

Untersuchungen
über die Wirkung des Giftes
der Brillen- und der Klapper-Schlange.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserl.
Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

William Heidenschild.

Estonus.



Ordentliche Opponenten:

Doc. Dr. K. Dehio. — Prof. Dr. A. Vogel. — Prof. Dr. A. Schmidt.



Dorpat.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.

1886.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Professor Dr. A. Schmidt.

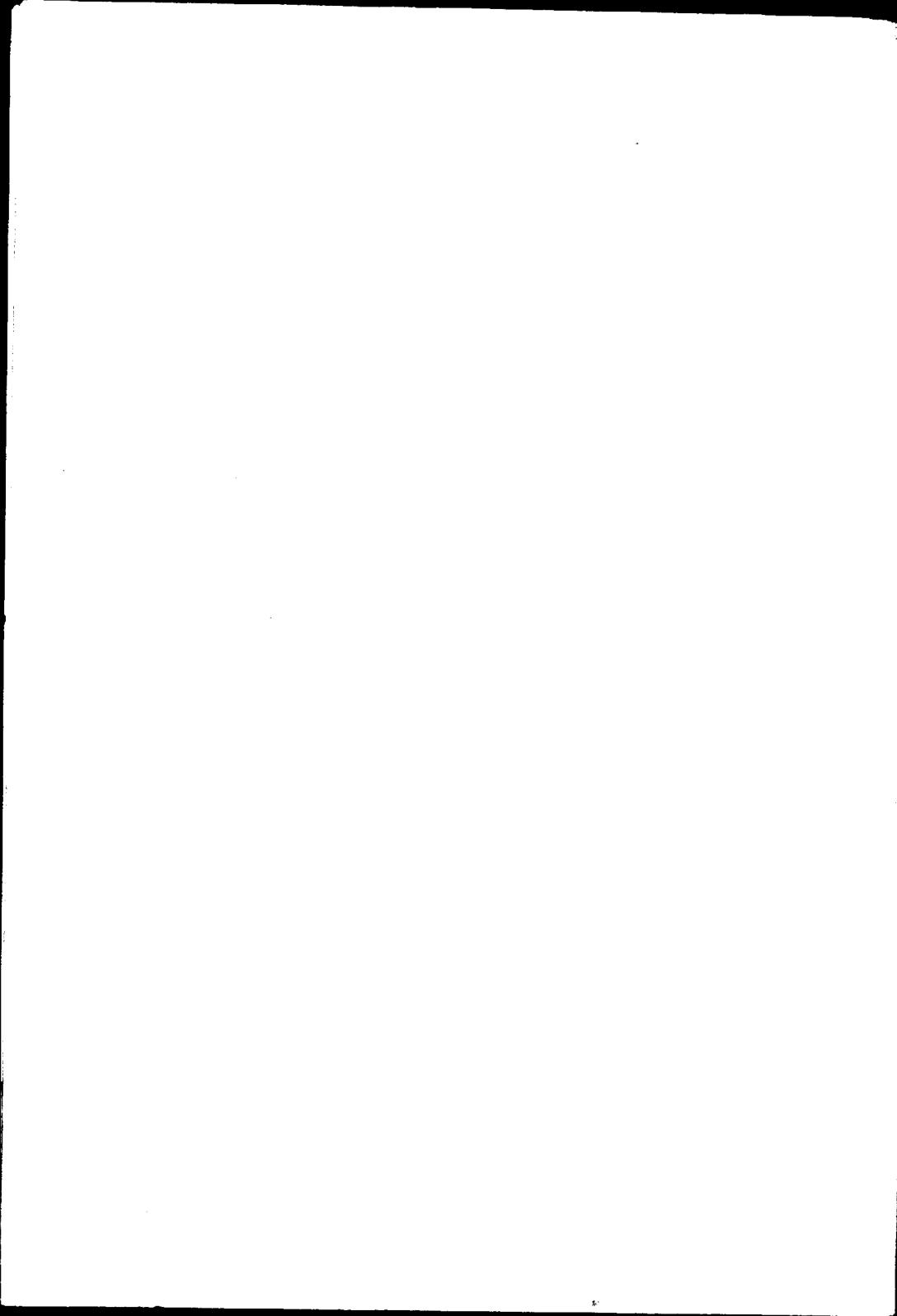
Dorpat, den 1. April 1886.

Nr. 81.

Decan: Raehlmann.

DEM ANDENKEN
meiner Eltern.

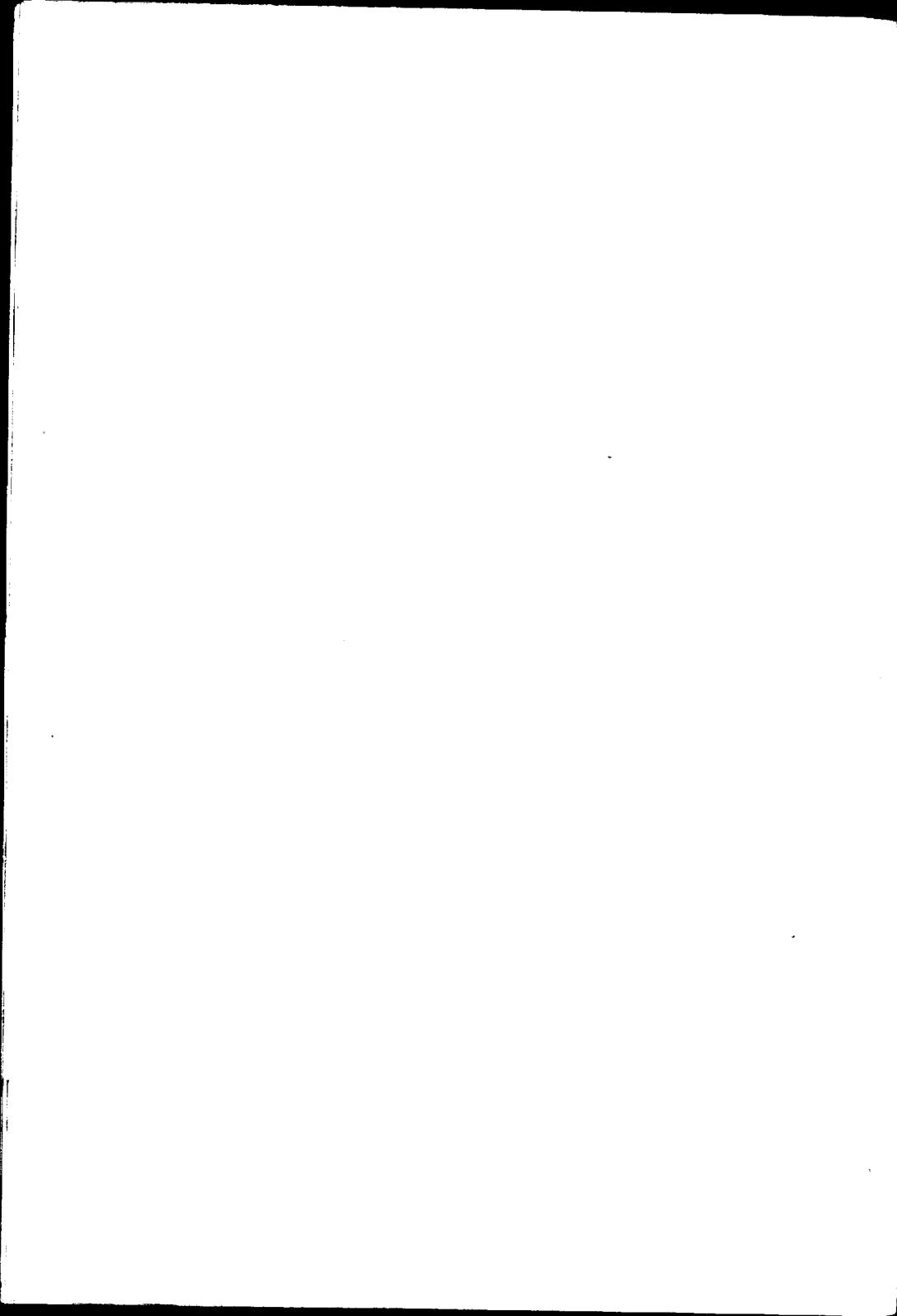




Beim Scheiden von hiesiger Hochschule fühle ich mich gedrungen, allen meinen verehrten Lehrern für die mir zu Theil gewordene Belehrung und Anregung meinen besten Dank auszusprechen.

Insbesondere bitte ich meinen hochverehrten Lehrer und Rector, den Herrn Prof. Dr. Alexander Schmidt, für die in liebenswürdigster Weise geschehene Förderung und Unterstützung meiner Arbeit, meinen tiefempfundenen, wärmsten Dank entgegennehmen zu wollen.

Dem Herrn Prof. Dr. Max Braun, der mir Thiere aus seinem Aquarium zur Verfügung stellte, und Herrn Dr. Wilhelm Koch, der mir bei den Vergiftungen der Pilze behülflich war, fühle ich mich zu lebhaftem Dank verpflichtet.



I. Abschnitt.

Verfuche über die Wirkung des in das Blut injicirten Schlangengiftes.

Im hiesigen physiologischen Institut befand sich ein kleiner Vorrath von Schlangengift, mit welchem Verfuche anzustellen ich von Prof. Schmidt aufgefördert wurde. Der Vorrath bestand aus 0,06 Grm Brillenschlangen- (*Naja tripudians*, *Cobra de Capello*) Gift und 0,25 Grm. Klapperfchlängengift, beide in getrocknetem Zustande, in welchem sie ein gelbes Gummi arabicum-ähnliches Pulver darstellten. Das Cobragift war durch freundliche Vermittelung des Herrn Prof. Klein in London von Sir Joseph Fayrer M. D. ebendafelbst, das Klapperfchlängengift von Herrn Prof. Kühne Herrn Prof. A. Schmidt gütigst überlassen worden.

Ich beabsichtigte zunächst das Blut von Kaninchen, welchem Schlangengift in das Gefäßsystem injicirt worden war, zu untersuchen. Es wird bekanntlich angegeben, daß das Blut der von Schlangen Gebissenen dunkel ist und nicht gerinnt, zuweilen soll es aber auch eine erhöhte Neigung zu gerinnen besitzen. Uebrigens sind die Angaben in diesem Punkte sehr verschieden.

Felix Fontana¹⁾, welcher das Blut je zweier Schlangenköpfe (*Vipera berus*) Kaninchen in die vena jugularis

1) Felix Fontana. Abhandlung über das Viperngift etc. Bd. I. und II. Berlin 1787 bei Fr. Himburg.

injcirte, erhielt in feinen 6 diesbezüglichen Verfuchen fogar jedes Mal tödtliche Thrombosen in dem Herzen und den großen Gefäßen; vier Mal farbten die Thiere während der durchschnittlich 7 Secunden dauernden Injection, 2 Mal nach 12 resp. 24 Stunden.

Dr. Télêphe P. Desmartis²⁾ ist der Ansicht, daß die chemische Zusammensetzung des Giftes bei allen Schlangen, soweit bekannt, dieselbe ist, und daß der eigentliche Giftstoff, von Bonaparte³⁾ zuerst Viperin oder Echidnin genannt, nur hinsichtlich der Stärke der Wirkung differire. Nach Desmartis färbt das Echidnin das Blut rothblütiger Thiere schwarz, verhindert die Gerinnung desselben und bewirkt, daß das Serum sich von den übrigen Blutbestandtheilen nicht trennt, während dieses geschieht, wenn Echidnin mit dem Blut von Schlangen und Batrachiern zusammengebracht wird.

