

III.

Untersuchungen über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuths.

Von

Wladimir Steinfeld.

Mitgetheilt von Hans Meyer.¹⁾

(Hierzu Tafel I. II.)

Zu der Zahl der pharmakologisch bisher wenig oder nur oberflächlich untersuchten Arzneimittel gehört das Wismuth, ein Metall, welches seit etwa 200 Jahren meist in Form des basisch-salpetersauren Salzes in der inneren Medicin und neuerdings auch in der Chirurgie Anwendung gefunden hat. Es mag das verhältnissmässig geringe Interesse, welches seitens der Pharmakologen diesem Medicament gewidmet worden ist, sich durch dem Umstand erklären, dass das Magisterium Bismuthi fast nur als örtlich wirkendes Mittel, vorwiegend bei Affectionen des Magens und Darmes, in Gebrauch kam, Allgemeinwirkungen dagegen ihm in der Regel nicht zugeschrieben wurden und im Hinblick auf die geringe Löslichkeit desselben kaum mochten erwartet werden.

Wenn die Wismuthsalze einige Zeit lang auch als Nervina, ähnlich wie die Zinkpräparate, empfohlen wurden, so erwiesen sie sich doch bald als wirkungslos in dieser Richtung, insbesondere seitdem sie reiner, d. h. freier von anderen Bestandtheilen, wie Arsenik, dargestellt wurden. Ebenso scheinen die Vergiftungen, welche nach älteren Autoren öfters durch Wismuthpräparate sollen vorgekommen sein, zum Theil auf Beimengungen anderer toxisch wirkender Stoffe zu beruhen.²⁾

1) Diese Untersuchungen wurden zum Theil bereits in der Dissertation des Herrn Steinfeld (Dorpat 1884) von ihm selbst publicirt; sie werden nunmehr wesentlich ergänzt und in veränderter Darstellung einem grösseren Leserkreise vorgelegt.

2) Gefunden wurden As, Pb, Se, Te, Ag, NH₃, CaO etc., vergl. die Ref. im pharmaceut. Jahresber. 1867, 1868, 1873, 1874, 1878 (Millard, Redwood, Roussin, Rieckher, Ditte, Yvon, Riche u. A.)

Inwieweit Inconstanz und Unreinheit der angewandten Präparate bei der Würdigung älterer experimenteller Versuche mit Wismuthsalzen vernachlässigt werden dürfen, lässt sich kaum beurtheilen, zumal fast immer sehr bedeutende Mengen derselben zur Anwendung kamen.

Orfila experimentirte an Hunden sowohl mit dem „krystallisirten“ als auch mit dem basisch-salpetersauren Salz, die er in Mengen von 3—12 g beibrachte. Aus seinen ersten Versuchen ergab sich, dass beide Salze, in den Magen gebracht, „dieses Eingeweide entzünde und zerfresse, und dass es zugleich auf die Lunge wirke; es scheine keinem Zweifel unterworfen, dass das Nervensystem, sympathisch gereizt, die Hauptursache des Todes sei“. ¹⁾ Später gelang ihm die Vergiftung von 2 Hunden, denen er 3,3 und 6,5 g krystallisirten Wismuthnitrats auf eine Schenkelwunde brachte; die Thiere starben in 20—40 Stunden unter Lähmungserscheinungen. Auch zeigte Orfila in exacter Weise den Uebergang von Wismuth in Leber, Milz, Magenwand und Harn auf Application von 8—10 g krystallisirten Nitrats in den Magen, wonach übrigens im Gegensatz zu seinen früheren Versuchen die Thiere im Laufe von 24 Stunden nicht starben. ²⁾ Seine Versuche über directe Injection des krystallisirten Salzes in die Venen berechtigen zu gar keinem Schluss über Wismuthwirkung.

Aehnliche Resultate (Gastrointestinalentzündung) erhielten Meyer³⁾ in seinen Experimenten mit Magisterium an Katzen, Kaninchen und Hunden, Odier, Werneck u. A. an Menschen. Aehnliches ergaben auch die Obductionen von angeblich an Wismuthvergiftung Gestorbenen. Dem entgegen stehen die Beobachtungen von Burdach, Monneret u. A., wonach das Magisterium Bism. vom Magen aus ganz unschädlich sei.

In keinem von diesen Versuchen mit Magisterium Bismuthi ward der Nachweis geliefert, dass das Wismuth resorbirt worden, auch geben die mitgetheilten Symptome und Sectionsbefunde dafür keinen sicheren Anhalt. Dass nach innerlicher Darreichung dieses Salzes das Metall in eben nachweisbarer Menge in die Milch übergehen könne, ist allerdings von Henry und Chevallier⁴⁾ und

1) Orfila, Allgem. Giftkunde. 1818. Uebers. von Hermbstädt. II. S. 71.

2) Orfila, Traité de Toxicologie. 1843. II. p. 12—16.

3) Vgl. Wibmer, Wirkung d. Arzneimittel u. Gifte. 1831; siehe auch die ziemlich vollständige Angabe der älteren Literatur bei B. Israel, Dissertation. Berlin 1884.

4) Journ. de Pharmac. 1839. p. 333. 401.

von Lewald¹⁾ (an einer Ziege) gezeigt worden. Nach Letzterem gelingt der Nachweis in der Milch nicht früher als 36 Stunden und nicht später als 72 Stunden nach der Eingabe. Wichert²⁾ will den Uebergang in die Galle gefunden haben; doch kann es sich hier um Bleiverunreinigung gehandelt haben. Von allen angeführten Beobachtungen sind also nur die von Orfila bei endermatischer Vergiftung gewonnenen eigentlich beweisend für eine toxische Allgemeinwirkung des Wismuths.³⁾

Aus neuerer Zeit berichtet Rudnew⁴⁾ sehr kurz und unvollständig von Versuchen, welche Stefanowitsch, Lubinski und Lebedeff mit dem citronensauren Wismuthammonium an Thieren angestellt haben. Diese Verbindung war schon seit längerer Zeit namentlich in England (als Liquor Bismuthi Schacht) in Gebrauch und wurde als besonders heilkräftig vor dem Magisterium Bismuthi gerühmt. Nach jenen Versuchen ist 0,06 g pro Kilo bei subcutaner Application tödtlich; die Wirkung auf Nieren, Leber, Herz gleicht der des Phosphors, die Veränderungen an der Mundschleimhaut der Stomatitis mercurialis; im Speichel und den Epithelien der Mundschleimhaut lässt sich Bi nachweisen; nach längerem Gebrauche des Salzes (intern?) soll das Glykogen der Leber schwinden.

1879 erschien eine Arbeit von Feder-Meyer⁵⁾, der gleichfalls mit citronensaurem Wismuthammonium experimentirte. Es finden sich darin mehrfach Ungenauigkeiten und Widersprüche. Kaninchen, denen er Bismuthum citricum ammoniatum — in dem einzigen angeführten Protokoll sind es mehrere Decigramme, in der Schilderung des allgemeinen Wirkungsbildes dagegen nur 6—8 Milligramme — subcutan injicirte, bekamen nach kurzer Zeit Zittern am ganzen Körper, Trismus und es stellte sich Diarrhoe ein. Zu diesen Erscheinungen gesellten sich Sensibilitäts- und so hochgradige Coordinationsstörungen, dass die Thiere die intendirten Gehbewegungen nicht richtig auszuführen vermochten; dazu traten noch tetanische Krämpfe in unregelmässigen Zeiträumen. Die Athmung, welche anfänglich oberflächlich und beschleunigt war, wurde gegen das Ende des Lebens

1) Untersuchungen über den Uebergang von Arzneimitteln in die Milch. Breslau 1857. S. 5.

2) Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Dissert. Dorpat 1860; W. benutzt basisch-schwefelsaures Wismuth.

3) Die, nach Husemann's Referaten zu urtheilen, sehr inhaltreiche Arbeit von L. Bricka, Thèse Strasbourg 1864, konnte leider nicht eingesehen werden.

4) Virchow's Jahresber. 1869. I. Bd. S. 335.

5) Würzb. Inaug.-Diss. 1879.

hin immer mehr und mehr verlangsamt, blieb aber dabei flach; ebenso sank auch die Pulsfrequenz. Die manometrischen Versuche zeigten ein starkes, continuirliches Sinken des Blutdruckes an. — Bei der Obduction fanden sich Blutextravasate am Peritoneum, sehr ausgesprochene Hyperämie der Leber, Milz, Nieren und Lungen, sowie der Basilargefässe des Gehirns. Die Magenschleimhaut war an einigen Stellen stark aufgelockert, ödematös.

Injicirte Feder-Meyer täglich 0,01—0,02 gr desselben Salzes, so gingen Kaninchen von ca. 1 kg Gewicht in 6—10 Tagen unter ähnlichen Symptomen zu Grunde; nur fand sich bei der chronischen Vergiftung stets Eiweiss im Harn, und der Sectionsbefund war ein anderer. Die Leichen waren stark abgemärgert; Herz, Leber, Milz und Nieren sehr anämisch und atrophisch. Die Magenschleimhaut wies in ihrer ganzen Ausdehnung eine intensiv schwarze Pigmentirung auf und häufig auch Ulcerationen an der kleinen Curvatur und am Pylorus; Duodenum und Dickdarm ebenfalls dunkel pigmentirt; Dünndarmschleimhaut hyperämisch; Gehirn und Rückenmark sehr blutleer.

Die mikroskopische Untersuchung ergab eine geringe Verfettung der Mm. papillares des Herzens, Fettdegeneration der Leber und der Epithelien der Harnkanälchen. Die schwarzen Einlagerungen in der Magen- und Darmschleimhaut wurden für Blutfarbstoff erkannt.

Die Asche von Leber, Magen, Knochen, Fäces, Harn und einigen nicht näher bezeichneten Drüsen enthielt Wismuth.

Auf Grund dieser Beobachtungen glaubt Feder-Meyer annehmen zu müssen, der Tod erfolge durch Lähmung der Medulla oblongata und des Rückenmarks. Eine Analyse der Symptome fehlt.

Mory¹⁾, welcher unter Luchsinger's Leitung theils gleichfalls mit citronensaurem Wismuthammonium, theils mit dem citronensauren Wismuthnatron experimentirt hat, beobachtete im Wesentlichen dieselben Erscheinungen an seinen Versuchsthiere und weicht nur in seinen Schlussfolgerungen von Feder-Meyer ab.

Nach ihm entwickelt sich beim Frosch ein Reizzustand der peripheren motorischen Nervenapparate, der sich in fibrillären Zuckungen einzelner Muskelgruppen bekundet, und dem dann Lähmung folgt, welcher auch der Herzmuskel unterliegt.

Bei Warmblütern tritt der Tod nach subcutaner Application grosser Dosen in kurzer Zeit in Folge von Herzlähmung unter Convulsionen ein.

1) Dissertation. Bern 1883.

Brachte er dagegen den Thieren längere Zeit hindurch kleine Gaben bei, so war das Vergiftungsbild ein weit mannigfaltigeres. Zunächst stellten sich häufiges Erbrechen, Appetitlosigkeit und Durchfall ein, welcher letzterer bei Katzen und Hunden sogar blutig war; die Körpertemperatur ging dabei bis auf 34° C. herunter, die Thiere zeigten eine immer mehr zunehmende Schwäche, konnten sich nicht ordentlich fortbewegen und blieben zuletzt auf dem Boden wie gelähmt liegen. Die Sensibilität war herabgesetzt. Fibrilläre Zuckungen an den Muskeln des Gesichtes und der Extremitäten wurden öfters beobachtet und blieben auch bestehen nach Durchschneidung der zuführenden motorischen Nerven. Gegen Ende des Lebens angestellte Versuche ergaben, dass der Blutdruck bis auf ein Viertel und mehr des normalen gesunken war und weder durch Splanchnicusreizung, noch auch durch künstliche Erstickung gehoben werden konnte. Bei der Section zeigte sich eine sehr hochgradige Hyperämie des Magens und des gesammten Darmkanals, in einzelnen Fällen sogar starker Blutaustritt ins Darmlumen hinein. Harn, Darm- und Mageninhalt und Galle wurden durch Behandlung mit Salpetersäure und Schwefelammonium auf Wismuthgehalt geprüft.

Die mikroskopische Untersuchung ergab neben hochgradiger Hyperämie und Hämorrhagie Epitheldesquamation der Dünndarmzotten, starke blutige Infiltration der Mucosa und Muscularis des Dickdarms und entzündliche Veränderungen in den Nieren.

Die Todesursache erblickt Mory das eine Mal in einer Lähmung der Skelettmuskeln, insbesondere der Athemmuskeln, das andere Mal in dem durch die intensive Gastroenteritis hervorgerufenen enorm niedrigen Blutdruck, bezugsweise in einer peripheren Lähmung des Splanchnicus.

Die absolute Grösse der angewandten Dosen lässt sich nicht beurtheilen, da über den Gehalt der Präparate an Wismuth oder über ihre Darstellung die Angaben fehlen; es gilt das namentlich von dem citronensauren Wismuthnatron, das nur unkrystallisirt erhalten werden konnte, einer Analyse aber nicht unterzogen zu sein scheint.¹⁾

Auch sonst bietet die Mory'sche Arbeit der Kritik mancherlei Angriffspunkte, auf die zurückzukommen sich später Gelegenheit

1) Das käufliche citronensaure Wismuthammonium stellt perlmutterglänzende amorphe Schuppen dar, die sich leicht in Wasser lösen; die Lösung reagirt schwach sauer und wird durch einen Tropfen Natron- oder Sodalösung sofort getrübt; in nativem wie in neutralisirtem Eiereiweiss bewirkt dieselbe Trübung und Flockenbildung. 1,136 g des von Merck bezogenen lufttrockenen Präparates lieferten $0,585 = 51,50$ Proc. Bi_2O_3 .

finden wird. Hier sei nur darauf hingewiesen, dass bei dem Nachweis von Bi in thierischen Objecten die Anwendung von Schwefelammonium des Eisengehaltes wegen unzulässig ist.

