



Ueber die
Wirkung organischer Arsen-Verbindungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

welche

nebst beigefügten Thesen

mit Zustimmung der Hohen Medicinischen Fakultät
der Königl. Universität zu Greifswald

am

Sonnabend, den 1. August 1885

Mittags 12 Uhr

öffentlich vertheidigen wird

Carl Bloedorn

aus Pommern.

Opponenten:

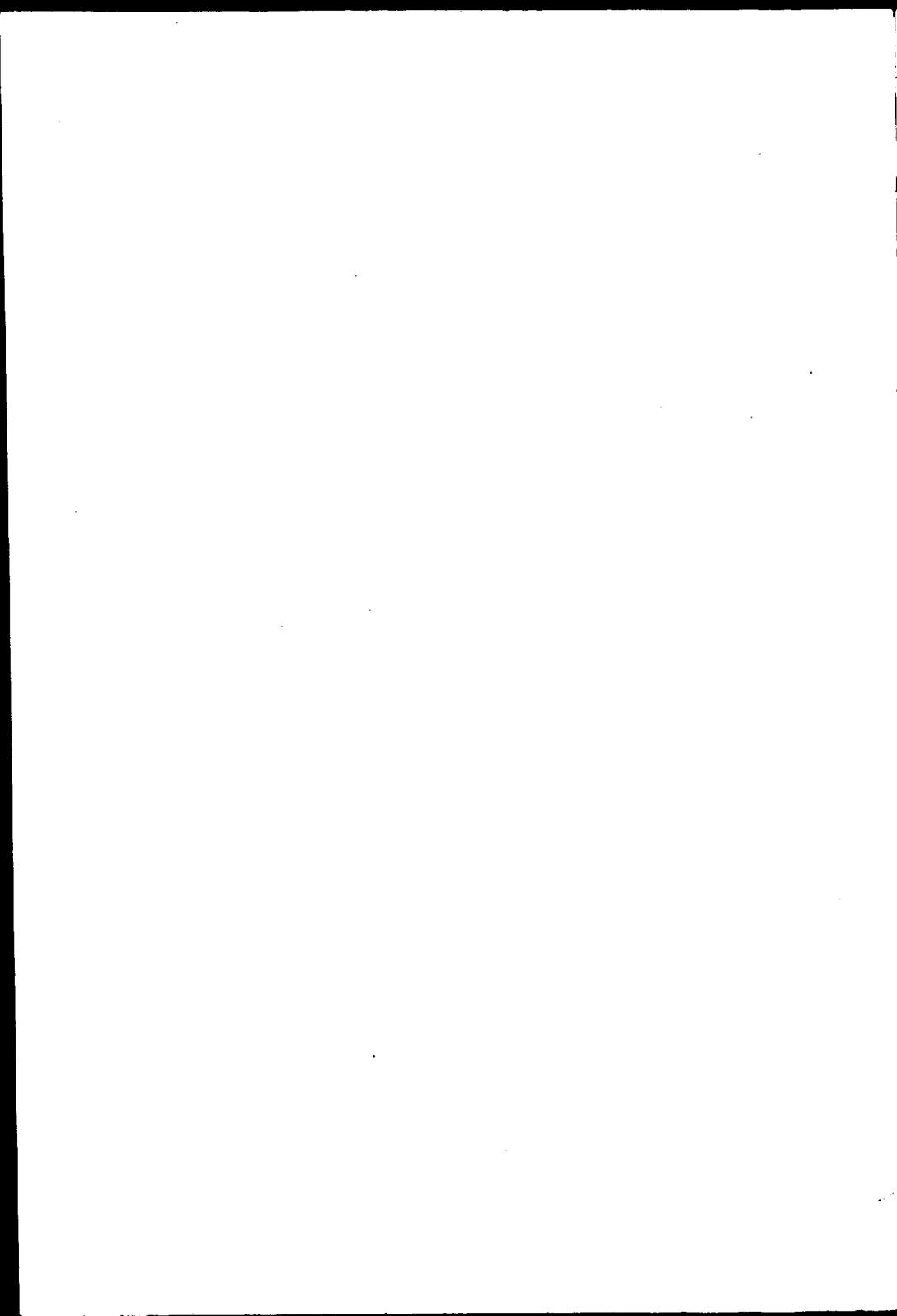
Drd. med. **O. Mangelsdorff.**

Drd. med. **G. Schmidt.**



Greifswald.

Druck von Julius Abel.
1885.



Seinen theuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Die Meinungen über die Wirkung organischer Arsenverbindungen waren lange Zeit verschieden, indem manche Autoren gegen, andere für ihre Giftigkeit stimmten. So finden wir, dass Bunsen als einer der ersten die Behauptung aufstellte, die Kakodylsäure oder Dimethylarsinsäure mit der Formel $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right\} \text{AsO.OH}$ sei nicht giftig.

Professor Kürschner unterzog diese Angaben einer näheren Prüfung und fand sie als unbedingt richtig. Die Versuche, welche ihn zu diesem Resultat führten, waren folgende: Einem Kaninchen wurden 0,36 gr. der Säure in den Magen gespritzt, ohne jedoch irgend welche Veränderung im Befinden hervorzubringen. Einem anderen Thiere wurden 0,42 gr. in die Vena jugularis mit demselben Erfolge eingeführt. Ebenso unwirksam zeigten sich 0,25 gr. in die Lunge eines dritten Kaninchens injicirt.

Schmidt und Chomse in Dorpat stellten Gegenproben an und erhielten dasselbe Resultat.

