



Ueber

die Wirkung des Aluminiums und des Berylliums

auf

den thierischen Organismus.



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades

eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität
zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

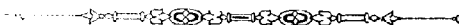
von

Paul Siem.



Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. R. Thoma. — Prof. Dr. H. Emminghaus. — Prof. Dr. R. Kobert.



Dorpat.

Schnakenburg's Buchdruckerei.
1886.



Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent Professor Dr. Kobert.

Dorpat, den 12. Mai 1886.

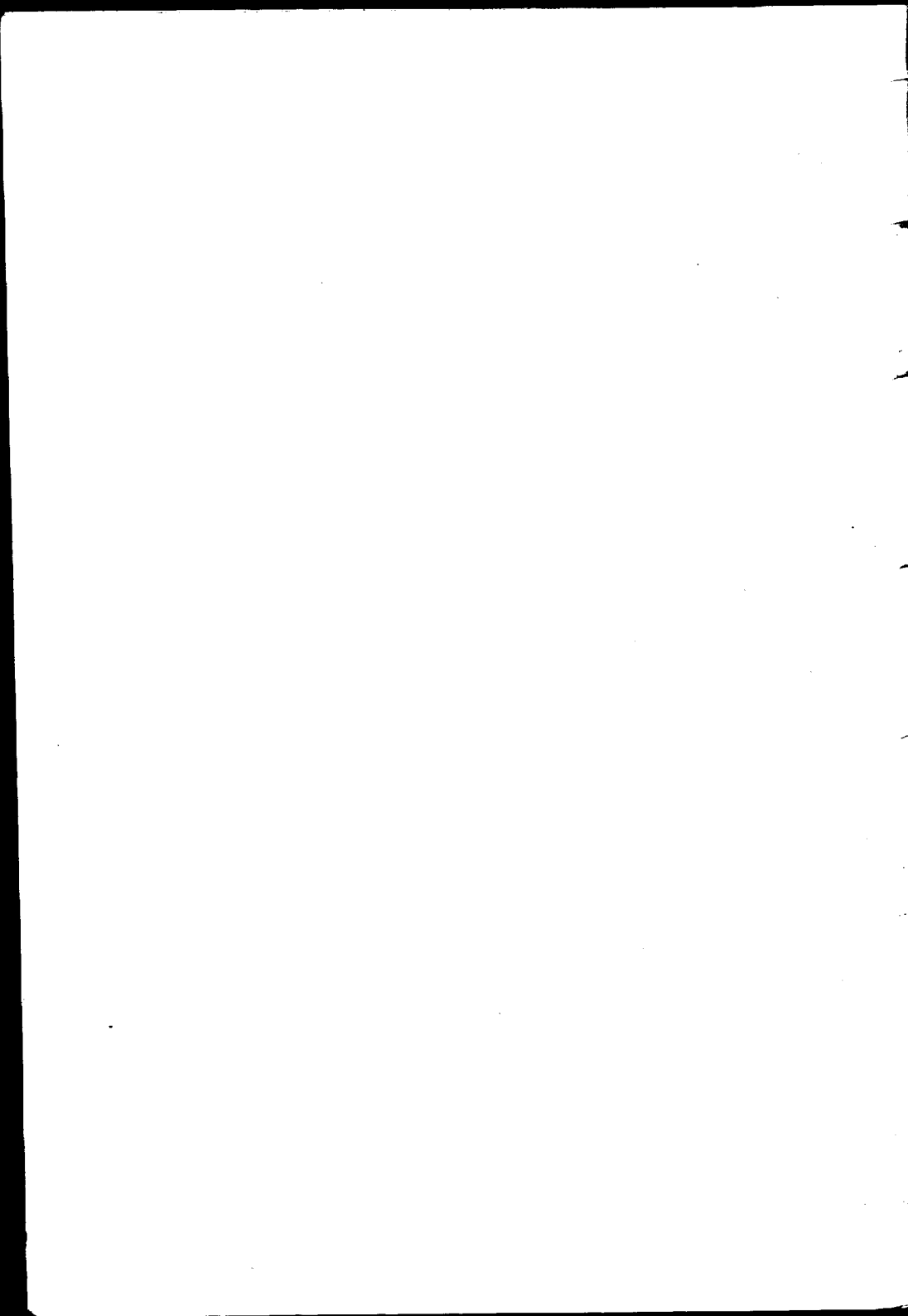
No. 171.

Decan: Raehlmann.

MEINEN ELTERN

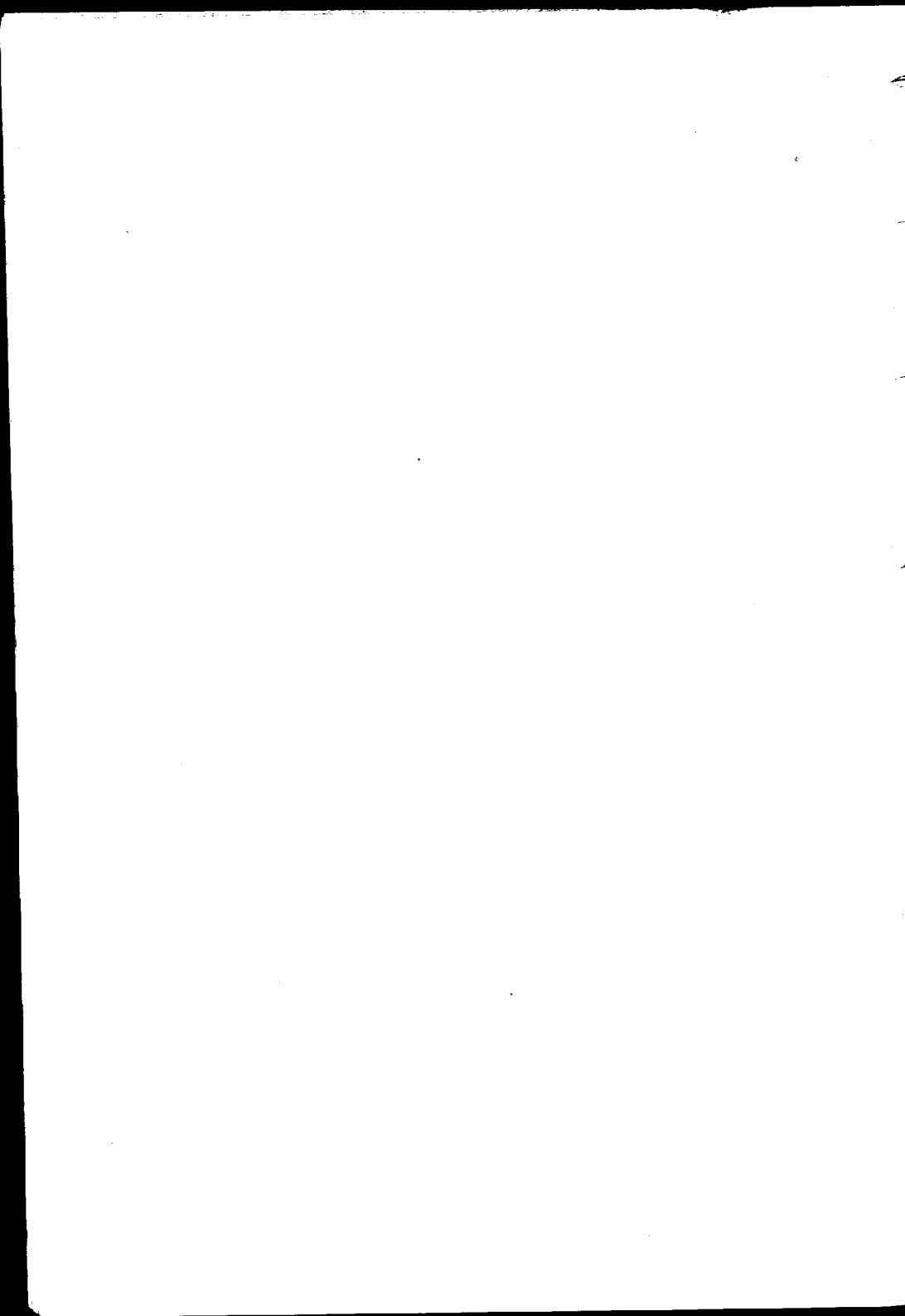
IN LIEBE UND DANKBARKEIT

GEWIDMET.



Allen meinen hochgeschätzten academischen Lehrern statue ich für die bei ihnen genossene wissenschaftliche Ausbildung meinen aufrichtigsten Dank ab.

Zu besonderem Danke fühle ich mich ferner Herrn Prof. Dr. Hans Meyer in Marburg verpflichtet, der mir bei vorliegender Arbeit stets bereitwilligst mit Rath und That zur Seite gestanden hat.



Theil I.

Aluminium.

Das Aluminium und seine Präparate haben bezüglich ihrer Wirkungen auf den thierischen Organismus bisher noch keine einigermaßen eingehende pharmacologische Bearbeitung gefunden. Die Angaben in der Litteratur beschränken sich daher ausschliesslich auf die Constatirung einiger durch Alaun bei Menschen herbeigeführter Vergiftungsfälle, Anführung der hierbei zu Tage getretenen Symptome und auf einige unvollkommene experimentelle Versuche an Thieren.

Der erste Fall, der die Aufmerksamkeit auf die schädlichen Eigenschaften des Alauns richtete, ist der von Orfila¹⁾ beschriebene.

Die von einer Frau eingenommene Menge betrug weniger als eine halbe Unze und rief brennende Schmerzen im Munde, Schlunde und Magen hervor; Pulsbeschleunigung, convulsivische Muskelzuckungen, anhaltendes Erbrechen, unstillbarer Durst und Fiebererscheinungen waren die übrigen constatirten Symptome. Der Fall endete mit vollkommener Genesung.

1) Orfila, *Traité de Toxicologie*. Tome I 1843, pag. 293.

In Anlass der gerichtlichen Untersuchung erklärte Orfila, der Alaun könne nicht in die Reihe der Gifte gezählt werden, er müsse zwar zugeben, dass Alaun in calcinirtem Zustande caustisch wirke.

Die in der Folge von ihm angestellten Versuche an Hunden, denen er grosse Mengen calcinirten Alauns in den Magen einführte, bezweckten hauptsächlich die Beantwortung der Frage, ob der Alaun überhaupt giftige Wirkungen auf den thierischen Organismus auszuüben im Stande sei oder nicht, ohne näher auf die Beschaffenheit der toxischen Erscheinungen und deren Analyse einzugehen.