Endlich sind noch die Vergiftungen anzuführen, welche Kocher¹⁾ und Petersen²⁾ an einigen ihrer mit Mag. Bismuthi behandelten Operirten beobachtet haben. Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass auch das Mag. Bismuthi allgemeine Giftwirkungen auszuüben im Stande ist. Dieselben bestehen nach Kocher vornehmlich in Erzeugung acuter Stomatitis mit starker Schwellung des Zahnfleisches, der Zunge und des Rachens, Lockerung der Zähne und Schwarzfärbung des Zahnfleischrandes; ausserdem tritt Darmkatarrh ein mit Leibschmerzen und Durchfällen, und schliesslich kommt es zu desquamativer Nephritis mit Auftreten von Eiweiss und körnigen Cylindern im Harn unter Symptomen von Verdauungsstörung, Uebelkeit und Erbrechen. In einem Fall, welcher am 15. Tage nach der Operation tödtlichen Ausgang nahm, fand sich bei der Section im ganzen Darmtractus, besonders aber im Dickdarm, eine stark schwarze Pigmentirung. Das Colon zeigte zahlreiche Narben und einige Schleimhautdefecte. Langhans, welcher den Darm mikroskopisch untersuchte, constatirte, dass Schwefelwismuth in demselben abgelagert sei und zwar entlang den Lymphgefässen. In den Nieren konnte in diesem Falle keine nennenswerthe histologische Veränderung gefunden werden.

Als Endresultat aller erwähnten Beobachtungen ergibt sich zweifellos die Giftigkeit des Wismuths nach erfolgter Resorption, während über die Bedingungen letzterer, sowie über das Wesen der giftigen und der heilsamen Wirkungen desselben uns die unzureichenden und widersprechenden Angaben im Unklaren lassen.

Aus diesem Grunde erschien eine erneute eingehendere Untersuchung des Gegenstandes wünschenswerth, insbesondere eine sorgfältige Beobachtung und Analyse der Wismuthvergiftungssymptome; eine Prüfung der Aufnahme- und Ausscheidungsverhältnisse des Giftes; endlich eine Aufklärung seiner günstigen Wirkung bei der Wundbezugsweise Magenbehandlung.

Zu den im Folgenden beschriebenen Experimenten diente eine schwach alkalische Lösung von weinsaurem Wismuthoxydnatron, die

1) Volkmann's klin. Vortr. Nr. 224.

2) Deutsche med. Wochenschrift. 1883. Nr. 25. S. 367.

durch Auflösen von reinem, blei- und arsenfreien Wismuthhydroxyd in Weinsäure und Neutralisation mit Natronlauge hergestellt war.

Hat man nur eben so viel Weinsäure verwandt, als zum Lösen des Oxyds nöthig war, so bewirkt Natron- und Sodalösung eine Fällung; erst nach abwechselndem Zusatz reichlicher Mengen von Weinsäure und Natron bleibt die Flüssigkeit klar und trübt nicht mehr Eiweisslösungen. Sie enthält dann freilich viel grössere Mengen von weinsaurem Natron, als der Formel $\text{Bi Na C}_4 \text{H}_2 \text{O}_6$ entspricht. Ganz dasselbe gilt auch von der Herstellung und Zusammensetzung des citronensauren Wismuthnatrons, welches indess für Versuche an Fröschen nicht so geeignet ist und deshalb nur zu einigen Experimenten an Säugethieren in Lösung von 1 proc. $\text{Bi}_2 \text{O}_3$ benutzt wurde. Die Lösung des Tartrats enthielt in 100 ccm 2,04 g $\text{Bi}_2 \text{O}_3$ ¹⁾ und 21,03 g weinsaures und kohlen-saures Natron.

5 ccm hinterliessen im Mittel mehrerer Bestimmungen 1,1538 Trockenrückstand mit 0,1020 $\text{Bi}_2 \text{O}_3$ und 0,8302 $\text{Na}_2 \text{SO}_4$, entsprechend 0,0915 Bi und 0,2692 Na oder 7,93 Proc. Bi und 23,33 Proc. Na des Rückstandes. Ein Gemenge von der Zusammensetzung $\text{Bi Na C}_4 \text{H}_2 \text{O}_6 + 10 (\text{Na}_2 \text{C}_4 \text{H}_4 \text{O}_6) + 3 \text{Na}_2 \text{CO}_3$ würde ver-längen 7,86 Proc. Bi und 23,57 Proc. Na.

Zum Nachweis des Wismuths in thierischen Substanzen wurden dieselben mit HCl und KClO_3 zerstört, nach Austreibung des überschüssigen Chlors die farblosen oder hellgelben klaren Filtrate mit Wasser stark verdünnt, mit H_2S behandelt und das gefällte Schwefelwismuth in den meisten Fällen in HCl gelöst und durch Wasserzusatz als basisches Salz identificirt. Zur quantitativen Bestimmung wurde es als Oxyd oder als Sulfid gewogen und nur, wo die Mengen sehr gering waren, nach dem Volum des abgesetzten S-Niederschlages geschätzt, was mit ausreichender Genauigkeit geschehen konnte. Der angesäuerte Harn wurde in der Regel durch directes Einleiten von H_2S auf Wismuth geprüft; organische, durch H_2S nicht direct zerlegbare Wismuthverbindungen wurden darin nie gefunden.

I. Ueber die Giftwirkung des Wismuths.

Versuche an Fröschen.

Bei den bedeutenden Mengen von weinsaurem oder citronensaurem Natron, welche in den zu verwendenden Lösungen enthalten waren (nahezu dem 10fachen des Wismuthoxyds), war es geboten,

1) Im Folgenden sind die bei den Versuchen angewandten Dosen stets auf $\text{Bi}_2 \text{O}_3$ berechnet.

zunächst Vorversuche über die Einwirkung von weinsaurem und von citronensaurem Natron auf Frösche anzustellen. Es ergab sich aus denselben, dass beide Salze die gleichen Symptome verursachen, das weinsäure jedoch in viel geringerem Maasse als das citronensäure. Mengen von 0,06—0,08 des ersteren, von 0,02—0,04 des anderen Salzes haben auf Frösche in der Regel keine nachweisbare Wirkung. Grössere Quantitäten rufen verschiedene sehr prägnante Erscheinungen hervor: Von den hinteren Extremitäten beginnend stellen sich fibrilläre und gruppenweise Zuckungen aller Skelettmuskeln ein, die nach der Durchtrennung der zugehörigen Nerven bestehen bleiben, somit peripherischen Ursprunges sind. Mitunter beobachtet man, dass in dem Augenblick der Nervendurchtrennung die entsprechende Extremität in minutenlangen Tetanus geräth; auch auf directe oder indirecte elektrische Reizung ist oft das Stadium der Muskelcontraction erheblich verlängert. Ein ähnliches Verhalten ist bei der Einwirkung des Harnstoffes von Ssubotin¹⁾ und von Buchner²⁾, der Baryt- und einiger anderen Salze von L. Brunton und Cash³⁾ beobachtet worden. Ob dabei eine veratrinartige Muskelveränderung mit im Spiele ist oder nur Aenderung der Nerven-erregbarkeit, bedarf weiterer Untersuchung. Das Herz zeigt bei stärkerer Vergiftung erhebliche, gelegentlich bis zum Stillstand führende Abnahme der Schlagzahl und oft eigenthümlich ungeordnete peristaltisch wühlende Pulsationen; doch hält die Aenderung der Herzaction nicht länger als einige Stunden an und wird regelmässig von den Zuckungen der Skelettmuskeln überdauert. Alle diese Erscheinungen schwinden nach etwa 20—30 Stunden und die Frösche erholen sich vollkommen; bei ganz grossen Gaben (0,2 bis 0,3 g) tritt allgemeine, auf Nerven- und Muskelsystem sich erstreckende Paralyse ein, die entweder auch nach 12—36 Stunden vorübergeht oder direct zum Tode führt.

Zum Beleg dienen folgende Versuchsprotokolle.

Versuch 1.

Mittelgrosse *R. temporaria* erhält 11 h. 50 m. Vormittags 0,03 weinsaures Natron in 20 proc. Lösung in den Brustlymphsack.

5 h 35 m. Nachmittags. Nichts von der Norm abweichendes zu bemerken. Injection von 0,24.

6 h 5 m. Beginnende rasch zunehmende fibrilläre Zuckungen in den hinteren Extremitäten.

1) Med. Centralbl. 1866. S. 737.

2) Zeitschrift f. Biolog. X. und XII. Bd. 1874. 1876.

3) Proceed. R. Soc. XXXV. p. 327. 1883. (Abstract.)

7 h 10 m. Das blossgelegte Herz schlägt kräftig 50 mal in der Minute. — Fibrilläre Zuckungen sehr heftig.

Am folgende Tage 3 h. Nachmittags. Zuckungen nicht mehr wahrzunehmen. Thier getödtet.

Versuch 2.

Grosse R. temporaria; weinsaures Natron.

11 h 50 m. Injection von 0,06 g in den Brustlymphsack.

5 h 40 m. Nichts Abnormes zu erkennen. Injection von 0,12 g.

6 h 5 m. Hintere Extremitäten beginnen fibrillär zu zucken.

6 h 20 m. Fibrilläre heftige Zuckungen aller Skelettmuskeln.

Am folgenden Tage 3 h. Nachmittags. Zuckungen verschwunden, das Thier ist ganz munter.

Am 3. Tage 5 h. Status idem.

Am 4. Tage. Status idem.

Am 5. Tage. Zustand völlig normal. Das Thier wird nicht weiter beobachtet.

Versuch 3.

Kleine R. temporaria. Weinsaures Natron.

4 h 12 m. Injection von 0,2 g in den Brustlymphsack.

5 h — m. Schwache fibrilläre Zuckungen.

2. Tag 12 h. Der Frosch liegt ganz matt; die Zuckungen haben aufgehört.

6 h — m. Status idem.

3. Tag 10 h. Frosch scheinbar erholt.

4. Tag 10 h. Das Thier ist gelähmt. Muskeln kaum reizbar. Herz pulsirt gut.

5. Tag 10 h. Status idem. Herzaction etwas abgeschwächt.

6. Tag 10 h. Das Thier ist todt.

Versuch 4.

Grosser Frosch erhält in den Bauchlymphsack 4 h. 5 m. Nachmittags 0,3 g weinsaures Natron, wird darauf in Wasser gesetzt.

4 h 25 m. Leichte fibrilläre Zuckungen der hinteren Extremitäten. Das Thier ist sehr matt, erträgt dauernd die Rückenlage. Herz pulsirt 40 mal in einer Minute.

4 h 30 m. Alle Skelettmuskeln zucken stark.

4 h 40 m. Das Herz pulsirt schwach. 36 Schläge.

4 h 50 m. Herz freigelegt. 34 Schläge in einer Minute, sehr ausgesprochene Peristaltik.

5 h 5 m. 30 Pulse in einer Minute, sonst Status idem.

Am 2. Tage 12 h. Die fibrillären Zuckungen noch sehr bedeutend. Herzaction sehr kräftig und regelmässig, 45 mal in einer Minute.

Am 3. Tage 10 h. Die fibrillären Zuckungen noch vorhanden, aber abgeschwächt. Herzschlag normal, kräftig. Losgebunden dreht sich das Thier sofort um, reagirt kräftig auf Essigsäure. Die Durchtrennung des Rückenmarkes hebt die fibrillären Zuckungen nicht auf. Die hinteren Extremitäten werden vom Rumpfe abgetrennt und gerathen dabei sofort in 2—3 minutenlangen Tetanus.

Versuch 5.

Grosse R. temporaria; citronensaures Natron.

6 h 5 m. 0,04 g injicirt.

6 h 30 m. 0,04 g injicirt.

6 h 50 m. Fibrilläre Zuckungen.

7 h 40 m. Sehr heftige Zuckungen an allen Skelettmuskeln. Das blossgelegte Herz schlägt 34 mal in einer Minute, mit stark ausgesprochener Peristaltik. Das Thier wird getödtet.

Versuch 6.

Grosse R. temporaria; citronensaures Natron.

11 h — m. 0,04 g injicirt.

1 h 35 m. 0,02 g injicirt.

4 h 30 m. Heftige fibrilläre Zuckungen in allen Muskeln. Frosch in Wasser gesetzt.

Am 2. Tage hat sich das Thier erholt.

NB. An Katzen wurden auch nach grossen subcutan applicirten Gaben beider Salze (bis zu 2,0 pro dosi) keinerlei Vergiftungssymptome beobachtet.

Die gleichen Erscheinungen nun treten in verschieden hohem Grade je nach der Menge des angewandten Giftes auch bei der Vergiftung mit den Wismuthdoppelsalzen, besonders dem citronensauren an Fröschen hervor, verschwinden jedoch in der Regel schon, wenn andere, vom Wismuth allein bedingte Symptome erst beginnen oder sich zu voller Stärke entfalten. Da ferner dieselben Phänomene sich auch durch die wein- und citronensauren Natrondoppelsalze anderer Metalle wie Nickel, Kobalt, Kupfer, Mangan etc. in wechselnder Stärke hervorrufen lassen, so sind dieselben mit Sicherheit als unabhängig vom Wismuth und wahrscheinlich auch von den meisten der genannten Metalle zu erklären. In Betreff des citronensauren Mangannatrons fand bereits Kobert¹⁾ dieselbe Thatsache.

Die Wirkung der Wismuthvergiftung selbst tritt bei allen Froscharten erst sehr spät ein und lässt sich auch durch sehr grosse Gaben nicht merklich früher hervorrufen; sowohl nach Gaben von 6 als 25 mg zeigen sich die charakteristischen Symptome besten Falles nach Verlauf von 5—7 Stunden, in der Regel aber erst nach 15 bis 20 Stunden. Zunächst bemerkt man bei tactilem Reiz Reflexschrei und Umherhüpfen mit krampfartig gespreizten Schwimnhäuten. Dieses Stadium hält längere Zeit an. Am 2., meistens jedoch erst am 3. Tage kommt es zu Krämpfen von ausgesprochen tonischem Charakter, die sich äusserlich in nichts von Strychninkrämpfen unterscheiden, bis zu 15 Minuten andauern und sich in unregelmässigen

1) Dieses Archiv. XVI. Bd. 1883.

Zeiträumen wiederholen. Nach einem solchen Krampfanfall liegt das Thier platt auf dem aufgetriebenen Abdomen mit geschlossenen Lidern, athmet nicht und reagirt auf tactilen Reiz fast gar nicht. Nachdem dieser Zustand einige Minuten angedauert hat, beginnt wieder die Athmung, und bald darauf ist an dem ruhig dasitzenden Frosch nichts Abnormes wahrzunehmen. Plötzlich wird das Thier unruhig, hüpf mit gespreizten Schwimmhäuten im Kreise umher und in wenigen Augenblicken befindet es sich wieder in tetanischer Stellung. Mit der Zeit werden die krampffreien Pausen immer länger, die Erholung unvollständiger, die Herzthätigkeit nimmt an Frequenz und Energie ab, und das Thier geht an Paralyse zu Grunde, in der Regel nach 15—20 Stunden. In Bezug auf die Krämpfe muss noch einer sehr häufig gemachten auffallenden Wahrnehmung Erwähnung geschehen; während es nämlich nicht immer gelang, durch tactile oder sensible Reize, Berühren oder Kneipen der Extremitäten etc., dieselben hervorzurufen, brachen sie nach Erfassen im Nacken und Aufheben sofort aus. Dieser Erscheinung werden wir auch bei den Versuchen an Säugethieren häufig zu begegnen Gelegenheit haben.