Eine junge Katze, die seit 24 Stunden gehungert hatte, erhielt 1 gr. Kakodylsäure in Brodpillen. Nach einer halben Stunde trat Erbrechen ein, wodurch alle Pillen nur oberflächlich erweicht wieder herausbefördert wurden. Das Erbrechen wiederholte sich mehrere Male, flüssige Faeces wurden entleert, doch das Thier blieb am Leben. Der zweite Versuch bestand darin, dass wiederum einer jungen

Katze nach zwölfstündigem Fasten 1 gr. Kakodylsäure mittelst eines elastischen Rohres in den Magen gespritzt wurde. Wie im vorigen Falle, so kam es auch hier zum Erbrechen und zur Entleerung von flüssigen Stühlen, das Thier jedoch blieb erhalten.

Diese Versuche, sowie die, welche von Bunsen überliefert sind, bedingten es nun, dass die Kakodylsäure in den Handbüchern der organischen Chemie und Toxikologie als nicht giftig hingestellt wurde, wie wir es beispielsweise noch bei Gorup-Besanez (Lehrb. d. org. Chemie. 1876. S. 97). Roscoe (Lehrb. d. Chemie. 1871. S. 317). und Husemann (Toxikologie. 1862. S. 821) finden.

Es lag nun nahe, diese Säure wegen ihrer anscheinenden Ungefährlichkeit in den menschlichen Organismus als Medikament einzuführen. Versuche hierüber liegen von v. Renz vor, der die Kakodylsäure in fünf Fällen verordnete. Von zwei Frauen bekam jede im Ganzen 4,0 gr., die anderen drei Patienten, sämmtlich männlichen Geschlechts, erhielten jeder im Ganzen 5,0 gr. doch ohne Erfolg, denn bald musste diese Arznei ausgesetzt werden, da sie Pulsbeschleunigung, Schlaflosigkeit und Appetitmangel hervorrief, und in der Expirationsluft der Kranken sich ein widerwärtiger, intensiver Geruch nach Kakodyl geltend machte.

Völlig im Gegensatz zu obigen Resultaten über die Kakodylsäure stehen die von Lebahn, (Diss. inaug. Rostock 1868) welche er durch folgende Experimente erhielt: Ein Kaninchen erhielt in 18 Tagen zusammen 0,422 gr. der Säure theils subcutan, theils in Milch per os, einmal durch Injection in die linke Vena jugularis. Der Tod trat nach dieser Zeit ein, und die Section ergab Entzündung des Magens. Ein anderes Kaninchen erhielt in 4 Tagen

0,22 gr. in Milch gelöst zum Trinken. Am fünften Tage trat der Tod ein, bei der Section fanden sich zahlreiche Eechyosen im Magen. Von drei anderen Thieren erlag das erste am 20. Tage, nachdem es in den ersten Versuchstagen zusammen 0,416 gr. Kakodylsäure erhalten hatte, das zweite nach einmaliger Gabe von 0,166 gr. am 25., das dritte, welches in den beiden ersten Tagen zusammen 0,583 gr. ebenfalls subcutan bekommen hatte, am 18. Tage. Zwei andere Fälle, in denen zwei Kaninchen je 0,5 gr. durch das Maul in den Magen gespritzt war, endeten ebenfalls letal.

Wie es möglich war, dass gegenüber diesen exacten Versuchen die Kakodylsäure in vielen Handbüchern als ungiftig hingestellt wurde, erklärt Herr Prof. Schulz in seiner Arbeit: Untersuchungen über Arsenverbindungen einmal dadurch, dass Lebahn's Arbeit völlig in Vergessenheit gekommen sein muss, da sonst die Angaben in den Lehrbüchern über die Nichtgiftigkeit der Dimethylarsinsäure wohl weniger positiv ausgefallen wären, und dann ergibt sich ferner auch aus den Berichten von Kürschner, Schmidt und Chomse, dass ihre Versuche — mit negativem Resultat — durchaus nicht einwandfrei angestellt worden sind. Die Versuche von Prof. Schulz (H. Schulz' Untersuchungen über Arsenverbiegungen im Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. II. Band 1879, S. 140.) liefern mit denen von Lebahn ziemlich übereinstimmende Ergebnisse und sind kurz folgende:

I. Versuch.

Eine Lösung von Kakodylsäure wurde mit kohlen-saurem Natron neutralisirt und subcutan injicirt.

11 U. 15 M. Kaninchen a 1100 gr. schwer erhält 0,25 gr. Kakodylsäure in 5,0 gr. der Lösung.

Kaninchen b ebenso schwer, erhält 0,5 gr. in 10,0 gr. der Lösung.

5 U. 20 M. b ist todt.

a erschien am folgenden Tage wieder ziemlich munter, am 3. völlig hergestellt, war auch nach 6 Tagen völlig normal.

Von Kaninchen b.

Section: Die innere Magenwand ist sehr stark entzündet, tief dunkelroth bis schwarz verfärbt, sie löst sich in Fetzen ab.

II. Versuch.

Junges, weisses Kaninchen, männlich 1210 gr. schwer.

10 U. 45 M. Das Thier erhält 0,4 gr. in 10,0 gr. der Lösung subcutan.

Es traten darauf dieselben Erscheinungen auf wie bei „b“ im vorigen Versuche.

5 U. 30 M. Das Thier ist todt.

Section: Entzündung der Magenschleimhaut.

III. Versuch.

Junges graues Kaninchen, männlich 1600 gr. schwer.

11 U. 30 M. Blosslegung der Vena jugularis, Einbinden der Glascanäle.

11 U. 45 M. Injection von 0,4 gr. Kakodylsäure in 12,0 destillirtem Wasser gelöst und mit kohlen-saurem Natron neutralisirt. Dann wurde das Thier losgebunden. Gleich darauf jagendes Athmen.