Weir Mitchell⁴⁾, der jahrelang Untersuchungen über die Natur und die Wirkung des Klapperfchengiftes auf Tauben, größere Thiere und Menschen angestellt hat, giebt an, daß in acuten Fällen Blut und Gewebe gesund erscheinen; zu den acuten Fällen rechnet er die, in welchen der Tod bei Tauben innerhalb einer Minute, beim Menschen in circa 20 Minuten eintritt (untere Grenze). In solchen Fällen soll der Tod durch Affection des Arterienystems und der Nerven-

2) Dr. Télêphe P. Desmartis, Beiträge zur Lehre von den Thiergiften. Gaz. hebdomadaire, V. 36. 37. 41. 43. 1858. Referat: Schmidt's Jahrbücher der in- und ausländischen gesammten Medicin. Bd. 103. p. 166.

3) Luciano Luigi Bonaparte: Sul veleno della vipera, l'Echidnina. Annali di chimica 66, 36. Referat: Maly, Jahresbericht für Thierchemie. Bd. VIII. p. 305.

4) Weir Mitchell: Ueber das Gift der Klapperschlange. Amer. med.-chir. Rev. V. p. 269—311 May 1861. Referat: Schmidt's Jahrbücher Bd. 111. p. 286.

centra eintreten, während die motorischen und Sinnes-Nerven intact bleiben. In chronischen Fällen gefellen sich weitere Symptome von Blutvergiftung, Ecchymosen, Blutungen, Gelbfucht hinzu, und das Blut erscheint bei der Section dünnflüssig, nicht coagulirend.

L. Gage⁵⁾ findet, dafs das Schlangengift eine Art Ptyalin enthalte (identisch mit dem von Bonaparte bezeichneten Echidnin), welches im Thierblut Coagulation bewirkt; die Coagula lösen sich aber nach 24 Stunden. (!) Beim schnell erfolgten Tode ist keine Veränderung im Blute zu constatiren.

Halford⁶⁾ in Melbourne stellte zunächst bei Gelegenheit eines Unglücksfalles in Folge von Cobrabifs Untersuchungen an, auf Grund derer er zu folgenden Ansichten gelangte: Beim Cobrabifs gelangt keimfähige organ. Materie ins Blut und entwickelt sich zu Zellen, deren Menge auf Kosten des bei der Inspiration aufgenommenen Sauerstoffs in der kürzesten Zeit auf Millionen und aber Millionen anwächst; bei Zusatz von Magentaroth bemerkbar werdende rothe Flecken an beschränkten Stellen der Peripherie unterscheiden dieselben von Lymph- und Eiterkörperchen. Die Entartung des Blutes ist die Folge der Entwicklung dieser Zellen, demgemäß findet man bei der Obduction ein dunkles, nicht oxydirtes und fibrinarmes Blut vor. In einer späteren Mittheilung⁷⁾ findet Verf. seine vorläufigen Anga-

5) L. Gage: Zoologisch - chem. Untersuchungen über das Gift der Kröten und Schlangen. Journ. de Chimie med. 5. Sér. IV. p. 178, Avril 1868. Refer.: Schmidt's Jahrbücher etc. Bd. 139, p. 27.

6) Prof. G. B. Halford; Versuche über das Gift des Cobra di Capella. Brit.-med. Journal July 20 p. 43. 1867. Refer.: Schmidt's Jahrbücher etc. Bd. 136 p. 20.

7) l. c. Dec. 21 p. 563, 1867. (Schmidt's Jahrbücher etc. Bd 138 p. 159)

ben durch Veruche an Hunden und Katzen bestätigt. Gleich nach dem Bisse bildet sich eine fein granulirte wolkige Materie, die sich zwischen den rothen Blutkörperchen ausbreitet, nach Verlauf einer Stunde hat sie bedeutend zugenommen und zerfällt in Partikel, die sich nach einer weiteren Stunde zu Zellen gebildet haben. Nach 6—12 Stunden haben dieselben Nucleus und Nucleolus, der Zellendurchmesser beträgt $\frac{1}{1700}$ Zoll, der Diameter des Kerns $\frac{1}{2500}$ ". 20 Stunden nach dem Biss, wo die vergifteten Thiere meist sterben, haben diese Zellen ihr größtes Wachsthum erreicht und vermehren sich in der Regel nicht weiter. Verf. hält sie für belebte (simply living) kleinste Organismen; sie sollen den Thierleichnam vor der cadaverösen Fäulniß schützen.

J. Shortt⁸⁾ liefs circa 14 Hunde von Cobras beißen. Die Hunde starben innerhalb 15—75 Minuten. Er fand bei den Sectionen im rechten Herzen große weiche Blutgerinnfel, im linken Herzen kein Blut. Die Resultate dieser Veruche, in welchen der Tod gleichfalls sehr rasch erfolgte, stimmen also mit denjenigen der Fontana'schen Veruche überein.

Lauder Brunton und Joseph Fayrer⁹⁾ untersuchten zunächst die Einwirkung von Cobragift auf Hunde, Meerfchweinchen, Kaninchen und Vögel. Im citirten Werk (Nr. 145, 1873) wird auf p. 371 die Ansicht geäußert, dafs: „das Blut selbst durchs Schlangengift afficirt wird; wenn auch über Veränderungen der Blutkörperchen und des Chemismus im Blute vergifteter Thiere noch keine Aufschlüsse gegeben werden können, so kann doch die Alte-

8) J. Shortt. Das Gift der Cobra di Capella. *Lancet* I, 17. May p. 556. 1868. Refer.: Schmidt's Jahrbücher etc. Bd. 140 p. 165.

9) Brunton, Lauder und Fayrer, Joseph: On the Nature and Physiological Action of the Poison of *Naja tripudians* and other Indian venomous snakes. *Proceedings of the Roy. Soc.* Nr. 145, 1873 p. 358—374 und No 149, 1874 p. 68—133.

ration des Blutes kaum einem Zweifel unterliegen. Die in England von den Verfassern angestellten Experimente bestätigten nicht in jedem Fall die Regel, daß nämlich bei der Section die Gerinnungsfähigkeit des Blutes nach Viperbiss aufgehoben und nach Colubrinenbiss intact erhalten sei.“

In Proc. of the Roy. Soc. Nr. 149, 1874 werden die Versuche dieser Forscher auch auf's Gift der Daboia (einer Viperart) ausgedehnt, p. 84 heißt es: „das Blut von Thieren, die an Cobragift gestorben sind, hat eine dunkle Farbe, wie wenn der Tod in Folge mangelnder Respirationsthätigkeit eingetreten wäre; der Luft ausgesetzt, nimmt es schnell eine helle Farbe an, dasselbe ist der Fall bei Daboiavergiftungen. Nach Cobravergiftung tritt postmortal im Blute schnell Gerinnung ein, und das Product derselben ist ein festes, während die Gerinnung bei Daboiavergiftung häufig nicht eintritt; das letztere ist bei den in Indien gemachten Experimenten die Regel. In den Experimenten I, V und VI (vide pp. 70, 71 und 72) trat aber nach der Anwendung von Daboia-Gift Blutgerinnung ein, ein ähnliches Vorkommen hat bisweilen Sir J. Fayerer¹⁰⁾ beobachtet.“

In einem ebenfalls von genannten Autoren stammen den Werk¹¹⁾ finde ich auf p. 263 eine Mittheilung über die Resultate, zu denen Mr. Richards und das sog. Calcutta-Comité auf Grund ihrer Untersuchungen über die Wirkung von Schlangengift gelangten: Es heißt da: „Wir

10) *Thanatophidia of India* pp. 80, 100, 101, 104.

11) *On the Nature and Physiological Action of the Crotalus-poison as compared with that of Naja tripudians and other Indian Venomous Snakes; also Investigations into the Nature of the Influence of Naja and Crotalus poison on Ciliary and Amoeboid Action and on Vallisneria, and on the Influence of Inspiration of pure Oxygen on Poisoned Animals.*“ *Proceedings of the Royal Society*, Nr. 159, 1875 p. 261—78.

sind durch die von Mr. Richards und uns gemachten Beobachtungen zu folgenden Resultaten gelangt:

Das Blut erscheint bleibend flüssig nach dem Tode unter nachstehenden Umständen:

1) Wenn eine reichliche Quantität Cobragift *direct* in den Kreislauf z. B. in eine Arterie oder eine Vene injicirt worden ist. (Hierzu bemerkt Joseph Fayrer, dafs es sich nicht immer so verhält.)

2) In Fällen wo Thiere oder Menschen durch den Biß von Vipern vergiftet worden sind, wie z. B. von der *Vipera Ruffellii*.

3) In allen Fällen, wo Menschen sei es durch Vipern- oder Colubrinenbiß vergiftet worden sind.

(Auch mit dieser Angabe stimmt Fayrer nicht überein).

Das Blut unterliegt einer partiellen oder vollständigen Gerinnung unter folgenden Bedingungen:

1) Wenn nur eine geringe Quantität Cobragift in eine Arterie oder Vene injicirt worden ist.

2) In Fällen wo niedere Thiere (*the lower animals*) von einer Cobra gebissen worden sind.

Warum aber eine reichliche und schnell tödtlich wirkende Injection von Cobragift in das Gefäßsystem eines Thieres ein relativ permanentes Flüssigbleiben des Blutes bewirkt oder dessen gewöhnliche Gerinnungsfähigkeit fowohl vor als nach dem Tode des Thieres behindert, und andererseits warum eine kleinere und weniger schnell tödtlich wirkende Injection kein Hinderniß der schnellen Gerinnung in den Weg legt — sind Fragen, die sich äußerst schwer klar beantworten lassen. Wir können bei der gegenwärtigen Dunkelheit der Sache nur das *Factum constatare*, dafs, während in dem einen Fall die Gerinnung schnell eintritt, sic in dem andern verzögert oder gänzlich aufgehoben ist.“



Wall¹²⁾, der von der englisch-indischen Regierung beauftragt war nach Mitteln gegen Schlangengift zu forschen und zunächst Versuche über die Wirkung von Schlangengift anstellte, unterscheidet ebenfalls das Viperngift von dem Natterngift, als zu zwei Klassen gehörig, und sagt in Bezug auf's Erstere, daß das Blut seine Gerinnbarkeit durch den Biß der *Daboia Russelii* verliere, während in demselben nach Einwirkung von Cobragift solche Veränderungen fehlen.

Albertoni¹³⁾ hat unter Anderem constatirt, daß das Blut vergifteter Hunde anderen injicirt werden kann, ohne irgend eine Spur von toxischer Wirkung zu entfalten¹⁴⁾. p. 264 heisst es:

„Das Blut der durch Vipernbiß vergifteten Hunde, welches aus den Gefäßen genommen wurde, war mehr oder weniger braun gefärbt, gerann langsam und nahm, wenn es mit Sauerstoff geschüttelt wurde, nur langsam und unvollständig eine lebhaft rothe Farbe an. Unter dem Microscop sah man die rothen Blutkörperchen zwar normal an Gestalt aber nicht immer normal an Farbe, denn in einigen Fällen hatten sie ihren Farbstoff verloren, der in's Plasma übergegangen war, welches daher röthlich erschien. Die weissen Körperchen waren, statt isolirt und frei zu sein, mit einander

12) A. J. Wall: »Indian snake poisons their Nature and effects,« London 1883 W. H. Allen & Co. 171 pp.

13) P. Albertoni: »Ueber die Wirkung des Viperngiftes.« Moleschotts Untersuchungen. Bd. XII, pp. 251—265.