Versuch 7.

Sehr grosse Temporaria.

11 h 10 m. Injection von 0,02 Bi₂O₃ in den linken Ober- und Unterschenkel.

11 h 50 m. Leichte flimmernde fibrilläre Zuckungen in der Muscular der linken hinteren Extremität.

12 h 10 m. Beginnende Zuckungen im anderen Bein.

12 h 45 m. Zuckungen in allen Skeletmuskeln.

6 h — m. Fibrilläre Zuckungen noch vorhanden.

Am folgenden Tage um 10 h. sind dieselben nicht mehr wahrzunehmen. Zeichen von Medullarreizung: Reflexschrei, aufgetriebenes Abdomen, Spreizen der Schwimmhäute bei tactilem Reiz, Krümmung des Rückens bei leichtem Streichen desselben.

4 h 30 m. Nach Erfassen im Nacken erfolgt ein heftiger Krampf von 3—4 Minuten Dauer, wobei alle Muskeln tonisch contrahirt sind. Nach dem Anfall liegt der Frosch platt auf dem Bauche und reagirt auf Reize nur sehr wenig; die Augenlider sind geschlossen, die Athmung steht still.

4 h 38 m. Respiration beginnt wieder, das Thier nimmt seine gewöhnliche Haltung an.

4 h 44 m. Der Frosch wird unruhig, hüpf mit gespreizten Schwimmhäuten umher, und es tritt ein zweiter tetanischer Krampf ein, welcher 2 Minuten lang anhält. Danach liegt das Thier wieder platt auf dem Bauche und athmet nicht.

5 h 5 m. Unruhe.

5 h 14 m. Der Frosch dreht sich mehrmals mit stark gespreizten Schwimnhäuten im Kreise herum.

5 h 20 m. Zuerst ängstliches Umherhüpfen und dann andauernder Tetanus. Nachher wird die Rückenlage ertragen.

5 h 32 m. Das Thier athmet, macht aber keinen Versuch, sich umzuwenden.

5 h 41 m. Tetanus. Beim Ausbruch desselben drehte sich das Thier blitzschnell um. Nach dem Anfall wird es wieder auf den Rücken gelegt.

5 h 46 m. Kneipen einer Extremität hat nur ein langsames Anziehen derselben zur Folge.

5 h 53 m. Andauernder Tetanus.

Am 3. Tage um 10 h. wird das Thier todt vorgefunden. Todtenstarre sehr stark entwickelt.

Versuch 8.

Mittelgrosse Esculenta.

10 h 50 m. Mittelst einer Pravaz'schen Spritze werden 0,008 Bi₂O₃ in den Rückenlymphsack injicirt.

12 h 40 m. Mattigkeit.

6 h — m. Das Thier ist ganz munter.

8 h 10 m. Anzeichen von Medullarreizung.

11 h — m. Das Thier ist aufgebläht. Nach Erfassen einer Zehe Reflexschrei und Umherhüpfen mit gespreizten Schwimnhäuten.

Am nächsten Tage um 9 h. Der Frosch ist sehr stark aufgebläht; Reflexschrei nach Berührung. Beim Erfassen im Nacken tonischer Krampf von ca. 20 Secunden. Nach dem Anfall liegt das Thier platt auf dem Bauche, athmet nicht und zieht das vorgezogene Hinterbein nicht an. Im Laufe des Tages werden mehrere tetanische Krämpfe von allmählich zunehmender Intensität und Dauer beobachtet.

Am 3. Tage 9 h. Tetanus von einer Minute. Danach ist der Frosch sehr matt und erholt sich nur ganz allmählich; in dieser Zeit konnte kein Anfall hervorgerufen werden. Während des Tages werden die Krämpfe schwächer und kürzer, die krampffreien Intervalle dagegen immer länger.

Am folgenden Tage um 9 h. Der Frosch ist fast vollständig reactionslos; das Herz schlägt noch 20 mal in der Minute, aber nur sehr schwach.

11 h — m. Tod.

Versuch 9.

Mittelgrosse Esculenta.

5 h 15 m. Injection von 0,015 Bi₂O₃.

8 h — m. Der Frosch zeigt ausser geringer Mattigkeit sonst nichts Abnormes.

Am folgenden Tage 10 h. Das Thier sitzt aufgeblasen ruhig da. Bei Berührung Reflexschrei und krampfartiges Umherhüpfen mit gespreizten Schwimnhäuten. Abdomen aufgetrieben; auf sanftes Streichen des Kopfes Krümmung des Rückens.

3 h 35 m. Dasselbe beobachtet; beim Erfassen im Nacken aber tetanischer Krampf von 30—40 Secunden. Danach liegt der Frosch platt auf dem aufgeblähten Leib mit geschlossenen Lidern und athmet nicht. Durchschneidung des rechten Nervus ischiadicus.

3 h 53 m. Das Thier athmet und befindet sich in normaler Sitzstellung. (Das rechte Bein ist natürlich nicht angezogen.)

4 h 33 m. Tetanus in allen Muskeln, mit Ausnahme derjenigen des rechten Beines.

6 h — m. Ebenso.

Am 3. Tage um 9 h. Heftiger, andauernder Tetanus; das rechte Bein bleibt verschont. Im Laufe des Tages werden die Anfälle immer mehr und mehr rudimentär.

8 h — m. Ganz leichter tonischer Krampf, nach welchem keine Erholung mehr eintritt.

10 h — m. Lähmung; Herz arbeitet noch schwach. Muskeln reizbar. Getödtet.

Versuch 10.

Mittelgrosse Temporaria.

12 h 50 m. Mittelst einer Pipette wird 0,01 Bi₂O₃ unter die Rückenhaut gebracht.

2 h 5 m. Das Thier ist etwas matt, sperrt hin und wieder das Maul weit auf.

5 h 30 m. Der Frosch sitzt ruhig da, sobald man ihn aber berührt, springt er sehr heftig umher.

Am folgenden Tage 12 h. Beim Hüpfen werden die Schwimmhäute gespreizt, sonst gleiches Verhalten.

5 h 45 m. Schwacher Reflexschrei auf Streichen des Rückens.

Am nächsten Tage 10 h. Derselbe Zustand.

4 h 35 m. Gleiches Verhalten. Dem Thiere werden 0,005 Bi₂O₃ injicirt.

Am 4. Tage 12 h. 40 m. Auf Kneipen der Extremitäten reagirt der Frosch mit Schrei und Umherhüpfen mit gespreizten Schwimmhäuten. Er wird nun im Nacken erfasst, und sofort bricht ein heftiger tetanischer Krampfanfall aus; derselbe besteht auch nach Abtrennung der Medulla oblongata fort. Der linke Nervus ischiadicus wird durchgeschnitten, was augenblickliches Erschlaffen des Beines zur Folge hat. Zerstörung des Rückenmarks mittelst einer Nadel brachte die tonische Contraction des rechten Beines nicht zum Verschwinden; dieselbe hörte erst auf, als die Rückenmark ganz tief unten durchgeschnitten wurde.

Versuch 11.

Grosse Temporaria.

10 h 30 m. Das Thier wird aufgebunden und das Herz freigelegt. Vor der Injection werden durchschnittlich 50 Herzpulse in der Minute gezählt.

10 h 43 m. Injection von 0,025 Bi₂O₃ in den Brustlymphsack.

11 h 5 m. 46 Schläge; die Ventrikelcontractionen sind schwach wellenförmige, wühlende.

12 h 30 m. Frequenz 44. Entleerung der Ventrikel sehr unvollkommen.

3 h 45 m. 44 kräftige Schläge in der Minute.

6 h — m. 46 Herzschläge.

Am folgenden Tage um 9 h. 30 m. Das Herz arbeitet kräftig, 42 Schläge in der Minute.

9 h 40 m. Andauernder Tetanus, keine Aenderung der Herzfrequenz.

12 h 40 m. Nach Erfassen der Hinterbeine heftiger Tetanus, der 2 Minuten lang andauert. Das Herz arbeitet während des Anfalles kräftig weiter.

1 h 50 m. Frequenz 38.

6 h — m. Frequenz 40.

Am 3. Tage um 10 h. macht das Herz noch 26 schwache Contractionen in einer Minute.

4 h — m. Das Thier ist todt; das Herz befindet sich in Mittelstellung.

Nach dem geschilderten Wirkungsbilde, sowie nach den aus einer grösseren Anzahl wiedergegebenen Versuchsprotokollen ist es unzweifelhaft das Centralnervensystem, welches bei Fröschen vom Wismuth alterirt wird. Die charakteristische gespreizte und krampfartige Haltung der Thiere, das aufgetriebene Abdomen, die grosse Empfindlichkeit beim Streichen des Kopfes, der Reflexschrei — alle diese Symptome deuten unzweifelhaft auf eine Erregung der in der Medulla oblongata gelegenen, sogenannten Krampfcentren hin, wie sie in ganz analoger Weise durch eine Reihe anderer Gifte, das Pikrotoxin, Cicutoxin, die Barytsalze etc. hervorgerufen wird. Indess bleibt bei der Wismuthvergiftung die Erregung oder Steigerung der Erregbarkeit nicht wie bei den eben genannten Giften vorzugsweise auf die Medulla oblongata beschränkt, sondern verbreitet sich, allmählich abwärts schreitend, auf das Rückenmark in seiner ganzen Ausdehnung, so dass in den höheren Graden der Vergiftung auf tactile Reize, insbesondere auf Berühren der Nackengegend ein vollständiger lang andauernder Reflex tetanus in allen Skelettmuskeln ausbricht, der erst durch vollständige Zerstörung resp. Abtrennung des Rückenmarks zum Schwinden gebracht werden kann. Den Schluss bildet wie bei der Strychninvergiftung auch hier die allgemeine Paralyse des centralen Nervensystems, während die Endigungen der motorischen Nerven sowie die Muskeln selbst bis zum Tode nicht merklich afficirt werden.¹⁾

1) Sämmtliche von Mory angegebenen Symptome bei Fröschen scheinen sich demnach auf die Wirkung grosser Mengen von citronensaurem Ammonium oder Natron zurückzuführen.

Im Hinblick auf die bekannte Wirkung der oben erwähnten Krampfgifte sei noch hervorgehoben, dass das Centrum der herzhemmenden Vagusfasern durch das Wismuth nicht in Erregung versetzt wird. — Die Circulationsapparate scheint das Wismuth bei Fröschen überhaupt in keiner Weise direct zu beeinflussen; denn die am Herzen bald nach der Einverleibung des Doppelsalzes zur Beobachtung kommenden und nach kurzer Zeit wieder verschwindenden Erscheinungen sind aus bereits auseinandergesetzten Gründen nicht dem Metall mit Sicherheit zuzuschreiben. Auch zeigt das letzte Versuchsprotokoll, dass die Herzthätigkeit zu einer Zeit, wo die charakteristischen Vergiftungssymptome höchst prägnant zu Tage treten, nicht in nennenswerther Weise verändert ist.

Versuche an Vögeln.

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

Bei den beiden Exemplaren, an welchen experimentirt wurde, konnten nur Lähmungserscheinungen beobachtet werden. Symptome, welche auf eine Reizung central gelegener nervöser Apparate hätten hindeuten können, kamen nicht zur Wahrnehmung, was indess nicht ganz entscheidend ist, da in beiden Versuchen die ersten Andeutungen einer Vergiftung sich in den Abend- und Nachtstunden einstellten, am folgenden Morgen aber schon zu ausgeprägter Parese geführt hatten.

Es genügt, einen Versuch in extenso mitzutheilen.

Versuch 12.

800 g schweres Huhn.

Dasselbe erhält vom 10.—27. April an 10 Tagen in immer steigenden Gaben im Ganzen 0,458 g Bi_2O_3 subcutan injicirt. Die Injectionen wurden nur einmal täglich gemacht und betrug die erste 5 mg, die letzte 2 dg. In der Zeit vom 10.—21. April zeigte das Thier, obgleich es schon 0,168 g Bi_2O_3 erhalten hatte, absolut keine Vergiftungserscheinungen.

Am 21. April werden 0,09 g Bi_2O_3 als Einzelgabe subcutan injicirt und gleich darnach wird das Thier, um Exeremente zu gewinnen, in einen

dazu geeigneten Käfig gesperrt. Während dieser Zeit frisst das Thier mit grossem Appetit und verhält sich überhaupt wie ein normales.

Am 23. April wird das Huhn in Freiheit gesetzt. Aus dem während 48 Stunden gesammelten Harn und Koth werden 0,06 g Bi_2O_3 wiedergewonnen.

Am 25. April wieder eingesperrt. Excremente von 15 Stunden enthalten nicht eine Spur mehr vom Metall.

Den 27. April um 11 h. Injection von 0,2 g Bi_2O_3 . Am Abend wird das Thier wieder in den Käfig gesetzt.

Am folgenden Tage ist das Huhn munter, wird aus dem Käfig entlassen. Im Harn und Koth von 15 Stunden finden sich ca. 0,03 g Bi_2O_3 . — Am Abend will das Thier nicht mehr recht fressen.

Am nächsten Tage 10 h. Vollständige Parese der Extremitäten. Um 10 h. 15 m. erfolgt der Tod unter leichten klonischen Krämpfen.

Section: Herz schlaff, enthält dunkles flüssiges Blut. Dünndarm und Magen normal. Die beiden Processus vermiformes von ihrem blinden Ende an bis auf ca. $3\frac{1}{2}$ cm vor der Einmündung in den Dickdarm kohlschwarz; die Dickdarmschleimhaut zeigt ebenfalls eine intensiv dunkle Färbung, welche an der Einmündungsstelle des Dünndarms mit einer sehr scharfen Grenze beginnt und nach abwärts allmählich schwächer wird, um im Rectum ganz zu verschwinden (vgl. Tafel I. II, Fig. 1). In den Excrementen der mit Weizen und Roggen gefütterten Thiere konnte stets H_2S mittelst Bleipapier nachgewiesen werden. In der Galle fanden sich minimale, eben nur erkennbare Mengen Bi.

Versuche an Säugethieren.