5 U. Das Thier kann sich nicht mehr auf den Beinen halten, fällt um und bleibt liegen. Im weiteren Verlauf des Abends trat der Tod ein.

Section: Entzündung der Magenschleimhaut, intensiver Geruch nach Kakodyl.

Die Versuche an Kaltblütern waren folgende.

I. Versuch.

Ein grosser kräftiger Frosch bekam am Nachmittag 0,25 gr. Kakodylsäure in Lösung subcutan. Am anderen Tage lag er todt da und zeigte bei der Section eine Invaginatio ventriculi mit starker Schwellung.

II. Versuch.

Zwei Frösche a und b erhielten am Nachmittage je 0,1 resp. 0,05 gr. der Säure in Lösung subcutan. Am folgenden Morgen war a todt.

Section: Der Magen von a war invaginirt, die Schleimhaut roth und geschwollen, ebenso die des Darms. b dagegen sass ruhig in seinem Glase. Am nächsten Tage früh erschien das Thier matt und duldete die Rückenlage einige Zeit lang. Am Abend war es todt.

Section: Schwellung der Magenschleimhaut.

Diese Experimente sowohl wie die von Lebahn zeigen also in prompter Weise das Gegentheil der Behauptung von Bunsen, Kürschner, Schmidt und Chomse, dass die Kakodylsäure nicht ungiftig, sondern absolut giftig ist.

In gleicher Weiser hat Herr Prof. Schulz Aufschluss gegeben über die Wirkungsweise anderer Arsenderivate, nämlich der Mono- und Diphenylarsinsäure oder Phenylkakodylsäure. Da die Letztere mit der Formel

$\left. \begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \right\} \text{AsO. OH}$ in ihrer chemischen Zusammensetzung
 der Kakodylsäure — $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right\} \text{AsO. OH}$ — sehr ähnlich ist,

so lag es nahe, solange man die Nictgiftigkeit der Dimethylarsinsäure annahm, dieselbe auch der entsprechenden Phenyl-Verbindung zuzuschreiben. Indessen fand sich, dass diese Verbindung ebenso giftig wirkt wie jene. Die darüber angestellten Versuche (a. a. O. S. 148) sind folgende:

Ein grosses weibliches, albinotisches Kaninchen 23-40 gr. schwer erhielt um 3 Uhr Nachmittags zwei subcutane Injectionen von zusammen 0,05 gr. der in destillirtem Wasser gelösten und durch Zusatz einiger Tropfen Natronlauge abgestumpften Säure. Um 4 und um 5 Uhr erhielt das Thier dieselben Dosen und da es sich immer ruhig zeigte, wurden um 6 Uhr wiederum 0,05 gr. der Säure injicirt. Doch das Kaninchen blieb ohne besondere Erscheinungen und wurde daher bis zum nächsten Tage sich selbst überlassen. Früh Morgens wurde es dann todt vorgefunden, nachdem es im Ganzen also 0,2 gr. der Säure erhalten hatte. Bei der Section fanden sich im Endocardium kleine Ecchymosen, ebenso auf der Magenschleimhaut. Die drüsigen Organe des Abdomens zeigten fettige Degeneration. Der Harn ergab einen deutlichen Arsenspiegel.

Zu dem zweiten Versuch wurde ein männliches, albinotisches Kaninchen genommen. Dasselbe erhielt um 2 Uhr Nachmittags 0,025 gr. Diphenylarsinsäure unter die Haut gespritzt, um 3 Uhr wiederum und in den nächsten beiden Stunden noch zwei Injectionen, sodass es also im Ganzen 0,1 gr. bekommen hatte. Ungefähr eine halbe Stunde nach der letzten Dosis drehte das Thier den Kopf plötzlich nach der rechten Seite und bekam heftige klo-

nische Krämpfe. Als dieselben nachliessen, waren die Vorderläufe gelähmt, und das Thier lag erschöpft auf der Seite. Die Krämpfe wiederholten sich jedoch bald, wurden stärker und waren verbunden mit heftigem Opisthotonus. Nach etwa 1 bis 1½ Stunden liessen die Erscheinungen ganz nach, das Thier lag völlig matt und apathisch da und wurde bis zum nächsten Tage sich selbst überlassen. Am nächsten Morgen ergab die Section fast dieselben Resultate wie beim vorigen Versuch, ausser dass keine Ecchymosen im Endocardium zu sehen waren.

Es ist hiermit also ausser Zweifel gesetzt, dass die Diphenylarsinsäure giftig wirkt.

Ein Gleiches hat Herr Prof. Schulz von der Monophenylarsinsäure — $C_6H_5AsO(OH)_2$ — gezeigt, wie wir gleich sehen werden. Ein Kaninchen erhielt im Laufe des Nachmittags durch vier Injectionen 0,2 gr. der Säure subcutan. An demselben wie an dem folgenden Tage bot das Thier keine besonderen Erscheinungen dar, und als solche auch am dritten Tage noch nicht hervortraten, wurden innerhalb 4 Stunden wiederum 0,3 gr. Säure injicirt. Diesen Tag verhielt sich das Thier ebenfalls noch ruhig, am anderen Morgen jedoch lag es todt da mit stark hintenübergebeugtem Kopf. Die Section ergab im Endocardium deutliche Ecchymosen. In der Magenschleimhaut fanden sich dunkelbraunrothe Flecke vor, die Darmschleimhaut war mit zahlreichen rothen Pünktchen bedeckt, ebenso die Schleimhaut der Blase. In der Leber und den Nieren war hochgradige fettige Degeneration vorhanden. Der Harn liess einen sehr starken Arsenspiegel erkennen.