14) Im Gegensatz hiezu behauptet F a y r e r, Blut von Thieren die an *Daboia*-Gift zu Grunde gegangen sind, sei auch für andere Thiere sehr giftig. In seinem Vortrag: »On the nature of Snake-poison its effects on living creatures, and the present aspect of „treatment of the poisoned“ Read at a Meeting of the Medic. Soc. of London. by John Bale and Sons 1884 London. p. 8. erwähnt er, dass er *Daboia*-Gift durch eine Serie von 3 Thieren mit tödtlichem Resultate übertragen habe.

vereinigt und zusammengehäuft, so daß sie große Infeln bildeten. Die rothen Blutkörperchen erwiesen sich gegen Reagentien verschiedener Natur weniger resistent wie im Normalzustande und wurden bald unsichtbar.“

Diese Angaben widersprechen sich zunächst, namentlich in Betreff der Frage der Gerinnungsfähigkeit des vergifteten Blutes, aber es dürfte der Widerspruch doch nur ein scheinbarer sein. Nach Groths¹⁵⁾ Erfahrungen ist nämlich ein plötzlicher Schwund von farblosen Blutkörperchen im circulirenden Blut stets begleitet von einer ebenso plötzlichen Erhöhung der Gerinnungstendenz des Blutes, die selbst zu intra-vasculären Gerinnungen führen kann, regelmässig aber, falls das Thier dem Tode durch solche Gerinnungen entgeht, mehr oder weniger schnell vorübergeht, worauf ein Zustand entweder bloß mehr oder weniger vermindert oder, in schwereren Fällen selbst ganz aufgehobener Gerinnungsfähigkeit des Blutes folgt; er machte diese Erfahrungen bei Injection von Leucocyten, welche stets einem sehr schnellen Schwunde im circulirenden Blute unterlagen.

Groth hat ferner gezeigt, daß diese vorübergehende Erhöhung der Gerinnungstendenz Hand in Hand geht mit einem plötzlichen Ansteigen des vitalen Fermentgehalts, während die unmittelbar darauf folgende relative oder absolute Gerinnungsunfähigkeit darauf beruht, daß das Blutplasma seine Fähigkeit, das Fibrinferment von seinen Mutterstoffen abzuspalten, nachweisbar einbüßt. Die Erhöhung des an sich sehr geringen vitalen Fermentgehalts ist aber auch nur relativ bedeutend und schwindet gleichfalls sehr schnell. Nicht selten ragt sie jedoch in die Periode der verminderten

15) Dr. Otto Groth. Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute. Eine Untersuchung aus dem physiologischen Institut zu Dorpat. 1884.

oder geschwundenen Gerinnungsfähigkeit des Bluts hinein, da sie aber eben nur relativ bedeutend ist, und die viel gewaltigere, auferhalb des Körpers stattfindende Fermententwicklung wegen der Unwirksamkeit des Blutplasma nachweisbar ausbleibt, da ferner auch die präformirten Fibrin-generatoren im kranken Blute irgend welchen Veränderungen oder hemmenden Einflüssen unterliegen, so dafs selbst Fermentzufatz ohne Erfolg bleibt, so übt eben auch der intravitam angefammelte relative Fermentüberschufs, auch wenn er nicht sofort im Blute wieder schwindet, keine Wirkung auferhalb des Körpers aus.

Groth fand nun ferner, dafs die Phase der erhöhten Gerinnungstendenz um so rascher in die Phase der Gerinnungsunfähigkeit umschlägt, je plötzlicher und intensiver sie sich entwickelt, d. h. je gröfser die Gefahr der Thrombose ist, so dafs in den schwereren Fällen die erstere Phase, nicht ein Mal die Zeit der Injection überdauert und ihr regelmäfsiges Vorhandensein nur entweder durch den Eintritt von momentan tödtlichen Thrombosen oder durch Untersuchung des während der Gerinnung abgenommenen Blutes auf seinen Fermentgehalt constatirt werden kann. Nur in den leichteren, von verhältnismäfsig geringerer Alteration des Gesamtbefindens und rascher Genefung begleiteten, Fällen überdauerte die Erhöhung der Gerinnungstendenz des Blutes die Zeit der Injection, schlug aber auch dann sehr bald in ihr Gegentheil um. Beispielsweise führe ich als einen solchen leichteren Fall den Versuch VI aus Groths Arbeit an. Hier lag die Gerinnungstendenz des Blutes schon 11 Min. nach dem Momente der beendeten Injection unter dem Niveau (Gerinnungszeit: unmittelbar vor der Injection = 4 Min., 1 Min. nach der Injection = $\frac{1}{2}$ Min., 10 Min. später = 40 Min.) Diese mehr allmählich eintretende consecutive Ab-

2) von der nicht vor auszubestimmenden, individuellen Widerstandsfähigkeit des in Betracht kommenden Thieres gegen die Wirkung desselben und

3) von dem Zeitpunkt der Blutbeobachtung

Durch Zusatz von Leucocyten, also von fermentlieferndem Material, wird die Gerinnung gefunden Blutes bekanntlich wegen der dadurch bewirkten, gesteigerten Fermententwicklung beschleunigt; auf das durch gänzlichen Verlust der fermentabspaltenden Kräfte des Plasma völlig gerinnungsunfähig gewordene Blut übt Leucocytenzusatz natürlich gar keine Wirkung aus. Zwischen diesen Extremen, d. h. bei bloß geschwächter Spaltungsenergie des Plasma, gestalten sich aber die Verhältnisse in eigenthümlicher Weise. Bei wenig geschwächter Gerinnungsenergie des Blutes nämlich gelingt es noch, die Gerinnung durch kleinere Zellenzusätze zu beschleunigen, während größere Zellenzusätze, welche bei gesundem Blute noch mit Erfolg angewendet werden können, hier nicht bloß nicht beschleunigend, sondern sogar verlangsamend wirken; je mehr aber die Gerinnungsenergie abgenommen hat, desto schädlicher wirkt Zellenzusatz zum Blut, so daß schließlich ein Stadium der Abnahme beobachtet wird, in welchem das Blut an und für sich zwar noch schwache und spät eintretende Zeichen der Gerinnung zeigt, nach Zellenzusatz aber gänzlich gerinnungsunfähig wird.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen also, daß bei krankhaft geschwächter Gerinnungstendenz des Blutes ein Zellenüberschuß hemmend wirkt, um so leichter, je bedeutender die Schwächung ist. Ganz entsprechende Wirkungen übten in den Versuchen von *Nauck*¹⁸⁾ nicht bloß die

18) *August Nauck*: Ueber eine neue Eigenschaft der Producte der regressiven Metamorphose der Eiweisskörper. Inaug. Diss. Dorpat 1886.

Leucocyten, sondern auch die Producte der regressiven Metamorphose der Eiweißkörper auf solches Blut aus, dessen Gerinnungstendenz durch Gallensalzzusatz abgeschwächt worden war. Nur in einer Beziehung verhielt sich das Gallensalzplasma gerade entgegengesetzt dem kranken Blute, insofern dem ersteren um so größere Quantitäten von Leucocyten bzw. von den Extractivstoffen zugesetzt werden konnten und mußten, bevor sie als überschüssige hemmend wirkten, — je größer der dem Plasma gegebene Gehalt an Gallensalz war, d. h. je mehr die Gerinnungstendenz des Plasma durch das Salz herabgesetzt worden war, während bei dem erwähnten kranken Blute gerade das Umgekehrte galt. Im Allgemeinen aber gilt für beide Fälle, daß Ueberschüsse der betreffenden Zuthaten zum Blut die Gerinnung hemmend beeinflussen.

Ferner hebe ich noch besonders hervor, daß in allen bisher beobachteten Fällen von mangelnder Gerinnungstendenz bei krankem Blute, dieselbe nicht auf einer Veränderung des fermentliefernden Materials oder auf einem Mangel an demselben beruhte, sondern immer nur auf dem Verlust der spaltenden Kräfte des Plasma. Dieses ergibt sich daraus, daß das kranke, kein Ferment bildende, Blut bei Zusatz von gesundem, filtrirten Blutplasma ausnahmslos die normalen ja selbst übernormalen Fermentmengen entwickelte, so daß die Gerinnung des Plasma in höchstem Grade beschleunigt wurde.

Indem ich nun auf meine Versuche mit Schlangengift übergehe, erübrigt es mir, einige Worte über Zweck und Ziel der selben anzugeben. Es waren wesentlich drei Fragen, welche ich durch meine Injectionsversuche beantwortet zu sehen wünschte:

1) Ist als nächster Effect der Injection von Schlangengift ein Leucocytenschwund wahrnehmbar? Diese Frage

konnte nur durch vergleichende Zählungen vor und nach der Injection beantwortet werden. Ob eventuell zugleich auch eine Erhöhung des vitalen Fermentgehaltes die Folge der Injection bezhw. des Zellschwundes war, konnte nicht durch die betreffenden Versuche festgestellt werden, da zu denselben grössere Blutmengen nöthig sind, als die Kaninchen mir liefern konnten, an welche ich doch andererseits wegen der Geringfügigkeit meines Giftvorrathes gebunden war. Je nach dem Ausfall der Antwort auf die folgende Frage konnte indeß ein Rückschluss in Betreff der Veränderung des vitalen Fermentgehaltes gemacht werden. Die zweite Frage lautete nämlich:

2) Ist weiter, den Leucocytenschwund vorausgesetzt, der nächste Effect der Injection eine Erhöhung der Neigung des Blutes zu gerinnen, unmittelbar gefolgt von einer mehr oder weniger lange dauernden Herabsetzung derselben? Die Beantwortung dieser Frage erfordert die Bestimmung der Gerinnungszeiten an, vor und nach der Injection den Versuchsthiere entnommenen, Blutproben. Lautet die Antwort auf diese Frage positiv, so war die Erhöhung des vitalen Fermentgehaltes erwiesen, und es mußte dann auch möglich erscheinen, daß nach Injection größerer Giftmengen Wirkungen zum Vorschein kämen, wie sie z. B. Fontana und Shortt beobachtet haben, nämlich rascher Tod durch intravasculäre Gerinnungen; aus Sparfamkeitsrückichten verzichtete ich aber von vorn herein auf die experimentelle Erzeugung solcher Wirkungen. Die dritte Frage war:

3) Beruht die eventuelle, consecutive relative od. absolute Herabsetzung der Gerinnungstenz des Blutes, wie in den Versuchen Groth's, auf einem Schwunde der spaltenden Kräfte des Plasma oder aber auf einer durch das Gift bewirkten Veränderung des Substrates der Fermententwicklung,

vermöge welcher dasselbe feine Spaltbarkeit durch das Blutplasma einbüßt? Auch auf die letztere Weise würden dem weitern Fortgange der Spaltungen und der drohenden überschlüffigen Fermententwicklung Schranken gesetzt werden.

In dem einen dieser beiden, im letzten Punkt gesetzten, Fälle würde das inficirte, mangelhaft gerinnende Blut bei Leucocytenzufatz entweder eine Verzögerung resp. absolute Hemmung seiner Gerinnung erfahren, oder der Zellenzufatz würde (bei absoluter Gerinnungsunfähigkeit des Blutes) überhaupt gar keine Wirkung ausüben; dagegen würde eben dieses Blut die Gerinnung des filtrirten Pferdeblutplasma unter erhöhter Fermententwicklung beschleunigen. Im anderen Falle aber würde der Erfolg dieser beiden Versuchsmethoden gerade der entgegengesetzte sein.

Nebenbei wollte ich noch ermitteln, ob das Schlangengift sich im Organismus potenziert (erneuert), in welchem Falle das Blut der inficirten Thiere auf andere Thiere ebenso verderblich wirken müßte wie das Gift selbst. —

Aus den angegebenen Zwecken der Untersuchung ergibt sich die Versuchsanordnung von selbst, daher ich mich in Betreff derselben kurz fassen kann.