Zu den Experimenten dienten Mäuse, Ratten, Kaninchen, Katzen und Hunde. Am empfindlichsten gegen die Giftwirkung des Wismuths erwiesen sich Hunde und Katzen, am wenigsten empfindlich Mäuse und Ratten. Aus zahlreichen Versuchen ergab sich für erstere Thiergattungen als tödtliche Gabe im Mittel pro Kilogramm Thier ca. 14—20 mg, für letztere 1—2 dg und endlich für Kaninchen 25 bis 35 mg. — Wurden diese pro Kilogramm Thier berechneten tödtlichen Mengen des Wismuthoxydes auf einmal injicirt, so gingen die Thiere der Regel nach in wenigen Stunden zu Grunde, wurden die Dosen hingegen auf mehrere Tage vertheilt, so erfolgte der Tod entsprechend später.

Bei der ersteren, acuten Vergiftungsart werden die für das Leben wichtigsten Organe, Centralnervensystem und Herz, so heftig angegriffen und in ihren Functionen gestört, dass in den meisten Fällen rasch der Tod die Folge ist; bei schwächerer, d. h. langsamerer Vergiftung sind diese Störungen nicht so hochgradig und anhaltend, so dass die Thiere längere Zeit leben bleiben und nun die allmählichen Einwirkungen des Wismuths auf andere minder lebenswichtige Organe

und Functionen erkennen lassen. Es empfiehlt sich daher eine gesonderte Besprechung der beiden Vergiftungsbilder, wengleich sich eine strenge Scheidung selbstverständlich nicht durchführen lässt.

a) *Acute Vergiftung.*

Innerhalb der ersten 15—20 Minuten nach der Injection einer tödtlichen Dosis zeigen die Thiere ein vollständig normales Verhalten; sodann aber wird die Respirationsfrequenz plötzlich sehr gesteigert — nur bei Ratten findet das Entgegengesetzte statt — und gleich darnach fallen die Thiere unter heftigen klonischen oder auch mehr tonischen Krämpfen um, welch letztere nur einige Secunden andauern, nach kurzer Zeit aber wieder eintreten. Kaninchen und Katzen schreien während der Krampfanfälle mit durchdringender, gellender Stimme. Neben diesen Erscheinungen beobachtet man Störungen der Coordinationsfähigkeit, welche besonders deutlich an den hinteren Extremitäten zu Tage treten: die Thiere erheben sich, schwanken aber hin und her und fallen alsbald wieder auf die Seite. Die Sensibilität scheint erhalten oder doch nur in geringem Grade herabgesetzt zu sein. Während die Athmung sehr beschleunigt wird, erfährt die Pulsfrequenz eine bedeutende Herabsetzung, was an Katzen und Kaninchen leicht constatirt werden konnte. Bei diesen Thier-species stellt das Herz auch immer vor Aufhören der Respiration seine Arbeit ein, während bei Mäusen und Ratten, wie die während des Absterbens vorgenommene Section zeigt, das Herz das *Ultimum moriens* ist. In dem Endstadium des Lebens beobachtet man fast an jeder Katze ein sehr merkwürdiges Verhalten des Herzens, welches in einem gruppenweisen Schlagen besteht; die Herzthätigkeit hört nämlich für 30, ja 90 und mehr Secunden vollständig auf, stellt sich dann wieder plötzlich ein und dauert einige Minuten fort. Dies Phänomen wiederholt sich mehrmals, ehe es zum definitiven Herzstillstande kommt.

Folgende Protokolle geben den Verlauf einzelner Vergiftungen an.

Versuch 13.

Mittelgrosse Feldmaus.

11 h 15 m. Subcutaninjection von 0,008 Bi₂O₃.

11 h 31 m. Die Respiration wird äusserst beschleunigt.

11 h 35 m. Allgemeine klonische Krämpfe ca. 1/2 Minute lang.

11 h 39 m. Die Maus ist wieder ganz munter, leckt sich die Pfoten.

11 h 48 m. Zweiter Krampfanfall.

11 h 55 m bis 12 h 10 m. Mehrere klonische Krämpfe beobachtet.

12 h 15 m. Das Thier liegt auf der Seite; die hinteren Extremitäten sind paretisch. Athembewegungen verlangsamt, Herz schlägt schnell und kräftig.

12 h 19 m bis 12 h 34 m. Mehrmals Streckkrämpfe. Vor jedem Krampfanfall wird das Thier unruhig, versucht davonzulaufen, was aber wegen der Parese der hinteren Extremitäten nicht gelingt — der Hinterkörper wird nachgeschleppt. — Kneipt man mit einer Pincette ein Hinterbein, so quiekt die Maus und fasst mit den Zähnen nach derselben.

12 h 36 m. Die Athemfrequenz ist sehr gering; das Herz schlägt rasch und dabei kräftig.

12 h 41 m. Streckkrampf, die Athmung sistirt; Acupunctur zeigt, dass das Herz noch recht kräftig weiter arbeitet.

Versuch 14.

Grosse Ratte.

10 h 55 m. 0,015 Bi₂O₃ subcutan.

11 h 14 m. Athembewegungen verlangsamt.

11 h 17 m. Schwacher klonischer Krampf.

11 h 18 m bis 11 h 25 m. Mehrere theils klonische, theils mehr tonische Krämpfe.

11 h 26 m. Fällt auf die Seite, kann sich nur mit dem Vorderkörper erheben. — Respirationsfrequenz 60 in einer Minute.

11 h 30 m. Streckkrampf von ungefähr 30 Sekunden.

11 h 32 m. Athmung unregelmässig; das Thier liegt ruhig da.

11 h 45 m. Klonisch-tonischer Krampf.

11 h 47 m. 40 Athembewegungen in einer Minute.

11 h 50 m. Streckkrampf. Sensibilität gut erhalten.

11 h 51 m bis 12 h 4 m. Die Respiration wird mehr und mehr verlangsamt.

12 h 5 m. Athmung sistirt. Thorax schnell eröffnet; das Herz schlägt recht kräftig und steht erst nach ca. 2 Minuten still. — Muskelregbarkeit scheint normal zu sein.

Versuch 15.

Kaninchen von 1050 g Körpergewicht.

11 h 25 m. Injection von 0,08 g Bi₂O₃ ins Unterhautzellgewebe.

11 h 40 m. Klonischer Krampf von ein paar Secunden Dauer; Schrei; Athembewegungen sind beschleunigt.

11 h 44 m. Ebenso.

11 h 46 m. Dasselbe.

11 h 51 m. Heftige klonische Krämpfe ca. 10 Secunden lang; lautes Schreien. Während des Anfalles ist die Respiration verlangsamt, nach demselben wird sie schneller.

11 h 51 m bis 12 h 15 m. Innerhalb dieser Zeit werden mehrere Krampfanfälle von theils klonischem, theil tonischem Charakter in Intervallen von 3—4 Minuten beobachtet, welche von sehr heftigem, gellendem Schreien begleitet sind. Einige Secunden vor jedem Krampfe sinkt die Respirationsfrequenz bis auf 40—50 in der Minute, um nachher wieder bis auf 120—150 zu steigen. Das Herz schlägt sehr langsam, 25 bis

30 mal in einer Minute, dabei arhythmisch und zwar so, dass jeder 3. bis 4. Schlag ausfällt.

12 h 18 m. Athmung vertieft und verlangsamt, ca. 100 in einer Minute.

12 h 31 m. 10 Secunden langer tonischer Krampf.

12 h 36 m. Respiration im höchsten Grade verlangsamt, schnappend.

12 h 47 m. Herzstillstand; einige seltene Athemzüge werden danach noch wahrgenommen.

Versuch 16.

3170 g schwerer Kater.

11 h 15 m. 0,1 g Bi_2O_3 wird subcutan injicirt.

11 h 46 m. Respiration wird äusserst beschleunigt, 160—180 in einer Minute; das Thier athmet mit hervorgestreckter Zunge. Herzschläge 40 in 30 Secunden. Die Katze fällt mit gellendem Schrei auf die Seite und bekommt starke klonische Krämpfe.

11 h 35 m. Athemfrequenz 96 in einer Minute, Zunge zurückgezogen. Puls 35 in 30 Secunden, aussetzend.

12 h — m. Klonische Krämpfe, dieselben wiederholen sich alle 6 bis 10 Minuten.

12 h 20 m. Athmung ist wieder sehr beschleunigt, Zunge vorge-
streckt. Pulsfrequenz 40 in 30 Secunden, aussetzend.

12 h 25 m. Das Herz steht 5—10 Secunden still und beginnt dann wieder zu arbeiten. Respiration verlangsamt.

12 h 25 m bis 12 h 45 m. Mehrmals Herzstillstand und Krämpfe beobachtet.

12 h 50 m. Tod unter Krämpfen.

Versuch 17.

Katze von 2520 g Körpergewicht.

11 h 25 m. Injection von 0,08 g Bi_2O_3 in die linke Vena saphena.

11 h 53 m. Das Thier befindet sich anscheinend noch völlig normal.

11 h 54 m. Die Athemfrequenz steigt plötzlich bis auf ungefähr 200 in einer Minute, das Maul wird weit aufgesperrt und die Zunge hervorgestreckt; das Thier legt sich mit lautem, gellendem Schrei auf die Seite und es erfolgt ein heftiger Krampfanfall. Danach erhebt sich das Thier, macht einige Schritte im Taumeln und fällt dann um.

12 h — m. Die Athemfrequenz ist bis auf 140 in der Minute gesunken, die Zunge zurückgezogen.

12 h 5 m. Das Thier athmet wieder ca. 200 mal in einer Minute mit offenem Maul und hervorgestreckter Zunge. An der Femoralis werden 72 Pulse gezählt.

12 h 10 m. Dasselbe.

12 h 15 m. Das Thier miaut kläglich.

12 h 17 m. Athmung wie oben; Pulsfrequenz 58 in der Minute.

12 h 20 m. Pulsfrequenz 48 in einer Minute. Hin und wieder rafft sich die Katze auf, schreit, beisst in die Diele, versucht am Tischfuss in die Höhe zu klettern und liegt dann wieder ruhig auf der Seite.

12 h 21 m. 70 Herzschläge in einer Minute; Respiration langsamer.

12 h 25 m. Herzstillstand $\frac{1}{2}$ Minute lang. In dieser Zeit wird die Athmung schnappend und hört ganz auf. Plötzlich fängt das Herz wieder zu arbeiten an, macht ca. 70 Contractionen in der Minute, und zugleich werden auch wieder Athembewegungen bemerkbar. Dies Phänomen wird im Verlaufe von 20 Minuten wohl 10 mal beobachtet.

12 h 45 m. Definitiver Herzstillstand, ein paar schnappende Athembewegungen und Tod.

In vereinzeltten Fällen zeigten sich übrigens die Symptome der Vergiftung erst sehr viel später, obgleich die Resorption des Giftes rasch erfolgt war. Ein solches Beispiel bietet der

Versuch 18.

Kater von 3590 g Körpergewicht.

Vor der Injection Puls 130, Respiration 34.

12 h 10 m. Injection von 0,1 Bi_2O_3 subcutan.

3 h — m. Puls 130, Respiration 32 in der Minute.

4 h — m. Erbrechen und Darmentleerung. Der Koth enthält Bi.

5 h 10 m. Das Thier hat 3 mal erbrochen.

8 h — m. Puls 150, Respiration 28. Der eben entleerte Urin enthält grosse Mengen Bi. Sensibilität und Motilität normal.

Am folgenden Tage 10 h 30 m. Durch Erfassen und Erheben im Nacken werden kurze klonische Krämpfe hervorgerufen.

11 h — m. Nach der gleichen Manipulation bricht ein heftiger Streckkrampf von ca. 1 Minute Dauer aus.

11 h 8 m. Spontaner Tetanus. Nach dem Anfall liegt das Thier auf der Seite und zittert beständig mit dem Kopfe. Reflexerregbarkeit vermehrt. Schwaches Anschlagen an den Käfig hat heftiges Zusammenzucken zur Folge; nähert man dem Thier die Hand, so stösst es sofort einen Angstschrei aus.

11 h 15 m. Im eben gelassenen Harn kein Wismuth mehr nachzuweisen.

1 h — m. Die Krampfanfälle treten ganz spontan ein, von Strychninkrämpfen nicht zu unterscheiden. Die Pausen werden immer kürzer.

1 h 50 m. Die Krämpfe nehmen an Intensität ab. Puls kräftig, 150, Respiration sehr beschleunigt, 130—150 in einer Minute.

2 h 5 m. Tod unter klonischen schwachen Krämpfen.

Abgesehen von den epileptiformen, zum Theil an die Campherwirkung erinnernden Krämpfen und der periodisch wiederkehrenden Steigerung der Athemfrequenz forderte zunächst die Störung der Herzaction und des Kreislaufes zu weiterer Untersuchung auf. Ein Blutdruckversuch an einer nicht curarisirten, mit 0,08 Bi_2O_3 subcutan vergifteten Katze ergab Herabsetzung der Pulsfrequenz auf die Hälfte und weniger, bei continuirlich abfallendem Blutdruck, der bereits 45 Minuten nach Beginn des Versuches sich weder durch Erstickung noch Reizung des centralen Ischiadicusstumpfes in die Höhe treiben liess. Herzstillstand nach $1\frac{1}{2}$ Stunden.

Die folgenden Versuche wurden an curarisirten Thieren ausgeführt, um das Verhalten der Nn. vagi und des Gefässnervencentrums festzustellen.

Versuch 19.

Kaninchen, 953 g schwer. Tracheotomie; beide Vagi angeschlungen; schwache Curarisirung; Bi_2O_3 subcutan.

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
6 h 5 m.	26	112	Das Thier steht noch nicht vollständig unter Curarewirkung.
6 h 7 m.	32	104	Curarisirung complet; künstliche Respiration.
6 h 10 m.	42	111	I. Injection von 0,08 Bi_2O_2 .
6 h 12 m.	undeutl.	72	
6 h 14 m.	—	—	Starke elektrische Reizung des Nervus ischiadicus 35 Secunden lang. Der Blutdruck steigt sofort, um erst ganz allmählich abzufallen.
6 h 15 m.	35	140	
6 h 16 m.	19	110	Blutdruck zeigt erhebliche Schwankungen; Pulse sehr unregelmässig.
6 h 17 m.	—	—	Beide Vago-symphathici werden durchschnitten; die Pulse werden danach etwas regelmässiger und schneller.
6 h 18 m.	22	108	
6 h 20 m.	18	104	
6 h 23 m.	—	—	II. Injection von 0,03 Bi_2O_3 .
6 h 25 m.	17	86	Künstliche Respiration wird während 20 Secunden suspendirt — der Blutdruck steigt absolut nicht.
6 h 26 m.	17	86	
6 h 31 m.	6	68	
6 h 32 m.	—	—	Starke elektrische Reizung des centralen Ischiadicusstumpfes 40 Secunden.
6 h 33 m.	6	84	
6 h 34 m.	—	—	Künstliche Erstickung $1\frac{1}{2}$ Minuten lang. Dieselbe bedingt keine Steigerung des Druckes.
6 h 35 m.	4	50	
6 h 37 m.	6	12	

Unter allmählicher Abnahme des Blutdruckes und der Pulsfrequenz erfolgt der Tod um 6 h. 40 m.