Ueber ein weiteres Arsenpräparat, die Benzarsinsäure $C_6H_4 < \begin{matrix} COOH \\ AsO_2(OH) \end{matrix}$ liegen Versuche von Schröter vor.

(Ueber die Giftwirkungen der Benzarsinsäure, des Arseniks und der Arsensäure von H. Schröter, Erlangen 1881.)

Kaninchen bekamen 0,1 gr. dieser Säure subcutan injicirt, zeigten an demselben Tage keine Erscheinungen, am nächsten verloren sie die Lust zum Fressen, bekamen bisweilen Durchfall, überstanden diese Dosis jedoch ganz gut. Wurde ihnen dagegen 0,2 gr. unter die Haut gespritzt, so erfolgte regelmässig nach 24—48 Stunden der Tod. Bei der Section waren die Lungen sehr mit Blut überfüllt. In der Magen- und Dünndarmschleimhaut wurden zerstreute stecknadelkopfgrosse Haemorrhagien angetroffen. Bei einer Injection von 0,2 gr. in die Vena jugularis direct, erfolgte schon der Tod nach 8 Stunden.

Es wurde dann an einem mittelgrossen grauen Kaninchen eine chronische Vergiftung vorgenommen. Dasselbe erhielt vom 9. bis 20. Januar alle 2 Tage 0,1 gr. Benzarsinsäure subcutan, dann wurde 2 Tage lang gehalten, vom 23. bis 27. Januar bekam es nun täglich 0,1 gr. der Säure injicirt. Wiederum wurden die Injectionen auf zwei Tage ausgesetzt, bis das Thier am 30. 0,5 gr. auf einmal erhielt. Da auch diese Dosis nicht letal wirkte, so wurde es am 1. Februar getödtet. Bei der Section zeigten sich Herz, Leber und Nieren stark fettig degenerirt, die Milz war bedeutend verkleinert.

Versuche an Fröschen zeigten, dass Gaben von 0,005 und 0,01 gr. Benzarsinsäure unter die Haut gebracht ohne irgend welche Wirkung waren. Bei 0,1 gr. wurde der Frosch nach 24 Stunden sehr matt, nach 36 Stunden trat der Tod ein. Als ganz besondere Wirkung der Benzarsinsäure auf das Nervensystem sind krampfartige Bewegungen der unteren Extremitäten zu erwähnen, die sich bei einem Frosch kurze Zeit nach einer Injection von 0,1 gr. der

Säure in die Seitenlymphsäcke einstellten. Dazu kamen noch krankhafte einzelne Zuckungen, besonders der Zehen (Klavierspielbewegungen) wie bei Vergiftung mit Moschus und Guanidin. Nach Verlauf einer Stunde wurden auch die vorderen Extremitäten befallen.

Aus diesen Versuchen folgt demnach, dass wie die vorigen Arsenderivate, so auch die Benzarsinsäure giftig ist.

Es möge mir nun gestattet sein, über die Wirkung eines neuen Arsenpräparates, die Dibenzylarsinsäure, Einiges zu berichten.

Diese Säure — mit der Formel $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{AsO.OH}$ — bildet nach den Mittheilungen von Michaelis und Paetow (Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft. Berlin 1885. Bd. XVIII, S. 41.) feine weisse Blättchen, die in kaltem Wasser sehr schwer, in heissem Wasser leichter löslich sind. Auch in kaltem Alkohol löst sie sich schwer, wird jedoch von siedendem leicht aufgenommen. In Aether und Benzol ist sie schwer löslich.

Von der Säure wurden nun 0,5 gr. unter vorsichtigem Zusetzen von einer Lösung von Natriumcarbonat auf dem Wasserbade in 20 cbcm destillirten Wassers gelöst. In einem cbcm der Lösung war demnach 0,025 gr. Dibenzylarsinsäure enthalten.



I. Versuch.

Zwei weisse Kaninchen, a wiegt 675 gr., b 795 gr.

a.

b.

10 U. 50 M. a erhält eine halbe Spritze voll — gleich 0,0125 gr. der Säure — subcutan.

b bekommt eine ganze Spritze voll — gleich 0,025 gr. der Säure — subcutan.

11 U. Das Thier liegt ruhig athmend da, springt zuweilen auf, zeigt aber sonst nichts Abnormes.

Dasselbe Verhalten.

11 U. 30 M. Respiration 64 in der Minute. Das Thier sitzt ruhig da, bietet gar keine abnormen Erscheinungen und frisst mit gutem Appetit von dem vorgelegten Futter.

Respiration 112 in der Minute. Im Uebrigen dasselbe Verhalten wie bei a.

11 U. 35 M. Das Thier bekommt noch eine Injection von 0,0122 gr.

b erhält ebenfalls 0,025 gr. injicirt.

11 U. 50 M. Das Thier verhält sich ruhig und zeigt keine Veränderungen im Verhalten.

Das Thier fängt an, unruhig zu werden. Es springt bisweilen plötzlich auf, streckt sich dann lang wieder hin. Die Unruhe nimmt sichtlich zu, das Aufspringen wird häufiger und schneller. Der Kopf hängt, sobald es sich wieder lang hingelegt, hinten herüber, die Augen sind halb

12 U. 15 M. Respiration
64. Das Thier ist munter
und hat guten Appetit.

12 U. 20 Min. Respiration
60. Auffälliges ist nicht
wahrzunehmen.

12 U. 45 M. Das Thier
ist weniger munter geworden,
die Haare stehen kraus und
unordentlich.

12 U. 55 M. Respiration 56.

Beide Thiere liegen eng zusammen gekauert mit
struppigem Pelz.

geschlossen. Bisweilen fährt
das Thier kurz zusammen,
es drängt sich fortwährend
an das andere, als ob es sich
wärmen wolle.