Während bis zu 64 Grm. calcinirten Alauns pro dosi direct in den Magen seiner Versuchsthiere gebracht nur wiederholtes Erbrechen hervorriefen und nach einigen Stunden vollständige Euphorie eintrat, führten die gleichen Mengen mit folgender Unterbindung des Oesophagus unter allgemeiner Schwäche und psychischer Depression, auch vollkommen aufgehobener Sensibilität, innerhalb 5—14 Stunden zum exitus letalis. Ein Versuchsthier, welchem nur 26 Grm. calcinirten Alauns gegeben waren, ging erst am dritten Tage unter gleichen Erscheinungen zu Grunde. Die Sectionen ergaben nichts Bemerkenswerthes. Die Schleimhaut des Darmtractus zeigte die Erscheinungen der localen Aetzwirkung des Alauns, welche sich stellenweise bis zur vollständigen Erweichung und Desorga-

nisation derselben gesteigert hatte, theilweise sah die Schleimhaut weiss und gerunzelt, wie gegerbt aus.

Es gelang Orfila auch der Nachweis des Aluminiums in der Substanz des Magens, der Milz, der Leber und im Harn.

Mitscherlich¹⁾ sah ebenfalls kurze Zeit nach der Einspritzung einer grossen Gabe Alaunlösung in den Magen von Kaninchen den Tod eintreten.

Die von ihm in eine Alaunlösung gebrachten Frösche starben nach kürzerer oder längerer Zeit, je nach der Menge des in der Lösung enthaltenen Salzes und ohne dass die Frösche ganz von der Flüssigkeit bedeckt waren. Mitscherlich glaubt dem Alaun eine Mischungsveränderung des Blutes zuschreiben zu müssen, da das Blut eine schleimige Masse bilde, welche an der Luft sehr langsam coagulire.

Endlich stellte er auch das chemische Verhalten der schwefelsauren Thonerde zu den Eiweisskörpern fest, indem er nachwies, dass der durch die schwefelsaure Thonerde und Eiweiss gebildete in Wasser unlösliche Niederschlag sich leicht und vollkommen in Essigsäure und Chlorwasserstoffsäure löse. Es folge hieraus, dass die schwefelsaure Thonerde, wenn sie sich im Magen mit den Eiweissstoffen verbinde, durch die freie Säure aufgelöst und alsdann resorbirt werden könne.

1) Lehrbuch der Arzneimittellehre 1840. Bd. I, pag. 280.

Erwähnung geschehen möge noch der Arbeit von James Blake¹⁾, obgleich dieselbe gar keinen Werth beanspruchen kann in Folge der von ihm eingeschlagenen Methode der direkten Injection das Blut coagulirender Substanzen (z. B. schwefelsaures Aluminium) in die Blutgefässe seiner Versuchsthiere. Der von Blake aufgestellte Satz, dass die physiologische Wirksamkeit einer und derselben isomorphen Gruppe angehörender anorganischer Substanzen im Verhältniss zu ihrem Atomgewicht stehe, dass je grösser das Atomgewicht, desto intensiver die physiologische Wirksamkeit, ist schon mehrfach widerlegt worden, so auch für das Mangan und Eisen von Kobert²⁾.

Die Unrichtigkeit dieses Gesetzes mit Bezug auf das Aluminium und das Beryllium kann auch von mir bestätigt werden, da die von mir gefundenen Mittelwerthe in direktem Gegensatze zu den von Blake angeführten stehen.

Im Anschluss an den bereits erwähnten von Orfila beschriebenen Fall führe ich nachstehende in der Litteratur bisher verzeichneten Vergiftungsfälle mit Alaun an.

Taylor³⁾ erwähnt eines durch Alaun herbeigeführten Todesfalles, der in der Registration Report für

1) Ueber den Zusammenhang der moleculären Eigenschaften anorganischer Verbindungen und ihre Wirkung auf den thierischen Organismus. Bericht der deutsch. Chemisch. Gesellschaft. 14. Jahrgang 1881, pag. 395.

2) Archiv für experimentelle Pharmacol. und Pathologie. Band XVI, pag. 368.

3) Die Gifte. 1863. Bd. II, pag. 162.

1838—1839 verzeichnet ist. Das Original stand mir nicht zur Verfügung.

v. Hasselt¹⁾ spricht von einem Vergiftungsfall in Hoogoven 1851 in Folge fortgesetzten Gebrauches von gebranntem Alaun als Hausmittel gegen Magenschmerzen. Das Nähere über diesen Fall wird leider von Hasselt nicht angegeben.

In dem neuerdings von Riquet²⁾ beobachteten Falle trat der Tod nach Einverleibung einer Menge von 30 Grm. unter wiederholten Ohnmachten innerhalb 24 Stunden ein. Die von ihm beschriebenen Symptome stimmen mit den von Orfila angegebenen im Allgemeinen überein, doch erwähnt er noch eines hochgradigen Angstgefühles und einer beträchtlich herabgesetzten Temperatur.

Bei der Section fand Riquet gelbgrauliche Auflagerungen auf der Schleimhaut des Mundes, Pharynx und Oesophagus; Zunge und Gaumen waren geschwollen; Magen, Darm und Nieren hyperämisch. Der von Tardieu³⁾ als „Vergiftung“ eines dreimonatlichen Kindes durch Alaun mit schnell erfolgtem Tode beschriebene Fall darf nicht als hierher gehörig betrachtet werden.

„Das dreimonatliche Kind der Frau M. war schwächlich und von der Geburt an fast immer leidend

1) Allgemeine Giftlehre. 1862. Bd. II, pag. 207.

2) Journal de Pharmacie et de Chemie. Tome XVIII, 1873, pag. 333.

3) Tardieu: Die Vergiftungen deutsch von W. Thule und H. Ludwig 1868, pag. 116.

gewesen. Es hatte zuletzt nur noch etwas Brodwasser mit Zucker nehmen können und durch die ununterbrochene Diarrhoe war es ganz abgezehrt. Diesem Kinde hatte die Mutter 90 Centigramm krystallisirten Alauns gegeben. Der Alaun war sofort wieder ausgebrochen worden, das Kind aber bald darauf gestorben.“

Tardieu war nun selbst nicht der Ueberzeugung, dass der Tod durch Vergiftung herbeigeführt wurde, sondern erklärte in seinem Gutachten, dass diese Substanz bei einem so jungen Kinde und unter den besondern Verhältnissen, in denen dasselbe sich befand, unfehlbar schädlich wirken musste. Durch die Erregung des Brechactes sei die Substanz die veranlassende Ursache des Todes geworden. Trotzdem ist der Fall als „Vergiftung durch Alaun“ bezeichnet und findet auch Erwähnung in dem Handbuche der Intoxicationen von Boehm und Naunyn¹⁾.

Aus den schon oft in den neueren Arbeiten über die Metallwirkungen auseinander gesetzten Gründen bediente auch ich mich des Aluminiums in Gestalt eines organischen Metaldoppelsalzes.

Das anfänglich ausschliesslich zu meinen Versuchen verwandte citronensaure oder weinsaure Natron-

1) 1880, pag. 88

doppelsalz war auf folgende Weise dargestellt worden: Schwefelsaures Aluminium wurde in destillirtem Wasser gelöst und durch Ammoniak gefällt; der weisse Niederschlag von Aluminiumhydroxyd bis zum Verschwinden der Schwefelsäurereaction mit kochendem Wasser auf dem Filter gewaschen. Das reine Aluminiumhydroxyd wurde in möglichst geringer Menge concentrirter Wein- resp. Citronensäure gelöst, filtrirt und Natronlauge bis zur Neutralisation hinzugefügt.

Die klare, Blutserum nicht zur Gerinnung bringende Lösung enthält 2% Aluminiumoxyd und besitzt eine leicht gelbliche Färbung.

Der geringen Löslichkeit des Aluminiumoxydhydrates wegen sind in diesen Präparaten stets bedeutende Mengen weinsauren resp. citronensauren Natrons (bis zu 30%) enthalten, so dass ich mich in Folge der von letzteren hervorgerufenen störenden Nebenerscheinungen gezwungen sah von einer Verwendung dieser Lösungen zu Froschversuchen Abstand zu nehmen.

Die gleichzeitig mit W. Steinfeld¹⁾ an Fröschen angestellten Controlversuche mit weinsaurem und citronensaurem Natron zeigten nämlich, dass grössere Gaben (0,2 — 0,5 Grm.) in kurzer Zeit durch allgemeine Nerven- und Muskelparalyse den Tod der Thiere herbeiführen. In Betreff der durch kleinere Mengen

1) Die Wirkung des Wismuths auf den thier. Organismus. Inaugural-Dissertation Dorpat.



dieser Salze hervorgerufenen mannigfachen Erscheinungen verweise ich auf die ausführliche Beschreibung und die Versuchsprotocolle von Prof. H. Meyer¹⁾, da sich meine Versuchsergebnisse mit denen von Prof. Meyer vollkommen decken.

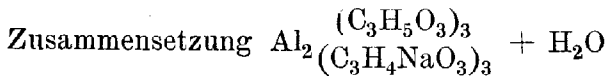
In Folge der Unbrauchbarkeit der genannten Verbindungen zu Froschversuchen versuchte ich die Darstellung des milchsauren Doppelsalzes und überzeugte mich zugleich durch Vorversuche mit milchsaurem Natron, dass sogar Dosen von 0,5 — 1,0 Grm. keinerlei auffällige Erscheinungen zu Tage treten liessen mit Ausnahme der gleich nach der Injection durch den localen Reiz hervorgerufenen, aber nur 1 — 2 Minuten dauernden grossen Unruhe der Thiere.

Bei noch grösseren Gaben (bis zu 3,0 und 4,0 Grm.) stellte sich schon innerhalb einer Stunde nach der Injection grosse Mattigkeit und Benommenheit ein, sodass die Thiere in Rückenlage gebracht längere Zeit hindurch in derselben verharrten; fibrilläre oder gruppenweise Zuckungen der Scelettmuskeln, wie sie bei den vorher genannten Salzen stets eintreten, habe ich jedoch bei keinem der Versuche mit milchsaurem Natron beobachten können, dagegen zeigte das Herz bei diesen Thieren ebenfalls wühlende, unregelmässige Pulsationen. In circa der Hälfte meiner mit diesen grösseren Dosen angestellten Versuche trat der Tod

1) Archiv für exper. Pharmacologie und Pathologie. Band XX, pag. 47.

unter allgemeiner Paralyse noch einigen Stunden ein, die andere Hälfte der Versuchsthiere erholte sich dagegen ziemlich schnell und zeigte bereits am folgenden Tage wieder ein vollständig normales Verhalten.

Inzwischen gelang es Herrn Prof. Meyer auf die gleich näher zu beschreibende Weise ein schön crystallisirtes milchsaures Doppelsalz darzustellen von der



Zur Gewinnung desselben wird kohlenaurer Baryt (überschüssig) mit Milchsäure gekocht, das neutrale Filtrat (milchsaurer Baryt) mit schwefelsaurer Thonerde genau ausgefällt. Aus dem sauer reagirenden Filtrat scheidet sich beim Einengen milchsaures Aluminium in Crystallcrusten aus. Diese werden gelöst, mit Natronlauge genau neutralisirt und zur Crystallisation eingeengt. Die über Schwefelsäure getrockneten Crystalle enthalten 15,2% Al_2O_3 .