Versuch 20.

Kater von 3229 g Körpergewicht. Tracheotomie; beide Vago-symphathici freipräparirt; Curare; künstliche Respiration; Bi_2O_3 subcutan.

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Höhe d. Pulswellen in mm	Mittlerer Blut- druck.	Bemerkungen.
10 h 55 m — s.	31	3	180	Vor der Injection von Curare und Bi ₂ O ₃ .
10 h 56 m — s.	—	—	—	Curare injicirt.
11 h 20 m — s.	28	4	176	
11 h 23 m — s.	28	4	164	
11 h 24 m — s.	—	—	—	I. Injection von 0,06 Bi ₂ O ₃ . Curare- wirkung complet; künstliche Respi- ration wird eingeleitet.
11 h 35 m — s.	24	7	154	
11 h 40 m — s.	23	5	124	
11 h 45 m — s.	—	—	—	II. Injection von 0,04 Bi ₂ O ₃ .
12 h — m — s.	22	5	68	
12 h 5 m — s.	22	3	52	
12 h 5 m 30 s.	11	7	48	Rechter Vagus 10 Secunden hin- durch gereizt, gibt deutliche Puls- verlangsamung.
12 h 15 m — s.	22	3	54	
12 h 30 m — s.	20	4	52	
12 h 40 m — s.	20	4	68	
12 h 45 m — s.	20	3	42	
12 h 50 m — s.	22	3	40	
12 h 51 m — s.	—	—	—	Unterbrechung der Respiration während 2 Minuten ergibt keine Blutdrucksteigerung.
12 h 53 m — s.	20	3	40	
12 h 58 m — s.	16	3	32	
1 h — m — s.	9	9	30	Der rechte Vagus ist 10 Secunden lang gereizt worden, daher die Pulsverlangsamung. Beide Vagi werden durchschnitten; dieses be- wirkt für ein paar Secunden Puls- verlangsamung.
1 h 4 m 2 s.	0	0	0	Das Herz steht still 32 Secunden lang; Blutdruck sinkt bis zur Ab- scisse.
1 h 4 m 32 s.	17	4	56	Plötzliches Ansteigen des Druckes und Schlagen des Herzens 3 Mi- nuten 46 Secunden lang.
1 h 8 m 20 s.	4	12	28	
1 h 8 m 22 s.	0	0	0	Herzstillstand.
1 h 8 m 52 s.	22	6	74	
1 h 13 m — s.	6	10	34	
1 h 13 m 4 s.	0	0	0	Herz steht still, Blutdruck sinkt bis auf die Abscisse.
1 h 13 m 39 s.	21	5	72	
1 h 16 m 8 s.	7	11	28	
1 h 16 m 9 s.	0	0	0	

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Höhe d. Pulswellen in mm	Mittlerer Blut- druck.	Bemerkungen.
1 h 16 m 51 s.	22	4	66	
1 h 18 m — s.	20	3	42	
1 h 21 m — s.	—	—	30	Pulse undeutlich gezeichnet.

Der Versuch wird abgebrochen, weil Verstopfung der Manometer-cantile eingetreten ist.

Versuch 21.

2930 g schwerer Kater. Anordnung wie bei Versuch 15. Während des Versuches wird Atropin injicirt.

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Höhe d. Pulswellen in mm	Mittlerer Blut- druck.	Bemerkungen.
6 h — m — s.	30	1—2	184	
6 h 1 m — s.	—	—	—	Injection von Curare.
6 h 15 m — s.	—	—	—	I. Injection von 0,06 g Bi ₂ O ₃ .
6 h 20 m — s.	—	—	—	II. Injection von 0,04 Bi ₂ O ₃ .
6 h 25 m — s.	—	—	—	Nochmals Curare injicirt.
6 h 30 m — s.	—	—	—	Durchschneidung beider Vagi.
6 h 31 m — s.	32	2—3	216	Heftige Bewegungen des Thieres.
6 h 35 m — s.	30	2	152	Künstliche Respiration wird eingeleitet; Curarewirkung complet.
6 h 41 m 30 s.	34	1—2	170	Der Blutdruck ist gang allmählich angestiegen.
6 h 43 m — s.	Pulse undeutl.	—	98	Der Druck ist allmählich gefallen.
6 h 44 m — s.	—	—	152	
6 h 45 m — s.	11	6	76	In Zeiträumen von 1—2 Minuten steigt und fällt der Blutdruck, die Druckunterschiede sind sehr bedeutend. Steht der Blutdruck hoch, so ist die Zahl der Pulse ungefähr doppelt so gross, als wenn der Druck sich auf einem niedrigen Niveau befindet. Zwischen den Höhen der Pulselevationen bestehen gleichfalls bedeutende Unterschiede.
6 h 45 m 33 s.	30	1	126	
6 h 46 m 10 s.	14	3	80	
6 h 46 m 32 s.	31	1—2	128	
6 h 47 m — s.	Pulse undeutl.	—	78	
6 h 48 m — s.	31	1—2	166	
6 h 48 m 25 s.	19	8	90	
6 h 48 m 37 s.	39	2	170	
6 h 49 m 15 s.	20	7	96	
6 h 55 m — s.	—	—	—	
7 h 5 m — s.	18	4—5	98	Durch künstliche Erstickung wird nichts erzielt.
7 h 15 m — s.	34	1	158	
7 h 22 m — s.	17	5	82	
7 h 24 m — s.	19	5	70	
7 h 30 m — s.	22	2—3	92	
7 h 40 m — s.	16	2	76	
7 h 45 m — s.	12	3	66	

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Höhe d. Pulswellen in mm	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
8 h — m — s.	11	5	62	Durch künstliche Erstickung wird nichts erzielt.
8 h 6 m — s.	8	5	44	
8 h 20 m — s.	—	—	—	Erstickung durch Verschluss der Trachealcantile — der Blutdruck sinkt ganz constant. — Versuch beendet.

Versuch 22.

Kater von 3100 g Körpergewicht. Tracheotomie; Curarisirung und künstliche Respiration; Präparation beider Vago-sympathici. Elektroden ins Halsmark gesteckt; Bi₂O₃ subcutan. (Während des Versuchs Vagusdurchschneidung und Atropinisirung.)

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
1 h 25 m — s.	32	158	Vor der Injection von Bi ₂ O ₃ .
1 h 30 m — s.	—	—	I. Injection von 0,08 Bi ₂ O ₃ .
1 h 40 m — s.	35	150	
1 h 45 m — s.	—	—	Reizung des Halsmarks während 20 Secunden. R. A. 150.
1 h 45 m 30 s.	undeutl.	ca. 290	
2 h — m — s.	15	154	Hohe Pulse.
2 h 1 m — s.	—	—	Beide Vagi werden durchschnitten. Dadurch wird nichts geändert.
2 h 2 m — s.	15	96	
2 h 2 m 30 s.	—	—	Halsmarkreizung 10 Sec. R. A. 150.
2 h 3 m — s.	19	194	
2 h 5 m — s.	14	122	Hohe Pulse.
2 h 6 m — s.	—	—	0,003 g Atropin intravenös.
2 h 7 m — s.	7	102	II. Injection von 0,04 Bi ₂ O ₃ .
2 h 8 m — s.	16	90	
2 h 8 m 30 s.	—	—	Halsmarkreizung während 30 Secunden. R. A. 150.
2 h 9 m — s.	17	144	
2 h 12 m — s.	16	82	Pulse immer hoch.
2 h 14 m — s.	—	—	Halsmarkreizung 15 Sec. R. A. 150.
2 h 14 m 30 s.	16	146	
2 h 16 m — s.	15	90	
2 h 17 m — s.	—	—	III. Injection von 0,04 Bi ₂ O ₃ .
2 h 18 m — s.	19	78	
2 h 20 m — s.	14	68	
2 h 21 m — s.	—	—	Halsmark gereizt 30 Secunden lang. R. A. 150.
2 h 21 m 30 s.	16	190	Pulse flacher.
2 h 28 m — s.	15	65	
2 h 31 m — s.	17	62	
2 h 35 m — s.	—	—	Halsmarkreizung 20 Sec. R. A. 150.
2 h 35 m 40 s.	22	148	Pulse flacher.

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
2 h 38 m — s.	11	90	Pulse sehr hoch.
2 h 39 m — s.	14	94	Desgleichen.
2 h 45 m — s.	—	—	IV. Injection von 0,04 Bi ₂ O ₃ .
2 h 46 m — s.	15	82	Pulse hoch.
2 h 47 m — s.	12	66	Halsmark gereizt 40 Secunden lang. R. A. 150.
2 h 48 m — s.	13	146	Hohe Pulse.
2 h 50 m 30 s.	24	142	Pulse flacher.
2 h 53 m — s.	21	100	Ebensolche Pulse.
2 h 56 m — s.	15	80	Pulse wieder sehr hoch.
2 h 58 m — s.	12	64	Pulse noch höher.
3 h — m — s.	—	—	Reizung des centralen Ischiadicusstumpfes 40 Secunden. R. A. 0.
3 h — m 50 s.	11	52	Pulse sehr hoch.
3 h 1 m 45 s.	11	46	Ebensolche Pulse.
3 h 3 m — s.	—	—	Halsmarkreizung 30 Secunden.
3 h 4 m — s.	12	122	Pulse hoch.
3 h 7 m — s.	13	82	Pulse ebenso.
3 h 9 m — s.	—	—	Künstliche Erstickung durch Verschluss der Trachealcantile 1 Minute lang. Pulse flach.
3 h 10 m — s.	10	84	
3 h 11 m — s.	10	82	
3 h 15 m — s.	11	62	Ganz flache Pulse.
3 h 18 m — s.	12	56	
3 h 24 m — s.	11	70	
3 h 25 m — s.	—	—	Reizung des centralen Ischiadicusstumpfes R. A. 0. 3 Minuten lang.
3 h 28 m — s.	11	74	Pulse flach.
3 h 30 m — s.	—	—	Künstliche Respiration wird ausgesetzt; ohne jegliche Steigerung sinkt der Druck continuirlich ab. — Tod.

In allen diesen Versuchen beobachtet man ein allmähliches continuirliches Sinken des Blutdruckes und der Pulsfrequenz bis zum Eintritt des Todes. In mehreren Fällen liess sich während des Sinkens ein periodisches, lange Zeit hindurch sich wiederholendes starkes Ansteigen des Druckes bei gleichzeitig sehr vermehrten Pulsen wahrnehmen, genau so, wie es die periodische Reizung des Nervus accelerans cordis hervorrufen würde.¹⁾ Wahrscheinlich handelt es sich hier um periodische centrale Erregungsvorgänge, wie sie äusserlich bei nicht curarisirten Thieren durch die periodischen Krampfanfälle und Beschleunigung der Respiration (analog der Cam-

1) Vgl. Schmiedeberg, Ludwig's Arbeiten. 1871; Böhms, Dieses Archiv. IV. Bd. 1875.

phervergiftung) zur Beobachtung kamen (siehe Versuch 21). Da auf die Verlangsamung und das periodische Aussetzen des Pulses weder Durchschneidung der Vagi, noch auch Atropinisierung des Thieres einen Einfluss ausübt, somit also jegliche Einwirkung von Seiten des Vagus ausgeschlossen werden darf, so kann die Ursache hierfür nur entweder in den excito-motorischen Ganglien oder im Herzmuskel selbst, oder auch in beiden zugleich gesucht werden. Doch spricht entschieden mehr für eine Störung der motorischen Herzganglien gerade das so häufig in den letzten Stadien der Vergiftung beobachtete gruppenweise und dabei kräftige Schlagen des Herzens, ein Phänomen, das auffallend an die bekannten analogen Beobachtungen am Froschherzen erinnert.¹⁾

Das Sinken des Blutdruckes ist theilweise durch die langsame Herzaction, zum grössten Theil aber durch Lähmung des Gefässnervencentrums in der Med. oblongata bedingt, welches bei hinreichend vergifteten Thieren seine directe und reflectorische Erregbarkeit ganz verliert, während die peripheren Gefässnerven vom Rückenmark aus mit normalem Erfolge gereizt werden können.

Die motorischen Störungen (Krämpfe und Parese) sind centralen Ursprunges, wie die Analyse chronisch vergifteter Thiere ergibt, bei denen dieselben in prägnanterer Weise beobachtet werden konnten.

b) Chronische Vergiftung.

Kaninchen, Katzen und Hunde, die chronisch vergiftet wurden, boten sowohl im Leben als nach dem Tode im Wesentlichen übereinstimmende Vergiftungsbilder dar. Wurden die Thiere so vergiftet, dass sie ungefähr am 12. oder 13. Tage zu Grunde gingen, dann traten die ersten Vergiftungserscheinungen am 6. oder 7. Tage ein, waren dagegen die einmaligen Tagesgaben höher gegriffen, und erfolgte der Tod schon am 4. oder 5. Tage, so stellten sich dem entsprechend die Anfangssymptome auch früher ein, durchschnittlich nach 30—40 Stunden.