Respiration 100. Das Thier
liegt lang ausgestreckt da,
die Athmung ist sehr ober-
flächlich geworden. Der Kopf
ist gesenkt, die Augen sind
geschlossen, es lässt sich an-
fassen, ohne sich zu rühren.
Nimmt man ein Bein, und
zieht es vom Körper weg,
so reagirt das Thier auch
hierauf sehr wenig, es bleibt
ruhig liegen und bringt nur
langsam das Bein in die
frühere Lage, so dass es einen
narkotisirten Eindruck macht.

Respiration 80. Das Thier
richtet sich ruhig wieder auf
und fängt an zu fressen. An-
scheinend hat es sich wieder
erholt.

Nach kurzer Zeit aber
legt es sich wieder hin
und verfällt in den vorigen
Zustand.

Respiration 64.

2 U. 45 M. Respiration 56. Der Zustand des Thieres hat sich gebessert, es ist wieder ganz munter und frisst.

3 U. 20 M. Respiration 72. Die Athmung ist kräftig.

3 U. 45 M. Respiration 58. Etwas Auffälliges ist nicht zu bemerken.

5 U. 10 M. Respiration 72. Das Thier liegt ruhig da und zeigt nichts Besonderes.

9 U. Beide Thiere sitzen ruhig neben einander und verhalten sich ganz so wie vorhin.

8 U. am nächsten Morgen lagen beide Thiere todt da.

Section von a: Nach Eröffnung des Thorax finden sich die Lungen blut- und lufthaltig. Das Herz ist gut contrahirt. In den Ventrikeln befindet sich wenig dunkel-schwarzes Blut. Im Endocardium sind keine Ecchymosen nachweisbar. Nieren und Leber sind sehr bluthaltig. Der Dickdarm ist ganz leer, sonst ist nichts Pathologisches zu finden. Am Magen ist ebenfalls nichts Abnormes zu entdecken. Das Knochenmark ist ziemlich bluthaltig.

Section von b: Unter der Haut befindet sich an den Injectionsstellen circumscriphte Röthung. An den Lungen ist nichts Abnormes. Im Herzbeutel befindet sich etwas gelblich ausschende Flüssigkeit. Das Herz ist gut contrahirt und mit sehr viel ganz dunkelschwarzem Blut gefüllt, sonstige

Respiration 68. Das Thier ist etwas munterer geworden, Neigung zum Fressen ist jedoch nicht vorhanden.

Respiration 56. Die Athmung ist schwach und wenig ausgiebig.

Respiration 72. Das Thier liegt ruhig da und zeigt grosse Mattigkeit.

Respiration 60. Dasselbe Verhalten, nur zeigt sein Aussehen von bedeutend mehr Abgeschlagenheit.

Veränderungen sind nicht vorhanden. Nieren und Leber sind sehr blutreich, die Milz ist bedeutend geschwollen. Im Fundus des Magens finden sich einige ganz frische bis linsengrosse Ecchymosen. Die Blase ist contrahirt und leer. Im Dünndarm findet sich viel schaumige Flüssigkeit. Die Gehirndiploe ist stark bluthaltig, am Gehirn selber ist nichts Abnormes erkennbar. Das Knochenmark ist bedeutend stärker wie bei a injicirt.

II. Versuch.

Grosses albinotisches Kaninchen 1946 gr. schwer.

9 U. 30 M. Das Thier erhält eine subcutane Injection von 0,2 gr. Dibenzylarsinsäure.

10 U. Respiration 60. Das Thier liegt ruhig da, zeigt sich munter und frisst, sobald ihm Futter vorgeworfen wird. —

10 U. 15 M. Das Thier hat sich lang ausgestreckt, die Augen halb geschlossen und den Kopf nach vorne geneigt. Die Respiration ist langsam und kräftig und beträgt 52 Athemzüge.

10 U. 20 M. Mit den Hinterbeinen werden häufig Bewegungen ausgeführt, der vorüberhängende Kopf wird bisweilen schnell in den Nacken geworfen, ebenso werden mit ihm rasche Bewegungen nach der Seite mitunter ausgeführt.

10 U. 25 M. Respiration 68. Das Thier liegt ganz apathisch da, die Augen bis zur Hälfte geschlossen, den Kopf mehr in den Nacken gebeugt.

10 U. 30 M. Die Athmung ist langsam und gut. Bewegungen werden sehr selten ausgeführt. Bisweilen geschieht eine Zuckung durch den ganzen Körper.

10 U. 35 M. Das Thier springt plötzlich auf, zuckt einige Male zusammen und hält den Kopf im Nacken. Die Krampfanfälle werden häufiger, das Thier taumelt zur Seite, richtet sich wieder auf und wird dann durch einen neuen klonischen Krampf wieder hingeworfen, so dass es jetzt lang daliegt, die Füsse weggestreckt, den Kopf im Nacken, die Augen halb geöffnet.

10 U. 45 M. Respiration 40. Die Athmung ist auffallend verlangsamt, mehr oberflächlich und wenig ausgiebig. Es treten neue klonische Krämpfe mit Opisthotonus ein, das Thier sucht sich aufzurichten, doch vergebens.

10 U. 50 M. Die Zuckungen werden häufiger, das Thier hebt sich etwas empor, fällt aber wieder lang hin, den Kopf tief im Nacken. Die Läufe führen häufig krampfhaft Bewegungen aus. Die Athmung ist sehr langsam geworden und kaum noch wahrzunehmen.

10 Uhr 55 M. Die Zuckungen sind continuirlich. Das Thier zieht sich mehrere Male sehr krampfhaft zusammen, um dann plötzlich sich so weit wie möglich auszustrecken, wobei die Hinterläufe vollständig weggeschleudert werden. Einige schmerzhaft Laute werden ausgestossen, der Kopf wird heftig in den Nacken geschleudert, noch wenige kurze Zuckungen und das Thier ist verendet.

Section: An der Injectionsstelle unter der Haut findet sich deutliche Röthung. Die Lungen sind sehr blut- und lufthaltig. An der Aussenfläche der Herzmuskulatur sind zahlreiche starke Ecchymosen vorhanden, an der Innenfläche keine. In den Ventrikeln ist wenig Blut. Die Thymusdrüse ist abnorm gross und zeigt viele Ecchymosen. Die Nieren und Leber sind sehr blutreich, der Darm ist

stark injicirt. Die Gallenblase ist prall gefüllt, die Milz geschwollen. Im Magen zeigt sich ausser vielem Schleim nichts Besonderes. Die Blase ist leer. Die Gehirnhäute sind stark hyperämisch, am Gehirn selber ist nichts zu finden.

iii. Versuch.

Zwei mittelgrosse Kaninchen (a und b) erhalten jedes 0,0125 gr. der Säure subcutan.

Die Injectionen wurden an den nächsten beiden Tagen wiederholt, am vierten Tage Vormittags wurden beide Thiere todt vorgefunden.

Section von a: Das Herz stand im Diastole und fühlte sich sehr schlaff an. Beim Eröffnen zeigten sich Klumpen geronnenen Blutes. In den Lungen, besonders in der rechten waren mehrere frische hämorrhagische Infarkte vorhanden. Der Magen erschien schon auf seiner Aussenseite deutlich fleckig, vor allem in der Gegend des Fundus. Die Schleimhaut war diffus geröthet und mit ausgedehnten älteren und frischen Hämorrhagien durchsetzt. Die Leber und Nieren waren sehr blutreich, die Rindenschicht letzterer deutlich abgegrenzt. Die Schleimhaut des Dünndarms war mässig injicirt, die Blase leer. — Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab Trübung der gewundenen Harnkanälchen, parenchymatöse Nephritis. Bei der Leber und beim Herzen fand sich nichts.

Section von b: Aus dem stark aufgetriebenen Abdomen ergoss sich bei Eröffnung desselben eine Menge klarer, leicht gelblich gefärbter Flüssigkeit. Das Herz stand im Diastole und war noch schlaffer anzufühlen wie bei a. Die Lungen waren normal. Der Magen war äusserlich schon charakterisirt durch von innen nach aussen durchscheinende dunkelblaue Flecke von unregel-

mässiger Form. In der Peripherie jedoch waren sie abgerundet und mit weisslich gelben Rändern umsäumt. Die Schleimhaut zeigte sich dementsprechend in ihrer ganzen Ausdehnung durchsetzt von grossen und kleinen Blutextravasaten. Die Leber und Nieren waren sehr blutartig, die Blase gefüllt.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber, Nieren und des Herzens ergab nichts Pathologisches.

IV. Versuch.

Ein grosses schwarzes Kaninchen erhält $\frac{1}{4}$ Spritze 0,00625 gr. Dibenzylarsinsäure subcutan. Am nächsten Tage wiederum $\frac{1}{4}$ Spritze und so fort, bis es nach 8 Tagen zwei volle Spritzen, also 0,05 gr. der Säure bekommen hatte. Das Thier zeigte während dieser Zeit keine Veränderungen, war stets munter und hatte guten Appetit. Es wurden dann die Injectionen ausgesetzt, die Beobachtungen dauerten fort, doch es traten keine Veränderungen im Verhalten ein. Das Thier hat demnach die minimalen Dosen scheinbar gut und ohne jegliche Störung vertragen.

V. Versuch.

Eine kleine schwarze Hündin.

10 U. Das Thier erhält 0,15 gr. der Säure subcutan.

10 U. 15 M. Es läuft unruhig hin und her, wälzt sich oft auf dem Rücken, schnappt vielfach nach der Injectionstelle und stösst einige schmerzhaft Laute aus.

10 U. 30 M. Es ist ruhiger geworden und hat sich hingelegt.

10 U. 35 M. Grössere Massen werden erbrochen. Das Thier läuft einen Augenblick winselnd umher und legt sich dann gleich wieder.

10 U. 45 M. Das Thier bricht zum zweiten Male.

10 U. 50 M. Abermaliges Erbrechen, jedoch nur etwas Schleim unter grosser Anstrengung.

10 U. 55 M. Gewaltige Brechbewegungen werden ausgelöst, die wieder wenig Schleim herausbefördern.

11 U. In kurzen Zwischenräumen werden von Neuem hintereinander grössere Massen dicken, zähen Schleimes mit vieler Mühe abgegeben. Darauf tritt grosse Unruhe ein mit heiserem Gebell.

11 U. 15. M. Das Thier nimmt etwas Wasser zu sich, erbricht es jedoch gleich wieder mit vielem Schleim.

10 U. 20 M. Abermals tritt Erbrechen von Schleimmassen ein, die Unruhe steigert sich.

12 U. Das Thier trinkt etwas Wasser, legt sich hin und ist anscheinend ganz ruhig.

2 U. 30 M. Liegt zusammengekauert da, ist schwer zum Aufstehen zu bewegen und macht einen deutlich kranken Eindruck.

5 U. Dasselbe Verhalten.

11 U. nächsten Tages liegt das Thier lang ausgestreckt da, reagirt weder auf Anrufen noch auf Anstossen. Die Athmung ist frequenter geworden. Es sucht sich bisweilen aufzurichten, fällt aber, nachdem es sich ein wenig erhoben, sofort lang wieder hin.

2 U. 20 M. Der Kopf und die Beine sind weit weggestreckt. Die Augen sind geschlossen, die Respiration ist mühsam, bisweilen bemerkt man kurze Zuckungen. Dünne dunkelbraune, blutige Kothmassen werden unwillkürlich entleert.

5 U. Das Thier ist todt.

Section: Nach einem durch die Haut gelegten Schnitt fließt aus den Brustdrüsen reichlich Milch aus. Nach Eröffnung des Thorax finden sich die Lungen ziemlich blutreich, sonst aber normal vor. Das Herz ist sehr wenig contrahirt und fühlt sich wie ein dünner schlaffer Sack an. Die Muskulatur ist gering entwickelt, in den Ventrikeln ist wenig flüssiges, schwarzes Blut vorhanden, im linken sind mehrere Haemorrhagien erkennbar. Die Leber ist sehr stark bluthaltig, ebenso die Milz. Sie ist derb und hat im Parenchym blaurothe Flecke, die auf der Schnittfläche wie frische Blutaustritte aussehen. Die Schleimhaut des Magens ist enorm geschwollen, an der Cardia sind zahlreiche Ecchymosen vorhanden, am Pylorus ist die Mucosa vollständig blutig infiltrirt und oberflächlich nekrotisirt. Die betroffenen Stellen sehen graugelb aus. Die Lymphdrüsen in der Umgebung sind geschwollen. Die gesammten Eingeweide sind eng contrahirt und fühlen sich wie feste, starre Rohre an. Die Schleimhaut des ganzen Intestinaltractus ist stark hyperämisch, sieht dunkelschwarz aus und zeigt bedeutende Schwellung. Besonders ausgeprägt ist dies am Rectum, wo die Mucosa ganz schwarz aussieht, und mit geronnenen Blutmassen bedeckt ist. Die Nieren sind sehr blutreich, die Rindensubstanz hebt sich durch graugelbe Verfärbung von der dunkelrothen Marksubstanz ab. Die Blase ist leer.

Mikroskopisch fanden sich bei den Nieren die geraden Harnkanälchen, so weit sie in der Rinde liegen, intensiv getrübt, während die gewundenen Harnkanälchen und die Marksubstanz normal aussahen. Auf Zusatz von Essigsäure verschwand die Trübung sehr bald. Die Diagnose würde also auf Hyperaemie der Nieren mit parenchymatöser Entzündung lauten. Die Untersuchung des Herzens ergab partielle, allerdings nicht sehr weit verbreitete

körnige Trübung der Muskulatur. Bei der Leber waren die Zellen stark mit kleinen Fetttröpfchen gefüllt, doch war frische Trübung nicht vorhanden.

Wenden wir uns jetzt zu den Kaltblütern und sehen, welche Wirkung die Dibenzylarsinsäure bei diesen hat.

VI. Versuch.

12 U. Ein Frosch bekommt eine ganze Spritze voll, gleich 0,025 gr. der Säure subcutan injicirt.

12 U. 15 M. Das Thier springt unruhig hin und her und reißt das Maul oft auf.

12 U. 20 M. Es sitzt auf dem Bauch, lässt den Kopf hängen, rafft sich zuweilen empor, um nach einigen schwerfälligen Bewegungen wieder hinzusinken.

12 U. 45 W. Das Thier liegt plattgedrückt da mit herabgelassenem Kopf und zeigt eine kaum merkliche Reaction auf Stoss. Bringt man es in die Rückenlage, so dreht es sich wieder um.

2 U. Das Thier liegt lang ausgestreckt da und ist todt.

Section. Der Magen ist stark aufgetrieben und enthält viel Schleim. Am Darm findet sich keine abnorme Injection vor. Das Herz ist gut contrahirt.

VII. Versuch.

12 U. Ein Frosch erhält subcutan 0,0125 gr. der Säure.

10 U. 10 M. Das Thier springt zuerst sehr lebhaft umher, kommt aber bald zu Ruhe und hat sich still hingesetzt.

10 U. 20 M. Es öffnet wiederholt das Maul, bekommt Brechbewegungen, stülpt den Magen nach aussen vor, wird unruhiger und hebt sich mitunter steil empor.

10 U. Sitzt ziemlich platt hingedrückt da mit aufgeblasenen Seiten. Stösst man es an, so bewegt es sich nicht von der Stelle.

12 U. 15 M. Hat sich wieder aufgerichtet und springt unruhig hin und her.

12 U. 45 M. Sitzt ruhig da, auf den Rücken gelegt, wendet es sich wieder um.

2 U. Dasselbe Verhalten.

4 U. Das Thier ist todt.

Section. Während bei dem vorigen Thier am Darm nichts zu finden war, so liegt hier eine hochgradige Entzündung des ganzen intestinaltractus vor. Im Uebrigen derselbe Befund wie vorher.

VIII. Versuch.

8 U. Ein Frosch bekommt eine subcutane Injection von $\frac{1}{4}$ Spritze, gleich 0,00625 gr. der Säure.

10 U. Das Thier ist munter und zeigt keine Erscheinungen.

12 U. Es sitzt aufrecht, aber matt da und bewegt sich nur träge von der Stelle.

1 U. Bekommt Brechbewegungen und stülpt den Magen vor.

2 U. Das Thier reagirt nur sehr wenig auf äusseren Reiz.

4 Uhr. Das Thier ist todt.

Section. Das Herz ist stark contrahirt, so dass der Ventrikel ganz blass aussieht. Die Atrien sind mit dunkel-schwarzem Blut gefüllt. Der Magen ist nur wenig injicirt, während die ganze Darmschleimhaut mit zahlreichen Ecchymosen bedeckt ist.

IX. Versuch.

In ein Bad, welches aus einer Lösung von 10 Cem. der Säure in 200,0 gr. Wasser besteht, also 0,25 gr. Dibenzylarsinsäure enthält, wird ein Frosch gesetzt, so dass er bis zur Hälfte des Körpers in der Flüssigkeit sich befindet. In den beiden ersten Tagen zeigte das Thier fast gar keine Veränderungen, vom dritten Tage jedoch fing es an, träger und matter zu werden und reagirte allmählich immer weniger, sobald man es anstieß, und bewegte sich nur schwerfällig vorwärts. Am 8. Tage lag das Thier todt in seinem Behälter.

Section. Am ganzen Körper ist etwas Oedem vorhanden. Die Geschlechtsdrüsen sind tief dunkelroth. Die Magen- und Darmschleimhaut ist stark injicirt.

Aus diesen Versuchen folgert, dass die Dibenzylarsinsäure keine Ausnahme von den übrigen, bis jetzt untersuchten organischen Arsenpräparaten macht, dass sie wie diese gleichfalls giftig wirkt.

In welchem Verhältniss steht nun die Wirkung der einzelnen Säuren zu einander?

1. Die Kakodylsäure bei Kaninchen:

0,25 gr. wurden getragen,

0,4 gr. an demselben Tage Tod,

bei Fröschen:

0,1 resp. 0,05 gr. am folgenden Tage Tod.

2. Die Diphenylarsinsäure bei Kaninchen:
0,1 gr. in 4 getheilten Dosen an einem Tage gegeben,
am folgenden Tage Tod.
3. Die Monophenylarsinsäure bei Kaninchen:
0,2 gr. in 4 getheilten Dosen an einem Tage injicirt,
wurden vertragen.
4. Die Benzarsinsäure bei Kaninchen:
0,1 gr. ohne Wirkung,
0,2 gr. nach 24—48 Stunden Tod,
bei Fröschen:
0,005 gr. und 0,01 gr. ohne Wirkung,
0,1 gr. nach 36 Stunden Tod.
5. Die Dibenzylarsinsäure bei Kaninchen:
0,00625 gr. pro die wurden 8 Tage lang gut vertragen,
0,025 gr. nach 24 Stunden Tod,
0,2 gr. an demselben Tage Tod,
bei Fröschen:
0,00625 gr. an demselben Tage Tod.

Diese Zusammenstellung ergiebt, dass sowohl bei Warm- wie bei Kaltblütern die Dibenzylarsinsäure am giftigsten wirkt und schon bei geringen Dosen den Tod schnell herbeiführt. Ihr an die Seite würde die Diphenylarsinsäure zu stellen sein, an dritter Stelle würde dann die Benzarsinsäure und an vierter die Kakodylsäure kommen. Bei den beiden letzten Säuren jedoch würde diese Reihenfolge nur in Betreff der Warmblüter gelten, bei den Kaltblütern würde sie umgekehrt sein. An letzter Stelle würde die Monophenylarsinsäure aufzuführen sein, da sie, wenn auch sicher, doch langsamer wirkt, wahrscheinlich in Folge ihrer grösseren Resistenz oxydirenden und reducirenden Einflüssen im thierischen Organismus gegenüber.

Wie ferner die Sectionen zeigen, wirkt die Dibenzylarsinsäure im Organismus gerade so, wie es Herr Prof. Schulz für die Kakodylsäure und Diphenylarsinsäure nachgewiesen hat. Bei allen bis jetzt darauf hin geprüften organischen Arsenverbindungen wird offenbar das Arsen im Körper von seiner Verbindung losgelöst und kommt als solches, beziehentlich in Form seiner Sauerstoffverbindungen zur Wirkung.

Zum Schlusse spreche ich dem Director des pharmakologischen Instituts zu Greifswald, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. Hugo Schulz für die überaus freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aus.



Lebenslauf.

Carl Bloedorn, Sohn des Kaufmanns *A. Bloedorn* zu Falkenburg i./P., daselbst geboren am 23. Juli 1859, besuchte bis zum 11. Jahre die Bürgerschule seiner Heimathstadt. Dann kam er auf das Gymnasium zu Dramburg, wo er bis zum bestandenen Abiturienten-Examen, Michaelis 1880, verblieb. Die ersten drei Semester studirte er in Berlin, das vierte in Freiburg, vom fünften an in Greifswald Medicin. Im März 1883 bestand er das Tentamen physicum, am 8. Juli 1885 das Examen rigorosum.

Seinen hochverehrten Lehrern der hiesigen, Berliner — und Freiburger Facultät sagt der Verfasser seinen aufrichtigsten Dank.

Thesen.

I.

Die organischen Arsenverbindungen sind giftig und wirken wesentlich durch ihren Arsengehalt.

II.

Bei Tabes dorsualis ist, falls die luetische Basis als ätiologisches Moment nicht sicher ausgeschlossen ist, die Inunctionscur und Jodbehandlung zu versuchen.

III.

Bei Hernia incarcerata und gleichzeitiger Gefahr der Gangrän ist nach Ausführung des Bruchschnittes die offene Wund-Behandlung indicirt.



15184

2000