Die folgenden Versuche an Fröschen sind alle mit diesem crystallinischen Präparate angestellt; und die bei sämmtlichen Versuchen angewandten Dosen stets auf Al_2O_3 berechnet.

Versuche an Fröschen.

Die Versuche zeigten, dass sich beide Froscharten (*Rana esculenta* und *temporaria*) dem Aluminium gegenüber gleich verhalten. Für Thiere mittlerer Grösse bilden 0,02 — 0,03 Al_2O_3 die tödtliche Dosis, wobei

der Tod in der Regel nach circa 10—24 Stunden eintritt. In einigen wenigen Fällen trat der Tod dagegen erst nach einigen Tagen ein.

Das allgemeine Wirkungsbild ist in Kürze folgendes:

Gleich nach der Injection tritt stets ein Zustand heftigster Unruhe ein, die Thiere machen kräftige Streckbewegungen mit den hintern Extremitäten, überschlagen sich um dann nach einigen Minuten zur Ruhe zu kommen. Im Verlaufe der nächsten 4—6 Stunden ist gewöhnlich an den Thieren nichts Auffallendes zu bemerken, nur dass dieselben stundenlang bewegungslos in der gewöhnlichen Hockstellung verharren, bei Berührung aber vollkommen normale, kräftige Springbewegungen ausführen. Allmählig werden dann die Bewegungen träger und unbeholfener, die Frösche beginnen ausgestreckt und platt auf dem Abdomen zu liegen, mit geschlossenen Lidern; die Rückenlage wird in diesem Stadium nur ganz kurze Zeit ertragen. Die Berührung der Haut mit Essigsäure ruft aber schon zu dieser Zeit erst nach einigen Secunden schwache reflectorische Bewegungen hervor oder bleibt auch wohl schon vollkommen ohne Erfolg, während sich vom Rückenmark aus durch Reizung mit dem inducirten Strom kräftiger Tetanus der hintern Extremitäten erzielen lässt. Einige Stunden später ertragen die Thiere die Rückenlage dauernd, ist die Reflexerregbarkeit ganz aufgehoben, sodass Strychninjectionen ohne jede

Wirkung bleiben; die Respiration ist indessen entweder ganz sistirt oder sehr selten und unregelmässig, das Herz dagegen arbeitet kräftig und rythmisch. Durch den elektrischen Strom lässt sich auch jetzt noch vom Rückenmark aus kräftiger Tetanus der hinteren Extremitäten erzeugen. In einigen seltenen Fällen gelang dies nicht, doch reagierten die peripheren Nerven und Muskeln noch immer gut, wie denn überhaupt die Erregbarkeit der letzteren noch viele Stunden nach dem Tode erhalten bleibt. Allmählig nimmt dann die Herzthätigkeit an Frequenz und Energie ab und endlich gelangt das Herz in Diastole zum Stillstand; durch tactile Reize liessen sich immer noch einige Contractionen hervorrufen.

Die Action der Vorhöfe überdauert gewöhnlich die der Kammern um einige Stunden.

Aus der ganzen Reihe der Versuchsprotokolle führe ich nachstehende als Beleg des Gesagten an.

Versuch I. Mittelgrosse Esculenta.

- 10 h. Injection von $0,02 \text{ Al}_2\text{O}_3$ in den Rückenlymphsack. Den ganzen Tag über nichts Abnormes bemerkbar.
- Um 9 h. des zweiten Tages zeigt sich die Reflexerregbarkeit erheblich reducirt, die Rückenlage wird dauernd ertragen; durch den inducirten Strom lässt sich vom Rückenmark aus kräftiger Tetanus der hinteren Extremitäten hervorrufen.
- 9 h. 50'. Strychninjection; es tritt keine Wirkung ein.
- 10 h. 40'. Herz freigelegt, dasselbe arbeitet noch ziemlich kräftig.

12 h. Herzstillstand. Atropin ohne Wirkung.

Die Muskeln reagiren noch gegen Abend auf den inducirten Strom.

Versuch II. Grosse Rana esculenta.

10 h. 0,03 Al_2O_3 in den Rückenlymphsack.

4 h. 40'. Das Thier etwas matt, macht unbeholfene, plumpe Bewegungen.

5 h. 30'. In Rückenlage gebracht, verharrt es längere Zeit in derselben. Reflexerregbarkeit herabgesetzt.

6 h. 15'. Reflexe vollkommen geschwunden, Respiration steht still. Muskel und Nervenregbarkeit gut erhalten. Das Herz pulsirt noch kräftig.

7 h. Herzpulsation schwächer, Strychnininjection ohne Wirkung.

8 h. 30'. Herzstillstand, nur die Vorhöfe pulsiren noch schwach. Muskel und Nervenregbarkeit gut.

Versuch III. Mittelgrosse Temporaria.

10 h. 45'. Injection von 0,02 Grm. Al_2O_3 in den Rückenlymphsack. Springt unruhig hin und her, macht kräftige Streckbewegungen der hinteren Extremitäten.

4 h. 50'. Das Thier liegt platt auf dem Bauche, macht keine willkürlichen Bewegungen. In Rückenlage gebracht verharrt dasselbe nur einige Minuten in derselben, um sich denn von selbst wieder umzudrehen. Reaction gegen den inducirten Strom vollkommen erhalten; ein Tropfen Essigsäure auf den Oberschenkel gebracht ruft erst nach circa 20 Secunden schwache reflectorische Bewegungen hervor.

6 h. 30'. Der Frosch bewegungslos in Rückenlage, Reflexerregbarkeit ganz aufgehoben, Stromreaction gut. Athembewegungen selten und unregelmässig.

9 h. Status idem. Das Herz wird freigelegt, pulsirt kräftig aber schwach gefüllt.

Am folgenden Tage wird das Thier todt vorgefunden. Die Muskeln sind noch erregbar.

Versuch IV. Mittelgrosse Temporaria.

- 8 h. 20'. Mittelst einer Pravaz'schen Spritze werden 0,04 Grm. Al_2O_3 in den Rückenlymphsack injicirt.
- 12 h. Reflexerregbarkeit etwas herabgesetzt, Reaction auf den electricischen Strom normal.
- 1 h. 20'. Ein Tropfen Essigsäure auf den Schenkel des Frosches gebracht ruft keinerlei Bewegung hervor.
- 6 h. Das Herz pulsirt noch ziemlich kräftig und rythmisch. Vom Rückenmark aus lässt sich durch den inducirten Strom kein Tetanus mehr hervorrufen. Die peripheren Nerven und Muskeln reagieren dagegen gut.

Am folgendem Tage lassen sich vermittelst starker Ströme noch Contractionen der Muskeln hervorrufen.

Versuch V. Mittelgrosse Temporaria.

I. Versuchstag.

11 h. 30'. Injection von 0,03 Al_2O_3 .

3 h. Der Frosch liegt still da; Berührung mit Essigsäure ruft nach mehreren Secunden einige träge und schleppende Bewegungen hervor.

II. Tag. Das Thier erträgt die Rückenlage dauernd, Reflexe stark verlangsamt und herabgesetzt.

III. Tag. Essigsäure ruft gar keine Reaction mehr hervor; dagegen reagiert der Frosch prompt auf den inducirten Strom.

IV. Tag. 10 h. Vom Rückenmark aus lässt sich kein Streckkrampf mehr erzeugen.

Das Herz wird freigelegt, es schlägt rythmisch aber schwach und ist fast blutleer.

V. Tag.

Herzstillstand, Muskeln und Nerven reagieren noch immer.

Nach dem geschildertem Symptomencomplex handelt es sich also um eine allgemeine Paralyse des Centralnervensystems, welche abhängig ist von der direkt lähmenden Wirkung des Aluminiums auf die Ganglien des Hirns und Rückenmarks, da ja im Stadium der vollständigen Reflexlosigkeit die Herzthätigkeit in keiner irgendwie nennenswerthen Weise verändert ist und Muskeln und die peripheren Nerven noch die normale Erregbarkeit zeigen. In die Augen fallend ist das frühe Aufhören der Reflexe, welches, da es auch nach der Unterbindung der die Extremitäten versorgenden Gefässe eintritt, beweist, dass es sich um eine Aufhebung der Reflexthätigkeit im Rückenmark handelt. Dagegen bleibt die Längsleitung im Rückenmark grösstentheils bis zum Tode ziemlich intact, wenn auch in der Mehrzahl der Fälle gegen den Schluss der Versuche hin stärkere Ströme in Anwendung gebracht werden mussten um einen Streckkrampf der Extremitäten zu erzeugen. In nur sehr wenigen Fällen gelang es auch eine vollständige Aufhebung der Längsleitung zu constatiren.

Die Circulationsapparate werden bei Fröschen vom Aluminium nicht beeinflusst, das Herz ist das *Ultimum moriens*.

Aus dem Umstande, dass Atropin ohne jede Wirkung auf das in diastolischem Stillstande sich befindende Herz bleibt, während mechanische Reizung noch einige kräftige Contractionen erzeugt, geht hervor, dass es sich um eine Lähmung der excitomotorischen Herzganglien handelt und der Herzmuskel selbst vom Aluminium unbeeinflusst bleibt.

Versuche an Warmblütern.

Als Versuchsobjecte wurden von mir Katzen, Hunde und Kaninchen verwandt.

Was die Empfindlichkeit gegen die Giftwirkung betrifft, so zeigten sich bei allen 3 erwähnten Thier-species keine sehr erheblichen Unterschiede. Aus der längeren Reihe von Versuchsprotokollen ergeben sich die tödtlichen Dosen, im Mittel pro Kilogramm Thier berechnet, für

Kaninchen	circa	0,3	Grm.	Al_2O_3
Hunde	"	0,25	"	"
Katzen	"	0,25 — 0,28		Al_2O_3 .

Allerdings sind diese Mittelwerthe berechnet worden aus denjenigen Versuchen, in welchen mit Injectionen nur geringer Dosen begonnen und im Verlaufe der Versuchszeit von 2—4 Wochen in immer steigenden Gaben fortgefahren wurde. Wurden dagegen die Versuche von Anfang an mit Darreichung grösserer Mengen begonnen oder wurde nur eine einzige grosse Dosis gegeben, so stellte sich die tödtliche Durch-

schnittsgabe niedriger, sie betrug z. B. für Katzen dann nur 0,15 Grm. Al_2O_3 pro Kilogramm.

Von einer Eintheilung der hierher gehörigen Experimente in acute und chronische glaube ich absehen zu müssen, da auch die Darreichung, selbst intravenöse, von Dosen, welche die eben angegebenen um das vier bis fünffache übersteigen, nicht im Stande war den Tod der Thiere früher als im Verlaufe von 1—1½ Wochen herbeizuführen. Obwohl in diesen Fällen schon einige Stunden nach Einverleibung des Präparates sich hochgradige Vergiftungserscheinungen einstellen, glaube ich dieselben doch nicht als „acute Vergiftungen“ bezeichnen zu können, da bis zur völligen Entwicklung sämtlicher Symptome der Vergiftung und bis zum Eintritt des Exitus letalis der Zeitraum einer Woche erforderlich ist. Andererseits decken sich diese Intoxicationsbilder auch so vollkommen mit jenen durch eine lange Versuchsdauer mit kleinen Dosen erzielten, dass eine getrennte Wiedergabe überflüssig erscheint.