Dieselben bestehen bei allen 3 Thierspecies in Appetitverlust und Durchfall, welcher letzterer bei Hunden in kurzer Zeit meist eine blutige Beschaffenheit annimmt und mit heftigem Tenesmus verbunden ist. Bei den brechfähigen Thieren beobachtet man

1) Vgl. die Arbeiten von Luciani (1873), Roszbach (1874), Merunowitsch (1875) in Ludwig's Arbeiten; Kronecker (1874) in der Festgabe an Ludwig u. A.

zu Beginn der Vergiftung auch noch ganz constant Erbrechen. Diesen Störungen von Seiten des Verdauungstractus folgen Anämie, rasche Abnahme des Körpergewichts und der Körperwärme, welche bis auf 34 und 33° C. heruntergehen kann, und Verweigerung jeglicher Nahrung. Ferner zeigt sich eine Steigerung der Speichelsecretion, zu welcher sich alsbald eine hochgradige Stomatitis gesellt: zuerst schwillt die Mundschleimhaut und das Zahnfleisch an, dann zeigen sich an der Zunge flache durch die Zähne hervorgebrachte Eindrücke, bis schliesslich an der Wangenschleimhaut, dem Zahnfleisch und den Zungenrändern in ihrer ganzen Länge seichte, leicht blutende Geschwüre mit schmutzig gelbgrauem Grunde auftreten, die mit rapider Schnelligkeit um sich greifen und einen geradezu aashaften Geruch verbreiten. — Kaninchen bleiben von der Stomatitis verschont und bei Katzen tritt sie erst weit später auf und ist auch nie so ausgesprochen wie bei Hunden. Im weiteren Verlaufe der Vergiftung macht sich eine grosse Mattigkeit und Trägheit geltend, die Thiere sitzen oder liegen apathisch da und sind durch Stösse oder sensible Reize nur schwer zu einigen Bewegungen zu bringen. — An Katzen nimmt man stets eine Veränderung der Stimme wahr: dieselbe wird so eigenthümlich hohl und heiser, dass man daraus allein schon schliessen kann, das Wismuth habe seinen deletären Einfluss auf den Organismus auszuüben begonnen. Albuminurie fehlt bei keinem einzigen Versuchsthier und tritt gewöhnlich in den ersten Tagen auf. Sehr häufig kommen tetanische Krämpfe, Trismus, Zuckungen der Gesichtsmusculatur zur Beobachtung, wobei lautes Zähneknirschen gehört wird. Alle diese Erscheinungen treten entweder spontan ein oder können auch reflectorisch durch Erfassen im Nacken und Aufheben, worauf auch Frösche in einem gewissen Stadium der Vergiftung mit einem tetanischen Krampfanfall antworteten, hervorgerufen werden. Nur bei sehr allmählich vergifteten Thieren fehlen alle Erregungssymptome der motorischen Sphäre oder sind nur rudimentär entwickelt. — Die Sensibilität erscheint bald ganz geschwunden, bald normal oder doch nur in geringem Grade beeinträchtigt; Bewusstsein und Wille intact und nur bei den periodischen Krampfanfällen aufgehoben.

Alle chronisch vergifteten Thiere ohne Ausnahme verlieren die Sicherheit der Bewegungen, ihr Gang wird ungeschickt, schleppend und taumelnd, die Hinterbeine versagen den Dienst, und während die Athembewegungen an Zahl und Tiefe abnehmen, die Herzthätigkeit nach und nach schwächer wird, erfolgt unter zunehmender Lähmung unmerklich, meist ohne begleitende Krämpfe der Tod.

Als Belege für das geschilderte Bild mögen folgende Versuchsprotokolle dienen.

Versuch 23.

1060 g schweres Kaninchen erhält am 29. und 30. April und am 1. und 2. Mai je 0,015 g Bi₂O₃ subcutan.

1. Mai. Appetit wird geringer, Fäces etwas breiig. Salivation.

2. Mai 10 h. Das Kaninchen sitzt traurig da. Nahrungsaufnahme kaum nennenswerth, Koth ganz breiig. Salivation.

2. Mai 2 h. Vollständige Nahrungsverweigerung. Hebt man das Thier im Nacken auf, so bekommt es klonische, dazwischen auch ausgeprägt tetanische Krämpfe von einigen Secunden Dauer; nach Aufhören derselben liegt es auf der Seite, um nach einigen Minuten wieder normale Haltung anzunehmen.

2. Mai 6 h. Ataxie macht sich bemerkbar; das Thier kann nicht springen, ohne zu taumeln. Im Harn Eiweiss.

2. Mai 8 h. Das Kaninchen liegt beständig auf der Seite, aufgerichtet, fällt es gleich wieder um. Bewusstsein, Wille und Sensibilität scheinen intact zu sein; Muskellähmung ist nicht nachzuweisen. Temperatur in ano 34,6° C.

3. Mai. Das Thier ist in der Nacht gestorben. Körpergewicht 884 g.

Versuch 24.

Einer Katze von 3290 g Körpergewicht werden an 4 auf einander folgenden Tagen je 0,01 g Bi₂O₃ subcutan injicirt.

Am 2. Tage nach der 1. Injection stellt sich schon Appetitmangel ein.

Am folgenden Tage erbricht das Thier zu wiederholten Malen und nimmt keine Nahrung zu sich, Salivation, Durchfälle. Temperatur in ano 37,4° C. Körpergewicht 2920 g.

Am 4. Tage. Die Katze hat in der vorhergehenden Nacht erbrochen und mässig flüssige Darmentleerungen gehabt. Fresslust vollständig geschwunden. Im Laufe des Tages wiederholentlich Erbrechen von galligem Schleim und flüssige Fäces. Dazwischen miaut das Thier mit hohler, heiserer Stimme. Starker Foetor ex ore. Die Besichtigung des Maules ergibt an der Wangenschleimhaut rechts gegenüber dem 2. Backenzahn ein erbsengrosses Geschwür mit schmutzigem Grunde; ferner finden sich flache Geschwüre von demselben Charakter am Zahnfleisch und den Zungenrändern. Der Harn enthält sehr beträchtliche Mengen Eiweiss.

Am 4. Tage 6 h. 30 m. Abends. Der Gang ist unsicher, schwankend; mit dem Vorderkörper richtet sich das Thier ganz auf, während den Hinterkörper vollständig zu erheben es nicht im Stande ist. Durch Stösse aufgescheucht, macht die Katze mühsam einige Schritte, wobei die hinteren Glieder nachgeschleppt werden, und sinkt dann zusammen. Sensibilität gut. Temperatur in ano 36° C. Körpergewicht 2850 g.

Am 4. Tage 10 h. 30 m. Abends. Puls 70, Respiration 120 in einer Minute. Reflexerregbarkeit scheint erhöht zu sein. Das Thier liegt auf der Seite. Alle 5—10 Minuten werden Krämpfe beobachtet, welche theils klonisch, epileptiform, theils tetanisch sind und ca. 1—2 Minuten andauern. Dieselben treten entweder spontan ein oder lassen sich auch

durch Erfassen im Nacken hervorrufen. Das Bewusstsein scheint im Krampfanfalle aufgehoben zu sein. Nach einem solchen Anfalle erfolgen zuerst einige tiefe Athemzüge, und darauf werden die Athembewegungen wieder sehr beschleunigt und oberflächlich.

11 h 30 m. Ebenso.

Am nächsten Morgen um 11 h. Die Katze liegt wie gelähmt da. Druck einer Pfote hat kräftiges Anziehen des Beines zur Folge. Puls 50, Respiration 20 in einer Minute. Krämpfe lassen sich nicht hervorrufen. Temperatur in ano 34,2° C.

11 h 15 m. Das Thier geht unter ganz leichten Krämpfen zu Grunde. Sowohl vom Ischiadicus aus als auch durch directe Reizung der Muskeln werden recht kräftige Contractionen erzielt. — Körpergewicht 2750 g.

Versuch 25.

Ein Kater von 2320 g Gewicht erhält in 3 auf einander folgenden Tagen um 11 h. Vormittags je 0,015 g Bi₂O₃ subcutan.

Am 2. Tage nach der 1. Injection nimmt das Thier keine Nahrung zu sich; Erbrechen. Körpergewicht 2250 g.

Am 3. Tage. Die Katze verweigert jegliche Nahrung; sie ist etwas matt und salivirt ein wenig. Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen sind nicht nachzuweisen. Durchfälle haben sich eingestellt; das Erbrechen dauert fort. — Körpergewicht 2160 g.

Am folgenden Tage 12 h. Puls 120, Respiration 28. Gang unsicher; die hinteren Extremitäten sind am schwersten afficirt. Beständiges Zittern des Kopfes. Beim Versuch, Wasser zu saufen, stellen sich Zuckungen in der Gesichtsmusculatur und Trismus ein; dabei hört man lautes Zähneknirschen.

5 h — m. Die Katze kann keinen Schritt machen, ohne zu taumeln; sie sitzt aber wie eine gesunde da.

7 h — m. Leichte Zuckungen in allen Extremitäten.

8 h 5 m. Das Thier liegt auf der Seite. Kneift man eine Pfote oder den Schwanz, so schreit die Katze mit kläglichem, heiserer Stimme. Im Harn Eiweiss.

11 h 45 m. Abends. Puls 70, Respiration 24 in einer Minute, oberflächlich. Beim Erfassen im Nacken schreit die Katze und bekommt heftige klonisch-tonische Krämpfe; danach erfolgen einige tiefe Inspirationen, und dann wird die Athmung wieder schneller.

12 h — m. Dasselbe.

12 h 35 m. Es erfolgen spontan mehrere Krampfanfälle von exquisit tonischem Charakter. Das Bewusstsein ist anscheinend während derselben aufgehoben. — An den Rändern der Zunge finden sich ein paar schwärzlich gefärbte Stellen.

Am 5. Tage um 9 h. 30 m. wird das Thier todt gefunden. Körpergewicht 2023 g.

Versuch 26.

Kleiner Hund von 6200 g Körpergewicht.

5. April 6 h. Abends. Injection von 0,04 g Bi₂O₃ ins Unterhautzellgewebe.

6. April. Der Hund frisst mit grossem Appetit. Fäces fest.

7 h. Abends. 0,04 g Bi_2O_3 werden subcutan injicirt.

7. April. Der Hund ist sehr matt; frisst das vorgesetzte Fleisch nicht. Im Laufe des Tages erfolgt mehrmals Erbrechen.

8. April. Der Gang ist schwankend. Erbrechen, blutige Durchfälle und Tenesmus dauern fort. Die Fäces stinken aashaft. Salivation. Eiweiss im Urin.

9. April 10 h. Das Thier hat in der Nacht dünnflüssige, blutige, sehr übelriechende Fäces entleert. Zuckungen im Gebiet des Facialis, bald einseitig nur, bald aber auch doppelseitig. Im Maul sind schon Geschwüre vorhanden; sehr starker Foetor ex ore. Temperatur in ano $37,2^\circ \text{C}$.

1 h — m. Heftiges Zucken der Gesichtsmuskeln; Trismus. Nach Erfassen im Nacken nehmen die Zuckungen an Intensität bedeutend zu. Durchfälle mit Tenesmus.

4 h — m. Schwache klonische Krämpfe.

7 h — m. Dasselbe.

10. April. Mehrere blutige Darmentleerungen. Das Thier frisst nichts. Krämpfe und Zuckungen in der Gesichtsmusculatur werden nicht mehr beobachtet und lassen sich auch nicht reflectorisch hervorrufen. Der Gang ist weit unsicherer als am Tage vorher. Temperatur $36,1^\circ \text{C}$. Körpergewicht 5130 g. — Harn enthält grosse Mengen Eiweiss.

11. April 10 h. Der Hund liegt auf der Seite; dazwischen erhebt er sich, fällt aber sofort wieder um. Das Maul ist ödematös und aus demselben fliesst beständig blutiger Speichel. Temperatur $34,3^\circ \text{C}$. Dem Thier werden, um es rasch zu tödten, 0,1 g Bi_2O_3 injicirt.

10 h 50 m. Tod ohne Krämpfe. — Körpergewicht 4990 g.

Die beobachteten Krämpfe und Zuckungen charakterisiren sich nach ihrem ganzen Verhalten und in Uebereinstimmung mit den analogen Erscheinungen bei Fröschen als centrale, von der Medulla oblongata und spinalis ausgehende. Wurden die Thiere während eines Anfalles chloroformirt, so hörten die Krampfsymptome alsbald auf; die darauf bezüglichen Versuche mitzutheilen, erscheint überflüssig.

Auch die Lähmung, von der die Thiere befallen wurden, scheint lediglich medullaren Ursprunges zu sein, da die Muskeln und motorischen Nerven bis zum Tode ihre Erregbarkeit bewahrten.

Besonders schlagend geht dies jedoch aus dem folgenden, unter Zuhülfenahme von Strychnin angestellten Versuche hervor.

Versuch 27.

Ein Kater von 3000 g Körpergewicht erhält an 3 auf einander folgenden Tagen um 11 h. Morgens je 0,02 g Bi_2O_3 subcutan.

Am 4. Tage um 10 h. zeigt das Thier ausgesprochene Lähmungserscheinungen. Reizung des Rückenmarks mittelst eines sehr starken

Inductionsstromes ergibt kaum wahrnehmbare Zuckungen in den hinteren Extremitäten, Reizung des Nervus ischiadicus dagegen ruft schon bei Anwendung eines viel schwächeren Stromes sehr heftige Contractionen der zugehörigen Muskeln hervor.

10 h 50 m. Subcutaninjection von 0,0025 g Strychnini sulf.

11 h 25 m. Keine Steigerung der Reflexe.

11 h 35 m. Nochmals werden 0,0025 g schwefelsaures Strychnin injicirt.

11 h 50 h. Reflexe vielleicht etwas gesteigert, aber keine Krämpfe.

12 h 30 m. Ebenso.

1 h — m. Dasselbe. Muskeln zeigen normale Erregbarkeit.

1 h 5 m. Die Katze bekommt leichte Convulsionen, die Athmung sistirt, die Pupillen erweitern sich ad maximum, das Herz steht still. Mit der Hand ausgeführte künstliche Respiration hat keinen Erfolg.

Es werden also die motorischen Bahnen des Rückenmarks durch das Wismuth in aufsteigender Richtung functionsunfähig gemacht, so dass weder direct durch Willensimpulse, noch reflectorisch durch periphere Reize Bewegungen der hinteren Extremitäten ausgelöst werden können.

Untersucht man in vorgeschrittenen Stadien chronischer Vergiftung den Kreislauf, so findet man die Pulszahl mässig, den Blutdruck sehr herabgesetzt, ohne dass jedoch wie bei acuter Vergiftung das Gefässnervencentrum in der Med. oblongata, noch auch peripher die Vasoconstrictoren erheblich gelähmt sind, vielmehr auf den Erstickungsreiz mit kräftiger Steigerung des Blutdruckes reagiren.

Versuch 28.

Ein 3390 g schwerer Kater erhält an 3 auf einander folgenden Tagen je 0,015 g Bi₂O₃ subcutan injicirt. Am 4. Tage zeigt das Thier grosse Unsicherheit und Schwäche in den Bewegungen, namentlich des Hinterkörpers.

Bei diesem Zustande des Thieres wird der folgende Blutdruckversuch angestellt. Tracheotomie; während des Versuches Atropinisirung, Injection von Curare und künstliche Respiration.

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
11 h 3 m — s.	21	68	Pulshöhe 4 mm.
11 h 5 m — s.	22	66	
11 h 6 m — s.	—	—	Compression der Bauchorta 30 Sec.
11 h 6 m 30 s.	22	114	
11 h 10 m — s.	12	60	Pulshöhe 8 mm.
11 h 15 m — s.	—	—	5 mg Atropin subcutan.
11 h 16 m — s.	20	78	Der Blutdruck steigt, weil künstliche Erstickung eingeleitet worden.
11 h 18 m — s.	24	130	Pulse 5 mm hoch. Künstliche Erstickung wird suspendirt.