Von der getrockneten Giftsubstanz wurde zu jedem Versuche eine sehr kleine Quantität anfangs nach Augenmaafs, in den meisten Versuchen jedoch mit Hilfe der Waage abgemessen und in einem kleinen gläsernen Mörser mit 1 Ccm. aq. destill. $\frac{1}{2}$ Stunde lang verrieben, dann ein paar Stunden gut bedeckt stehen gelassen, die ganze Quantität in eine Pravaz'sche Spritze aufgenommen und dem aufgespannten Thiere, mittels Einstich in die eine (gewöhnlich linke), mittlerweile blosgelegte und peripherwärts abgeklemmte, Vena jugularis injicirt, wobei durch gehörig tiefes Einführen der Canüle dafür gesorgt wurde, dafs nicht ein Theil des zu

injcirenden Materiales verloren ging, resp. nicht in die Vene gelangte. Kurz vor der Injection wurden aus der andern gleichfalls bereits freigelegten Jugularvene $1\frac{1}{2}$ —2 Ccm. Blut in einem, in Eiswasser befindlichen, Reagirgläschen aufgefangen, hievon ein Theil zu sofortiger Herstellung der Zählmischung verbraucht, während ein Assistent am Rest die Gerinnungszeit bestimmte; eben dieselbe Manipulation fand auch unmittelbar nach der Injection statt; jetzt folgten die Zählungen in den betreffenden beiden Zählmischungen.

In Betreff der Verdünnungsflüssigkeit meiner Zählmischungen entschied ich mich nach einer Reihe von Vorversuchen für eine $\frac{1}{2}$ % ige Chlornatronlösung, die Verdünnungszahl betrug 60 (1:59). Die Zählung begann immer erst nach Sedimentirung der Blutkörperchen in der Zählkammer, welche sehr rasch von Statten ging. Bei der Herstellung der Zählmischungen bediente ich mich einer 1 Ccm. fassenden Pipette, die bis zur obern Marke mit Blut vollgeseugen, dann in die bereitstehende Verdünnungsflüssigkeit ganz ausgespritzt und dann, damit nicht durch die an der Wand adhärende Blutschicht ein grober Fehler entstände, durch mehrmaliges Ansaugen und Wiederzurückspritzen der Mischung ausgewaschen wurde. Die Pipette war bis zur Spitze calibriert worden, und die Verdünnungsflüssigkeit wurde so abgemessen, daß das Mischungsverhältniß 1:59 betrug. Bei allen Zählungen bediente ich mich des bekannten Zählapparates von Thoma und Zeiss, wobei ich zugleich ein von dem Letzteren zu Zählungszwecken angefertigtes Microscop benutzte (Ocular III Objectiv D). Da ich nur die farblosen Blutkörperchen zählen wollte, bediente ich mich aus leicht begreiflichen Gründen nicht des Gitterwerkes am Boden der Zählkammer, sondern erstreckte die Zählung jedes Mal über das ganze Gesichtsfeld unter Benutzung eines Netzoculares.

Der micrometrisch bestimmte Durchmesser des Gesichtsfeldes betrug 0,485 Mm. Der Flächeninhalt demnach $\left(\frac{0,485}{2}\right)^2 \cdot \pi = 0,185 \square \text{mm}$. und der Cubikraum bei 0,1 mm Kamertiefe 0,0185 oder $\frac{1}{54}$ Cmm. Die constante Zahl, mit welcher ich bei dem angegebenen Verdünnungsgrade die Mittelzahlen der Zellen zu multipliciren hatte, war also $= 60 \cdot 54 = 3240$.

Weder das Cobra- noch das Crotalusgift löste sich vollständig im Wasser auf; die Körnchen verloren ihren Farbstoff und quollen zu kleinen durchsichtigen sehr resistenten Klümpchen auf, welche rasch sedimentirten; ein Theil derselben wurde durch das Verreiben feiner vertheilt und blieb in der Flüssigkeit suspendirt. Beim Auffaugen in die Pravaz'sche Spritze blieben die gröbereren Körnchen zurück, es konnte aber nicht vermieden werden, daß die Injectionsflüssigkeit ein trübes Aussehen befaß. Die Klapperschlangengift-Lösung reagirte sehr schwach alcalisch, in Betreff der Cobragift-Lösung hat ein Theil der Autoren faure der andere alcalische Reaction gefunden, ich fand neutrale.

Endlich führe ich noch an, daß in allen Fällen, in welchen dem vergifteten Blut Zusätze von Leucocyten oder von Blutplasma gemacht werden sollten, größere Blutmengen (etwa 4—5 Ccm.) den Thieren entzogen wurden.

Ich lasse jetzt meine Versuche an Kaninchen folgen:

Versuch I.

C o b r a g i f t

12^h. Erste Blutabnahme. Gerinnungszeit = 2 Min.
Leucocytenzahl = 3026 (in 1 Cmm.).

12^h 30'. Injection einer höchst verdünnten Lösung von Cobragift.

12^h 31'. Zweite Blutabnahme. Gerinnungszeit = 1 Min.
45 Sec. (Zählmischung mißlang.)

1^h. Dritte Blutabnahme. Gerinnungszeit = 2 Min.
30 Sec. Leucocytenzahl = 1297 (= 42 % der Normalzahl).

Das Thier bleibt leben, ohne Vergiftungssymptome zu zeigen. Die Verminderung der farblosen Blutkörperchen ist deutlich. Die Gerinnungstendenz zeigt unmittelbar nach der Injection eine geringe Erhöhung, welcher eine gleichfalls geringe Verminderung folgt. Die Differenzen sind aber so klein, daß ich nichts auf sie geben möchte. Jedenfalls war die Giftwirkung eine sehr unbedeutende. Auch die Abnahme der Leucocytenzahl allein für sich will nicht viel bedeuten, zumal wenn sie vorübergehend ist, was auch hier der Fall gewesen sein konnte. In den Versuchen von Hoffmann¹⁹⁾, Bojanus, Sachsendahl und Anderen kommen Fälle von viel stärkerer Abnahme der Leucocytenzahl vor, ohne daß die Thiere in Folge der betreffenden Injectionen krank erschienen.

Nach 3 Tagen stirbt das bis dahin gesund erscheinende Thier in der Nacht. Durch ein Mißverständnis war die Section unmöglich gemacht.

Zu dem folgenden Versuch nahm ich etwa die doppelte Quantität des Giftes.

Versuch II.

C o b r a g i f t.

1^h 30'. Erste Blutabnahme. Gerinnungszeit = 2'
50 Sec. Leucocytenzahl = 2710.

19) F. Hoffmann. Ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie der farblosen Blutkörperchen. Inaug. Dissert. Dorpat 1881.

1^h 35'. Injection. Das Thier wird sehr unruhig und in Erwartung des Todes wird kein Blut mehr abgenommen.

1^h 50'. Tod.

Der Thorax wird sofort eröffnet. Das Blut im noch schwach pulfirenden Herzen und in den großen Gefäßen durchaus flüßig. Die Untersuchung des Herzblutes ergab: Gerinnungszeit = 55'. Leucocytenzahl = 1124 (= 41,47 % d. Normalzahl.)

Die Gerinnung war sehr unvollständig, nach Zusatz von frischen Lymphdrüsenzellen aber erfolgte sie in wenigen Augenblicken und lieferte ein derbes Product.

Auffallend ist hier, daß, allen bisherigen Erfahrungen zuwider, das Blut mit derart herabgesetzter Gerinnungstendenz doch durch Zellenzusatz in seiner Gerinnung in so hohem Grade beschleunigt wurde. Die spaltenden Kräfte des Plasma waren also noch vorhanden, und wenn das Blut dennoch fast gerinnungsunfähig erschien, so wird man zunächst daran denken müssen, daß das Gift im Substrat der Fermententwicklung eine Aenderung bewirkt oder daß es in irgend einer anderen Weise die normalen Wechselbeziehungen zwischen Plasma und Protoplasma gestört hatte.

Versuch III.

C o b r a g i f t.

1^h 20'. Erste Blutabnahme. Gerinnungszeit 23 Sec.

1^h 25'. Injection einer Giftlösung von ungefähr derselben Concentration wie im vorigen Versuch.

1^h 26'. Zweite Blutabnahme. Gerinnungszeit = 1 Min.

1^h 55'. Tod. Sofortige Section, das Herz schlägt noch schwach, Herz und große Gefäße enthalten flüssiges Blut ohne Gerinnsel. Das herausgenommene Herzblut gerinnt

nach 20 Minuten bei Zusatz von Lymphdrüsenzellen nach $\frac{1}{2}$ Min. Auch hier also hat bei, vom Moment der Injection an, deutlich abnehmender Gerinnungstendenz das Plasma feine spaltenden Kräfte sich, wie es scheint vollkommen erhalten.

Eine Pravaz'sche Spritze voll dieses Herzblutes wird fogleich einem anderen Kaninchen in die vena jugularis injicirt. Das Thier scheint nicht zu erkranken; eine nach 24 Stunden abgenommene Blutprobe ergiebt: Gerinnungszeit = 10 Min.

Quantitativ verschiedene Zusätze von Lymphzellen ergeben, daß die Gerinnung um so schneller eintritt, je größer der Zusatz war, die kürzeste Dauer war 45 Sec. Die Verlangsamung der spontanen Gerinnung weist hier allerdings auf eine Veränderung des Blutes hin, aber dieselbe ist nicht bedeutend, wie ja auch das Thier nicht Krankheits Symptome aufwies; außerdem verhält sich die Blutflüssigkeit gegen Lymphdrüsenzellen wie gesundes Blut.

Hienach scheint die Wirkung des Schlangengiftes eher eine toxische als eine infectiöse zu sein. Von jetzt ab wurde das Gift zu den Versuchen jedes Mal abgewogen.

Versuch IV.

C o b r a g i f t.

12 Milligramm in 0,5 gr. aq. gelöst.

1^h 50'. Erste Blutabnahme. Gerinnungszeit = 4 Min.
(mit Lymphdrüsenzellen = $\frac{1}{2}$ Min.) Leucocytenzahl = 4324.

1^h. Injection.

1^h 1'. Zweite Blutabnahme. Gerinnungszeit = 2 Min.

1^h 40'. Dritte Blutabnahme. Leucocytenzahl = 1513
(= 34,73 % der Normalzahl).

1^h 45'. Tod.

Herz und große Gefäße wiederum ganz frei von Gerinnseln. Die Untersuchung des Herzblutes ergibt: Gerinnungszeit = 23 Min. Leucocytenzahl = 1297 (= 30,0 % d. N).

Bei einem sehr kleinen Zellenzusatz erfolgt die Gerinnung des Herzblutes nach $1\frac{1}{2}$ Min., bei einem etwas größeren nach 1 Min. und bei einem sehr großen wieder langsamer, nämlich nach 2 Min. Sehr große Zellenzusätze können aber auch im gefundenen Blut als überschüssige wirken und demgemäß die Gerinnung verlangsamen. Jedenfalls war auch hier die Spaltungsenergie der Blutflüssigkeit noch vorhanden bei trotzdem verlangsamter Gerinnung.

Deutlich sieht man ferner, daß in diesem Versuche der Abnahme der Gerinnungstendenz eine Erhöhung derselben vorangeht, deren Maximum wohl schon vor dem Moment der zweiten Blutabnahme lag.

Versuch V.

C o b r a g i f t.

Kräftiger Kater.

12 Milligramm Cobragift in 0,5 aq. dest. gelöst.

1^h 10'. Erste Blutabnahme. Gerinnungszeit = einige Sekunden. Leucocytenzahl = 6486.

Da sich aber in der Zählmischung einige Fibrinflöckchen befanden, so ist diese Zahl wohl als zu niedrig zu betrachten.

1^h 25'. Injection.

1^h 26'. Zweite Blutabnahme. Leucocytenzahl 3026 (46,65 % der Normalzahl).

Zwei Minuten später wird, da sich aus der Jugularvene nicht genügend Blut entleeren läßt und die Respiration sehr geschwächt war, das Thier erdroffelt.

Das Herz und die großen Gefäße enthalten flüssiges, dunkles Blut, frei von Gerinnseln. Untersuchung des Herzblutes: Gerinnungszeit = über 2 Stunden (mit Lymphdrüsenzellen 1 Min.). Leucocytenzahl = 3459 (= 53.33 % der Normalzahl).

Ich brachte 1 Ccm. dieses Herzblutes zu 3 Ccm. kalt filtrirtem Pferdeblutplasma; die Mischung gerann erst nach 30 Min.; das ist für eine solche Mischung eine sehr lange Gerinnungszeit. Dieses Resultat, zusammengehalten mit dem mehrfach beobachteten Effect des Zusatzes von Lymphdrüsenzellen, würde also wiederum dafür sprechen, daß nicht etwa das Plasma seine spaltenden Kräfte eingebüßt, sondern daß die Substanz der Zellen, beziehungsweise ihrer Zerfallsproducte, als Quelle des Fibrinfermentes durch das Gift eine Veränderung erlitten hat.

Da der Rest des Cobragiftes zu anderen Zwecken aufbewahrt werden sollte, so benutzte ich zu den folgenden, nur an Kaninchen angestellten, Versuchen das Klapperschlangengift.

Versuch VI.

6 Milligramm Gift werden in 1,0 Wasser gelöst, davon jedoch nur die Hälfte dem Thiere beigebracht.

1^h. Erste Blutabnahme. Gerinnungszeit = 2 Min. 10 Sec. (Mit Lymphdrüsenzellen keine Beschleunigung. Leucocytenzahl = 4281).

1^h 3'. Injection.

1^h 8'. Zweite Blutabnahme. Gerinnungszeit = 1 Min.

1^h 25'. Dritte Blutabnahme. Gerinnungszeit = 1 Min. 10 Sec. (Mit Lymphdrüsenzellen 15 Sec.).

1^h 30'. Vierte Blutabnahme. Gerinnungszeit = 2 Min.

In diesem Veruche, in welchem dem Thiere eine so geringe Dosis Gift applicirt worden war, bemerkt man deutlich die Erhöhung der Gerinnungstendenz des Blutes, die sich noch 22 Min. nach der Injection beobachten läßt; erst 5 Min. später ist sie auf die Norm zurückgegangen, um wahrscheinlich später vorübergehend unter dieselbe zu sinken.

1^h 40'. Das Thier wird freigelassen und erscheint durchaus munter. Nach Verlauf von 20 Min. aber treten beschleunigte oberflächliche Respiration, Zittern der hintern Extremitäten und cyanotische Verfärbung der Schnauze ein. Allmählich jedoch erholt sich das Thier wieder.

5^h 30'. Fünfte Blutabnahme. Gerinnungszeit = 45 Sec. Leucocytenzahl = 1080 (= 25, 23 % der Normalz.).

Am nächsten Tage zeigt sich, daß die Wunde trotz aseptischen Verbandes eiterig infiltrirt ist und ein übelriechendes Secret absondert, das Thier frist nichts, ist matt.

11^h. Sechste Blutabnahme. Gerinnungszeit = 1 Min. 5 Sec. Leucocytenzahl = 2046 (= 47,79 % der Normalz.).

Am Abend desselben Tages stirbt das Thier; Section unterblieb wegen der hinzugetretenen (wahrscheinlich septischen) Erkrankung des Thieres; Microorganismen aller Art, mit denen in Folge der verschiedensten Thierverfuche die Atmosphäre des Zimmers, in welchem ich arbeitete, geschwängert war, konnten durch ihren nicht zu beseitigenden Einfluß das Bild der Section trüben.

Versuch VII.

22 Milligramm Gift in 1,0 aq. gelöst; das ganze Quantum wird zur Injection benutzt.

1^h 30'. Erste Blutabnahme. Gerinnungszeit = 2 Min.

50 Sec. (durch Zellenzufatz beschleunigt). Leucocytenzahl = 5188.

1^h 45'. Injection.

1^h 50'. Zweite Blutabnahme. Gerinnungszeit = 3 Min.

2^h. Dritte Blutabnahme. Gerinnungszeit = 3 Min.
30 Sec.

2^h 15'. Stillstand der Respiration, Herstellung der Zählmischung noch aus dem Inguarvenenblut.

Leucocytenzahl = 1828 (= 35,24 % der Normalz.)

Nach dem Tode Eröffnung des Thorax und des noch pulsirenden Herzens, dasselbe sowie die großen Gefäße frei von Gerinnfeln.

Gerinnungszeit des Herzblutes = 15 Min. (Mit viel Lymphzellen = 1/2 Min.)

Versuch VIII.

32 Milligramm Gift in 1,0 aq. gelöst; das ganze Quantum wird zur Injection verbraucht.

2^h 20'. Erste Blutabnahme. Gerinnungszeit = 3 Min.
30 Sec. (mit Lymphdrüsenzellen = 1 Min.). Leucocytenzahl = 3179.

2^h 26'. Injection.

2^h 30'. Zweite Blutabnahme. Gerinnungszeit = 1 Min.
(bei Zellenzufatz = 1 1/2 Min.).

Also grade in dem Stadium der Gerinnungsbeschleunigung, das in diesem Veruche trotz der verhältnißmäßigen großen Giftdosis doch noch deutlich zur Wahrnehmung gelangt — übt Zellenzufatz eine verlangsamende Wirkung aus, welche, wie sich fogleich zeigen wird, in ihr Gegentheil umschlägt, sobald das Stadium der herabgesetzten Gerinnungstendenz des Blutes eintritt.

2^h 35'. Dritte Blutabnahme. Gerinnungszeit = 1 Stunde 20 Min (mit Lymphdrüsenzellen 1 Min.). Leucocytenzahl = 1729 (= 54,39 % d. Normz.).

Etwa eine halbe Minute nach der letzten Blutabnahme Stillstand der Athmung (also 9¹/₂ Min. nach der Injection). Der Thorax wird eröffnet und das lebhaft pulfirende Herz aufgeschnitten; es enthält dunkles, flüßiges (lackfarbenes) Blut; keine Gerinnfel.

Gerinnungszeit des Herzblutes = 2 Std. 15 Min.; es entsteht ein derbes Gerinnfel. (Mit Lymphzellen = 1 Min.)

Gleich nach Eröffnung des Herzens wird eine Pravaz'sche Spritze voll von diesem Blute einem anderen Kaninchen in die Jugularvene injicirt. Nicht die geringsten Krankheits-symptome bei wochenlanger Beobachtung.

Versuch IX.

40 Milligramm Gift in 1,0 aq. gelöst, die ganze Masse wird bei der Injection verbraucht.

2^h 45'. Erste Blutabnahme. Gerinnungszeit = 42 Sec. (Zellenzufatz beschleunigt.) Zählmischung mißlang.

2^h 50'. Injection.

2^h 55'. Zweite Blutabnahme. Gerinnungszeit = 50 Sec. (mit Zellen verlangsamt).

Also auch hier eine Verlangsamung bei Zellenzufatz zu einer Zeit, wo zwar das Stadium der erhöhten Gerinnungstendenz eben vorüber, aber auch dasjenige der verminderten eben erst begonnen hat.

2^h 59'. Krampfhaftes Respiration.

2^h 60'. Respirationstillstand, Tod.

Thorax sofort eröffnet das Herz pulsirt schwach, enthält ebenso wie die großen Gefäße dunkles, flüßiges Blut, keine Gerinnfel.

Gerinnungszeit des Herzblutes = über $3\frac{1}{2}$ Stunden; schlaffes, unbedeutendes Coagalum (mit gleicher Menge Lymphdrüsenzellenbrei 2 Min., mit fehr wenig 18 Min. Leucocytenzahl 1297).

Auch von diesem Herzblut wird ein Gramm einem anderen Kaninchen in die Jugularvene injicirt; es zeigen sich nicht die geringsten Symptome von Erkrankung.

Aus den obigen Versuchen ergibt sich nun, dafs das Blut meiner Versuchsthiere in Folge der Giftinjectionen gewissen constanten Veränderungen unterlag, welche insbesondere 1. die Leucocytenzahlen und 2. die Gerinnungsverhältnisse betrafen.

Betrachten wir zunächst die Leucocytenzahlen, welche überall ein Abnehmen in Folge der Injection zeigen. Ich stelle die Zahlen für die Leucocytenreste in Folgendem zusammen, und zwar in Procenten der, für die Zeit unmittelbar vor der Injection geltenden, Zahlen, welche ich als Normalzahlen betrachte.

Der procentische Leucocytenrest beträgt in:

Versuch I	— 42,86	(Tod nach 3 Tagen)
„ II	— 41,48	(„ „ 15 Min.)
„ IV	— 30,00	(„ „ 45 Min.)
„ V	— 46,65	(„ durch Erdrosseln.)
„ VI	— 25,23	(„ am 2. Tage nachdem sich die Leucocytenzahl bereits wieder auf 47,79 % gehoben.)
„ VII	— 35,24	(Tod nach 30 Min.)
„ VIII	— 54,39	(„ „ $9\frac{1}{2}$ Min.)

In Versuch III und IX sind die Leucocytenzahlen nicht bestimmt worden, auch in diesen Versuchen starb das Thier in Versuch III nach 30, in Versuch IX nach 10 Min.

Ueberall also finden wir die Leucocytenzahlen beträchtlich vermindert, aber es ist kaum möglich in diesem Umfange allein die Todesursache zu erblicken. Aus dem im hiesigen physiologischen Institut angestellten Versuchen hat sich ergeben, daß die Leucocytenzahlen unter Umständen, z. B. nach Injection von Jauche und von Leucocyten selbst bis auf 10 % der Normalzahl herabgehen können, ohne daß die Thiere deshalb zu Grunde gehen müssen, sie erkrankten zwar mehr oder weniger schwer aber sie genesen sehr häufig wieder, wobei die Leucocytenzahl sich wieder hob und gewöhnlich dann schließlich die Norm überstieg; starben aber die Thiere, so trat der Tod doch immer erst nach längerer Zeit, nach mehreren Stunden bisweilen selbst erst am folgenden Tage ein. In meinen Versuchen aber finden wir den Zellenrest gar nicht so klein, am kleinsten noch im Versuch VI, er beträgt hier jedoch immer noch 25 %, und gerade dieses Thier starb erst am folgenden Tage, nachdem die Leucocytenzahl sich wieder auf beinahe 50 % der Normalzahl gehoben hatte. Diesen Versuch sowohl als den Versuch I, in welchem der Tod erst nach 3 Tagen eintrat möchte ich hier zunächst gar nicht in Betracht ziehen, weil es zweifelhaft erscheint, ob die betreffenden Thiere überhaupt an Schlangengift zu Grunde gegangen sind. Sehen wir vom Kater im Versuch VI, welcher erdroffelt wurde, ab, so finden wir keineswegs extrem niedrige Leucocytenzahlen, und doch erfolgte der Tod in allen übrigen Fällen so schnell nach der Injection, daß an seiner directen Abhängigkeit vom Schlangengift nicht gezweifelt werden kann. Aber wenn wir sehen, daß die Thiere in Fällen viel bedeutenderen

Leucocytenchwundes entweder genesen oder erst nach längeren Zeiträumen sterben, so erscheint es, was meine Versuche anbetrifft, nicht möglich, in dem durch das Gift bewirkten relativ geringen Leucocytenchwunde die unmittelbare Ursache des hier so rasch eintretenden Todes zu erblicken.

Wenden wir uns jetzt zu den durch das Gift bewirkten Veränderungen der Gerinnungsverhältnisse des Blutes:

In der Mehrzahl der Fälle fanden wir in unseren Versuchen die Gerinnungstendenz des Blutes eine Minute nach der Injection schon unter dem Niveau liegend. Aber in einzelnen Versuchen kam doch die von der Theorie geforderte, vorübergehende, anfängliche Erhöhung der Gerinnungstendenz zum Vorschein (Versuch I. IV, VI und VIII), gefolgt von einer sehr bald darauf eintretenden Herabsetzung derselben. Wir können also, da die letztere niemals fehlte, wohl annehmen, daß beide Phasen der Blutveränderung in allen Fällen vorhanden waren. Die vorübergehende Erhöhung der Gerinnungstendenz des Blutes ist ja, wie alle bisherigen bezüglichen Versuche ergeben, die nothwendige Folge jeder plötzlichen Steigerung des Leucocytenumsatzes im circulirenden Blute, wie sie in meinen Versuchen das Schlangengift offenbar jedes Mal bewirkt hat.

Es läßt sich denken, daß jede einzelne dieser beiden Phasen der Blutveränderung zur Todesursache werden kann. Die rasch vorübergehende Phase der Erhöhung der Gerinnungstendenz könnte zu einem Maximum ansteigen, und zu intravasculären, den dies Tod augenblicklich verursachenden, Gerinnungen führen; würde geschehen, wenn große Giftmengen plötzlich ins Blut gelangen; die Resultate Fontana's und Shortt's ließen sich auf solche Weise erklären. Aber in meinen Versuchen kam

diese Todesart thatsächlich eben niemals vor, wol weil die injicirten Giftmengen dazu zu klein waren. Die Thiere starben zwar sehr bald nach der Injection (von $9\frac{1}{2}$ bis 45 Minuten), aber doch immer erst im Stadium der herabgesetzten Gerinnungstendenz des Blutes. Auch aus den Berichten der Reifenden über Vergiftung durch Schlangenbiss erfieht man, daß wenigstens gewöhnlich der Tod doch immer erst nach relativ langen Zeiträumen, jedenfalls nicht einige Secunden nach dem Biss eintritt. Das Gift muß also noch andere Veränderungen bedingen, welche den Tod in meinen Versuchen herbeiführten, nachdem die Thiere die Gefahr, welche die erste Phase der Blutveränderung mit sich führt, schon überwunden hatten, und daselbe gilt wol auch von den meisten Vergiftungen durch Schlangenbiss; diesen Veränderungen gegenüber erfcheint der Tod in Fontanas Versuchen als durch eine enorme Steigerung eines Umstandes bedingt, der die Bedeutung eines Nebenumstandes hat, also als ungewöhnlich, wie es vorkommen kann, daß ein Krebspatient auch den Verblutungstod stirbt.

Man könnte sich nun vorstellen, daß die Todesursache in der, durch das Gift herbeigeführten, zweiten Phase der Blutveränderung selbst läge; aber auch diese Annahme läßt sich nicht halten. Man kann diese Art der consecutiven Blutveränderung auf die verschiedenste Weise herbeiführen; es kommt nur darauf an, eine Steigerung des Leucocytenumsatzes im circulirenden Blute zu bewirken; dies kann geschehen durch Injection von putriden Stoffen, von Fibrinferment, von aufgelösten rothen Blutkörperchen, von Lymphdrüsenzellen, frischem Eiter etc. Beachtet man nun die Versuche von Bojanus, Sachsendahl und besonders von Groth, in welchen letzteren die Gerinnungszeiten gemessen wurden, so sieht man, daß von denjenigen Thieren, welche

der, während der Injection drohenden, Gefahr des Eintritts intravasculärer Gerinnungen entgangen waren, (und das waren die meisten) zwar sehr viele später im zweiten Stadium der Blutveränderung zu Grunde gingen, und zwar um so sicherer je ausgeprägter diese Veränderung war, aber — selbst in den ausgeprägtesten Fällen der betreffenden Blutveränderung — erkrankten die Thiere zunächst und sterben erst nach Verlauf mehrerer Stunden und selbst erst am folgenden Tage. Des besseren Ueberblickes halber stelle ich hier aus den Versuchen von Groth die Angaben über die längsten, beobachteten Gerinnungszeiten, welche meist auf die zunächst nach der Injection entnommenen Blutproben entfielen und über das Schicksal der Thiere (Tod oder Genefung) zusammen; es sind das Angaben, die in den Versuchen seiner Vorgänger ihre Ergänzung finden. Selbstverständlich kann ich mich nur an die Versuche Groths halten, in welchen die Gerinnungszeiten gemessen wurden. Das Zeichen ∞ bedeutend absolute Gerinnungsunfähigkeit.

Versuchsnummer bei Groth.	Versuchsthier.	Längste beobachtete Gerinnungszeit ²⁰⁾ .	Schicksal des Thieres.
II	Hund	∞	Tod cca 24 Std. nach d. Inj.
IV	Katze	60 Minuten	Genefung.
V	Katze	1 Min.	Genefung (kaum krank).
VI	Katze	40 Min.	Genefung (kaum krank).
VII	Kater	2 Std. 30 Min.	Tod (31 Std. nach d. Inj.)
VIII	Kater	2 Stunden	Tod ($\frac{3}{4}$ Std. „ „)

20) Die grossen Differenzen in den Zahlen dieses Stabes erklären sich, abgesehen von den individuellen Verschiedenheiten der Versuchsthiere, aus den meist willkürlich gesetzten qualitativen und quantitativen Differenzen des Injectionsmaterials.

Versuchsnummer bei Groth.	Versuchsthier.	Längste beobachtete Gerinnungszeit.	Schicksal des Thieres.
IX	Katze	Keine Verlangsamung	Genefung (kaum krank).
X	Hund	∞	Genef. am folgenden Tage.
XI	Hund	∞	Genefung.
XIII	Kater	20 Min.	Genefung (kaum krank).
XIV	Hund	∞	Tod 8 Std. nach d. Inj.
XV	Hund	29 Min.	Genefung.
XVI	Hund	∞	Tod $\frac{3}{4}$ Std. nach d. Inj.
XX	Katze	1 $\frac{1}{2}$ Min.	Genefung.

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung, daß nur solche Thiere den Folgen der Injection erlagen, bei welchen die in Rede stehende zweite Phase der Blutveränderung wirklich sehr prägnant war; auch unter diesen Fällen giebt es indefs solche, in welchen die Thiere selbst bei abfoluter Gerinnungsunfähigkeit des Blutes doch wieder genasen (wobei die Gerinnbarkeit des Blutes sich wieder einstellte). Aber auch in den Fällen mit tödtlichem Ausgange erfolgte der Tod, verglichen mit den Ergebnissen meiner Versuche, doch immer sehr spät. Nur in Versuch VIII und XVI überlebten die Thiere die Injection um nicht mehr als $\frac{3}{4}$ Stunden; die Gerinnungszeit des Blutes beträgt hier aber immer noch 2 Stunden resp. sie ist ∞ .

Ganz anders gestalten sich die betreffenden Ergebnisse meiner Versuche mit Schlangengift, wie die folgende Zusammenstellung zeigt, in welche ich gleichfalls für jeden Versuch die längsten beobachteten Gerinnungszeiten (welche stets das Herzblut betrafen) aufgenommen habe.

№ der Ver- suche.	Längste beobach- tete Gerinnungs- zeit.	Schickfal des Thieres.
II	55 Minuten	Tod nach 15 Minuten.
III	20 „	„ „ 30 „
IV	23 „	„ „ 45 „
V	2 Stunden	n. 23 M. sterbend, wird erdroffelt.
VII	15 Minuten	Tod nach 30 Minuten.
VIII	2 Std. 15 Min.	„ „ 9 $\frac{1}{2}$ „
IX	3 „ 30 „	„ „ 10 „

Es erscheint kaum denkbar, daß eine Blutveränderung, welche, wie in der angeführten Verfuhrsreihe von Groth in ihrer denkbar stärksten Ausprägung entweder vom Thier überwunden werden kann, oder demselben doch erst nach Verlauf mehrerer Stunden tödtlich wird, in meinen Verfuhsen bei geringster Ausprägung (so daß die Gerinnungszeit die innerhalb der Grenzen der Gefundtheit vorkommenden Schwankungen nur wenig überschreitet) den Tod herbeiführt haben sollte und zwar in Zeiträumen, welche nach Minuten zählen. In der That stellen die Gerinnungszeiten von 15, von 20 und 23 Minuten (Verfuhs VII, III und IV) zwar in jedem der drei vorliegenden Fälle, verglichen mit der bezüglichen Normalzeit, eine Verlangsamung der Gerinnung dar, aber an sich ist dieselbe doch viel zu unbedeutend, als daß sie den nach 30 — 45 Min. eintretenden Tod zu erklären vermöchte. Dasselbe gilt von den Verfuhsen V, VIII und X, in welchen die längft beobachteten Gerinnungszeiten zwar schon 2, 2 $\frac{1}{2}$ und 3 Stunden betragen, der Tod aber schon nach resp. 23, 9 $\frac{1}{2}$ und 10 Min. eintrat.

Wir werden durch diese Beobachtungen zur Annahme gedrängt, daß das Gift noch irgend etwas Anderes im Or-

ganismus bewirkt, was als die eigentliche Todesursache in denjenigen Fällen, in welchen der von Fontana beobachtete Erfolg nicht eintritt (also in der Mehrzahl der Fälle) zu betrachten ist, und es fragt sich, ob das vergiftete Blut im Stadium der herabgesetzten Gerinnungsfähigkeit nicht noch gewisse Besonderheiten zeigt, durch welche es sich von dem äußerlich ganz ähnlichen Blut in allen anderen bisher betrachteten Fällen von Intoxication unterscheidet. In der That bin ich auf einen solchen, wie mir scheint sehr wesentlichen Unterschied gestoßen.

In allen bisherigen Fällen von Blutvergiftung hat sich nämlich gezeigt, daß die consecutive relative oder absolute Gerinnungsunfähigkeit des Blutes darauf beruht, daß das Blutplasma sehr schnell seine Fähigkeit das Protoplasma zu spalten einbüßt. Leucocytenzusatz beschleunigt also in solchen Fällen die Gerinnung nicht, ja bei einigermaßen herabgesetzter Gerinnungstendenz verlangsamte er dieselbe sogar, um so mehr je größer er ist, so daß bei geringeren Graden der Herabsetzung kleine Leucocytenzusätze noch beschleunigend, größere aber bereits hemmend wirken, bei höheren Graden aber schon der kleinste Leucocytenzusatz die Gerinnung mehr oder weniger verlangsamte oder selbst gar nicht zu Stande kommen läßt. In meinen Versuchen aber wurde die Gerinnung des Blutes mit herabgesetzter Gerinnungstendenz durch Leucocytenzusatz ohne Ausnahme enorm beschleunigt, so daß das Plasma seine Fähigkeit, das Protoplasma unter Fermententwicklung zu zerlegen, offenbar sich erhalten hatte.

Wo in meinen Versuchen die Gerinnungsfähigkeit des Blutes eine Abnahme geringeren Grades zeigte, da könnte man daran denken, daß diejenige Grenze der Abnahme, von welcher an der Zellenzusatz hemmend einwirkt, noch

nicht erreicht war, so dafs die Blutflüffigkeit sich noch ganz oder doch nahezu ganz normal verhielt; auffallend war aber dann doch immer, dafs nicht blos kleine, sondern auch grofse Zellenzufätze immer noch beschleunigend wirkten. Wo aber die Gerinnungszeit sich über mehrere Stunden erstreckte, da wird eine solche Erklärung der Erscheinung um so mehr unmöglich, als wir auch hier finden, dafs selbst kolossale Zellenzufätze die Gerinnung nicht blos nicht verlangsamten, sondern sogar enorm beschleunigen (Herzblut im letzten Versuch).

Da nun die Blutflüffigkeit ihre spaltenden Kräfte bewahrt hatte, so würde die nächste Erklärung für die trotzdem eintretende Herabsetzung der Gerinnungstendenz des Blutes zunächst in dem Umfande zu suchen sein, dafs das Gift das Protoplasma der farblosen Butkörperchen so angegriffen und verändert habe, dafs die betreffenden Bestandtheile desselben ihre Spaltbarkeit einbüfsten. Die Verhältnisse wären alsdann denen in den bisher beobachteten Fällen von Intoxication gerade entgegengesetzt.

Ich will in dieser Hinsicht kein Gewicht darauf legen, dafs, während in meinen Versuchen der Leucocytenzufatz bei herabgesetzter Gerinnungstendenz gegen alle bisherigen Erfahrungen dem Procefs der Gerinnung förderlich ist, er gerade in dem ersten Stadium der Blutveränderung ein hemmendes Moment darzustellen scheint (cf. Versuch VIII und IX), und zwar darum nicht, weil keine Untersuchungen darüber vorliegen, wie er in diesem Stadium in anderen Fällen von Intoxication wirkt; aber nicht ohne Bedeutung scheint mir die freilich nur ein Mal gemachte Beobachtung zu sein, dafs ein Gemisch von gesundem filtrirtem Pferdeblutplasma mit dem vergifteten Blute erst nach 30 Minuten gerann (Versuch VI).

Nach den bisherigen Erfahrungen handelt es sich bei solchen Gemischen immer um eine Gerinnungszeit von einer, höchstens ein Paar Minuten, besonders wenn sie, wie das hier der Fall war, rothe Blutkörperchen enthalten, welche den Gerinnungsproceß bekanntlich so außerordentlich beschleunigen, und zwar, wie N a u c k neuerdings bewiesen hat, weil die Substanz ihrer Stromata sich gerade ebenso gegen das Blutplasma verhält wie diejenige der Leucocyten. Auch diese Beobachtung würde darauf hinweisen, daß das Gift nicht sowohl auf die Blutflüssigkeit als vielmehr auf das fermentbildende Material verändernd gewirkt hat.

Ich bedauere, daß die Quantität Gift, die mir zu Gebote stand, zu klein war, um die Versuche mit Leucocyten und filtrirtem Pferdeblutplasma in größerem Maafsstabe zu wiederholen; ich mußte sparen, da ich die Absicht hatte mit meinem Giftvorrath noch eine andere Versuchsreihe wenigstens zu beginnen.

Von dem eben angedeuteten Gesichtspuncte nämlich ausgehend, daß das Schlangengift auf Protoplasma möglicherweise in irgend einer Weise verderblich wirkt, wollte ich Versuche mit demselben an den niedersten pflanzlichen und thierischen Organismen anstellen. Es war ferner denkbar, daß die eventuelle Wirkung des Giftes sich nicht blos auf das Protoplasma in seiner einfachsten Gestalt beschränkt, sondern, vielleicht sogar in noch höherem Grade, sich auch über die Derivate desselben, wie das Stroma der rothen Blutkörperchen, die Substanz der Nerven den Muskel etc. erstreckt. Deshalb beabsichtigte ich zugleich meine bezüglichen Untersuchungen in aufsteigender Reihe, mit den niedersten Lebewesen beginnend, bis zu den Wirbelthieren hinaufzuführen, um zu erfahren, ob das Gift schon ganz im Anfange dieser Reihe schädlich wirkt, oder ob diese Wirkung erst irgendwo in ihrem

Verlauf beginnt. Ich habe hauptsächlich im Auge gehabt zu erfahren, ob das Auftreten des Nervensystems für die Wirkung des Schlangengiftes von Bedeutung erscheint. Ich bedauere auch hier, das meine Reihe wegen Mangel an Material nur sehr unvollständig ausfallen konnte.

Im folgenden Abschnitt will ich über die Resultate dieser Versuche berichten.

II. Abschnitt.

A. Versuch in Betreff der Diffundirbarkeit des Schlangengiftes.

Als Dialysator diente ein an dem einen Ende mit Pergamentpapier unterbundene passende Glasröhre, in welche 0,5 Ccm. einer 0,3 %igen Lösung von Crotalusgift gebracht wurde; einige Tropfen dieses Giftes einem Frosch unter die Rückenhaut gebracht, tödteten denselben in $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden. Den Dialysator tauchte ich in ein sehr kleines, tiefes Schälchen, welches $1\frac{1}{2}$ Ccm. Wasser enthielt. Zur Verhütung der Verdunstung wurde befeuchtetes Filtrirpapier nebenbei hingelegt und das Ganze mit einer Glasglocke bedeckt. Nach Verlauf von 20 Stunden wurde das äußere Wasser zu je einigen Tropfen unter die Rückenhaut mehrerer Frösche applicirt, sämmtliche starben in 2 — $2\frac{1}{2}$ Stunden. Das Uhrschälchen wurde gut ausgespült, nochmals mit einem Ccm. destillirten Wassers versehen und derselbe Dialysator nochmals hincingetaucht. Nach 24 Stunden wirkte das äußere Wasser kaum weniger giftig auf Frösche, wie nach der ersten Dialyse. Vor der ersten und nach der zweiten Dialyse überzeugte ich mich in gewöhnlicher Weise von der Fehlerlosigkeit

keit des zu diesem Versuch angewendeten Stückes Pergamentpapier. Ich bemerke hierbei, daß die mit Schlangengift inficirten Frösche sehr bald das Bild vollständiger Lähmung darboten und in diesem Zustande bis zum Tode verharren.

B. Versuche mit Spalt- und Schimmel-Pilzen.

Die betreffenden Versuche wurden angestellt mit: *Bacillus anthracis*, *Rauchbrandbacillus* (*bactérie du charbon symptomatique*), *Coccus* (unbekannter Art), mit *Aspergillus niger* und *Penicillium glaucum*²¹⁾. Der Nährboden bestand aus einigen Ccm. Fleischwasser-Pepton-Gelatine. Die in den fünf sterilisirten Reagenzgläsern enthaltene Gelatine wurde durch Erwärmen auf wenig über 20° verflüssigt, mit einem sterilisirten Glasstabe einige Tropfen der Naja-Giftlösung (0,5 %) darin vertheilt und nach dem Erkalten die Inoculation der genannten Pilze vorgenommen. Fünf giftfreie Präparate dienten zur Controle.

Es erwies sich, daß das Naja-Gift das Wachstum der Pilze nicht im Mindesten störte. Die Rauchbrandbacillen, die ich ihrer Beweglichkeit halber gewählt hatte, zeigten diese Eigenschaft im vergifteten Präparat nicht weniger als im unvergifteten. Ebenso fand das Fortwachsen der Colonieen bis zum Boden in dem ersteren durchaus nicht langsamer statt, als in dem letzteren.

Mit diesem Versuch war der aus 11 Milligramm bestehende Rest des Najagiftes verbraucht. Ich wiederholte diesen Versuch nun mit einer 0,3 % igen *Crotalus*-Giftlösung, mit der Abänderung, daß den Pilzen, nachdem sie 6—24

21) Die genannten Pilze erlangte ich aus den Reinculturen von Herrn Dr. Wilhelm Koch.

Stunden der Einwirkung der Giftlösung ausgesetzt gewesen, die Nährgelatine hinzugefügt wurde. Auch bei dieser Versuchsanordnung erwies sich das Gift als durchaus indifferent. Von nun an habe ich nur mit Klapperschlangengift gearbeitet.

C. Versuche mit Pflanzenprotoplasma.

In diesen Versuchen beschränkte ich mich auf *Vallisneria spiralis* und *Tradescantia virginica*. Von der ersteren wurde durch einen feinen Schnitt ein Stückchen von der Epidermisschicht des Blattes abgehoben, von der letzteren dienten die Härchen an der Blüthe zum Versuch. Ich bettete die Präparate jedesmal in einen Tropfen der Giftlösung, deren Concentration 0,3—0,5 % betrug, ganz ein. Da es sich aber eben um microscopische Objecte handelte, so war der Giftverbrauch ein sehr geringer und ich konnte die Versuche daher mehrfach wiederholen und variiren. In einem Schreiben an Brunton und Fayrer sagt Charles Darwin, daß nach seinen Untersuchungen das Cobragift die Bewegung des Pflanzenprotoplasma (der Drosera) zu einer Lebhaftigkeit gesteigert habe, wie er sie nie früher beobachtet habe. Beim Klapperschlangengift habe ich nichts dergartiges beobachtet, ebensowenig aber auch irgend eine Abnahme oder Störung der Bewegung. Indem ich meine Präparate in feuchten Kammern aufbewahrte, gelang es mir die Protoplasmbewegungen, namentlich der *Vallisneria spiralis* sehr lange im Gange zu erhalten, aber es erwies sich dabei als völlig gleichgültig, ob die Objecte in Brunnenwasser oder in der Giftlösung eingebettet waren. In einem Falle hielten die Bewegungen in zwei *Vallisneria*präparaten, von welchem das eine sich in Giftlösung befand, 11 Tage an. Erst am 12ten Tage war in Beiden Stillstand eingetreten.

D. Versuche mit thierischen Organismen in aufsteigender Reihe.

1) Einzellige Organismen. Als solche dienten mir die im Maßdarm des Frosches lebenden Opalinen, Paramaecien und Flagellaten, ferner Vorticellen (*Epistylis* sp.?), von welchen ich die ersteren in Ranvier'schen feuchten Kammern, die letzteren in kleinen Uhrschälchen bei passender Vergrößerung beobachtete; selbstverständlich wurde das Eintrocknen der Präparate durch Aufbewahrung derselben in grossen feuchten Kammern verhütet. Die Thiere wurden entweder ohne Weiteres in die Giftlösung, deren Concentration 0,2—0,4 % betrug, eingebettet, oder es wurde zuerst ein Tröpfchen Wasser auf sie gebracht und dann ein Tropfen der Giftlösung hinzugefügt.

Auch in diesen Versuchen habe ich nicht die mindeste Wirkung des Schlangengiftes wahrgenommen. Die Thiere bewegten sich und flimmerten in der Giftlösung nicht weniger lebhaft als im Wasser. Die Parasiten lebten 3—5 Tage die Vorticellen 8—10 Tage, ohne daß das Gift irgend einen wahrnehmbaren Einfluß auf die Lebensdauer ausgeübt hätte. Es kam nicht selten vor, daß einer Opaline oder einem Paramaecium bei Herstellung der betreffenden Präparate ein Stück vom Leibe abgeriffen worden war, so daß das Gift jetzt nicht erst die cuticula durchdringen mußte, um zur innern Leibesubstanz zu gelangen. Solche rudimentäre Exemplare bewegten sich nicht weniger munter, als die intacten, und auch bei diesen verhielt sich das Gift durchaus indifferent. Diese Beobachtungen beweisen zugleich, daß auch die Substanz der Muskelfstreifen bei den Opalinen und der centrale Muskelfaden bei den Vorticellen durch das Gift nicht afficirt worden waren.

2) *Hydra viridis*. Bei diesen Thieren begann das Gift seine verderbliche Wirkung zu äußern. Die Beobachtung fand statt in kleinen gläsernen Salzdöschen, welche mit einer Glasplatte lose bedeckt wurden. Das Medium, in welchem die Thiere sich befanden, bestand aus etwa $\frac{1}{2}$ Ccm. Wasser und einigen Tropfen Giftlösung. Das hiezu sowohl als auch für die Controlothiere benutzte Wasser stammte aus demselben Gewässer, welches die Thiere selbst geliefert hatte; dieses gilt auch von den folgenden Versuchen.

In allen Versuchen starben die in der Giftlösung befindlichen Exemplare, andererseits war die Wirkung des Giftes, nach der Zeitdauer gemessen, doch eine geringere als in den folgenden Versuchen mit den höher organisirten Thieren. Früher als nach 6 Stunden erfolgte bei keiner *Hydra* der Tod, wol aber auch erst nach 20—24 Stunden. Man kann diesen Thieren bekanntlich, ohne daß sie Schaden leiden, von den Tentakeln ein Stück abschneiden; ich führte diese Operation bei den in der Giftlösung befindlichen Thieren hin und wieder an zwei Tentakeln aus und fand, daß die Wirkung des Giftes dadurch bedeutend beschleunigt wurde. Todt lagen sie zusammengezogen und unbeweglich da und zerfielen bald zu einem Körnerhaufen, der nur aus Chlorophyllkörnern zu bestehen schien.

Ich ging nun zu Thieren über, welche bereits ein Nervensystem besitzen:

3) *Turbellaria*. Es wurden untersucht: *Mesostoma* (sp.?) und *Planaria* (sp.?). Sämmtliche in der Giftlösung gehaltenen Exemplare starben aber doch auch erst nach mehreren Stunden. Abschneiden eines Stückes vom hinteren Körperende der Planarien beschleunigte die Giftwirkung.

4) *Rotatorien*. Meine Versuche beschränkten sich auf *Megastrocha* (sp.?) und *Conochilus* (sp.?). Die Giftlösung

war hier mit Wasser stark verdünnt worden, da ich keinen Vorrath an getrocknetem Gift mehr besaß. *Conochilus* starb nach einigen Stunden, *Megatrocha* aber erwies sich als auffallend widerstandsfähig, ging aber schließlich doch zu Grunde; ob das Thier durch seine Bedeckungen etwa besonders geschützt gegen das Gift ist, oder ob seine Widerstandsfähigkeit auf einer relativen Immunität beruht, wage ich nicht zu entscheiden.

Die Annahme, daß die Thiere in allen diesen Versuchen durch das Gift getödtet worden waren, beruhte durchweg auf der Vergleichung mit in Wasser gebetteten Exemplaren, die sämmtlich leben blieben.

Ich muß hiebei bemerken, daß ich in den späteren unter den bisher erwähnten Versuchen mit einer beschränkten Quantität einer 0,3% igen Giftlösung arbeitete. Dieselbe wäre viel früher verbraucht worden, wenn ich nicht stets, nachdem ich ihr einige Tropfen entnommen, den Verlust durch etwa eben so viel Wasser ersetzt hätte, dadurch sank aber die Concentration der Lösung mehr und mehr. Die Turbellarien und Rotatorien überstanden die Giftwirkung jedenfalls nicht längere Zeit als *Hydra viridis*, durchschnittlich starben sie schneller; bei gleichbleibender Concentration der Giftlösung wären sie wohl noch früher erlegen. Demnach wächst die Wirkung des Giftes mit der Höhe der Organisation.

5) Flußkrebse. Ich vergiftete 4 Krebse; zweien brachte ich je 3 Tropfen (circa) mittels eines gläsernen Capillarrohrs bei, indem ich dessen Spitze von der Rückenseite aus zwischen Rückenpanzer und Schwanzringen vorsichtig unter die dünne Haut stieß und das Gift hineinblies. Bei den zwei anderen Exemplaren wurde die Chitinscheide zwischen einem Paar Schwanzringen an der Bauchseite durchtrennt

und dort das Gift auf die nämliche Weise inoculirt. Nach 12 Stunden gaben die Thiere noch schwache Lebenszeichen von sich, nach 15 Stunden waren sämmtliche todt. Vier in ähnlicher Weise verwundete Controlethiere blieben alle am Leben. Sowohl die vergifteten als unvergifteten Thiere wurden unter Glasglocken mit Wasser und Gras gehalten.

6) Axolotl von mittlerer Gröfse. Subcutane Application von 3—4 Tropfen der Giftlösung mittels einer Pravaz'schen Spritze. Nach 6 Stunden lebend, über Nacht gestorben.

7) Frösche starben nach Application von einigen Tropfen der Giftlösung im Laufe von 1—3 Stunden unter den Erscheinungen vollständiger Lähmung. —

Mit diesen Versuchen hatte mein Giftvorrath sein Ende erreicht. Den letzten im Gläschen zurückbleibenden Tropfen nun wieder zu verdünnen um weitere Versuche anzustellen, hätte mich in die Grenzen der Homöopathie geführt. Leider mußte ich nun auf die von mir beabsichtigten Versuche mit Lencocyten, Spermatozoen und Flimmerepithelien höherer Thiere Verzicht leisten.

Berücksichtigt man wie sehr in meiner Versuchsreihe die höher organisirten Thiere die niederen, namentlich in Relation zu den ihnen beigebrachten Giftmengen an Gröfse überragen, so unterliegt es wol keinem Zweifel, dafs die Höhe der Organisation maafsgebend ist für die Verderblichkeit der Giftwirkung. Diese Verderblichkeit beginnt aber nicht mit dem Anfang der Reihe, sondern erst in deren Verlauf, in meinen Versuchen mit der *Hydra viridis*. Hienach hätte sich das Schlangengift gegen die „Urzelle“ ganz unschuldig verhalten.

Man könnte vielleicht daran denken, dafs die schädlichen Wirkungen dieses Giftes mit dem Auftreten des Nervensystems beginnen und mit dessen Entwicklung zunehmen,

aber in der Hydra hat meines Wissens noch Niemand Nerven aufgefunden. Oder soll man sich vorstellen, daß dasjenige Protoplasma, welches die Potenz in sich birgt, die Bestandtheile des Säugethierleibes zu bilden, von vorn herein ein anderes, höher stehendes und zugleich der Wirkung des Giftes mehr ausgesetzt ist als dasjenige, aus welchem der Krebs die Hydra oder Opalina sich entwickelt, derart daß alle Gewebe mehr oder weniger an der graduellen Empfindlichkeit des Grundstoffes, aus welchem sie entstanden, gegen das Gift participiren? Dann wäre eben nicht das Nervensystem, sondern die Höhe und Complicirtheit der Organisation, im Allgemeinen maafsgebend für die Wirkung des Giftes und es wäre zu erwarten, daß dasselbe auf ein farbloses Blutkörperchen der höheren Thiere ganz anders einwirkt als etwa auf eine Amöbe, so fern nämlich das farblose Blutkörperchen die Eigenschaften des höher angelegten Protoplasma theilt und nicht vielmehr einen Rückfall auf den Stand der Urzelle oder Amöbe darstellt. Wenn mein Giftvorrath nicht zu Ende gewesen wäre, so hätte ich das Unternehmen nicht gescheut, diese Fragen auf experimentellem Wege zu beantworten. —

Zum Schluffe führe ich noch einen Versuch an, welcher die Frage der Immunität gewisser Säugethiere gegen den Bifs von Schlangen betrifft. Bekanntlich wird dem Igel eine solche Immunität gegen das Gift unserer Kreuzotter (*Vipera berus*) zugeschrieben. Ich besafs ein Exemplar dieser Gattung, das ich in einer sehr großen Flasche von weissem Glase mit abgepresstem Halstheil aufbewahrte. Ich verschaffte mir nun noch einen Igel, band ihn in Rückenlage auf ein Brettchen mit langem Handgriff, und tauchte dasselbe in den Behälter, indem ich die Schlange möglichst aufzureizen versuchte. Er war ganz am Anfange des Frühjahrs 1885 und die soeben gefangene Schlange noch sehr träge.

Es dauerte lange, bis sie sich zu einem Bisse in den Bauch des Igels entschloß, der aber nicht von den geringsten übeln Folgen für den letzteren zu sein schien. Der Igel fraß, trank und bewegte sich nach dem Bisse ebenso wie früher und zeigte keinen Augenblick Symptome von Erkrankung. Drei Wochen später, in welcher Zeit ich dafür sorgte, daß der Behälter mit der Schlange möglichst viel den Strahlen der immer intensiver wirkenden Sonne ausgesetzt wurde, wiederholte ich den Versuch mit demselben Igel. Dieses Mal warf sich die Schlange sofort auf den Igel und biss ihn drei Mal nach einander in Bauch und Brust. Der Igel erkrankte, hörte auf zu fressen, und starb am dritten Tage.

Die Section wurde im hiesigen pathologischen Institut (in meiner Abwesenheit, da ich gezwungen war, gerade zu dieser Zeit Dorpat zu verlassen) ausgeführt. Das Sectionsprotocoll lautet:

»In sämtlichen Organen nichts Besonderes gefunden; nur im Darmtractus starke Hyperämien und beträchtliche Schleimablagerungen, besonders im unteren Theil. Das Blut überall dunkel, in manchen Gefäßen geronnen. Die Schleimablagerungen am unteren Theil des tractus intestinalis an manchen Stellen mit Blut imbibirt; an diesen Stellen die Hyperämie in der Schleimhaut besonders stark.«

Hienach könnte man doch höchstens nur von einer relativen Immunität des Igels sprechen und zwar mit Rücksicht auf die Erfolglosigkeit des ersten Schlangenbisses. Wahrscheinlicher erscheint mir die Annahme aber, daß die Schlange damals überhaupt noch kein wirksames Secret producirt hatte. Ich vermute demnach, daß die sogenannte Immunität des Igels auf seinem Stachelpelz beruht und darauf, daß er im freien Zustande mit der Schlange umzugehen versteht. —

Auf der Etiquette des Glasröhrchens, welches das Klapperschlangengift enthielt, befand sich die Weifung, man folle daffelbe in Glycerin-haltigem Waffer (fchwache Löfung) auflöfen. Wie man fieht, erhielt ich auch ohne diefe Zuthat durchaus wirkfame Giftlöfungen, andererseits machte ich die Erfahrung, dafs das Glycerin für alle von mir unterfuchten Organismen bis zum Frosch hinauf ein intensives Gift ift; nur den Axolotl habe ich in diefer Hinficht nicht geprüft, und auf die Spalt- und Schimmelpilze übt das Glycerin keine Wirkung aus. Zwei bis drei Tropfen Glycerin auf $\frac{1}{2}$ Ccm. Waffer geben eine Löfung, in welcher die Protoplasmabewegungen in der Pflanzenzelle unter Ablöfung des Protoplasma von der Wand und Zusammenballung des Primordial-Schlauches fehr bald ftillt. Viel intensiver wirkte diefe Flüssigkeit auf die thierifchen Organismen; Opalinen, Paramaecien, Vorticellen etc. verfchrumpften fofort und zerbröckelten nach einiger Zeit, die Köpfe der Vorticellen fielen ab, und ihre zufammengerollten Stiele zerbrachen in Stücke. Fröfche, welchen ich etwa 0,5 Ccm. einer folchen verdünnten Glycerinlöfung unter die Rückenhaul brachte, farbten nach Verlauf einiger Stunden unter ganz ähnlichen Erfcheinungen wie nach Application von Schlangengift. Demnach ift Glycerinzufatz bei Verfuchen mit Schlangengift durchaus zu vermeiden.

Dorpat, physiologifches Institut, März 1886.

Thesen.

1. Die Trennung der verschiedenen Schlangengifte in Nerven- und Blut-Gifte ist unhaltbar.
2. Bei den Apparaten für Blutkörperzählung sollte die Gittertheilung im Ocular angebracht werden.
3. Bei spectrophotometrischen Bestimmungen mit dem Hüfner'schen Apparat ist die Lichtquelle in eine unabänderlich-feste Stellung zum Apparat zu bringen.
4. Bei chronischer Prostatitis wäre Massage anzuwenden.
5. Das Verordnen von Recepten aus dem Grunde: ut aliquid fiat, ist ein tadelnswerther Ufus.
6. Der Unterricht in den Grundzügen der Hygiene ist auf die mittleren Lehranstalten auszudehnen.