Bevor ich zur Schilderung des allgemeinen Intoxicationsbildes übergehe, bemerke ich, dass alle nachstehenden Versuche an Säugethieren mit dem weinsauren Aluminiumoxydnatron angestellt wurden, da die in diesem Präparat enthaltene grössere Menge weinsauren Natrons ohne jede schädliche Wirkung auf die Versuchsobjecte bleibt, wovon ich mich durch einige diesbezügliche Versuche überzeugte.

Bei allen weiter unten angegebenen Versuchen wurde den Thieren das Aluminium auf dem Wege der Subcutaninjection beigebracht. Die Versuche, welche eine Resorption vom Magendarmcanal aus bezweckten, werden zum Schlusse der Arbeit zugleich mit den gleichen Versuchen mit Beryllium eine besondere Berücksichtigung finden.

In den ersten Tagen der auf 3—4 Wochen sich hinziehenden Versuche zeigen die Thiere in ihrem Verhalten nichts von der Norm Abweichendes. Die Anfangssymptome der Giftwirkung treten ungefähr am 3—5. Tage ein und zwar von Seiten der Verdauungsorgane, deren gestörte Function sich in einer anhaltenden Appetitlosigkeit, welche sich im weiteren Verlaufe bis zur gänzlichen Verweigerung der Nahrungsaufnahme steigert, und in einer hartnäckigen Obstipation offenbart, sodass in einzelnen Fällen innerhalb eines Zeitraumes von fünf Tagen nur eine einzige Defaecation stattfand. Die stets nur in geringer Menge entleerten Faecalmassen waren von äusserst harter Consistenz und dunkler Färbung. In mehreren Fällen traten noch kurze Zeit vor dem Tode dünnflüssige, kaum verfärbte Darmentleerungen ein, in welchen sich die Speisebestandtheile in unverdaulichem Zustande wiedererkennen liessen.

Fast gleichzeitig mit den genannten Erscheinungen kann ein deutlich wahrnehmbarer Schwund der Körpermusculatur, eine schnell zunehmende allgemeine Abmagerung constatirt werden. Der Gewichtsverlust der

endlich zum Scelett abmagernden Thiere beträgt gewöhnlich schon im Beginne oder im Verlaufe der zweiten Versuchswoche 300—600 Grm. Namentlich deutlich trat der Gewichtsverlust an Hunden hervor.

Zu diesen Störungen seitens der Verdauungsorgane gesellen sich ferner auch alle Anzeichen der psychischen Depression, Mattigkeit und Trägheit. Die Thiere sitzen ohne jede Theilnahme für ihre Umgebung still in ihrem Käfige oder suchen dunkle Orte auf; die Bewegungen, zu denen man sie zwingen muss, sind unsicher und schwerfällig.

Gewöhnlich stellt sich jetzt, nachdem dieser Zustand einige Tage gedauert, wiederholtes Erbrechen von schaumigen, gallig verfärbten Schleimmassen ein. Auch Milch oder Wasser, welche zu dieser Zeit noch freiwillig genommen werden, wurden sofort oder nach kurzer Zeit wieder erbrochen. Die Sensibilität ist herabgesetzt, sodass tiefe Nadelstiche kaum mehr empfunden werden oder erst nach längerer Zeit reflectorische Bewegungen auslösen. Die Apathie nimmt unterdessen stetig zu, die Thiere verharren halbe Tage lang bewegungslos in hockender Stellung mit nach vorn überhängendem Kopfe, — Katzen liessen sich z. B. durch das Anbellen von Hunden nicht zu der geringsten Ortsveränderung veranlassen. Brachte man die Thiere in stehende Stellung und zwang sie durch Stösse zu Bewegungen, so zeigte sich ein auffallendes Bild. Wurde eine Extremität zu einem Schritte erhoben, so trat heftiges Zucken in derselben

ein, ängstlich tastend berührt endlich die Pfote den Fussboden, plötzlich schiesst das Thier in seitlicher Richtung mit grosser Geschwindigkeit vorwärts, um dann in einiger Entfernung völlig ermattet zusammenzubrechen. In andern Fällen, besonders bei Hunden, ist eine auffallende Schwäche, eine unvollkommene Lähmung der hinteren Extremitäten bemerkbar, man sieht die hinteren Extremitäten hin und her schwanken und ausgleiten, sodass die Thiere unfreiwillig in halb sitzende, halb liegende Stellung gerathen, aus welcher sie sich nur mit Mühe aufzurichten vermögen.

Häufig konnte auch ein allgemeines Zittern oder auch convulsivisches Zucken am Kopfe oder den Extremitäten beobachtet werden. Allmählig ist nun völlige Empfindungslosigkeit eingetreten — starker Druck auf den Schwanz oder auf die Pfoten oder das Berühren der Haut mittelst eines erhitzten Glasstabes ist nicht mehr im Stande die geringste Schmerzäusserung hervorzurufen. War noch eine Spur einer Empfindung vorhanden, so wurde ein klägliches, heiseres Schreien ausgestossen, oder die Stimme war vollständig aphonisch. Das Sensorium ist in diesem Stadium noch ziemlich frei, denn die Thiere kannten ihren Käfig und versuchten auch ein in geringer Entfernung hingestelltes Gefäss mit Milch zu erreichen. Hierbei liess sich constatiren, dass sie wohl ihr Maul mit der Flüssigkeit in Berührung zu bringen vermochten, ohne aber im Stande zu sein, dieselbe auf-

zulecken. Die Zunge lag bewegungslos auf dem Boden der Mundhöhle, zeigte nur hin und wieder leichtes fibrilläres Zucken. Fleischstückchen mussten mit einer Pincette weit hinter die Zungenwurzel gebracht werden um verschluckt werden zu können. Bei der künstlichen Fütterung vermittelt der Sonde war eine in einzelnen Fällen vollständig ausgesprochene Anaesthetie des weichen Gaumens und der hinteren Pharynxwand bemerkbar. Die letztgenannten Erscheinungen waren bei allen Versuchen mit Katzen und Hunden mehr oder minder deutlich ausgesprochen. Eine starke Salivation pflegte sich gewöhnlich einzustellen, da die Thiere fast immer mit herabhängendem Unterkiefer dasassen oder lagen und der Speichel nicht mehr verschluckt werden konnte. Er zeigte einige Male eine blutige Beschaffenheit, wo dann kleine Geschwüre in der Schleimhaut der Mundhöhle gefunden wurden.

Zu Ende der dritten Woche oder Anfang der vierten erreicht die Schwäche der Thiere ihren höchsten Grad, sie liegen in leicht oder deutlich ausgesprochenem soporösem Zustande auf der Seite, ohne die geringste Bewegung ausführen zu können. Die Temperatur sinkt während dem allmählig tief unter die Norm, in einem Falle sank sie bis unter 32° .

Der Tod trat theils ganz unmerklich ein, theils zeigten sich deutliche Respirationsstörungen, die Athembewegungen verloren an Tiefe und wurden unregelmässig und röchelnd; in Folge dessen trat der Tod

in diesen Fällen häufig unter clonischen Krämpfen und tetanischen Anfällen ein.

Die Harnmenge ist während der ganzen Zeit des Versuches immer nur gering. Eiweiss liess sich in demselben nicht constant nachweisen.

Bei den mit einer einzigen grossen Dose vergifteten Thieren traten die ersten Erscheinungen 5—10 Stunden nach der Injection ein. Das ganze Bild der Vergiftung ist vollkommen analog dem ebengeschilderten, wie aus den folgenden Protocollen ersichtlich ist.

Versuch VI. Katze 2540 Grm. Gewicht.

- 1—5. Versuchstag tgl. Injection von 0,006 Grm. Al_2O_3 . Das Verhalten des Thieres zeigte nichts Auffallendes. Während dieser fünftägigen Periode wurden nur ein einziges Mal, am 5. Tage, kleine Mengen Faeces entleert.
- 6—10. „ tgl. Injection von 0,01 Al_2O_3 . Stark reducirter Appetit während dieser Tage. Defaecation sehr träge.
- 11—12. „ tgl. Injection 0,02 Al_2O_3 . Frisst fast gar nichts mehr, ist stark psychisch deprimirt.
- 13—16. „ tgl. Inject. von 0,03 Al_2O_3 . Frisst gar nichts mehr, das Thier sieht heruntergekommen aus. Gewicht 2303 Grm.
- 17—18. „ tgl. Injection von 0,04 Al_2O_3 . Status idem.
- 19—20. „ tgl. Injection 0,05 Al_2O_3 . Starke Mattigkeit und Trägheit. Die Bewegungen sind unsicher und taumelnd. Täglich Erbrechen.
- 21—24. „ tgl. Injection 0,06 Al_2O_3 . Stark taumelnder Gang, Sensibilität beträchtlich herabgesetzt.

25. Versuchstag. Schwaches Zittern am ganzen Körper.
- 26—27. „ Vollkommen apathischer Zustand, choreaartige Zuckungen in den Extremitäten (in der Narcose schwinden dieselben).
- 28—29. „ Einmalige Entleerung eines dünnflüssigen Kothes. Das Thier verharrt stundenlang in jeder Stellung, welche man demselben giebt. Choreaartige Zuckungen dauern noch fort. Der Versuch zu saufen misslingt, die Zunge, welche leichtes Zittern zeigt, kann nicht vorgestreckt werden. Ernährung mit Milch per Schlundsonde.
30. „ Der Zustand des Thieres unverändert, nur die Respiration ist erschwert, die Inspiration stark pfeifend. 2 mal täglich Fütterung vermittelt der Schlundsonde.
31. „ Das Thier wird todt gefunden.

Versuch VII. Katze von 2400 Grm. Gewicht.

1. Versuchstag. Injection von 0,1 Al_2O_3 .
- 2.—3. „ Nichts Abnormes.
4. „ Injection von 0,1 Al_2O_3 .
5. „ Träge Darmentleerung und Appetitlosigkeit.
6. „ Injection 0,1 Al_2O_3 .
7. „ Stark deprimirt, frisst fast gar nicht, sitzt immer still da.
- 8.—9. „ tgl. Injection 0,1 Al_2O_3 . Status idem.
10. „ Frisst gar nicht mehr. Sehr unsicherer Gang. Sensibilität etwas herabgesetzt.
11. „ Injection von 0,2 Al_2O_3 . Erbrechen weisser schaumiger Massen. Sensibilität stark herabgesetzt. Speichelfluss. Der Gang gauz

unsicher, das Thier schießt immer plötzlich links seitlich mit vollkommen steifen Extremitäten ab.

12. Versuchstag. Versucht Milch zu saufen, vermag aber nicht zu schlucken. Das Maul ist halb geöffnet, die Zunge liegt bewegungslos am Boden der Mundhöhle, der Schlund ist ganz reactionslos gegen die Berührung mit der Magensonde. Das Sensorium ist frei. Gegen Abend wieder starkes Erbrechen. Um 10 Uhr Diarrhoe.
13. „ Der Zustand des Thieres ist unverändert. 2 Fleischstückchen werden hinter die Zungenwurzel geschoben und verschluckt; Milch mit der Schlundsonde beigebracht. Gegen Abend tritt Durchfall ein, wobei beide am Morgen um 10 Uhr gegebenen Fleischstücke im unverdauten Zustande wieder entleert werden, desgleichen auch einige Klumpen geronnener Milch.
14. „ Keine Aenderung im Verhalten der Katze. Gegen 6 Uhr Abends wird das Thier todt gefunden.

Versuch VIII. Katze von 3030 Grm. Körpergewicht.

1. Versuchstag. Um 10 Uhr Morgens wird ihr 0,4 Al_2O_3 subcutan injicirt.
- 5 h. Die Katze sitzt still und traurig da, der Gang taumelnd und atactisch, die Sensibilität etwas herabgesetzt. Die ganze Zeit über ein klägliches Schreien mit heiserer Stimme, dazwischen heftige Brechbewegungen ohne Entleerungen.
- 8 h. Convulsivische Zuckungen in allen Scelettmuskeln.

2. Versuchstag. Das Thier nimmt keinerlei Nahrung zu sich, sitzt stundenlang bewegungslos da, die Zuckungen haben sich verloren. Zwingt man dagegen die Katze durch Stossen zu Bewegungen, so treten dieselben in den Extremitäten wieder sehr heftig ein, so dass das Thier die Pfoten kaum auf den Boden zu setzen vermag. Nach einigen solchen mühsam ausgeführten Schritten stürzt die Katze plötzlich vorwärts um in einiger Entfernung unter plötzlichem Schreien zusammenzubrechen.
3. „ Alle Erscheinungen haben etwas an Intensität abgenommen, doch verweigert die Katze auch jetzt noch jede Nahrungsaufnahme. Die Stimme ist vollkommen aphonisch.

Während des 4., 5. und 6. Tages nimmt die Schwäche und Apathie des Thieres zusehends zu. Es tritt häufiges Erbrechen von schaumig, gallig gefärbtem Schleim ein; die mit der Schlundsonde gegebene Milch wird ebenfalls nach längerer Zeit wieder erbrochen. Das Sensorium ist frei, die Sensibilität stark herabgesetzt.

Am 7. Tage vermag das Thier sich kaum mehr zu bewegen, nach ein oder zwei taumelnden Schritten fällt es auf die Seite. Im Sitzen stützt es seinen Kopf stets auf dem Fussboden, der Unterkiefer hängt herab, in Folge dessen starke Salivation. Der Speichel ist hin und wieder blutig, da sich in der Wangenschleimhaut einige seichte Geschwüre befinden. Die Temperatur beträgt um 10 Uhr Morgens 32,8°. Puls 108 und die Respiration 40.

Während der Temperaturmessung findet Entleerung einer grossen Menge dünnflüssiger Faecalmasse statt.

Gegen 1 Uhr ist das Thier so schwach, dass es nicht mehr zu sitzen vermag; in den vorderen Extremitäten hin und wieder choreaartige Zuckungen.

Um 5 h. ist das Thier vollständig gelähmt. Unwillkürliche Harn und Faecalentleerung. Puls 60. Respiration 40, aber sehr unregelmässig.

Gegen 7 Uhr stellen sich Opistotonus und tetanische Krämpfe ein, unter welchen das Thier um 8 Uhr 15 Minuten zu Grunde geht.

Versuch IX. Hund von 6620 Grm. Gewicht.

1. Versuchstag. Injection von 0,02 Grm. Al_2O_3 .
2. " " " 0,04 " "
3. " " " 0,06 " "
4. " " " 0,08 " "

Die ganze Zeit über ist keine Darmentleerung gewesen, der Appetit vermindert. Gegen Abend mehrmaliges Erbrechen.

5. " Injection von 0,08 Grm. Al_2O_3 . Es wurde etwas Koth entleert. Gewicht 6370 Grm.
6. " Injection von 0,08 Grm. Al_2O_3 . Das Thier frisst gar nichts mehr. Am Nachmittage starkes Erbrechen.
7. " Injection 0,08. Starke psychische Depression. Fortwährendes Erbrechen.
8. " Sitzt immer still und traurig in einer Ecke, die Bewegungen sind unsicher und taumelnd. Gewicht 6030 Grm.
9. " Injection 0,08. Die Depressionserscheinungen

- nehmen mehr und mehr zu, der Appetit ist ganz geschwunden, das Erbrechen dauert ununterbrochen fort. Der Gang ist ganz atactisch.
10. u. 11. Versuchstag. Injection 0,08 Grm. Keine wesentliche Veränderung, nur dass die hinteren Extremitäten des Thieres jetzt den Dienst fast vollkommen versagen.
12. „ Die Sensibilität sehr stark herabgesetzt. Gewicht 5200 Grm.
13. „ Der Hund vermag sich kaum mehr auf den Beinen zu erhalten. Leichte choreaartige Zuckungen; Fütterung mit der Sonde, es tritt sofortiges Erbrechen ein. Bei Einführung der Sonde zeigt sich der Rachen und Gaumen ganz reactionslos.
14. „ Sensibilität vollkommen aufgehoben; das Thier liegt still auf der Seite. Temperatur 34,5°. Sensorium ist frei.
15. „ Gewicht 4800 Grm. Das Thier kann sich gar nicht mehr bewegen, leicht soporöser Zustand, starker Speichelfluss, da es mit geöffnetem Maule daliegt. Die Athmung oberflächlich und unregelmässig, 30 in der Minute. Puls 100. Temperatur 33°.
16. „ Todt gefunden.

Versuch X. Kaninchen von 1220 Grm. Körpergew.

- 1—4. Versuchstag. Täglich Injection von 0,02 Grm. Al_2O_3
- 5—8. „ „ „ „ 0,04 „ „
- In den letzten Tagen hat das Thier seine Munterkeit verloren, frisst auch nicht mehr gut, scheint etwas matt zu sein.

- 9—10. Versuchstag. Injection von 0,06 Grm. Frisst fast gar nichts mehr. Die Bewegungen unsicher und leicht taumelnd.
11. „ Das Thier vermag nicht mehr zu laufen oder zu stehen, fällt immer auf die Seite. Die Sensibilität gleich Null; leichtes fibrilläres Zucken am ganzen Körper. Temperatur 34°, Puls 200, Respiration 40, mühsam.
- 12 h. Respiration 36, Puls 120.
- 4 h. „ Respiration 24, sehr oberflächlich, Puls 90.
- 6 h. Unter einigen Streckkrämpfen tritt der Tod ein. Vom Ischiadicus sowohl als auch durch direkte Reizung der Muskeln werden recht kräftige Contractionen erzielt.

Was die pathologisch-anatomischen Befunde der Sectionen anbelangt, so gebe ich dieselben hier zusammengefasst wieder, da sie bei allen Thieren ziemlich gleich waren und nur quantitative Abweichungen von einander aufwiesen.

Die Schleimhaut des Magens und Dünndarms zeigte in allen Fällen eine leichte Hyperämie und Schwellung, bei Hunden und bei einigen wenigen Katzen war dieselbe zwar ziemlich stark ausgesprochen, namentlich war dieses dann immer im Duodenum der Fall, doch erreichte sie nie die Höhe einer starken toxischen Gastro-enteritis, wie sie sich bei den Versuchen mit Beryllium jedesmal vorfand. Kleinere Geschwürchen wurden auch hin und wieder gefunden, besonders in der Magenschleimhaut. Der Dickdarm zeigte nie etwas von der Norm Abweichendes.

Die Nieren sind ausserordentlich blutreich, intensiv roth; in einigen Fällen war die Corticulusubstanz stark verfettet, von gelblicher Farbe und zeigte einige stecknadelkopfgrosse Blutextravasate. Auch die Leber ist sehr dunkel geröthet, dabei ist die Läppchenzeichnung ziemlich deutlich. Die Läppchen selbst haben ein etwas mattes, ins gelbliche spielendes Aussehen. Die Substanz der Leber ist mürbe und weich.

Stücke der Leber und der Nieren wurden in Osmiumsäure (1%) gebracht und am folgenden Tage microscopisch untersucht.

Sämmtliche Leberzellen zeigen eine sehr gleichmässige feinkörnige Verfettung, äusserst zahlreiche dicht gedrängte schwarze Pünktchen, welche kaum zu grösseren Tröpfchen confluiren, fast gleichmässig über den ganzen Acinus verbreitet. Frisch sind dieselben als glänzende Pünktchen nachweisbar. Der Zusammenhang der Zellen ist ziemlich locker.

Auch in den Nieren findet sich eine ziemlich verbreitete feinkörnige Verfettung, welche sich indess nicht immer deutlich von der häufig vorkommenden physiologischen unterscheidet.

Stücke der Leber und der Nieren, welche in Müllersche Flüssigkeit gebracht, dann in Alcohol gehärtet wurden, zeigten in den Nieren sehr stark gefüllte Gefässe der Rinde und des Markes, besonders auch der Glomeruli. Von den Harncanälchen lassen die absteigenden Enden der Tubuli contorti eigen-

thümliche Veränderungen des Epithels erkennen: daselbe ist glänzend gequollen; die Kerne (auch nach der Färbung mit Hämatoxylin) undeutlich; das Innere der Kanälchen ist mit glänzenden hyalinen Kugeln gefüllt, welche augenscheinlich aus den Epithelzellen hervorgetreten sind; an anderen Stellen ist der Inhalt der Kanälchen körnig. Die Schleifenkanälchen enthalten zum grössten Theil hyaline Cylinder, welche das Lumen ausfüllen. In der Zwischensubstanz finden sich keine Veränderungen.

Die Leber lässt dieselben Veränderungen erkennen, wie an den Osmiumpräparaten, doch weniger deutlich.

Hieraus ergibt sich, dass also auch das Aluminium eine parenchymatöse Nephritis hervorruft.

Das Herz war immer schlaff und mit dunklem flüssigem Blute gefüllt.

Die vorstehenden sowie die später bei der Berylliumvergiftung anzuführenden microscopischen Untersuchungen sind von Herrn Prof. Marchand in Marburg ausgeführt und erlaube ich mir demselben für seine Bereitwilligkeit an dieser Stelle nochmals meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Der Vollständigkeit halber habe ich auch einige Versuche über das Verhalten des Blutdrucks und des Pulses angestellt. Ich bin mir dabei wohl bewusst, dass diese Versuche keinen grossen Werth beanspruchen dürfen, weil es ja bei chronisch vergifteten Versuchsobjecten überaus schwer fällt, den geeigneten Moment

zum Anstellen des Experimentes zu finden. Andererseits wird man auch davon abstehen müssen, einen sicheren Schluss über die direkte Einwirkung des Giftes auf die Kreislauforgane ziehen zu wollen, da in einem so vorgerücktem Stadium der Vergiftung ohne Zweifel auch schon secundäre Momente einen Einfluss auf die Kreislauforgane ausüben.

Bei einer Katze, welche sich in dem Stadium der Vergiftung befindet, wo sie sich kaum mehr bewegen kann, dabei vollkommen empfindungslos ist, wird der folgende Blutdruckversuch angestellt. Tracheotomie

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Mittlerer Blutdruck	Bemerkungen.
	28	65	
Dauer des ganzen Versuches 20 Minuten.	17	40	Reizung des undurchschnittenen Vagus.
	15	86	
	14	68	
	28	84	
	27	104	Vagusdurchschneidung.
	27,5	84	
	27,5	92	Künstliche Erstickung während einer Minute.
	26	116	
	27	92	Künstliche Respiration.
	28	65	

Versuch abgebrochen.

Dieser Versuch zeigt also, dass der Blutdruck in diesem Stadium schon tief gesunken, doch künstliche Erstickung noch eine Erhöhung desselben herbeizuführen im Stande ist; dass ferner direkte Reizung des Vagus eine Verlangsamung der Herzaction hervorruft,

während Durchschneidung der Vagi ohne jede Einwirkung auf dieselbe bleibt, mithin das Centrum der herzhemmenden Vagusfasern in der Medulla oblongata wahrscheinlich gelähmt ist.

Von den bei dem allgemeinen Wirkungsbilde geschilderten Symptomen möchte ich noch einige einer näheren Betrachtung unterziehen.

In die Augen fallend ist schon gleich die bereits in den ersten Tagen der Versuche sich constant einstellende allgemeine Abmagerung des Körpers und die Abnahme des Gesamtkörpergewichts. Dieselbe lediglich als eine Folge der etwas verminderten Nahrungsaufnahme aufzufassen, halte ich nicht für berechtigt, obgleich selbstverständlich im weiteren Verlaufe, wenn vollständige Verweigerung der Nahrungsaufnahme eingetreten ist, die Inanition zum Abfall des Körpergewichts das Ihre beiträgt. Gleich im Anfange muss es sich aber jedenfalls um eine Beeinträchtigung, um eine tiefe Alteration des Stoffwechsels handeln, welche gewiss durch den direkten Einfluss des Aluminiums bedingt wird.

Worin diese Störung besteht, lässt sich natürlich aus meinen bisherigen Versuchen nicht erklären. Bemerkenswerth ist dabei der Umstand, dass einige Male, zwar schon gegen das Ende der Versuche hin Fleischreste und Milchreste in vollkommen unverdaulichem Zustande wieder entleert wurden. Beim Beryllium, mit welchem es möglich ist schneller ablaufende Versuche anzustellen, sehen wir ganz Analoges und tritt hier

die genannte Erscheinung noch deutlicher zu Tage. Ein mit Beryllium vergifteter Hund verlor in den ersten 24 Stunden nach der Injection 1000 Grm. an Körpergewicht und hatte dabei noch am Nachmittage gefressen, was zwar in der Nacht wieder erbrochen wurde. Am folgenden Tage hatte derselbe noch um weitere 1300 Grm. abgenommen.

Das allgemeine Zittern am ganzen Körper, die choreaartigen oder mehr clonischen Zuckungen charakterisiren sich ihrem ganzen Verhalten nach als centrale, von der Medulla oblongata und spinalis ausgehende, denn wurden die Thiere chloroformirt, so hörten die besagten Erscheinungen auf.

Da zu einer Zeit, wo noch gar keine Veränderungen an der Magenschleimhaut constatirt werden können, sich bereits hartnäckiges Erbrechen einzustellen pflegt, glaube ich für dasselbe auch eine centrale Ursache annehmen zu müssen. Aus allen Symptomen geht zweifellos hervor, dass das Aluminium die tiefgreifendsten Störungen in verschiedenen Theilen des Centralnervensystems primär hervorzurufen im Stande ist; auch die Coordinationsstörungen und die Lähmungen, von welchen die Thiere befallen werden, müssen centralen Ursprungs sein, weil die Muskeln und motorischen Nerven bis zum Tode keine Einbusse ihrer Erregbarkeit erleiden. Sehr auffallend ist auch die vollständige Aufhebung der Sensibilität der Thiere und die ziemlich deutlich ausgesprochene Lähmung der in der Rauten-

grube der Medulla oblongata liegenden grauen Kerne. Die vollkommene Bewegungsunfähigkeit der Zunge, die Lähmung der Gaumen und Schlundmuskeln und der Stimmbänder (Aphonie), Lähmung des Vaguskerneln geben ja das ausgesprochene Bild der acuten Bulbärparalyse.

Durchgehend finden wir fernerhin ein bedeutendes Sinken der Temperatur, welches offenbar zum grossen Theil bedingt wird durch die Abnahme der wärmebildenden Prozesse und der immer stärkeren Abnahme der Erregbarkeit der Thiere. Die primäre Wirkung des Aluminiums auf das centrale Nervensystem wird zweifellos noch mächtig unterstützt durch eine äusserst schlechte Ernährung dieser empfindlichen Apparate, wie sich dieses aus dem immer mehr fortschreitenden Sinken des Blutdrucks ergibt. Die allmähliche Lähmung des Gefässnervencentrums, welches schliesslich seine direkte und reflectorische Erregbarkeit ganz verliert, bedingt wohl nicht ganz allein den niedrigen Blutdruck, sondern es handelt sich hier wohl gleichzeitig auch um die Folge zahlreicher anderer Momente, durch welche die Gefässspannung herabgesetzt wird, wie z. B. die Inanition. Die Thiere starben entweder unter einem langsamen Versiegen sämmtlicher Functionen des Centralnervensystems, oder andere Male auch unter leichten Krämpfen, die sich deutlich als Folge der Lähmung des Athmungscentrums charakterisiren.

Das Herz ist ebenso wie bei Kaltblütern das *ultimum moriens*.

II. Theil.

Beryllium.

Angaben über die pharmacologische Wirkung des Berylliums fehlen in der Litteratur gänzlich.

Das zu meinen Experimenten verwandte Präparat, eine neutral reagirende Lösung von weinsaurem resp. milchsaurem Beryllium carbonicum, wurde auf folgende Weise dargestellt.

Beryllium carbonicum wurde in einer möglichst geringen Menge concentrirter Wein- resp. Milchsäure gelöst, darauf Natronlauge bis zur Neutralisation hinzugefügt. Die filtrirte klare Flüssigkeit von schwach gelblicher Färbung brachte Eiweisslösung nicht zur Coagulation.

Die Herstellung eines dem crystallisirten milchsaurem Aluminiumoxydnatron analogen Präparates misslang, man erhielt stets eine dicke colloide Masse.

Bei den Froschversuchen kam aus den bereits erörterten Gründen nur das milchsaure Präparat zur Verwendung.

Auch hier sind in Folgendem die bei den Versuchen angewandten Dosen stets auf die Menge des betreffenden Metalloxydes berechnet.

Versuche am Frosch.

Die Experimente zeigten, dass das Beryllium ganz analoge Erscheinungen bei Kaltblütern hervorruft, wie das Aluminium, nur war das Auftreten der ersten Vergiftungssymptome und die Zeit des Eintrittes des Exitus letalis noch grösseren Schwankungen unterworfen, wie bei den Versuchen mit Aluminium.

Die ersten Erscheinungen treten bald nach 6—8 Stunden, bald erst am folgenden Tage auf; in einigen Fällen blieb selbst eine sonst letale Dosis ohne jede Wirkung, so dass eine nochmalige Injection erforderlich wurde. Ein Unterschied in dem Verhalten der beiden Froscharten war nicht zu constatiren. 0,02—0,028 Grm. BeO kann als tödtliche Gabe für Thiere mittlerer Grösse bezeichnet werden. Es entwickelt sich auch hier ein Bild allmählich zunehmender centraler Lähmung, hervorgerufen durch die direkt lähmende Wirkung des Berylliums auf die Ganglien des Hirns und Rückenmarkes.

Der Frosch wird matt, seine Bewegungen schleppend und plump, verlässt seinen Ort nicht mehr spontan; lässt sich dann nach einiger Zeit auf den Rücken legen, ohne gleich wieder die gewohnte Hockstellung einzunehmen. Die Reflexe verschwinden nach und nach vollständig, während die Längsleitung im Rückenmark nicht alterirt wird. Die Athmung wird unregelmässig, sistirt endlich gänzlich und wenn dann in diesem Stadium das Herz blos gelegt wird, so sieht man es

vollkommen rythmisch arbeiten, doch ist die Action etwas verlangsamt. Die Prüfung der Muskel und Nervenirregbarkeit giebt jedesmal exacten Erfolg und bleibt dieselbe auch noch einige Stunden nach dem Tode erhalten.

Versuch XII. Kleine *Rana esculenta*.

10 h. 10 m. Injection von 0,02 Grm. BeO in den Rückenlymphsack.

5 h. — Der Frosch matt, macht keine willkürlichen Bewegungen mehr.

9 h. 15 m. Lässt sich auf den Rücken legen, reagirt auf Berührung mit Essigsäure sehr träge.

Am folgendem Tage sind die Reflexe vollkommen geschwunden, die Respiration sistirt, die Reaction auf den inducirten Strom aber prompt. Die Herzpulsationen sind noch recht kräftig und rythmisch. Gegen 1 Uhr tritt Herzstillstand ein. Um sechs Uhr reagiren Muskeln und periphere Nerven noch gut.

Versuch XIII. Mittelgrosse *Temporaria*.

10 h. 40 m. Injection 0,025 Grm. BeO.

Den ganzen Tag über nichts Auffallendes am Frosch zu bemerken.

8 h. des folgenden Tages. Die Berührung mit Essigsäure ruft erst nach geraumer Zeit schwache reflectorische Bewegungen hervor; Rückenlage wird dauernd ertragen. Die Reaction auf den inducirten Strom prompt.

10 h. Keine Respirationsbewegungen mehr bemerkbar.

12 h. Auf Essigsäure gar keine Reaction mehr. Herz pulsirt noch ziemlich kräftig.

6 h. Herzstillstand.

Versuch XIV. Mittelgrosse Temporaria.

- I. Versuchstag. Injection von 0,02 Grm. BeO in den Rückenlymphsack. Den ganzen Tag über nichts Abnormes im Verhalten des Frosches.
- II. „ Desgleichen.
6 h. Nochmalige Injection von 0,02 Grm. BeO.
- III. „ 8 h. Sehr schwache und verlangsamte Reaction auf Essigsäure, Rückenlage einige Minuten über vertragen.
- 12 h. 30 m. Gegen Essigsäure reactionslos, Athmung aufgehoben. Mit dem inducirten Strome lässt sich vom Rückenmark aus kräftiger Tetanus der hinteren Extremitäten hervorrufen.
- 3 h. Vom Rückenmark aus kein Tetanus mehr, Muskeln und Nerven reagiren gut. Das Herz pulsirt rythmisch, aber schwach.
- 5 h. Herzstillstand.

Versuche an Säugethieren.

Zu den Experimenten dienten Katzen, Hunde und Kaninchen.

Die Empfindlichkeit gegen die Giftwirkung des Berylliums ist bei Warmblütern eine sehr hochgradige, denn aus zahlreichen Versuchen ergab sich für Hunde und Katzen als tödtliche Gabe im Mittel pro Kilogramm Thier circa 0,004—0,005 Grm BeO, für Kaninchen circa 0,008—0,01.

Trotz dieser grossen Empfindlichkeit der Säugethiere gegen die Giftwirkung vermochten auch diese pro Kilo Thier berechneten tödtlichen Dosen des Beryl-

liumoxydes und selbst noch höhere Gaben bei direkter Injection in die Blutbahnen nicht eine acut ablaufende Vergiftung zu erzielen. Die ersten Vergiftungserscheinungen treten an keinem Versuchsthier früher als nach 6—10 Stunden ein, und der Exitus letalis erfolgt auch bei sehr grossen Dosen meist erst am dritten oder vierten Tage.

Bei den Versuchen mit subcutaner Application des Metalls wurde das weinsaure Präparat verwandt, bei intravenöser das milchsaure Doppelsalz.

Das allgemeine Intoxicationsbild ist folgendes.

Als Anfangssymptome der Giftwirkung treten Appetitverlust und Obstipation auf; bei Hunden zeigt sich in einigen Fällen Durchfall, welch' letzterer meist bald eine blutige Beschaffenheit annimmt. Bei den brechfähigen Thieren pflegt sich fast immer heftiges Erbrechen einzustellen, zugleich auch eine starke psychische Depression, rapide Abnahme des Körpergewichts und der Körperwärme, die bald auf 34—35° herabsank, mehrere Male aber sogar bis auf 31,5—32°.

Im weiteren Verlaufe der Vergiftung tritt gänzliche Verweigerung der Nahrungsaufnahme ein, die Thiere liegen tief erschöpft in der Seitenlage und sind nur schwer zu Bewegungen zu veranlassen, die dann stets unsicher und atactisch erscheinen und manchmal mit Intentionstremor verbunden sind. In der Mehrzahl der Versuche wurden überhaupt ein allgemeiner Tremor oder von kürzeren oder längeren Pau-

sen unterbrochene choreatische Krampfanfälle beobachtet. Gleichzeitig mit den deutlich ausgesprochenen Motilitätsstörungen kann auch eine Herabsetzung der Sensibilität wahrgenommen werden, welche letztere endlich vollkommen schwindet, so dass man weder durch Berührung der Thiere mit glühenden Gegenständen noch durch Kneifen einer Pfote mit einer Zange irgend welche Schmerzäußerungen hervorzurufen vermag; auch die Trigemiusreizung durch Vorhalten einer mit Ammoniak gefüllten Flasche vor die Nase der Thiere erzeugte keinerlei Zeichen des Unbehagens. Das Bewusstsein ist zu dieser Zeit noch nicht getrübt.

Im Endstadium sind die Thiere zu keiner Bewegung mehr fähig, liegen in mehr oder weniger deutlich ausgesprochenem soporösen Zustande und tritt der Tod entweder ganz unmerklich ein oder er stellt sich unter tonisch-clonischen Krämpfen ein. Die Herzthätigkeit wird nach und nach schwächer, doch bleibt sie rythmisch und überdauert auch hier die Respiration immer um einige Minuten. Die motorischen Nerven und die Muskeln bleiben bis zum Tode erregbar. Die Harnmengen waren stets gering und enthielten in den meisten Fällen Eiweiss.

Die folgenden Protocolle geben den Verlauf einzelner Vergiftungen an.

Versuch XV.

Einer Katze von 1573 Grm. Körpergewicht werden an sechs aufeinanderfolgenden Tagen à 0,001 Grm. BeO subcutan

injcirt. Schon am 2. Versuchstage ist die Nahrungsaufnahme kaum nennenswerth und am dritten Tage nimmt die Katze gar keine Nahrung mehr zu sich, sitzt immer still und apathisch da. Gewicht 1366 Grm.

4. Tag. Das Thier ist sehr matt, der Gang atactisch. Gegen Abend mehrmaliges Erbrechen. Faeces wurden die ganze Zeit über nicht entleert.
5. Tag. Die Katze vermag nicht mehr zu springen ohne zu taumeln. Die Sensibilität ist stark herabgesetzt. Im Laufe des Tages hin und wieder Erbrechen. Temperatur in ano 34,6°. Körpergewicht 1126 Grm. Harnmenge gering, enthält Eiweiss.

Am folgenden Tage ist die Sensibilität vollkommen aufgehoben, liegt das Thier bewegungslos in der Seitenlage, miaut dazwischen hin und wieder mit heiserer Stimme und erbricht schaumig-schleimige Massen. Harnmenge in 24 Stunden 120 Cemt., etwas mehr Eiweiss enthaltend, als Tags zuvor. Gewicht 972 Grm. Temperatur 33,8°.

Am Nachmittage wird die Respiration sehr oberflächlich und röchelnd und um 6 Uhr tritt unter leichten Krampfanfällen der Tod ein.

Versuch XVI.

Einem Kater von 3900 Grm. Körpergewicht werden um 11 h 0,01 Grm. BeO mittelst Subcutaninjection beigebracht.

Am folgenden Tage liegt das Thier still in Seitenlage, Bewegungen, zu denen man es zwingt, werden sehr unbeholfen ausgeführt, die Extremitäten erscheinen ganz steif, der Gang daher unsicher und atactisch. Im Verlaufe des ganzen Tages periodische choreaartige Zuckungen im ganzen Körper. Sensibilität herabgesetzt, frisst nicht mehr; während der Nacht war das am Vorabende gefressene Fleisch in ganz unverdaulichem

Zustände wieder erbrochen worden. Faeces fehlten, Harnmenge in 24 Stunden 60 Ccmt.

Um 6 Uhr ist die Sensibilität vollständig geschwunden; bei Bewegungen tritt Intentionstremor ein.

Am dritten Tage vermag der Kater sich nicht mehr aufrecht zu erhalten oder auch nur einen Schritt vorwärts zu machen. Alle 2—3 Minuten starke circa 4—10 Secunden anhaltende clonische Krämpfe, welche bei eingeleiteter Narcose für circa 1 Stunde schwanden, dann sich aber mit erneuter Heftigkeit einstellen. Keine Faeces, Harnmenge sehr gering, mit viel Eiweiss. Gewicht 3264 Grm. Temperatur 36°.

Gegen Abend schwinden die clonischen Krämpfe, an ihre Stelle tritt ein starker allgemeiner Tremor. Um 8 Uhr beträgt die Temperatur 31,5°, Puls 70, Respiration 20 in der Minute. Am andern Tage wird das Thier todt vorgefunden.

Versuch XVII.

Einer Katze von 2520 Grm. Körpergewicht werden 0,04 Grm. BeO intravenös injicirt, um 10 h. 10 m.

Am Nachmittage desselben Tages sitzt das Thier ganz apathisch da; frisst nicht mehr, säuft etwas Milch, welche aber bald wieder erbrochen wird.

Am folgenden Tage ist die Schwäche der Katze schon hochgradig, der Gang taumelnd, die Sensibilität stark herabgesetzt. In der Nacht war noch mehrmaliges Erbrechen weisser schaumiger Massen erfolgt.

Am Nachmittage wird die Berührung mit einem erhitzten Glasstabe von der Katze nicht mehr empfunden, ebenso wenig der Reiz von Ammoniakdämpfen aus einer vor die Nase gehaltenen Flasche. Hin und wieder leichte Zuckungen in der Gesichtsmusculatur.

Respiration 48, Puls 220—230 sehr schwach, Temperatur 34,7°. Am dritten Tage ist das Thier todt.

Versuch XVIII. Hund von 9500 Grm.

Durch 7 Tage hindurch werden demselben täglich, 0,004 Grm. BeO subcutan injicirt.

Schon am zweiten Tage frisst das Thier kaum mehr, vom dritten Tage an vollständige Verweigerung der Nahrungsaufnahme.

4. und 5. Tag. Grosse Mattigkeit und Apathie; tägliche Harnmenge 400—600 Cemt., Spuren von Eiweiss. Während der ganzen Zeit des Versuches keine Darmentleerung.

Am 6. Tage liegt das Thier still in Seitenlage; bei Bewegungen erscheint der Gang ganz taumelnd und atactisch, der Hund schleppt die hinteren Extremitäten nach. Sensibilität stark herabgesetzt. Nach Aufnahme einer kleinen Menge Milch tritt heftiges Erbrechen ein. Faeces fehlten.

Um 7 h Abends ist der Hund gänzlich empfindungslos und liegt wie gelähmt da. Temperatur 34°. Am folgendem Tage wird das Thier todt gefunden.

Versuch XIX.

Einem Hunde von 4300 Grm. Körpergewicht werden an drei aufeinander folgenden Tagen à 0,006 Grm. BeO subcutan injicirt.

Am 2. Tage frisst das Thier nicht mehr, sucht dunkle Orte auf.

Am 3. Tage. Der Hund ist ganz matt, der Gang sehr unsicher. Sensibilität etwas abgeschwächt. Faeces fehlten. Gewicht 4120 Grm.

Am 4. Tage ist der Gang ganz atactisch, tiefe Nadelstiche werden gar nicht mehr empfunden. Im Verlaufe des Tages treten mehrere dünnflüssige blutige Darmentleerungen auf; auch erbrach das Thier ziemlich beträchtliche Mengen zähen, blutig tingirten Schleimes. Gew. 3877 Grm. Temp. 34,6°.

Am Abend liegt das Thier ganz gelähmt da; um 8 h. 40 m. tritt fast ganz unmerklich der Tod ein.

Versuch XX. Hund von 16650 Grm. Gewicht.

Demselben werden um 3 h. 0,1 Grm. BeO (milchsaures Präparat) in die Vena metatarsa injicirt.

Während der Nacht hat das Thier häufiges Erbrechen gehabt, auch mehrere dünnflüssige Faeces entleert.

Am 2. Tage sieht das Thier ganz verfallen aus und beträgt das Gewicht nur noch 15630 Grm. Es taumelt hin und her und schleppt die Hinterbeine nach. Wenn es still in Seitenlage liegt, treten choreaartige Zuckungen auf. Die Sensibilität stark herabgesetzt. Puls 100, ziemlich kräftig, Temp. 35,8°.

Am dritten Tage beträgt das Gewicht 14340 Grm. Puls 160. Der Hund liegt ganz bewegungslos da, Sensibilität gleich Null. Gegen 2 Uhr wird die Respiration sehr oberflächlich und unter einem plötzlichen Streckkrampf tritt der Exitus letalis ein.

In Betreff der pathologisch-anatomischen Sectionsbefunde zeigten Leber und Nieren fast vollständige Analogie mit den Befunden bei der Aluminiumvergiftung, nur in einigen Fällen war die Vergiftung, namentlich der Leber bedeutend stärker ausgeprägt. Dieselbe war dann intensiv gelb, ihr Parenchym sehr weich und brüchig, ohne körniges Gefüge und blutleer; micro-

scopisch lassen sich die Leberzellen kaum mehr erkennen, da dieselben in einen gelbröthlichen feinkörnigen Detritus zerfallen waren.

Auch die Erscheinungen am Magendarmcanal waren bedeutend intensiver, besonders an dem von Hunden.

Im frischen Zustande ist die ganze Schleimhaut des Magens und des Darmcanals, besonders des Dünndarmes intensiv geröthet und geschwollen; im Dünndarm besonders im unteren Theile finden sich eine grosse Anzahl besonders dunkelrother, fast schwarzrother Flecke von ungefähr 5 — 10 Pfennigstück - Grösse. Ein Theil derselben ist noch mit Schleimhaut bedeckt, mit glatter Oberfläche, etwas erhaben; ein anderer Theil in tiefgreifende Geschwüre mit schwärzlichrothem Grunde umgewandelt. Augenscheinlich sind die Geschwüre aus den erstgenannten Stellen hervorgegangen.

Schnitte aus Stücken des Darmcanals, die in Müllerscher Flüssigkeit, dann in Alcohol gehärtet wurden, ergaben Folgendes:

Sämmtliche dunkelrothe Stellen entsprechen Peyerschen Haufen, welche mit extravasirtem Blut durchsetzt sind. Die Follikel erscheinen geschwollen; die haemorrhagischen Infiltrate betreffen hauptsächlich die nach innen liegenden Schichten der Wandung, also die eigentliche Schleimhaut. Die haemorrhagischen Infiltrationen beginnen in und zwischen den Follikeln, welche sich aber als solche noch gut erkennen lassen, während die ganze Schleimhautschicht mit den Drüsen

dicht mit rothen Blutkörperchen durchsetzt und augenscheinlich necrotisirt ist. An den bereits ulcerirten Stellen ist die oberflächliche Schicht in Zerfall begriffen, vielfach nur noch in Resten, welche mit entfärbten Blutkörperchen durchsetzt sind, erhalten. Darin erkennt man die zerfallenen Drüsenschläuche, Gefässe mit etwas verdickter gequollener Wand.

In den noch erhaltenen Theilen der Darmwand lassen sich deutliche Veränderungen an den stark gefüllten Gefässen, den Drüsen etc. nicht erkennen. Doch findet sich in der eigentlichen Schleimhaut, unter und zwischen den Drüsen, sowie in den Darmzotten eine ziemlich reichliche Anhäufung von Rundzellen (Lymphkörperchen) in der Umgebung der haemorrhagischen Infiltrate und Ulcerationen, weniger an anderen Stellen.

Aus Allem geht also hervor, dass auch in Bezug auf die Säugethiere eine gewisse Analogie zwischen den Wirkungen des Aluminiums und Berylliums besteht, nur dass die Säugethiere gegen das letztere bedeutend empfindlicher sind wie gegen das erstere.

Hervorzuheben wäre noch, dass bei der Berylliumvergiftung die motorischen Reizerscheinungen deutlicher zu Tage treten. Dagegen konnte eine Lähmung der Zunge und der Gaumen und Rachenmuskulatur nicht constatirt werden, doch verliefen auch bei minimalen Dosen die Versuche so verhältnissmässig schnell, dass vielleicht dadurch diese Erscheinungen nicht deutlich genug zur Wahrnehmung kommen.

Zwei in Bezug auf den Blutdruck angestellte Versuche zeigten ebenfalls ein allmähliches Sinken desselben, doch liess sich anfangs durch künstliche Erstickung stets noch eine Drucksteigerung hervorrufen, zum Schlusse gelang dies nicht mehr. Direkte Reizung des Rückenmarks erzeugte stets noch bedeutende Steigerung des Druckes. Der niedrige Blutdruck, wie er sich gegen Ende der Versuche zeigt, dürfte bei der Berylliumwirkung nicht bloss von einer centralen Lähmung des vasomotorischen Systems abhängig sein, sondern muss dieselbe jedenfalls durch eine Lähmung der Darmgefässe unterstützt werden, welche Annahme durch die intensiven Reizerscheinungen am Magendarmcanal berechtigt erscheint.

Zum Schlusse stellte ich noch einige Versuche an Säugethieren an, welche Aufschluss über die Resorptionsverhältnisse des Aluminiums und des Berylliums vom Magen aus geben sollten. Die an Katzen mit Aluminium angestellten Versuche ergaben ein negatives Resultat. Die durch vier Wochen hindurch fortgesetzte tägliche Darreichung von 0,1 Grm. Al_2O_3 rief nur in der ersten Zeit starke Durchfälle hervor, von der zweiten Woche an zeigten dagegen die Thiere wieder vollkommen normales Verhalten. Es liess sich auch im Harne nie Aluminium nachweisen.

Im Harne der mit Al oder Be vergifteten Thiere wurde dasselbe folgendermassen bestimmt: Der Harn wurde

mit KClO_3 und HCl zerstört, das Filtrat mit dem Waschwasser vereinigt, eingeengt, von überschüssigem Cl befreit, in der Siedehitze in einer Platinschale mit NH_3 gefällt. Der Niederschlag gewaschen mit Kalilauge gekocht, das Filtrat mit HCl stark angesäuert und wiederum mit NH_3 gefällt, der Niederschlag nun gewaschen, getrocknet, gegläht und gewogen. — Bei den Fütterungen mit Beryllium gingen die Thiere dagegen in der zweiten Woche zu Grunde. Denselben wurde das Beryllium ebenso wie das Aluminium in einer grossen Quantität Milch verabreicht, welche sie im Anfang des Versuchs von selbst zu sich nahmen, später wurde ihnen dasselbe mit der Schlundsonde beigebracht. Es traten genau dieselben Erscheinungen auf, wie sie bei den Vergiftungen mit Subcutaninjectionen beobachtet wurden.

Ich lasse hier gleich eins von den drei einschlägigen Versuchsprotocollen folgen.

Versuch XXI. Katze von 3140 Grm. Gewicht.

1. und 2. Tag täglich erhält die Katze, 0,01 Grm.
3. „ 4. „ „ 0,03 Grm. Appetit reducirt.
5. „ „ „ 0,05 Grm. Es stellt sich Diarrhoe ein.
Von nun an wird dem Thier das Beryllium durch die Schlundsonde beigebracht.
6. „ 7. „ täglich 0,05 Grm. $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injection stellt sich heftiges Erbrechen ein. Das Thier ist ganz apathisch und frisst gar nichts mehr.

Am 8. Tage ist die Katze ganz matt, Sensibilität herabgesetzt.
Nach der Inject. von 0,05 Grm. BeO wieder Erbrechen.

9. Versuchstag. Der Gang ganz atactisch, seit zwei Tagen kein Durchfall mehr. Die Sensibilität stark herabgesetzt.

Am 10. Tage wird die Katze todt im Käfige vorgefunden.

Section: Leber ganz exquisit verfettet, Nieren ebenfalls, zeigen reichliche stecknadelkopfgrosse Blutextravasate in der Rindensubstanz, weniger zahlreich in der Marksubstanz. Magen und Darm zeigten nichts Abnormes. In dem in der Harnblase vorgefundenen Harne liess sich Beryllium nachweisen.

Bekanntlich theilt man die Schwermetalle nach ihrer Resorptionsfähigkeit vom Magen-Darmcanal in zwei streng gesonderte Klassen. Die der ersten Klasse angehörigen wie Quecksilber und Blei werden nach innerlicher Verabreichung gut resorbirt, entfalten ihre heilsame resp. deletäre Wirkung und werden dann hauptsächlich durch den Darm, weniger durch die Niere und andere Drüsen wieder ausgeschieden. Die der anderen Klasse angehörigen dagegen werden vom intacten Magendarmcanale gar nicht resorbirt, so dass man eine Allgemeinwirkung derselben vom gesunden Intestinaltractus aus überhaupt nicht erzielen kann. Dahin gehören nach Kobert Eisen und Mangan.

R. Kobert nimmt an, dass die Magen und Darm-epithelien, solange sie gesund sind, den Durchtritt des Metalles (in seinem Falle des Eisens und des Mangans) verhindern, und dass sich erst dann eine Aufnahme desselben in das Blut durch Diffusion einstellt, wenn durch einen zu grossen Concentrationsgrad der Metallsolution die Epithelien des Magens und

Darmes in ihrer Lebensfähigkeit beeinträchtigt werden und sich massenweise abstossen. Dieser Ansicht schliessen sich auch J. Cohn¹⁾ mit Bezug auf das Mangan und W. Steinfeld²⁾ für das Wismuth an. Der letztere führt zum Beweise an, bei den auf diese Weise vergifteten und zu Grunde gegangenen Thieren stets zahlreiche linsengrosse Substanzverluste der Schleimhaut des Magens gefunden zu haben.

In meinen eben erwähnten Versuchen mit Beryllium liess sich aber trotz der peinlichsten Untersuchung keine Spur eines Substanzverlustes in der Schleimhaut des Magens nachweisen; in einem Falle zeigte zwar der Dünndarm starke entzündliche Erscheinungen.

Da ich ferner der Ueberzeugung bin, dass sich durch starke Verdünnung der Metallsolution mit Milch jene schädliche Einwirkung auf die Epithelien vermeiden lässt, so glaube ich auch bei intacter Schleimhaut eine geringe Resorptionsfähigkeit vom Magen aus für das Beryllium annehmen zu können, welche bei der grossen Empfindlichkeit der Säugethiere gegen das Beryllium genügt, um den Tod der Thiere herbeizuführen.

Das Beryllium würde also in die zweite Klasse, das Aluminium in die erste zu rechnen sein.

1) Archiv für exp. Pharmacol. u. Pathol. Bd. X VIII, pag. 143.

2) l. c.

Thesen.

1. Bei Einführung starrer Instrumente in die Harnröhre erwachsener männlicher Individuen darf eine vorhergehende Untersuchung der Prostata nicht unterlassen werden.
2. Auch die kleinste Operation an den Extremitäten sollte stets bei Esmarch'scher Blutleere gemacht werden.
3. Atypische Operationen bei Knochentuberculose der Gelenkenden sind den typischen jederzeit vorzuziehen.
4. Bepinselung der Nasenschleimhaut mit Cocain ist bei Tussis convulsiva das beste Palliativmittel.
5. Die Application der Zange am nachfolgenden Kopfe darf nicht vollkommen verworfen werden.
6. Bei Oesophagusstricturen sollte die Gastrostomie häufiger ausgeführt werden.