Zeit	Pulse in 10 Sec.	Mittlerer Blutdruck.	Bemerkungen.
11 h 20 m — s.	26	68	
11 h 21 m — s.	21	70	Pulshöhe 6 mm.
11 h 30 m — s.	—	—	Curare wird injicirt.
11 h 40 m — s.	22	72	Pulse sehr regelmässig, 2—3 mm hoch.
11 h 50 m — s.	22	72	
12 h — m — s.	21	70	
12 h 3 m — s.	21	62	
12 h 5 m — s.	—	—	Das Thier hört auf spontan zu athmen; der Blutdruck beginnt sofort zu steigen.
12 h 6 m — s.	22	110	Künstliche Respiration wird eingeleitet.
12 h 10 m — s.	20	66	Pulshöhe 2 mm.
12 h 15 m — s.	22	62	
12 h 17 m — s.	—	—	Künstliche Erstickung durch Verschluss der Trachealcanüle 1 Minute lang.
12 h 18 m — s.	21	120	Respiration wird wieder eingeleitet; der Druck beginnt sofort zu fallen.
12 h 25 m — s.	undeutl.	38	
12 h 35 m — s.	6	20	
12 h 39 m — s.	0	0	Der Druck sinkt bis auf die Abscisse herab. Tod.

Hier handelt es sich offenbar ausser der primären paralyisirenden Wirkung des Wismuths auf die Herzganglien und das untere Rückenmark auch um die Folge zahlreicher anderer Momente, durch welche die Gefässspannung herabgesetzt werden kann, wie allgemeinen Collapses, Inanition, Entzündungen im unteren Darmtractus u. A. m. — Die directe Wirkung des Wismuths — und allgemein jeder anderen Substanz — auf die Kreislauforgane lässt sich eben nicht bei chronischer Vergiftung erkennen.

Die Sectionsbefunde ergaben bei ganz acuter Vergiftung nichts Bemerkenswerthes, bei chronischer dagegen bei allen Warmblüthern nahezu gleiche charakteristische Bilder.

Der hochgradigen Stomatitis, sowie der Geschwüre im Maul der Hunde und Katzen ist schon bei der Schilderung der allgemeinen Wirkungsbilder Erwähnung geschehen. Während an den übrigen Organen makroskopisch keinerlei Veränderungen zu Tage treten, bietet der Dickdarm, insonderheit das Cöcum mit dem Processus vermicularis, ein dem bei Hühnern bereits gesehenen analoges, eigenthümliches Ansehen. Bei Katzen und Hunden zeigt die Schleimhaut erwähnter Darmabschnitte ganz constant eine intensive schwarze Pigmentirung, von welcher die Mucosa in ihrer ganzen Dicke durchsetzt wird. Dieselbe beginnt mit einer äusserst scharfen Grenze an der unteren Fläche der Valvula Bauhini, ist am stärksten ausgesprochen im obersten Theil des Cöcum und im Processus vermiformis

und wird nach abwärts allmählich schwächer, um sich im Rectum ganz zu verlieren (vgl. die Abbildung eines Katzendarms, Taf. I. II, Fig. 2). Neben dieser Schwarzfärbung findet man häufig auch grosse Substanzverluste in der Mucosa und eine Menge abgestossener nekrotischer Schleimhautfetzen dem Dickdarminhalte beigemischt, welche letzterer alsdann blutig ist und faulig riecht. Der Dickdarm der Kaninchen weist auch eine schwarze Färbung auf, welche im Cöcum gleichfalls am schärfsten hervortritt und zwar besonders an dem freien Rande der Spiralfalte; doch wurden Geschwüre in der Schleimhaut nie gesehen.

Eine genauere Prüfung des abgewaschenen Darmes ergab, dass diese starke Pigmentirung wie in dem Kocher'schen Fall von Schwefelwismuth herrührt. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Dickdarmes der Katzen und Hunde zeigten sich die Darmlymphgefäße mit einem schwarzen Inhalt angefüllt, der besonders den Lymphkörperchen anhaftete. Auf frischen mikroskopischen Schnitten vermehrte sich die schwärzliche Injectionsmasse bei der Behandlung mit Schwefelwasserstoffwasser und wurde durch starke Salzsäure aufgeheilt.

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

In den Nieren aller 3 Thierspecies wurden Nekrose des Epithels der Tubuli contorti sowie Exsudat in den Glomerulikapseln gesehen. Danach kann als constatirt angesehen werden, dass auch das Wismuth, wie alle bisher untersuchten Schwermetalle, eine parenchymatöse Nephritis erzeugt.¹⁾

Epikrise.

Bei Säugethieren ist der erste Angriffspunkt der Wismuthvergiftung das Centralnervensystem, hauptsächlich gewisse Theile der Med. oblongata und des Rückenmarks: anfänglich Erregung

1) Vgl. Kobert, l. c. S. 381 ff.

und Steigerung der Erregbarkeit (periodische Krämpfe, heftige Respiration, Erbrechen etc.), übergehend in Lähmung (Motilitätsstörungen, Sinken des Blutdruckes und der Respiration); den zweiten Angriffspunkt bietet das Herz, dessen motorische Ganglien mehr oder weniger gelähmt werden.

Gehen die Thiere unter diesen Störungen nicht in einigen Stunden zu Grunde, so kommen die langsamer eintretenden Wirkungen des Wismuths auf andere Organe zur Entwicklung, und zwar vorwiegend auf die Nieren und einige scharf begrenzte Theile des Verdauungskanal, die Mund- und die Dickdarmschleimhaut. Auf diese letzteren merkwürdigen, bei längerer Vergiftungsdauer zu Nekrose und Geschwürsbildung führenden Ernährungsstörungen werden die weiter unten mitzutheilenden Versuche über Aufnahme und Ausscheidung des Wismuths einiges Licht werfen.

Von den bisher pharmakologisch untersuchten Agentien sind es die Salze des Nickels und vielleicht des Kobalts, deren Wirkungen, soweit sie aus Stuart's¹⁾ Mittheilungen bekannt sind, sich fast in allen Punkten mit denen des Wismuths decken.

An Fröschen beobachtete Stuart vorübergehende fibrilläre Zuckungen (Wirkung des citronensauren Natrons, wovon seine Lösung grosse Mengen enthielt); Krämpfe und Tetanus, an Pikrotoxin und Strychnin erinnernd; centrale Parese und Paralyse; zum Schluss etwas verlangsamte, abgeschwächte Herzaction, die als indirecte Folge von ihm aufgefasst wird; keine Wirkung auf die Muskeln. — An Vögeln: Betäubung, Mattigkeit, Lähmung. — An Säugethieren: Erbrechen, Zuckungen, Krämpfe; Lähmung des Rückenmarks, des Gefässnervencentrums, endlich der Respiration; zuweilen Schwäche und Verlangsamung der Herzaction; Gastrointestinalkatarrh, Stomatitis, Nephritis. — Bis auf die spät eintretende übrigens secundäre Herzwirkung an Fröschen und bis auf die grössere Ausdehnung der Entzündung im Magendarmkanal ist die Uebereinstimmung mit der Wismuthvergiftung vollkommen.

II. Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Wismuths.

Da nach dem innerlichen Gebrauch des Magisterium Bismuthi allgemeine Vergiftungssymptome niemals sicher beobachtet worden sind, gleichwohl aber die Bedingungen für die Ueberführung des Metalls in eine auflöslliche Form sich im Darmkanale finden, indem Milchsäure dasselbe auch bei Gegenwart von freien und kohlen-sauren Alkalien in geringen Mengen löst, so ergibt sich schon hieraus, dass die Aufnahme des Wismuths vom Magendarmkanal

1) Journ. of anat. and phys. XVII. 1862 u. dieses Archiv. XVIII. Bd. 1884.

aus zum Mindesten sehr beschränkt sein muss. Im Harn von Katzen, denen Gaben von 4 bis 8 g Magisterium Bismuthi mit der Schlundsonde oder in Kapseln beigebracht waren, liess sich in der That Wismuth selbst nicht in Spuren nachweisen, auch traten nicht die geringsten Störungen des Allgemeinbefindens ein.

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

In Bestätigung dieser Deduction kann man ein Thier mit Wismuth vom Magen aus leicht vergiften, wenn die Magendarmschleimhaut vorher oder gleichzeitig durch entzündungserregende Stoffe krank gemacht war. So trat bei einer Katze, welcher nur 0,05 Bi_2O_3 als Doppelsalz, zugleich aber 5 Tropfen Crotonöl in einer Gelatine kapsel in den Magen gebracht waren, Allgemeinvergiftung mit allen Symptomen ein. Derselbe wiederholt angestellte Versuch mit Magister. Bismuthi und Ol. Crotonis hatte dagegen keinen Erfolg.

Es genügt auf die Bedeutung dieser Verhältnisse für die praktische Anwendung hinzuweisen, wobei schon hier hervorgehoben werden mag, dass von äusseren Wundflächen — und wie eine solche verhält sich wahrscheinlich auch die entzündete oder wunde Intestinalschleimhaut — das basisch-salpetersaure Wismuth sehr viel schwerer wie das kohlen saure oder das freie Oxyd resorbirt wird; dass es freilich auf diesem Wege überhaupt aufgenommen werden kann, haben die anfangs erwähnten Vergiftungsfälle am Menschen (Kocher, Petersen) bewiesen.

Die Ausscheidung des Wismuths geschieht, soweit es aus den bisher mitgetheilten Versuchen erhellt, in den Nieren, der Mund- und einem Theil der Darmschleimhaut. Dabei war es zunächst in hohem Grade auffallend, dass vom Darm nur eben der Dickdarm mit Cöcum und Proc. vermiformis an der Ausscheidung theilhaft schien, da nur hier die Schleimhaut tief schwarz gefärbt, entzündet und oft nekrotisch zerstört war an der Ileocöcalklappe aber sich durch eine ganz scharfe Grenze von der normal blossröthlichen unveränderten Dünndarmschleimhaut unterschied (vgl. Taf. I. II, Fig. 1

und 2); man hätte denn annehmen müssen, dass im Dünndarm aller untersuchten Warmblüter (Hühner, Ratten, Kaninchen, Katzen und Hunde) niemals H_2S auch nur in Spuren sich bilde oder aus dem Dickdarm übertrete, und nur deshalb das etwa ausgeschiedene Wismuth der unmittelbaren Wahrnehmung entginge. Es blieb dann aber zu erklären, warum nicht auch hier die gleichen Entzündungs- und Ulcerationsprocesse Platz greifen wie im Dickdarm.

Ueber diese Frage sowie über die Bethheiligung des Magens und der grossen Darmdrüsen (Leber, Pankreas) konnten nur genauere, soweit thunlich, quantitative Untersuchungen der Organe und ihrer Excrete auf Wismuthgehalt eine Entscheidung bringen, worüber im Folgenden berichtet werden soll.

Versuch 29.

Injection des Doppelsalzes in die Blutbahn.

Einem Kater von 2350 g Körpergewicht werden 0,06 Bi_2O_3 (als weinsaures Natronsalz) in die linke Vena metatarsa injicirt. Tod nach 55 Minuten.

Es werden gewonnen aus

40 ccm Blut	mg 5 Bi_2O_3
17 = Harn aus der Blase	= 8 =
beiden Nieren	= 3 =
Leber (nicht entblutet)	= 5,5 =
Dickdarmwand (geschätzt)	= 0,5 =
Magenwand (geschätzt)	= 0,1 =
Dünndarmwand (geschätzt)	= 0,1 =
Mageninhalt	= 0,0 =
Dünndarm- und Dickdarminhalt	= 0,0 =
3 ccm Galle	= 0,0 =

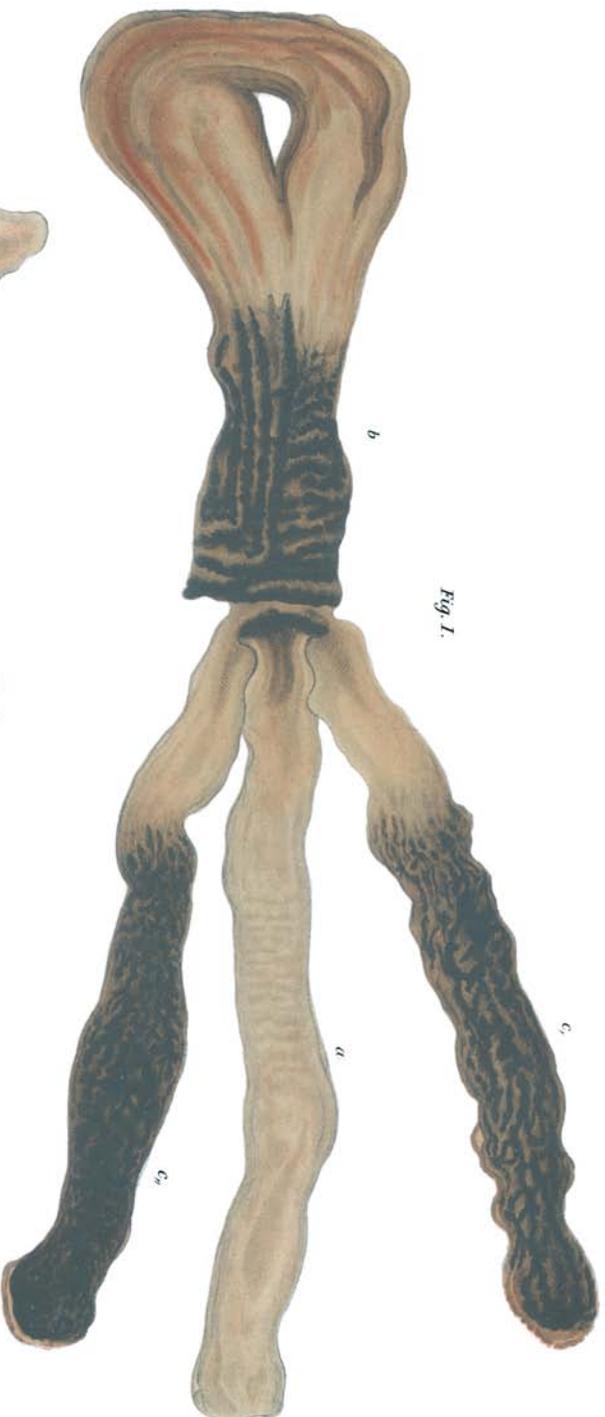
Die Leber von Säugethieren beherbergt nach Ranke etwa $\frac{1}{4}$ der gesammten Blutmenge, in diesem Falle also etwa 45 ccm, wenn die Gesamtmenge mit $\frac{1}{13}$ des Körpergewichts gleich 180 ccm angenommen wird. Mithin sind die aus der Leber gewonnenen 5,5 mg Wismuthoxyd nahezu ganz auf Rechnung des in ihr noch enthaltenen Blutes zu setzen.

Versuch 30.

Eine Katze von 3170 g Gewicht wird mit 0,2 g Bi_2O_3 subcutan vergiftet. 3 Stunden später tritt der Tod ein. Die sogleich vorgenommene Section ergibt:

Lungen emphysematös, Herz in Diastole mit dunklem geronnenen Blut gefüllt. Magenschleimhaut normal; Mageninhalt enthält reichliche Mengen Bi. Dünndarmmucosa blass, Inhalt zeigt ebenfalls beträchtliche Mengen des Metalls.

Dickdarmschleimhaut sehr dunkel pigmentirt, wismuthhaltig. Blut enthält geringe Mengen Bi; in 10 ccm Harn beträchtliche



Mengen Bi nachzuweisen; desgleichen in den Nieren; fragliche Spuren in Leber und Galle; nichts im Pankreas.

Versuch 31.

Eine Katze von 3480 g Körpergewicht erhält 12 h. 15 m. 0,1 g Bi_2O_3 subcutan.

3 h — m. Der entleerte Koth enthält reichlich Bi.

7 h 10 m. Im aufgefangenen Harn werden bedeutende Mengen Bi nachgewiesen.

Am folgenden Tage Morgens 8 h. Der während der Nacht entleerte flüssige Koth enthält Bi, der frisch aufgefangene Harn dagegen nicht mehr eine Spur. Um 1 h. 50 m. Mittags erfolgt der Tod.

Sectionsbefund: Magen und Dünndarm leer, letzterer stark contrahirt. Schleimhaut von Magen und gesammtem Dünndarm intact, von blasser Farbe. Im Dickdarm grauschwarze, schmierige Massen in unerheblicher Menge, die Mucosa von der unteren Fläche der Valvula Bauh. an kohlschwarz, nach abwärts allmählich sich etwas aufhellend.

In Leber, Galle (4 ccm), Harn (10 ccm), Blut (35 ccm), Gehirn, Muskeln kein Wismuth nachzuweisen.

Versuch 32.

Ein Kater von 3160 g Gewicht erhält subcutan um 11 h. Vormittags 0,08 g Bi_2O_3 .

11 h 46 m. Im eben entleerten Urin ist Bi vorhanden.

12 h 15 m. Flüssige Kothentleerung, wismuthhaltig.

5 h. Nachmittags. Das Thier hat mehrmals erbrochen und flüssige Bi-haltige Fäces entleert.

Am folgenden Tage starker Durchfall und Erbrechen. Der Koth enthält Bi; der mit Koth vermischte Harn wurde nicht untersucht.

Am 3. Tage wird reiner Harn aufgefangen und frei von Wismuth, aber sehr eiweisshaltig gefunden. Um 5 h. Nachmittags stirbt das Thier.

Section: Magen leer, Schleimhaut blass; Dünndarminhalt frei von Wismuth; die Mucosa blass. Dickdarm tief schwarz, der Inhalt gibt deutliche Wismuthreaction.

Der rein abgewaschene, von Blut möglichst befreite Dünndarm enthält Spuren von Bi (zweifelhafte Reaction). Die Dickdarmwand liefert erhebliche Mengen Schwefelwismuth. Die Galle ist ganz frei von Bi.

Versuch 33.

Ein Kaninchen von 960 g Gewicht erhält an 5 auf einander folgenden Tagen um 7 h. Abends je 0,015 Bi_2O_3 subcutan.

2. Tag 10 h. Vormittags. Der in der Nacht gelassene Harn (33 ccm) enthält Bi; Koth desgleichen.

3. Tag. 15 ccm Harn geben Bi-Reaction, Koth enthält gleichfalls Bi.

4. und 5. Tag. Desgleichen; am 6. Tage Tod.

Section: Magen- und Dünndarmschleimhaut blass. Dickdarm, besonders das Cöcum weist intensiv schwarze Pigmentirung auf. Der ganze,

von Blutgefässen möglichst befreite Dünndarm mit Inhalt ergibt geringe, aber deutliche Spuren von Wismuth. Die abgewaschene Dickdarmwand gibt einen starken Niederschlag von Schwefelwismuth, der Dickdarminhalt einen schätzungsweise etwa 5 mal geringeren.

20 ccm Harn aus der Blase geben keine Bi-Reaction.

Versuch 34.

Eine grosse Ratte wird um 12 h. mit 0,02 Bi₂O₃ subcutan vergiftet. Um 7 h. Tod.

Section: Magen- und Dünndarmschleimhaut blass. Dickdarmschleimhaut dunkel pigmentirt. Die Dickdarmwand enthält erhebliche Mengen Bi.

An Hühnern und an Hunden waren die Sectionsergebnisse ganz analoge.

Aus diesen und den früheren Versuchen ergibt sich zunächst:

1. *Dass im Magen und Dünndarm der untersuchten Thiere niemals Schwefelwasserstoff, wohl aber regelmässig im Dickdarm vorhanden war¹⁾, und dass die Ileocöcalklappe den rückläufigen Durchtritt von H₂S in das Ileum vollkommen verhindert.*

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

3. *Dass sich an der Ausscheidung ausser der Niere auch der Magen und der ganze Darmtractus betheiligen, wahrscheinlich nicht die Leber und das Pankreas.*

4. *Dass aber die vom Magen und Dünndarm ausgeschiedenen Mengen Bi unvergleichlich kleiner sind, als die vom Dickdarm und seinen Anhängseln ausgeschiedenen, soweit es sich überhaupt aus dem Wismuthgehalt dieser Organe selbst und ihres Inhalts beurtheilen lässt.*

5. *Dass, obgleich das Wismuth, allerdings in verschiedenem Maasse, von der ganzen Magendarmschleimhaut ausgeschieden wird, sich Hyperämie, Entzündungsprocesse und nekrotische Abstossung der Epithelien allein in dem von Schwefelwismuth dicht imprägnirten Dickdarm finden. Nur in Ausnahmefällen zeigte auch die Magenschleimhaut einige kleine Ekchymosen und Substanzverluste.*

Die Aufklärung der beiden letzten immerhin auffallenden Ergebnisse erforderte weitere Untersuchungen.

1) Tappeiner fand im Darm von Gänsen bei wechselnder Fütterung niemals H₂S (vgl. Zeitschr. f. phys. Chem. VI. Bd. 1882).

In der Ueberlegung, dass für die besondere Befähigung des Dickdarms, das Wismuth auszuschcheiden, ein genügender Grund in seinen anatomischen Verhältnissen nicht erkennbar ist, dass daher vielleicht die Anwesenheit von H_2S hier die vermehrte Ansammlung und Ausstossung des Metalls bedinge, indem das Gas die Schleimhaut durchdringend das in Lymph- oder Blutcapillaren circulirende Wismuth niederschlägt; in der Ueberlegung ferner, dass die erwähnten nekrotischen Entzündungsprocesse möglicherweise gerade durch diese parenchymatöse Fällung des Schwefelwismuths verursacht sein könnten, wurden die folgenden Versuche angestellt.

Versuch 35.

Einer Katze von 2170 g Gewicht wird 11 h. 30 m. Vormittags eine Gummieulsion mit Schwefelcalcium und etwas Schwefelkalium in den Magen injicirt, 10 Minuten später 0,016 Bi_2O_3 subcutan. Es folgt sehr bald Erbrechen.

4 h 30 m. Die Katze frisst Fleisch. Eine Stunde später erbricht sie einen Theil wieder.

Am folgenden Tage 9 h. Die Katze hat in der Nacht reichliche flüssige Fäces entleert. Der eben gelassene Harn enthält kein Wismuth.

11 h 15 m. Injection von Schwefeleulsion in den Magen und gleich danach 0,025 Bi_2O_3 subcutan.

11 h 45 m. Der grösste Theil der Emulsion wird erbrochen.

5 h 30 m. Der eben entleerte Harn enthält Bi.

6 h 30 m. Die Katze liegt auf der Seite, kann sich nicht erheben. Sensibilität stark herabgesetzt. In der Nacht stirbt das Thier.

Section. Magenschleimhaut stark verdickt, schmierig, grünlichschwarz verfärbt. Dünndarm im oberen Theil etwas dunkel pigmentirt. Dickdarm sehr wenig dunkel gefärbt, zeigt keine nennenswerthe Entzündung. In der Harnblase ca. 1 ccm Harn.

Blut, Galle, Pankreas enthalten kein Wismuth; Harn wismuthhaltig; aus der Dünndarmwand wird gewonnen 1 mg, der Dickdarmwand 2,5 mg, der Magenwand ca. 3 mg, aus der Milz 4 mg, aus dem Dickdarmkoth 6 mg, aus beiden Nieren zusammen 6 mg, aus der Leber beinahe 7 mg Bi_2S_3 .

Versuch 36.

Ein Kater von 2320 g Gewicht erhält 1 h. 45 m. einige Boli, aus Schwefelblumen, wenig Schwefelkalium, Stärke und Stearin bestehend, eine Stunde darauf 0,025 Bi_2O_3 subcutan.

2 h 15 m. Erbrechen, wobei mehrere unveränderte Boli herausbefördert werden.

6 h — m. Das Thier erhält 4 erbsengrosse Boli, wovon einige in der Nacht erbrochen werden.

Am folgenden Tage.

11 h 35 m. 2 Boli innerlich und 0,025 Bi_2O_3 subcutan; nach einer halben Stunde Erbrechen von Massen, die frei von Wismuth sind.

6 h — m. Der eben gelassene Harn ist reich an Wismuth. Die Katze wird sehr matt, erbricht nicht mehr; in der Nacht tritt der Tod ein.

Section. Magen enthält graulich flüssigen Inhalt nebst einigen scheinbar unversehrten Schwefelbolis. Die stark injicirte, stellenweise nekrotische Schleimhaut ist durchweg schwarz, besonders stark aber in der Gegend der Pars pylorica. Die mässig hyperämische Duodenum- und Jejunum mucosa zeigt schwache schwärzliche Einlagerungen, welche von oben nach unten ganz an Intensität abnehmen. Ileumschleimhaut ist vollständig hell, normal. Der ganze Dünndarm ist stark contrahirt, leer. Der Dickdarm wie bei den übrigen subcutan vergifteten Katzen, nur nicht so intensiv pigmentirt wie sonst.

Blut, Galle, Pankreas enthalten nicht eine Spur Bi.

Nach Schätzung enthalten:

Milz 1 mg.

Duodenum- und Jejunumwand ($\frac{2}{5}$ vom gesammten Dünndarm) 1—2 mg.

Ileum wand ($\frac{3}{5}$ des Dünndarms) 2—3 mg.

Dickdarmwand 4—5 mg.

Magenwand 7—8 mg.

Beide Nieren 7—8 mg.

Leber 6—7 mg.

Auffallend ist es, dass bei den 2 vorstehenden Versuchen so grosse Mengen Wismuth in der Leber nachgewiesen worden sind. Die Galle war indess auch hier wie in allen Versuchen frei von Wismuth.

Da die Schwefelpräparate beide Male nicht tief in den Dünndarm hinabgelangt zu sein schienen, so wurde, um auch gleichzeitig alle örtliche Aetzung der Magenschleimhaut zu vermeiden, der folgende Versuch angestellt.

Versuch 37.

Eine Katze von 2980 g Gewicht wird mit stark verfaultem Fleisch gefüttert, darauf ihr 0,1 g Bi_2O_3 subcutan beigebracht. In der darauf folgenden Nacht stirbt bereits das Thier.

Section: Leber, Milz, Nieren, Lungen bieten makroskopisch nichts Abnormes dar.

Magenschleimhaut blass, ohne Ekchymosen, mit einem dunklen Belage bedeckt; Inhalt dunkel, flüssig, enthält beträchtliche Mengen Wismuth.

Duodenum und Jejunum. Schleimhaut hyperämisch, sehr dunkel pigmentirt, sehr an die Dickdärme der anderen vergifteten Thiere erinnernd. In dem reichlichen, gleichfalls dunklen Inhalt wird Wismuth in erheblicher Menge gefunden. Aus einem rein abgewaschenen Stück Jejunum werden ca. 6 mg Wismuthoxyd gewonnen.

Ileum enthält nur etwas dunklen Schleim, die Mucosa selbst ganz blass. Ein dem vom Jejunum entnommenen gleich grosses Stück Ileum gibt nur äusserst schwache Wismuthreaction.

Dickdarm zeigt das bekannte Bild. Der Inhalt viel reicher an Wismuth als der des Magens und Dünndarms zusammen. Aus der gereinigten Dickdarmwand werden 30 mg Wismuthoxyd gewonnen.

Harnblase enthält ca. 4 cem wismuthfreien Harns.

Es ergibt sich aus diesen Beobachtungen in der That, dass die Wismuthansammlung in Magen und Darm sehr bedeutend durch die Anwesenheit von Schwefelwasserstoff beeinflusst und zwar vermehrt wird; Magen und oberer Dünndarm enthalten und scheiden dabei sehr viel grössere Mengen Bi ab als gewöhnlich, und der Dickdarm wird bis zu einem gewissen Grade entlastet; doch scheint die Gesammtmasse des vom Verdauungstractus abgegebenen Wismuths im Ganzen eine Steigerung zu erfahren.¹⁾

Gleichzeitig findet man, wie es schon vermuthet wurde, die entzündlichen und nekrotischen Prozesse fast ausschliesslich an den von Schwefelwismuth durchsetzten Stellen, und zwar auch in der Intensität ziemlich proportional der Wismutheinlagerung. Man darf mithin mit grosser Wahrscheinlichkeit auf einen causalen Zusammenhang beider Phänomene schliessen, was eine weitere, kaum anders zu deutende Bestätigung durch die abweichenden Sectionsbefunde von Thieren erfährt, welche durch innerliche Darreichung des Wismuthsalzes vergiftet waren. Es mögen deshalb hier 2 solcher Versuche abgekürzt mitgetheilt werden.

Versuch 38.

Eine Katze von 2350 g Körpergewicht erhält vom 14. bis zum 20. April in immer steigenden Gaben — mit 0,02 g Bi_2O_3 wurde begonnen — weinsaures Wismuthoxydnatron in Milch mit der Schlundsonde, im Ganzen 0,76 g Bi_2O_3 .

Vom 20. April an — am vorhergehenden Tage um 4 h. Nachmittags hatte das Thier 0,3 g Bi_2O_3 auf einmal erhalten — beginnt eine auffallend schnelle Abnahme des Körpergewichts. Der Appetit ist stark reducirt; Salivation stellt sich ein. Der Harn ist wismuthhaltig.

21. April. