allgemeinen, resp. in den soeben besonders aufgeführten Fällen, keine bemerkenswerthen Alterationen erkennen; desgl. die Mägen der übrigen Thierclassen.

Dünndarm. Die Dünndärme der Säuger und Vögel waren im Allgemeinen mehr weniger stark mitgenommen und zwar besonders in ihren oberen Theilen; zum Dickdarm hin nahmen die Veränderungen in der Regel an Intensität bedeutend ab

A. Im Dünndarm der Säugethiere und zwar speciell in den oberen Theilen fanden sich bisweilen schwere hämorrhagische Entzündungen der Schleimhaut (bei zwei Hunden). In vielen Fällen fehlte aber eine solche und die Därme zeigten makroskopisch anscheinend ein normales Verhalten. Mikroskopisch erwies sich freilich fast ausnahmslos, dass die Schleimhaut, resp. die Zotten sehr schwer afficirt waren.

1) Zotten: Das Zottenepithel erwies sich nicht nur degenerirt (Zellen aufgequollen, Grenzen undeutlich, Kerne blass gefärbt od. gar nicht sichtbar; häufige Becherzellen), sondern auch entweder theilweise (u. zwar besonder an den Spitzen der Zotten), od. in der ganzen Ausdehnung der Zotten abgelöst und zertallen;

Bisweilen aber waren die Kerne und Epithelzellen noch sehr schön gefärbt, während das Epithel selbst abgestossen, resp. das Protoplasma seiner Zellen untergegangen war.

Das Zottenstroma war im oberen Theile oft eigenthümlich geschwellt (aufgelockert?), wodurch es ein keulenförmiges Aussehen erhielt, cf. Mory pag. 63.

Bisweilen erschienen die ganzen Zotten in bandförmige Gebilde umgewandelt, die aus einer, bei schwacher Vergrößerung beinahe homogen aussehenden, durch Alauncarmin gleichmässig rosagefärbten Masse bestehen; bei starker Vergrößerung lassen sich in diesen Bändern noch Gewebstrümmer nachweisen (z. B. blasse Scheiben, die wohl als degenerirte, desquamirte Epithelzellen zu deuten sind). Stellenweise sind besagte Bänder auch wohl mit gleichartigen benachbarten Gebilden an den oberen Enden verbacken. Indem die Trümmer der Zotten hier und da verschmelzen, bilden sie Auflagerungen über der Drüsenschicht.

2) Das Drüsenepithel lässt keine bemerkenswerthen Veränderungen erkennen (die Kerne der Drüsenepithelzellen sind stellenweise vielleicht etwas blasser gefärbt, als es normalerweise sein müsste); abnorme Pigmentirungen sind nicht vorhanden.

3) Ueber die weiteren Schichten der Dünndarmwand, den allgemeinen Füllungszustand ihrer Gefässe und ihre lymphatischen Apparate ist ebenfalls nichts Besonderes zu berichten.

B. Vögel.

Die Dünndärme der Hühner zeigten ausser, den vorher beschriebenen analogen, nur schwächeren, Degenerations- und Destructionsprocessen nichts Besonderes; die untersten Abschnitte waren normal. Der obere Dünndarm der Gans hingegen war sehr auffällig verändert. Seine Schleimhaut war durchaus gleichmässig dunkelsammetbraun verfärbt. Diese Verfärbung nahm nach unten hin allmählich an Intensität

ab, um schliesslich im untersten Theil völlig zu verschwinden. Das Mikroskop zeigte Degenerations- und Destructionsprocesses des Zottenepithels, besonders an ihren Spitzen, jedoch lange nicht so hochgradige wie bei den Säugern. Vor allem fielen braunschwarze Pigmentkörper in die Augen, die entweder Aggregate in den Spitzen des Zottenstromas bildeten, oder aber an den Seiten der Lymphbahn (der grossen centralen) reihenweise angeordnet waren. Sie zeigten oft deutlich rundliche, resp. ovale Form mit eingelagerten, noch dunkleren, runden Körnchen, so dass sie durchaus das Aussehen eigenthümlich verfarbter Lymphkörperchen hatten, oder aber es fanden sich Formen, welche auf Verklebung oder Zerfall jener Gebilde bezogen werden dürften. Die Gans bekam im Verlauf von 11 Wochen 0.333 g Wismut pro kg Thier. Ihr Tod erfolgte einen Tag nach der letzten Injection.

C. An der Schleimhaut der Froschdünndärme fällt vor Allem in dem dem Magen zunächst gelegenen Theile eine c. 6 mm. lange, bräunlich verfarbte Zone auf. Diese Färbung ist aber auch schon normalerweise vorhanden und beruht auf Einlagerungen zahlreicher, braun pigmentirter (eisenhaltiger) Lymphzellen, die im Epithelgewebe oder auch im Stroma sitzen. Besagte Zone ist scharf abgegrenzt: weiter nach unten finden sich die braunen Wandorzellen **nicht** mehr. Die Schleimhaut kann auch blutig verfarbt sein. Im mittleren und unteren Theile des Dünndarms ist sie gewöhnlich blass, resp. nur auf der Höhe der Falten etwas graubräunlich. Mikroskopisch kann ich für's Erste noch nichts Genaueres über die Localisation letzterer Färbung aussagen.

D. Der Dünndarm des Hechtes enthielt keine bemerkenswerthen Veränderungen.

Dickdarm.

A. Die Dickdärme der Säugethiere zeigten sowohl bei chronischer, als auch bei subacuter Vergiftung die schon von früheren Autoren beschriebenen charakteristischen dunklen, resp. braunschwarzen Verfärbungen. Im Allgemeinen nehmen sie an Intensität zum unteren Ende des Dickdarms hin allmählich ab. Vor allem auffällig ist die Thatsache, dass die Schleimhaut der Klappe am häufigsten und am stärksten von der Verfärbung betroffen ist. In stärkeren Fällen der Vergiftung ist die ganze Schleimhaut des Coecums (incl. Proc. vermiformis) und des oberen bis mittleren Dickdarms entweder gleichmässig braunschwarz verfarbt, oder aber es liegen auf blassem Grunde breite braunschwarze Bänder und Flecke, so dass die Schleimhaut hierdurch ein ganz eigenthümliches, leopardenfällartiges Aussehen gewinnt. Bei schwächeren Vergiftungen ist die Schleimhaut des Coecums in der unmittelbaren Umgebung der Klappe ganz blass (während die Klappe dunkelfarbig ist), erst weiterhin treten dunkle Flecke oder Streifen auf. Manchmal besitzen die auf blassem Grunde liegenden Zeichnungen ein dendritisches Gepräge. Die Verfärbung der Schleimhaut (Klappe) ist manchmal mehr graugrün als graubraun.

Dafür, dass die Pigmentirungen der Dickdarmschleimhaut intra vitam lange Zeit bestehen bleiben können, sprach der Befund diesbezüglicher Flecke bei einem Kaninchen, welches innerhalb eines Monats ca. 20 mg Wismut pro Kg subcutan erhalten und ca 3 Wochen nach der letzten Injection durch Entblutung getödtet worden war.

Ausser Pigmentirungen finden wir im Bereich der Dickdarmschleimhaut Hyperämien und blutige Verfärbungen. In die Augen fallende geschwürige Veränderungen waren selbst bei chronischer Vergiftung (mit intensiver Pigmentirung) in der Regel nicht zu constatiren.

Mikroskopische Betrachtung.

1) In Bezug auf Strukturveränderungen.

Im Gebiet der Schleimhaut des Klappenwulstes und des Cöcum starke Erweiterungen der Gefässe und blutige (hämorrhagische) Durchtränkung der Schleimhaut bis zur völligen Unkenntlichkeit der drüsigen Elemente. Sind die Blutüberschwemmungen nicht zu stark, so überzeugt man sich, dass das Drüsenepithel mehr weniger stark mitgenommen ist; besonders alterirt erscheint es an den Mündungen der Drüsen (oft zerfallen und zu fast homogenen Auflagerungen verbacken). Die geschilderten Veränderungen betreffen merkwürdigerweise hauptsächlich bloss die obere Zone der Schleimhaut. Die unteren Partien der Drüsen sind oft noch gut erhalten. Der Befund massenhafter Becherzellen kann ein physiologischer sein und braucht daher nicht auf Degenerationsprocesse in Folge der Vergiftung bezogen zu werden. In der Schleimhaut des oberen Dickdarms befinden sich analoge, meist nur weniger ausgesprochene Veränderungen, manchmal war sie aber (Beobachtungen an Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte) auf weite Strecken hin gradezu wie abrasirt. Die Orte schwerer Destructionsprocesse und Defecte sind häufig von Granulationsgewebe umsäumt.

Die übrigen Schichten der Dickdarmwand zeigen selbst bei den schwersten Alterationen der Schleimhaut keine augenfälligen Strukturveränderungen.

2) In Bezug auf Pigmentirungen.

a) Im Bereiche der Schleimhaut fanden sich braunschwarze, unzweifelhaft als pathologisch aufzufassende Pigmentirungen, deren Anordnung einerseits den von Kocher (pag. 60) und Steinfeld (pag. 72) gegebenen Schilderungen, andererseits denen von Langhans (pag. 84 sub b und c) entsprach:

In der Regel ist das Pigment an rundliche oder ovale Gebilde gebunden, die mit grösster Wahrscheinlichkeit als eigenthümlich verfärbte Lymphzellen anzusprechen sind: sie liegen im Bindegewebe um die Drüsen herum (was sich besonders gut auf Querschnitten der Drüsenschicht feststellen lässt; aber auch Schnitte, welche die Drüsen in ihrer Längsrichtung treffen, sind zuweilen sehr instructiv und zeigen deutlich, dass die pigmenthaltigen Körper im Stroma der Drüsen längs ihren Seiten reihenartig angeordnet sind), oder im submucösen Gewebe die Fundi der Drüsen umgebend. Erwähnte Pigmente sind aber nicht immer braunschwarz, sondern häufig vielmehr deutlich grünschwarz.

b) Anderweitige Pigmentirungen finden sich häufig noch in den Lymphknoten der Darmwand; sie können in vielen Fällen mit grosser Wahrscheinlichkeit als autochthone betrachtet werden. In den übrigen Theilen der Dickdarmwand, insonderheit in den Epithelien selbst konnte ich bisher keine, wenigstens keine deutlich ausgeprägte Pigmentirung nachweisen.

3) Was die räumliche Beziehung zwischen Destructionsprocessen und Pigmentirungen anbetrifft, so fanden wir diese Veränderungen durchaus nicht in der Regel proportional neben einander entwickelt. Es gab Stellen wo die ganze Schleimhaut abgestossen oder schwer alterirt war, ohne dass in ihr, resp. in den Resten des Stromas Pigmentanhäufung zu constatiren gewesen wäre; umgekehrt zeigte sich an Stellen starker Pigmentinfiltrationen die Schleimhaut in vielen Präparaten relativ gut erhalten. Es erscheint daher die Annahme eines Abhängigkeitsverhältnisses zwischen Destructionsprocessen und Pigmentirungen nicht zulässig, wenigstens nicht im Allgemeinen.

B. Vögel. Im eigentlichen Dickdarm des Huhnes erschien die Schleimhaut makroskopisch und mikroskopisch unverändert. Das Epithel war sehr schön erhalten, weder in den Drüsen, noch in den lymphatischen Apparaten irgend welche dunkle Ablagerungen. Die Blinddärme aber zeigten die von Steinfeld beschriebenen (abgebildeten) hochcharacteristischen Veränderungen (pag. 70). Das eine Huhn hatte im Verlauf von 3 Wochen 0.313 g Bi pro Kg Thier subcutan erhalten und starb einen Tag nach der letzten Injection, das andere im Verlauf eines Monats 0.444 g Bi pro Kg Thier und wurde ca. 3 Wochen nach der letzten Injection durch Entbluten getötet. Während die Schleimhaut der oberen Drittheile der Blinddärme vollständig blass oder nur äusserst schwach pigmentirt war, zeigte die der unteren (zum blinden Ende hin gerichteten) zwei Drittheile eine intensiv schwarze Verfärbung. Mikroskopisch erwies sich das interstitielle Gewebe um die Drüsen herum in exquisiter Weise infiltrirt mit massenhaften braunschwarzen Pigmentkörpern, welche ihrer Form nach mit grösster Wahrscheinlichkeit als eigenthümlich verfärbte Wanderzellen, resp. aus deren Conglomeration oder Zerfall hervorgegangene Producte angesehen werden dürfen. Stellenweise erschien auch das Epithel von saumartigen Verfärbungen betroffen. Die Betrachtung der Strukturverhältnisse der Schleimhaut ergab stellenweise Loslösungen und Destruktionen des Epithels, jedoch war letzteres auch hinwiederum an vielen Stellen starker Pigmentinfiltrationen durchaus wohl erhalten. Stärkere Gefässalterationen resp. hämorrhagische Processe waren nicht zu bemerken. Die übrigen Schichten der Wandungen ergaben nichts, was der Mittheilung werth erschiene.

Der Dickdarm der Gans zeigte nur in seinem oberen Abschnitte eine bräunliche Pigmentirung der Schleimhaut. Mikroskopische Betrachtung ergab ähnliche Verhältnisse wie beim Dünndarm.

C. Frösche. Die Schleimhaut der Dickdärme war von blasser Grundfarbe mit schwärzlichen dendritischen resp. der Höhe der Falten entsprechenden Zeichnungen.

D. Die Dickdarmschleimhaut des Hechtes zeigte schon makroskopisch eine feine dunkle Pigmentirung. Die mikroskopische Betrachtung ergab die Anwesenheit eines feinkörnigen braunschwarzen Pigmentes im Epithel der Zottenspitzen. Die genauere Untersuchung hierüber ist noch zu erledigen.

IV. Dem Digestionstractus beigeordnete Drüsen.

In den Speicheldrüsen und den Bauchspeicheldrüsen liess sich bisher nichts constatiren, das der Mittheilung werth sein möchte.

Die **Lebern** erwiesen sich mehr weniger schwer afficirt.

Ueber Gefässalterationen cf. das sub I Gesagte. Die Capillargefässe erschienen in einigen Fällen erweitert. Bei der mikroskopischen Betrachtung waren in vielen Fällen Anzeichen der Degeneration der Zellen (Schwellung, Undeutlichkeit, resp. Unsichtbarkeit der Zellengrenzen, Verlust des Färbungsvermögens, insonderheit der Kerne) zu bemerken. Ausgesprochene Pigmentirung der Leberzellen fanden wir bis jetzt nur in einem Falle, betreffend acute Vergiftung einer Katze durch intravenöse Injection. Sie bestand in reichlichen Anhäufungen feiner brauner Körnchen in den Leberzellen. Diese Pigmentirung war schon bei schwacher Vergrösserung sichtbar, nahm hauptsächlich die Zellenbalken der mittleren Zone der Acini um die Centralvenen herum ein, und in den Zellenbalken hinwiederum hauptsächlich die Mittellinie.

V. Uropoëtisches System.

Nieren. (Säuger).

1. Ueber allgemeine Gefässalterationen cf. das sub I Gesagte.

2. Die Glomeruli erwiesen sich regelmässig so gut wie gar nicht mitgenommen. Nur an vereinzelt Stellen fanden sich die schon von früheren Autoren beschriebenen charakteristisch halbmondförmigen Exsudate in den Glomerulikapseln.

3. Die gewundenen Harnkanälchen zeigten sehr verschiedene Bilder:

a) In vielen Fällen resp. an manchen Stellen der untersuchten Präparate waren die Kerne des Epithels durch Alauncarmin gut gefärbt oder doch wenigstens deutlich zu erkennen. Das Protoplasma der Zellen war aber meist ganz blass resp. gar nicht gefärbt, feingekörnelt, Zellgrenzen verwischt. Solche Veränderungen wollen aber bei manchen Thieren z. B. Katzen noch wenig sagen, denn ihre Harnkanälchenepithelien machen schon normaler Weise einen pathologischen Eindruck, sie sehen wie fettig degenerirt aus. Das Lumen der Kanälchen ist in der Regel nicht frei, sondern ausgefüllt mit scholligen oder mehr homogenen Massen welche stellenweise dunkel gekörnelt sind.

b) In vielen Kanälchen sind auch die Kerne des Epithels nicht mehr wahrzunehmen.

c) Neben den blassen Kanälchen findet man Stücke, welche bei schwacher Vergrösserung eine gleichmässig hellrosa Farbe besitzen. Bei starker Vergrösserung sieht man eine fast homogene trüb rosa gefärbte Masse, aus welcher sich noch einzelne schollige Gebilde abheben. Kerne lassen sich nicht mehr unterscheiden, ebensowenig ein Lumen der Kanälchen.

d) Schliesslich finden wir in manchen Fällen (wurstförmige) Stücke, die durch Alauncarmin ganz intensiv gefärbt sind, und sich dadurch höchst auffallend von dem weitaus blasser gefärbten Gewebe abheben. Die intensive Rothfärbung betrifft entweder ihre ganze Breite oder nur die Peripherie, so dass man in letzterem Falle an röhrenförmige Gebilde zu denken hat. Von zelligen Elementen ist absolut nichts mehr in ihnen wahrzunehmen, dagegen sind diese Räume stellenweise mehr

weniger reichlich angefüllt mit körnigen oder unregelmässig gestalteten, grösseren eckigen Gebilden, welche bei durchfallender Belichtung dunkel bis schwarz, bei auffallender weiss erscheinen. Besagte intensiv gefärbte, wurstförmige Stücke liegen gruppenweise zusammen. Zwischen solchen Gruppen verlaufen weniger geschädigte, resp. relativ wohlerehaltene Kanälchen.

4. Die geraden Harnkanälchen erscheinen gleichfalls an vielen Stellen erheblich alterirt. Die Alteration geht bis zur Loslösung des Epithelrings und Anfüllung des Lumen mit homogenen, durch Alauncarmin mehr weniger intensiv rothgefärbten Massen (Cylindern).

Unsere Befunde sind also demnach denen früherer Autoren (cf. Stefanowitsch, Langhans, Neuberger, Maysen) im Allgemeinen durchaus entsprechend.

Die Nieren der Vögel, der Frösche und des Hechtes so wie die Harnblasen der untersuchten Thiere zeigten keine Veränderungen, die wir für bemerkenswerth halten möchten.

VI. Das Centralnervensystem wurde nur in einem Falle, betreffend subacute Vergiftung eines Hundes untersucht. Die Ganglienzellen erschienen kaum alterirt, vielleicht durch Alauncarmin etwas blasser gefärbt, als es normaler Weise sein müsste.

B. Befunde der chemisch-anatomischen Untersuchung.

Da gerade dieser Theil unserer Untersuchung noch zu keinem rechten Abschluss gelangt ist, so wollen wir uns auf einige vorläufige, kurzgefasste Mittheilungen beschränken.

1) Es gelang uns nach den oben besprochenen Methoden in den Pigmentirungen des Rattenmagens, des Dünndarms der Gans, der Dickdärme der Säugethiere, der Blinddärme der Hühner mit **unzweifelhafter Sicherheit Wismut nachzuweisen.**

Beim Uebergiessen der von vornherein blassgefärbten Schleimhautpartien des Digestionstractus mit Wismutreagentien, ergaben sich in der Regel keine positiven Befunde; nur der Digestionstractus des Frosches machte hiervon eine Ausnahme. Beim Einlegen in salzsäurehaltiges Schwefelwasserstoffwasser färbte sich seine Schleimhaut von der Mundhöhle incl. bis zur Cloake mehr weniger intensiv braun.

2) Es konnten in vielen Fällen **reichliche Eisenablagerungen** in verschiedenen Organen constatirt werden, und zwar nicht blos in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark, sondern auch im Bereiche der Darmschleimhaut, wo sie in ganz ähnlicher Weise angeordnet waren, wie die wismuthaltigen Pigmente. Von besonderem Interesse scheint mir die Thatsache, dass die Pigmentkörperchen des Gänседünndarms neben Wismut zugleich Eisen enthielten.

3) In den Nieren konnten nach der angegebenen Methode an denjenigen Stellen, welche durch Alauncarmin intensiv roth gefärbt wurden (also im Gebiet gewundener und gerader Harnkanälchen) durch weitere Reactionen **Kalkablagerungen** nachgewiesen werden und zwar

nicht nur bei älteren Thieren, sondern auch bei ganz jungen (z. B. bei subacuter Vergiftung zweier Welpen). In denselben verkalkten Kanälchen gelang es auch, soweit ich untersucht habe, Wismuteinlagerungen und in manchen Fällen auch Eisen nachzuweisen.

Die Silberreaction gestattete mir auch mit grosser Sicherheit den Nachweis, dass die gefundenen Kalkablagerungen auf **phosphorsaures Calcium** zu beziehen sind.

IV.

Schlussfolgerungen

aus dem gesammten Material (Litteratur und eigene Befunde).

A. In Bezug auf die Giftigkeit des Wismuts.

1. Das **Bi** wirkt als **starkes Gift**, sobald es in den Saftstrom des Organismus gelangt und gelöst circulirt. Bei der **acutesten** Vergiftung ist der tödtliche Ausgang (bei Säugethieren) durch Lähmung lebenswichtigster nervöser Centren (der Medull. obl., des Rückenmarks und Herzens) bedingt; besondere pathol.-anatom. Veränderungen fehlen. Cf. Steinfeld's Arb. im Archiv f. exper. Patholog u. Pharmakol. l. c. Bei **subacuter** und **chronischer** Vergiftung aber bieten sich letztere in der Regel in ausgiebiger und charakteristischer Weise dar.

Ein wichtiger allgemeiner Befund, der die schwere Giftwirkung des Wismuts schon ohne weiteres schlagend beweist, besteht in hochgradiger Abmagerung und sehr bedeutendem Gewichtsverlust. Cf. Dubinsky pag. 33, Stefanowitsch pag. 50, Steinfeld's Arbeit im Archiv l. c. Mayser pag. 93. Merkwürdigerweise nahm das Gewicht der Gans während der chronischen Vergiftung zu.

2) **Kaltblüter** verhalten sich weniger empfindlich, als **Warmblüter**, **Vögel** wiederum weniger, als **Säugethiere**.

3) Die **Art der Bi-Verbindung** kommt principiell wenig in Betracht (in Wasser unlösliche Verbindungen können eben so schwere Intoxicationen erzeugen, wie die löslichen),

4) wohl aber ist die **Art und der Ort der Application** von grösster Bedeutung. **Auf Wunden** oder **subcutan** applicirt wirken in Wasser unlösliche Verbindungen viel stärker, als lösliche, wenn letztere **per os** eingegeben werden (NB. wenn diese nicht stark ätzende anorganische Neutralsalze sind).

5) Von hauptsächlichster Bedeutung ist natürlich die Grösse der Dose. Für **toxicol.-anat. Untersuchungen** interessirt ganz besonders diejenige Grösse einmaliger Dosen, welche genügt, um subacute resp. chronische (c. 1 Woche dauernde) Vergiftung mit deutlich ausgeprägten anat. Veränderungen zu erzeugen; oder we-

nigstens die Grösse rasch tödtender Dosen um sich vor ihnen bei Anstellung toxicolog.-anatomischer Untersuchungen zu hüten.

Hunde gehen durch einmalige subcut. Inject. von 0,053—0,015 Doppelsalz pro Kg, d. i. **0,02—0,006 Wismut pro Kg**, nach 12 Stunden bis einer Woche zu Grunde. Bei der rasch tödtlich verlaufenden Vergiftung waren die patholog.-anatom. Befunde weniger ausgeprägt, bei den mehr chronischen Fällen aber sehr hochgradig (eigene Versuche).

Damit stimmt die Angabe von Stefanowitsch, dass die tödtliche Dosis für Hunde 0,06 Doppelsalz betrage, gut überein, da wir sie als diejenige Dosis zu betrachten haben, welche in kürzester Zeit zum Tode führte (cf. Stef., pag. 51 meiner Arb.).

Steinfeld giebt als letale Dosis für Hunde 0,0125—0,0179 Bi pro Kg. Thier an. Diese Mengen verhalten sich zu den von uns angegebenen wie Mittelwerthe.

Katzen sterben durch **0,0534—0,0064 Bi** pro Kg nach ein bis wenigen Tagen und ergaben ausgeprägte pathol. anat. Befunde (eig. Vers.). Mit diesen Zahlen stimmen die Werthe, welche sich aus Steinfeld's Versuchen Nr. 30, 31, 32 berechnen lassen, ganz gut überein. Sie betragen 0,056—0,022 Bi pro Kg Thier (Tod nach mehreren Stunden bis mehreren Tagen; in allen 3 Fällen sehr charakteristische Befunde).

Merkwürdiger Weise weicht Steinfeld's Angabe über die letale und zwar in kürzester Frist tödtende Dosis für Katzen (pag. 55 seiner Arb., Arch. f. exp. Pathol. etc. l. c.) hiervon beträchtlich ab; sie wird dort als ebenso gross wie die für Hunde angegeben.

Für **Kaninchen** beträgt die Dosis, welche nach wenigen Stunden tödtet, nach Steinfeld **0,022—0,032 Bi** pro Kg.

Im Vergleich hiermit scheint die von Feder-Meyer angegebene letale Dosis von 0,006—0,009 Doppelsalz pro Kg entschieden zu niedrig und wohl auf einem Irrthum beruhend, — zumal sie im Widerspruch mit dem von ihm angegebenen Versuchsprotokoll steht. Laut letzterem ging das Kaninchen erst dann zu Grunde, als ihm im Verlauf von 5 Stunden 0,7 Doppelsalz injicirt war.

Für **Mäuse** und **Ratten** — **0,089—0,17** pro Kg. (nach Steinfeld). Hiernach lässt sich eine Vorstellung von den Mengen gewinnen, welche nöthig sind, um den Eintritt des Todes bis zur Ausbildung ergiebiger anatomischer Befunde zu verschieben.

Frösche sterben nach subcut. Inject. von circ. 0,045—0,05 Doppelsalz im Verlauf von circ. 2—5 Tagen und ergeben dann bemerkenswerthe patholog.-anatom. Veränderungen.

6) Speciell über die Wirkung resp. Giftigkeit des Magisterium Bismuti bei seiner Einführung per os liesse sich Folgendes sagen: **Die acute tödtliche Giftwirkung**, welche ältere Autoren nach innerlicher Verabfolgung von Mag. Bi gesehen haben (cf. Orfila, Mayer) muss mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Unreinheit ihrer Präparate bezogen werden.

Schwere chronische Vergiftungen, event. mit tödtlichem Ausgange, können aber bei fortgesetztem Gebrauch von Mag. Bi. sehr wohl eintreten (cf. das in Fischer's Arbeit über Kussmaul's Beobachtung Gesagte, sowie Mayser's Resultate). Ein sicher bewiesener

Fall, dass Mag. Bism. bei innerlicher Darreichung den Tod eines Menschen veranlasst habe, ist allerdings in der Litteratur nicht zu finden. Die Processe der medicinischen Bi-Vergiftung verlaufen aber vielleicht so chronisch, dass ihre Erscheinungen mit der vor langer Zeit erfolgten Bi-Behandlung nicht mehr in Beziehung gebracht werden. Eine genauere Untersuchung dieser Frage wäre nur möglich, wenn prakt. Aerzte die Freundlichkeit hätten Organe (Leber, Nieren) von Personen, die lange mit grossen Dosen Bi behandelt worden und dann an irgend welcher (intercurrenten) Krankheit verstorben sind, an Fachleute zur toxicologisch-anatom. Prüfung zu übersenden. (Von Wunden aus kann das Mag. Bism. stark giftig wirken cf. pag. 163).

B. In Bezug auf die Deutung der nach Wismutbehandlung resp. acuter und chronischer Wismutvergiftung anzutreffenden rein anatomischen und chemisch-anatomischen Befunde (für die Erklärung der näheren Vorgänge der Wechselwirkung zwischen Wismut und Wirbelthierorganismus).

Die bis jetzt aufgestellten Ansichten über Schicksale und Wirkungen des Wismuts resp. die Erklärungen der in Redestehenden patholog. anatom. Befunde widersprechen sich oft; es lassen sich gegen sie vielfach gewichtige Einwände erheben.

Wir wollen in Nachstehendem unsere Meinungen über einige diesbezügliche Punkte übersichtlich geordnet und mit den bisher vorgebrachten Ansichten verglichen, resp. ihnen gegenüber gestellt, vorlegen. Dabei soll die unseres Wissens bis jetzt ausführlichste Arbeit über unser Metall, nämlich die von Meyer & Steinfeld, hauptsächlich berücksichtigt werden.

1. Wirkung von Wismutpräparaten (u. zw. grösserer Dosen) auf Wundflächen oder intacte Schleimhäute (sog. locale Wirkung).

- 1) Soviel sich aus dem gesammelten Material er. ehen lässt, bringen weder (in Wasser) unlösliche noch (in Wasser) lösliche Wismutpräparate (organischsaure Doppelsalze) auf besagten Stellen irgend welche makroskopisch auffällige patholog.-anatom. Veränderungen zu Stande; vielleicht eine ganz geringe Aetzung. Cf. Bricka pag. 20, Stefanowitsch pag. 37 u. 50, Feder-Meyer pag. 56, Steinfeld pag. 69, Fischer pag. 97, ferner Monneret u. Schmidt s. Litteraturregister.
- 2) Ausgenommen hiervon sind die anorganischen Neutralsalze des Wismuts, insonderheit das neutrale cryst. salpeters. Bi, welche schon ihrer leichten Zersetzlichkeit und starken Säureabspaltung wegen stark ätzen müssen.
- 3) Die Thatsache, dass Orfila u. Mayer (pag. 14 u. 17) auch bei Einführung von basisch salpeters. Bi in den Magen schon nach

kurzer Zeit heftige, ulcerative Veränderungen wahrnahmen, steht im Widerspruch zu allen neueren Beobachtungen und lässt sich kaum anders als durch Unreinheit resp. fehlerhafte Zusammensetzung ihrer Präparate erklären.

- 4) Die Heilwirkung, welche Bi-Präparate, insonderheit das Magist. Bismut., auf Wundflächen ausüben, lässt verschiedene Erklärungen zu. Die hauptsächlichsten mögen wohl folgende sein:
 - a. Die Bi-Präparate könnten schon mittelst ihrer physikalischen Eigenschaften wirken, z. B. dadurch, dass sie vermöge ihrer Schwere und feinen Vertheilung sich fest in die feinsten Spalten der Wunden hineinsenken und die Wundsecrete einsaugen. Die eigenthümlich trockene Beschaffenheit, welche Wunden nach Bestreuen mit Mag. Bism. zeigen, verhindert dann auch ein Gedeihen der Eitererreger etc. Cf. Steinfeld's Arbeit im Arch. f. exp. Patholog. u. Pharmakolog. Bd. XX, Leipzig 1886, pag. 83—84.
 - b. Die therap. Wirkung derjenigen Bi-Präparate, in denen das Bi mit einem antiseptisch wirkenden Complex (HNO₃, Phenole, Gallussäure, Salicylsäure) verbunden ist, liesse sich ferner darauf zurückführen, dass letzterer unter gewissen Verhältnissen in grösserer oder geringerer Menge abgespalten wird. In diesem Falle spielt das Bi also nur die Rolle einer vermittelnden Substanz Cf. Kocher, Riedel u. A.
 - c. Schliesslich dürfte man aber auch, wenigstens in manchen Fällen, an eine chemische Wirksamkeit des Bi selbst denken, vor allem daran, ob es nicht im Stande ist durch Umsetzung seiner Präparate mit den Stoffen der Wundsecrete, der Zerfallsprodukte abgestossener Zellen, des Schleimes etc. — gewisse albuminatartige Verbindungen einzugehen, die sich auf der Oberfläche der Wunden niederschlagen, dort fest haften und so protectiv wirken. Cf. z. B. Fischer's Schilderungen, pag. 97 u. ff.

2. Resorption des Wismuts.

1. Das Bi kann sowohl aus seinen (in Wasser) löslichen, als auch aus seinen (in Wasser) unlöslichen Präparaten (insonderheit d. Magist. Bism., Dermatol, Bi-Phenolen) resorbirt werden, und zwar nicht sowohl von Wundflächen oder subcut. Deponirungen, als vielmehr auch vom Magendarmkanal aus, ja wahrscheinlich auch bei intacter Schleimhaut des letzteren.

Die Resorption kann so reichlich sein, dass Vergiftung entsteht. Cf. Kocher pag. 86, Dalché & Villejan pag. 88, Neuberger pag. 90, Glaeser pag. 92, Hoppe-Seyler pag. 99, Wilson pag. 101, Balli u. Baucher — Litt. regist. — und spec. Lewald pag. 18, Wichert pag. 19, Bricka pag. 20 u. 22, Bergeret & Mayencon pag. 52, Mayser pag. 93, Kussmaul pag. 97 — contra Meyer & Steinfeld pag. 69.

2. Da das Bi aus seinen (in Wasser) unlöslichen Verbindungen, wie z. B. Mag. Bism., Dermatol, Bi-Phenole, doch wohl kaum ohne weiteres zur Resorption gelangen kann, so müssen diese Verbindungen innerhalb des Organismus erst in lösliche, resp. resorbirbare, Formen übergeführt werden.

Bei der Einführung in den Magen spielt hierbei wahrscheinlich die Magensäure (resp. Salzsäure) eine wichtige Rolle; eine weitere Möglichkeit, die sowohl für die Resorption vom Digestionstractus — als auch ganz besonders für die von Wundflächen aus — in Betracht kommt, dürfte in der Umsetzung der Wismutpräparate zu Wismutalbuminaten gegeben sein. Cf. z. B. auch Dalché & Villejean, pag. 87, Jasenski — Litteraturregister.

3. Wirkung des Wismuts auf das Blut, insonderheit die rothen Blutkörperchen.

Das im Saftstrom des Organismus gelöst circulirende Metall wirkt auf die rothen Blutkörper, indem es mit ihren Substanzen chemische Verbindungen eingeht und sie zum Zerfall bringt (cf. Feder-Meyer pag. 56, Jutt pag. 102; auch vorläufige eigene, hier noch nicht näher mitzutheilende, Versuche haben uns von der Richtigkeit dieser Anschauung überzeugt).

Die eisenhaltigen Zerfallsproducte der rothen Blutkörper werden dann in verschiedenen Organen zur Ablagerung resp. Ausscheidung gebracht (cf. das über die chem.-anat. Untersuchungen der lymphatischen Organe und der Dickdarmschleimhaut Gesagte pag. 159).

Die Gerinnung des Blutes scheint nach unseren bisherigen Erfahrungen entsprechend der Ansicht Lussannas pag. 16 durch die Bi-Vergiftung eher verzögert als beschleunigt zu werden — contra Bergeret et Mayençon pag. 54.

Ueber das Verhalten der weissen Blutkörperchen (Wanderzellen) s. weiter unten.

4. Reactive Vorgänge von Seiten des Organismus (im Allgemeinen).

Der Organismus hat das Bestreben das Metall auf verschiedene Weise unschädlich zu machen, es in Form fester Partikel abzulagern — oder es auszuschleiden.

a.) Es wird unter Umständen ganz besonders reichlich von den **Nieren** ausgeschieden, (cf. Orfila pag. 17, Bricka pag. 20, Stefanowitsch pag. 51, Bergeret et Mayençon pag. 52, Feder-Meyer pag. 56, Koher pag. 58, Petersen pag. 65, Steinfeld pag. 73 u. 78, Dalché et Villejean pag. 88) (event. auch abgelagert? cf. Langhans pag. 82, Maysen pag. 93, Hoppe-Seyler pag. 100). Der von Mory (pag. 64) aufgestellten Vermuthung des verschiedenen Verhaltens von Niere und Darm je nach der Thierart (Fleisch- od. Pflanzenfresser) können wir nach unseren Befunden nicht ausdrücklich beistimmen. Genaueres über

die nähere chemische Beschaffenheit der in den Harn übergehenden Wismutverbindung weiss man bis jetzt nicht (Cf. ab. Steinfeld pag. 74). Dasselbe gilt auch für die nun folgenden Secrete.

b) Die **Leberzellen** nehmen Bi auf, scheiden es aus oder lagern es ab. Das Organ scheint je nach dem Applicationsort in sehr verschiedener Weise beeinflusst und in Anspruch genommen zu werden; Ablagerungen finden sich wahrscheinlich ganz besonders bei Einführung des Metalles per os

cf. Wichert pag. 18, Bricka pag. 21 u. 22, Stefanowitsch pag. 51, Bergeret et Mayençon pag. 54, Mory pag. 62, Dalché et Villejean pag. 88 u. 89 — contra Steinfeld pag. 73, vergl. aber auch pag. 76.

c) Auch die **Speichel- u. Milchdrüsen** sowie das **Pankreas** betheiligen sich an der Ausscheidung (Ablagerung?) cf. Lewald pag. 18, Dubinsky pag. 26, Dalché et Villejean pag. 88 u. 89, Stefanowitsch pag. 5. Letzteres wohl nur mit sehr geringen Mengen.

d) Ueber die Betheiligung der **Schleimhaut des Digestionstractus** an der Ausscheidung unseres Metalles ist (in Bezug auf Säuger) vorläufig Folgendes zu merken:

1) Erstens einmal scheint sich schon die **Mundschleimhaut** zu betheiligen, cf. Dubinsky pag. 33.

Auch Steinfeld ist dieser Ansicht (pag. 74), ohne sie jedoch näher zu begründen.

2) Dass die **Magen- und Dünndarmschleimhaut** eine erhebliche Rolle spielen, dürfte nach den bisherigen Beobachtungen sich schon mit ziemlicher Sicherheit behaupten lassen. Cf. Feder-Meyer pag. 56, Steinfeld pag. 72 u. 73 u. Befunde der eigenen Versuche.

Was speciell den Dünndarm anbelangt, so sind den patholog.-anatom. Befunden nach zu urtheilen die Zottenepithelien weit stärker in Anspruch genommen als die (Lieberkühn'schen) Drüsen.

3) Die Beurtheilung der Ausscheidungsverhältnisse des Metalles durch die **Dickdarmschleimhaut** wird durch den Umstand erheblich beeinträchtigt, dass die vermittelt der Analyse dort gefundenen grossen Mengen von Wismut (Steinfeld pag. 73) vielmehr auf eigenthümliche Ablagerungen, resp. auf die Betheiligung von Wanderzellen, zurückzuführen sind. Cf. das weiter unten Gesagte.

Nach Langhans (pag. 85) scheinen sich die Drüsenepithelien des Dickdarms an der Ablagerung, resp. Ausscheidung, des Metalles reichlich zu betheiligen. Cf. auch eigen. Vers. am Huhn (Blinddarm).

Anmerk. Beim Frosch scheint die Schleimhaut des ganzen Digestionstractus durchweg stark in Anspruch genommen zu sein (cf. eigene Versuche).

f) Ein sehr grosser Theil des Metalles wird von **Wanderzellen aufgenommen und im Bereich der Darmschleimhaut** (Dickdarm der Säugethiere, Blinddärme des Huhnes, Dünndarm der Gans) zur **Ablagerung resp. Ausscheidung gebracht** (cf. Steinfeld pag. 72, Langhans pag. 84 u. eigene Versuche), wahrscheinlich auch in d. Milz u. a. lymphat. Apparat. abgelagert. Für Letzteres sprechen die eigenen Beobachtungen zahl-

reicher bräunlicher (allerdings noch nicht mikrochemisch näher untersucht) Pigmentirungen, wie auch die Analysen verschiedener Autoren: Orfila pag. 17, Stefanowitsch pag. 51, Bergeret & Mayençon pag. 54, Dalché et Villejean pag. 88 u. 89.

5. Deutung speciell der Schwarzfärbungen und Wismutablagerungen im Bereiche der Dickdarmschleimhaut.

1) **Die Entstehung der Schwarzfärbung** erfolgt nach Steinfeld offenbar dadurch, dass das in Blut- und Lymphcapillaren der Schleimhaut circulirende Wismut durch den aus dem Darmlumen in die Schleimhaut hinein diffundirenden Schwefelwasserstoff als Schwefelwismut gefällt werde. Wenngleich ein derartiger Process auch in vielen Fällen mitspielen, resp die Hauptrolle spielen dürfte, so müssen wir doch daran denken, dass dunkle Pigmentirungen bei der Bi-Vergiftung ganz gut auch aus anderen Gründen entstehen können:

- 1) Wie die Befunde der eigenen Untersuchungen gezeigt haben, kommen in manchen Fällen ausser Wismuteinlagerungen auch solche von Eisen vor, demnach dürfte auch dieses (wohl infolge der Blutzeretzung) in grösserer Menge auszuscheidende Metall ebenfalls bei der Bildung besagter Schwarzfärbungen bisweilen eine wesentliche Rolle spielen (Schwefeleisen).
- 2) Das Wismut braucht nicht unbedingt in Form seines Sulfids vorzuliegen. Man denke z. B. an die Braunfärbung des Dünndarms der Gans. Der Darmtractus dieses Thieres enthält nach Tappeiner auch bei wechselndem Futter niemals H_2S (Tappeiner, H. Vergleichende Untersuchung der Darmgase. Zeitschrift f. physiolog. Chemie, Bd. VI, Strassburg 1882 pag. 436). Ferner zeigten die von Kocher, Israel, Petersen (pag. 59, 61, 64) geschilderten, offenbar Bi-haltigen Pigmentirungen eine bläulich-schwarze, also von der des Schwefelwismuts deutlich abweichende, Farbe. Es könnte in diesen Fällen sehr wohl an Ablagerungen von Wismutoxydul resp. dessen Albuminatverbindung, insonderheit mit Derivaten des Hämoglobins, gedacht werden.

2) **Die H_2S -Wirkung wäre ferner nach Steinfeld nicht blos als die Ursache der Entstehung des Pigmentes, sondern auch zugleich als die ausschlaggebende Ursache seiner Localisation aufzufassen** (cf. pag. 79).

Wenn auch ohne Weiteres zugegeben ist, dass bei der Entstehung und Deponirung des Pigmentes die von der Pigmentirung betroffenen Gewebelemente sich in vielen Fällen rein passiv verhalten (was besonders für die schon von Langhans pag 81 sub a) und b) erwähnten Pigmente gelten mag), so darf dieser Ansicht doch gewiss keine allgemeine Bedeutung zugesprochen werden.

Aus den Angaben von Steinfeld (pag. 72), Langhans (pag. 84), sowie aus den Befunden der eigenen Untersuchungen geht auf das Deutlichste hervor, dass das Bi sehr häufig an Leukocyten gebunden erscheint. Alles in Allem können wir mit grösster Wahrscheinlich-

keit den Schluss ziehen, dass die Lymphkörperchen das in den Organismus eingeführte Metall in sich aufnehmen und in ganz bestimmte, physiologischer Weise am meisten dazu geeignete, insonderheit mit anderweitigen Functionen am wenigsten belastete, Stellen der Darmschleimhaut transportiren, um es daselbst zur Ablagerung, resp. Ausscheidung ins Darmlumen zu bringen. Wir möchten diese unsere Ansicht noch durch folgende Argumente stützen:

- 1) Dass die Wanderzellen die Fähigkeit und das Bestreben haben Fremdkörper in sich aufzunehmen und sie an ganz bestimmte Stellen zu transportiren wird von der modernen pathologischen Anatomie unzweifelhaft anerkannt. (Cf. z. B. Ziegler's Lehrb. der allgem. patholog. Anatomie l. c. pag. 267 (Abbild.) u. pag. 43; ferner Metschnikoff's Phagocytentheorie. Mit einer Zusammenstellung der Litteratur über die transportirende Thätigkeit der Wanderzellen bin ich noch eben beschäftigt). Cf. auch Riedel pag. 67 sub c).
- 2) Die merkwürdige Thatsache, dass besagte Pigmentirungen sich in gewissen Fällen auf ganz bestimmte Abschnitte des Dickdarms beschränkt finden (cf. Dickdarm der Säugethiere, welcher ganz besonders zur Klappe hin geschwärzt ist, sowie hauptsächlich das über die Blinddärme der Hühner Gesagte) scheint mir nur durch unsere Ansicht auf ungewöhnliche Weise eine Erklärung zu finden. Wenn die Localisation allein durch H_2S bedingt wäre, so müsste die Pigmentirung doch viel gleichmässiger über den ganzen Bereich der Dickdarmschleimhaut ausgebreitet sein.
- 3) Einen ausgezeichneten Analogiefall bieten uns die Bilder der physiolog. Fe-Ablagerung oder -Ausscheidung im Froschdünndarm: die Fe-tragenden Wanderzellen befinden sich, so viel uns bekannt ist, ausschliesslich im obersten Theile des Dünndarms (der Frosch verhält sich also ähnlich wie die Gans). (Cf. auch die aus dem hiesigen pharmakolog. Institut hervorgegangenen Arbeiten über die Ablagerungsverhältnisse des Eisens).
- 4) Vergleicht man die Resultate der Blut- und Dickdarmwand-Analysen Steinfelds (cf. pag. 72, 73), so kann man sich des Gedankens nicht erwehren, ob nicht vielleicht die Hauptmenge des Bi erst dann in die Dickdarmwand gelangt sei, als es schon aus dem Blut verschwunden war. Das könnte aber dann nur auf dem Wege der Lymphbahn durch die Thätigkeit der Wanderzellen bewerkstelligt worden sein.
- 5) Dafür, dass die Wanderzellen bei der Bi-Wirkung stark in Anspruch genommen werden, sprechen ferner noch die Beobachtungen von Pohl (pag. 89).

Jedenfalls spielt beim Zustandekommen der Localisation der in Rede stehenden Pigmente neben der H_2S -Einwirkung die **Thätigkeit der Wanderzellen** eine ganz hervorragende Rolle. Je mehr H_2S sich im Dickdarm befindet, desto mehr wird das Bild des physiologischen Ausscheidungsprocesses verwischt. Bei gleichmässiger Durchtränkung der Gewebe mit Schwefelwismut kann von einem Studium physiologischer Ausscheidungsverhältnisse ebenso wenig die Rede sein, wie bei einer Fällung unseres Metalles im Reagensglase.

6. Deutung der infolge der Wismutvergiftung auftretenden Strukturveränderungen (der fixen Gewebe).

Ist die Menge des Giftes genügend gross, so erleiden manche der mit seiner Ausscheidung betrauten Organe beträchtliche pathol.-anat. Veränderungen.

Die Entstehung dieser Veränderungen liess sich, je nach der Art des Befundes, erklären:

- 1) durch directe Giftwirkung, welche das im Saffstrom des Organismus gelöst circulirende Wismut auf die es resorbirenden Zellen ausübt. (Ob nun diese directe Giftwirkung aber mehr eine rein chemische oder specifisch toxicologische vorstellt, ist noch nicht discutirbar);
- 2) durch indirecte Giftwirkung, indem es die Gefässe stark erweitert (Cf. Kobert, Litteraturregister; Steinfeld pag. 71), ja auch die Wandungen der kleinen Gefässe alterirt, wodurch dann secundär Ernährungsstörungen und Verfall im betreffenden Gewebe Platz greifen.

1) In den Nieren entwickelt sich eine hochgradige **parenchymatöse Nephritis**, bes. im Gebiet der gewundenen Harncanälchen mit schliesslicher Verkalkung. (Cf. Stefanowitsch pag. 45, Feder-Meyer pag. 56, Mory pag. 63, Steinfeld pag. 72, Langhans pag. 80, Dalché et Villejean pag. 88, Neuberger pag. 90, Mayser pag. 93, Hoppe-Seyler pag. 100 u. eigene Versuche).

2) In der Leber Hyperaemie und parenchymatöse Hepatitis (cf. Stefanowitsch pag. 41, Feder-Meyer pag. 56, Mory pag. 63, Dalché u. Villejean pag. 88 und eigene Befunde).

3) Digestionstractus.

a) Der Befund intensiver hämorrhagischer Gastroenteritis, wie sie von Stefanowitsch (pag. 39), Feder-Meyer (pag. 56), Mory (pag. 63) beschrieben worden ist, konnte von uns in einigen Fällen (an Hunden) bestätigt werden — im Gegensatz zu den Befunden von Meyer & Steinfeld (pag. 71).

b) Degenerations- und Destructionsprocesse des Epithels. Im Dünndarm leidet das Zottenepithel in der Regel beträchtlich, während das Epithel der solitären Drüsen merkwürdigerweise so gut wie gar nicht mitgenommen wird. Schon makroskopisch auffällig sind in einigen Fällen Alterationen resp. Geschwürsbildungen im Gebiete der Mund- u. Dickdarmschleimhaut.

Nach Meyer & Steinfeld hätte man diese durch das Bi hervorgerufenen Entzündungen, Ulcerationen etc. vorwiegend als die Folge einer Stase zu betrachten, die durch die Fällung des Schwefelwismuts in den Blut- und Lymphcapillaren gesetzt wird (pag. 79.)

Wenn wir auch nicht bestreiten wollen, dass eine solche Entstehungsweise besagter pathol.-anat. Veränderungen unter Umständen denkbar ist, so glauben wir obiger Erklärung doch keine allgemeine Bedeutung zusprechen zu dürfen; vielmehr sind wir der Ansicht, dass die betreffenden Veränderungen im Allgemeinen schon genügend durch

die directe Giftwirkung des Metalles auf die sich mit seiner Ausscheidung beschäftigenden Epithelien erklärt werden können, analog den Degenerationsprocessen, welche wir in der Leber und Niere finden.

Höchst wahrscheinlicher Weise spielt auch das Eindringen von Eitererregern bei der Entwicklung grösserer Geschwüre eine entscheidende Rolle (cf. auch Langhans pag. 86)

Wir möchten unsere Ansicht mit folgenden Argumenten stützen:

- 1) Die Geschwüre der Mundschleimhaut besitzen in vielen Fällen eine speckige oder graue Färbung, die also durchaus nicht an die (braunschwarze) Farbe des Schwefelwismuts erinnert (cf. Löwenstein pag. 15, Dubinsky pag. 27, Stefanowitsch pag. 35).
Auch zwei in letzter Zeit von mir angestellte, hier noch nicht näher veröffentlichte Versuche bestätigen dieses.
- 2) Hinwiederum finden wir Angaben über tiefschwarze Verfärbungen der Mundschleimhaut, ohne dass dabei irgend etwas über geschwürige Veränderungen erwähnt würde, die doch nach der Meyer-Steinfeld'schen Theorie nothwendigerweise dabei eingetreten sein müssten (cf. Kocher pag. 60, Petersen pag. 65); oder es scheint aus der Angabe der Autoren hervorzugehen, dass die Ausbildung schwarzer Färbungen erst nach der Entwicklung von Pseudomembranen beginnt (cf. Dalché pag. 86; Steinfeld selbst giebt ferner an, dass er im Dickdarm der Kaninchen Schwarzfärbungen der Schleimhaut, aber keine Geschwüre gesehen habe (pag. 72)
- 3) Bei der mikroskopischen Untersuchung der Dünndarmschleimhaut fanden wir trotz des Mangels jeglicher Pigmentirungen in der Regel intensive Alterationen des Zottenepithels (cf. auch Stefanowitsch pag. 39, Mory pag. 63). Makroskopisch war allerdings in den meisten Fällen nichts Besonderes zu sehen. Steinfeld hat, nach seinen Angaben zu urtheilen, den Dünndarm nicht mikroskopisch untersucht.
- 4) Bei der mikroskopischen Untersuchung der Dickdarmschleimhaut lässt sich durchaus nicht constatiren, dass die Alterationen des Epithels regelmässig der Stärke der Pigmentirung proportional sind (cf. Langhans pag. 85 u. eigene Versuche)
- 5) Die nähere Untersuchung der Beschaffenheit und Localisation der infolge von Bi-Vergiftung auftretenden Pigmente (zumal ihr häufiges Vorkommen in Wanderzellen) spricht im allgemeinen deutlich gegen Stase.

Register

zur toxikologisch-anatomischen Wismut-Litteratur nebst einigen Nachträgen.

- Balli und Baucher. Bull. médical. Genannte berichten über schwere Intoxicationserscheinungen, die nach verhältnissmässig kleinen Mengen Bismut bei äusserlichem Gebrauch folgten.
- Es handelt sich hier um vier Patienten. Im ersten Falle hatte man einem 55-jährigen Manne ein Unterschenkelgeschwür mit Bismut eingepudert, die Wunde schien nach einem Monat vortrefflich zu heilen, als Patient einen Bleisaum bemerkt, sein Appetit abnimmt, das Zahnfleisch schmerzhaft wird; nach einigen Tagen, fast plötzlich, Oedem der Lippen, die schwärzlich verfärbt sind. Man glaubt erst an Unreinigkeit des Bismut, aber eine genaue Untersuchung ergibt die vollständige Reinheit des Salzes. — Noch viel schwerer ist der zweite Fall, wo zunächst bei einer jungen Frau Fieber, Ulcerationen im Munde, Anschwellung der Zunge, Beschwerden beim Kauen etc. hinzutraten, bis heftiges Erbrechen und Diarrhoe, die einen Monat (mit den übrigen Symptomen) anhalten, zu einer Cachexie führen, der die Kranke erliegt. Die Brandwunden, welche man mit dem Bismut behandelt hatte, waren fast völlig geheilt. Eine Autopsie konnte leider nicht gemacht werden. Allerdings muss die Frage aufgeworfen werden, ob die Kranke vielleicht doch nicht in Folge ihrer schweren Brandwunden, die mit Eiterungen verbunden waren, gestorben ist. Den Anschein hatte es aber nicht. — In den 2 anderen Fällen verlief die Bismutintoxication leicht, weil man durch die beiden vorhergehenden Fälle aufmerksam geworden war. (Cit. nach einem Referat in d. International. pharmaceut. Centralanzeiger 1896. Nr. 4, pag. 35).
- Bergeret et Mayençon. Recherche du Bismut dans les tissus et dans les humeurs. Journal de l'Anatomie et de la Physiologie. Paris 1873, pag. 243 (pag. 52).
- Bricka, Léon. Du Sous-Nitrate de Bismut et de ses applications. Thèse de Strasbourg, 1864. (Ein Referat findet sich in Canstatt's Jahresbericht 1864) (pag. 14).
- Dalché, P. Accidents d'intoxication consécutifs à un pansement avec le sous-nitrate de bismut. Annales d'hygiène publ. III. ser. T. XVI 1886. Nr. 10, pag. 358 (pag. 86).

- Dalché, P. et Villejean, Ed. Recherches expérimentales sur la toxicité du bismut. Arch. gén. de méd. CLX, pag. 129, Août 1887 (pag. 87).
- Dieselben. Nouvelles recherches expérimentales sur la toxicité du bismut. Bull. gén. de Thér. LVII, 42, 44, pag. 405, 448. Nov. 15, 30, 1888 (pag. 88).
- Дубинскій, Ф. Висмутный дифтеритъ полости рта. Диссертация. Санкт-петербургъ 1869.
- Dubinsky, Th. Die Wismutdiphtheritis der Mundhöhle. Dissert. Petersburg 1869 (pag. 25).
- Feder-Meyer, L. Acute und chronische Wismutvergiftung. Dissert. Würzburg, 1879 (unter Rossbach) (pag. 54). Pharmakologische Untersuchungen aus dem Institut f. exp. Pharmakol. der Univer. Würzburg hgb. von Rossbach, J. III. Bd., Würzburg, 1883, pag. 235.
- Fischer, O. Klinisches und Experimentelles über die Wismutbehandlung der Magenkrankheiten nach Fleiner. Diss. Jena 1893 (pag. 96).
- Glaeser, E. (Breslau). Ueber die Ungiftigkeit des Dermatol. Berl. Wochenschrift Nr 41, pag. 1024. Ref. Jahresbericht Virchow und Hirsch. 1892 I, pag. 367 (pag. 92).
- Hamilton, I. L. Brit. med. Journ., Febr. 5, 1881. Ref. in Schmidt's Jahrb. 1881, Bd. 191, pag. 22 (pag. 57).
- Henry, O. et A. Chevalier. Suite du memoire sur le lait. Journal de Pharmacie T. XXV. Paris 1839, pag. 401, 408. (pag. 13).
- Hoppe-Seyler, G. (Kiel). Zur Kenntniss der Wismutpräparate und der Verwendung unlöslicher Substanzen im Verdauungskanal. Mittheilungen für den Verein Schleswig-Holstein. Aerzte, Neue Folge. Jahrgang I. Nov. 1892, Nr. 43, pag. 43 (pag. 99).
- Исеевскій, Ф. А. Матеріалы къ фармакологическому и терапевтическому дѣйствию феноловыхъ соединений висмута. Архивъ біологическихъ наукъ издав. Императорск. инстит. экспериментальн. медицины. С.-Петербургъ Т. II 1893, pag. 246.
- Jasenski, F. A. Contributions à l'étude de l'action pharmacologique et thérapeutique des phénates de bismut.
- Jasenski, F. A. Beiträge zur pharmakologischen und therapeutischen Wirkungsweise der Wismutphenole. Arch. d. biolog. Wissensch. d. Kaiserl. Instit. f. experiment. Medicin. Petersburg 1893, Bd. II, pag. 246.
- Einem Hunde von 28,6 Kg wurden im Laufe von 5 Wochen ansteigende Dosen von Phenolwismut (C_6H_5O), $Bi.OH + Bi_2O_3$ in den Magen eingeführt (von 3,0 bis 10,0 pro die), in Pillen.
- Die letzten drei Wochen bekam das Thier täglich 10,0 Phenolwismut (in zwei Gaben).
- Dann wurde es getödtet. Sectionsbefund: geringe Gallenstauung im Lebergewebe, leichte parenchymatöse Nephritis; die Nieren blutreich, die Rindenschicht etwas welk; radiäre Streifung weniger scharf ausgeprägt als im normalen Zustande; Follikel des unteren Dünndarms geschwellt, Peyersche Placques nicht wahrnehmbar, Schleimhaut der Harnblase zeigt scharf ausgesprochene rosenrothe Verfärbung (pag. 266 u. 268).

Auch die anderen, von Jasenski untersuchten, Wismutphenole: Tribomphenolwismut, Metakresolwismut, Naphtolwismut ergaben keine auffälligen patholog. anat. Befunde, pag. 276 u. 278.

In Anbetracht dessen, dass der Magensaft des Hundes einen grösseren Salzsäuregehalt besitzt als der des Menschen, geht bei ersterem ein geringer Theil des Wismuts in Lösung — Chlorwismut, wird resorbirt und im Harn ausgeschieden, der weitaus grössere Theil aber verlässt den Organismus mit den Fäces in Form des Schwefelwismuts. Beim Menschen wurde ein Uebergang des Wismuts in den Harn nicht beobachtet (pag. 280).

Israel, J. Chir. Centralblatt 1883, X, Nr. 23. Ref. in Schmidt's Jahrb. 1884, CCIV. (pag. 61).

Jutt, J. Chemische Studien über die Verbindungen des Blutfarbstoffes mit den Schwermetallen. Diss. Dorpat 1894 (pag. 101).

Kobert, R. Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Arch. f. experimentell. Patholog. u. Pharmacolog. 22. Bd. Leipzig 1887, pag. 92. (Bismut. natro-citricum wirkte gefässerweiternd).

Kocher, Theodor. Ueber die einfachsten Mittel zur Erzielung einer Wundheilung durch Verklebung ohne Drainröhren. Sammlung klinischer Vorträge von Volkmann. Nr. 224, Leipzig 1882, pag. 1921 (pag. 57).

Langhans. Pathologisch-anatomische Befunde bei mit Bismutum subnitricum vergifteten Thieren. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, herausgegeben von Lücke u. Rose. Leipzig 1885. Bd. XXII, pag. 575 (pag. 79).

Lewald, G. Untersuchungen über den Uebergang von Arzneimitteln in die Milch. Habil. Schrift, Breslau 1857. Ref. in Canstatt's Jahresbericht 1858 (pag. 18).

Löwenstein. Beschreibung einer Wismutvergiftung. Medicin. Zeitg. Russlands, hrsgg. von Heim. Krebel und Thielemann 1846. Bd. 5, pag. 58–59, Ref. in Franks Magazin Bd. IV, Leipzig 1854, pag. 58. (pag. 15).

Lussana, Fil. (Ueber die Wirkung des Bismutum subnitricum), (p. 16). Gazz. med. ital. Lombardia, 4, 1852. Ref. in: Schmidt's Jahrbücher 1852, Bd. 75, S. 28. (pag. 16).

Macfadyen, A., M. v. Nencki und N. Sieber. Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im menschlichen Dünndarm. Arch. f. experimentelle Patholog. u. Pharmacolog. Bd. XXVIII, Leipzig 1891, pag. 338.

Vor mehr als 10 Jahren wurde auf der hiesigen chirurgischen Klinik versuchsweise statt Phenol das Wismutnitrat als Antisepticum angewendet. Es war nun interessant, bei den Leichen der mit Wismut behandelten Patienten zu sehen, wie mit einem scharfen Rande von der Ileocoecalclappe ab die ganze Dickdarmschleimhaut ein schwarzes sammtartiges Aussehen hatte, während die Schleimhaut des ganzen Dünndarms nur geröthet war. Wie die Untersuchung zeigte, war die schwarze Färbung der Mucosa durch entstandenes Schwefelwismut verursacht. Das Fehlen jeder Schwärzung auf der

Schleimhaut des Ileums ist ein Zeichen, dass daselbst kein Schwefelwasserstoff entwickelt wurde.

Mathieu, M. hatte einem Kranken, der an Hypersecretion von Magensäure und heftigen Magenschmerzen litt, grosse Dosen Bismut, 15,0 früh auf einmal, 5,0 abends zu nehmen, verordnet. Der Erfolg war ausgezeichnet. Der Kranke nahm ohne Wissen des Arztes das Mittel weiter, sodass er im Laufe von 80 Tagen 1600 Gramm genommen hatte. Das hat ihm nur wenig geschadet; der Stuhl war zwar sehr hart, aber regelmässig; von einer leichten toxischen Stomatitis gab eine Verfärbung des Gesichts Ausdruck, im Uebrigen wurde die Function des Magens absolut nicht alterirt. (Cit. nach einem Referat in d. Internation. pharmaceut. Centralanzeiger 1896 Nr. 4, pag. 35).

Mayer. Ueber das Wismut in seiner Wirkung auf die thierische Organisation, mit besonderer Rücksicht auf seine Heilkraft in der Cholera morbus (pag. 13). Neues Journal der pract. Arzneykunde etc., herausgegeben v. C. W. Hufeland u. E. Osann (Fortsetzung des Journal der pract. Heilkunde) Bd. LXVI. Berlin 1831, IV. Stück.

Mayser, Heinrich. Ueber die toxische Wirkung des Wismut, mit besonderer Berücksichtigung der Wismutnephritis. Diss., Freiburg in Baden 1892, (pag. 93).

Monneret. De l'emploi du sous-azotate de Bismut à haute dose, dans le traitement de diverses maladies. Bulletin de Thérap. Août 15, p. 113 & c. et Sept., p. 209 & c., 265 & c. Ref. in Canstatt's Jahresbericht 1854, verf. v. Falck

Monneret hält die Wirkungen des Wismuts in bestimmten Krankheiten für äusserst sicher und geschwind. Monneret beginnt die Wismutmedication, indem er zunächst Dosen von 8–10 Gramm 2–3–5 mal täglich zur Anwendung bringt, sodass im Ganzen 20–40 Gramm des Metallsalzes für den Tag eingenommen werden.

Wie es scheint, wirkt das Salz besonders auf die Schleimhäute des Dickdarms, welche von Schwefelwismut überzogen werden, während die Fäcalmaterien allen und jeden Geruch verlieren. Befindet sich die Schleimhaut des Dickdarms im Zustand entzündlicher Röthe und Erweichung, so nimmt sie unter dem Einfluss des Wismuts ihre natürliche Farbe und Consistenz mit erstaunenswerther Schnelligkeit wieder an. Indicirt ist das Mittel nach M. unter Anderem auch bei dem den Magenkrebs begleitenden Erbrechen (wo seine Wirkung schon von Odier und Giacomini gelobt wurde), bei Dysenterie und Darmgeschwüren Tuberculöser. Bei der Dysenterie verschwand unter dem Einfluss des Heilmittels das Blut aus den Stühlen, welche seltener wurden und von Schwefelwismut sich färbten.

Monneret öffnete zum Oeffteren die Cadaver von Schwindsüchtigen, deren Diarrhöen durch Wismut sistirt waren, und fand die Darmgeschwüre entweder vernarbt oder auf dem Wege der Vernarbung, und die Röthe der Schleimhaut völlig getilgt oder bedeutend vermindert.

Mory, E. Einige neue toxicologische Versuche über die Wirkungen des Wismuts. Diss. Bern 1883 (unter Luchsinger). (pag. 61).

- Neuberger, J. Ueber Kalkablagerungen in den Nieren (**pag. 90**). Aus dem pharmakolog. Inst. der Univers. Leipzig). Archiv für experiment. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. XXVII Leipzig 1890, S. 39.
- Orfila, M. Traité de Toxicologie. Quatrième édition T. II, Paris 1843, pag. 10 (Orfila, M. Lehrbuch der Toxicologie. Aus dem Französischen von G. Krupp. Theil II. Braunschweig 1853, pag. 9–14) (**pag. 16**).
- Petersen, F. Ueber Zinkoxyd als Ersatz für Jodoform, nebst Mittheilung eines Falles von Wismutvergiftung (mit drei Abbildungen) (**pag. 64**). Deutsche medicin. Wochenschrift 1883. Nr. 25, S. 365.
- Pohl, J. Ueber den Einfluss von Arzneistoffen auf die Zahl der kreisenden weissen Blutkörperchen. Archiv für experimentelle Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXV, Leipzig 1869, pag. 51, (**pag. 89**).
- Reiliius. Thierexperimente mit Wismut u. Zink, besprochen in Kercksig's Dissert. (siehe Schlegels Thesaurus mat. med. Tom. II Lipsiae 1794 pag. 328) (**pag. 11**).
- Riedel, B. Ueber die Resultate der Wismutbehandlung im Aachener städtischen Hospitale während der ersten 3 Monate des Jahres 1883. Centralblatt für Chirurgie 1883, und zwar im Supplementbande: Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie. XII. Congress, 1883, Theil II, pag. 148 (**pag. 66**).
- Schmidt, F. J. J. Ueber Magisterium bismuti in der Cholera asiatica. Nederland. Lancet. Jun. 1849, Ref. in Ch. Schmidt's Jahrbüchern. Band 67, Jahrgang 1850. Leipzig, 1850 pag. 239 (v. Theile).

In einem Bericht über das Choleraspital in Leyden vom Nov. 1848 bis Jan. 1849 hatte der Verf. auf schwarze Flecken im Magen aufmerksam gemacht, welche sich bei solchen an Cholera paralytica verstorbenen Personen vorfanden, die unter anderen Mitteln auch Mag. bism. bekommen hatten. Der folgende Fall bot seitdem Gelegenheit, die chemische u. mikroskopische Untersuchung solcher Magenflecken vorzunehmen u. damit den von einer Seite (Geneesk. Cour. Jaarg. 3 Nr. 1) erhobenen Verdacht von Magencorrosionen u. von zu starker Wirkung des Arzneimittels zu beseitigen.

Mann, 44 a. n., Cholera paralytica, erhielt innerlich 2 Gr. Kampher mit $1\frac{1}{2}$ Gr. (Gramm?) Magist. bismuti stündlich. Er starb nachdem er 4 solcher Dosen genommen hatte. Section nach 14 Stunden. Magen wenig aufgetrieben; er enthielt wenige zum Theil unverdaute Contenta. Die Schleimhaut war überall mit einer dicken Lage zähen Schleimes bedeckt, und darin befanden sich im Magen Grunde, dicht bei einander, einige dunkelschwarze Flecken; wurden dieselben mit dem Messer weggeschabt, so war die Schleimhaut darunter in Structur u. Farbe ganz normal. Der grösste von diesen Flecken mass 3 bis 4^{'''}. Einige kleinere befanden sich an der kleinen Curvatur nahe dem Pylorus. Unterm Mikroskope zeigten die schwarzen Flecken, die sich nicht rein von dem Schleime sondern liessen, folgende Zusammensetzung:

- 1) Schleimzellen, Epitheliumzellen und viel körnige Substanz.
- 2) An einigen Stellen Massen von Conterven.
- 3) Einzelne grosse, hellbraune Pflanzenzellen.
- 4) Unregelmässige, dunkelschwarze, undurchscheinende Körperchen, von verschiedener Grösse, theils

mit Ecken. theils von rechteckigem oder rhomboidischem Aussehen, aber durchaus unorganisch; sie machten die Hauptmasse aus. 5) Aehnliche, dunkelgraue Körperchen in geringerer Menge 6) Spar-same Gruppen heller, durchscheinender, ungefärbter Krystalle.

Die chemische Prüfung wies auf's deutlichste Wismut in diesen Flecken nach. Wahrscheinlich ist dasselbe grösstentheils als sulphuretum bism. vorhanden; dafür sprechen die rhombischen Körperchen. Die grünlischen, etwas mehr durchscheinenden Körperchen in der schwarzen Masse sind wahrscheinlich unverändertes Magist. bism., denn in diesem Präparate erkennt man die nämlichen Körperchen

Man trifft sie bei etwas mehr als der Hälfte solcher, denen Magist. bism. gereicht worden war und ihr Entstehen muss einer Entwicklung von H₂S im Darmcanal zugeschrieben werden. Ob diese Gasentwicklung vor oder nach dem Tode stattfindet, ist schwer zu bestimmen.

Die Magenschleimhaut findet man unverändert, mag nun das Mag. bism. im Magen umgewandelt worden sein oder nicht. Niemals erstreckten sich übrigens die Flecken über den Magen hinaus in's Duodenum.

Solger, Ueber (bas.) salicylsaures Wismutoxyd: Bismutum salicylicum (Gehe, Dresden). Aus dem Verein für innere Medicin in Berlin, Deutsche medicin. Wochenschrift Nr. 22, pag. 375. Ref Jahres-berichte, Virchow u. Hirsch 1886, I. pag. 372 (**pag. 87**).

Стефановичъ, П. О дѣйстви висмута на животный организмъ. Матеріалъ для фармакологіи и токсикологіи солей висмута. Дисс. С.-Петербургу 1869.

Stefanowitsch, P. Ueber die Wirkung des Wismuts auf den thierischen Organismus. Beitrag zur Pharmakologie u. Toxicologie der Wismutsalze. Diss. Petersburg, 1869 (**pag. 34**).

Steinfeld, W. Untersuchungen über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuts. Mitgetheilt von H. Meyer. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XX, Leipzig 1886 (**pag. 68**).

The Lancet. Vol. I. 1840, Nr. 18. Mittheilung von P. W. T. Ref. in: Jahrbücher der in- und ausländischen gesamt. Medicin, herausgegeben von Carl Christian Schmidt, 1852. Supplementband, pag. 140 (**pag. 13**).

Wichert, E. Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Diss. Dorpat, 1860 (**pag. 18**).

Wilson. New-York, Med. Journal 20. Januar 1894 (Wismutvergiftung) (**pag. 101**).

Thesen.

- 1) Die Resultate der practisch-medicinischen Anwendung von Metallpräparaten stehen vielfach zu denen der experimentellen pharmakologischen Untersuchung in schroffem, bis jetzt noch ungelöstem Gegensatz.
- 2) Eine genauere Berücksichtigung der Stoffwechselverhältnisse des Magnesiums dürfte zu wichtigen Ergebnissen führen.
- 3) Trockenes Chlorgas greift die Structur der Gewebe in keiner augenfälligen Weise an; es ist somit eines der wichtigsten Hilfsmittel zur mikrochemisch-histologischen Untersuchung.
- 4) In der Ausarbeitung exacter mikrochemisch-histologischer Methoden liegt eine der Hauptaufgaben der modernen wissenschaftlichen medicinischen Forschung.
- 5) Die Entstehung artificieller Eisenablagerungen in den Geweben (Schnitten) ist nach dem allgemein üblichen Gange der Technik sehr wohl möglich.
- 6) Die einzelnen Abschnitte des Magendarmcanals verhalten sich bei der Ausscheidung der Metalle je nach den Thierclassen sehr verschieden.
- 7) Die Bezeichnungen locale und allgemeine Wirkung sind irrationell und durch präzisere zu ersetzen.
- 8) Die Begriffe anormal (naturwissenschaftlich-medicinisch) und pathologisch decken sich nicht.
- 9) Die Schwefelwasserstoffentwicklung im Darmcanal ist eine pathologische Erscheinung; streng genommen, selbst die im Dickdarm.
- 10) Die Metschnikoff'sche Phagocytentheorie wird immer mehr an Festigkeit gewinnen.

Berichtigungen:

- pag. 25 Zeile 22 v. oben, die Worte: Ueber die Löslichkeit des Präp. vgl. Cap. III meiner Arbeit — müssen wegfallen.
- pag. 34 Zeile 12 v. unten: Vgl. Cap. V meiner Arbeit — muss wegfallen.
- pag. 69 Zeile 16 v. unten: — statt Cap. V — Conf. Cap. IV.
- pag. 74 Zeile 11 v. oben muss es heissen: . . . denen Gaben von 4-8 g Mag. Bismuti per os beigebracht werden, . . .
- pag. 83. Berichtigung zu der Anmerkung:
Wie ich nachträglich aus dem Lehrbuch von W. Krause, Anatomie des Kaninchens 2. Aufl. Leipzig 1884 ersehen habe, wird der Ausdruck Zotten auch unter den Bezeichnungen der Structurverhältnisse des Kaninchen-Dickdarms gebraucht. Wir haben also offenbar **nicht** an den Dünndarm zu denken.
- pag. 111 Zeile 11 v. oben, statt: Vergrößerung — lineare Vergrößerung.
- pag. 113 Zeile 4 v. unten ist hinzuzusetzen: oder die Organe vorher ausgespült werden.
- pag. 116 Zeile 18 v. unten: wie aus dem dort Gesagten hervorgeht
- pag. 125 ist in Anschluss an Zeile 21 v oben hinzuzufügen:
Die einzigen Pigmente, welche der Bleichung wohl durchaus widerstehen dürften, sind Ablagerungen von Kohlenstaub oder Kieselsäure. (Sie sind bekanntlich besonders häufig in den Lungen anzutreffen).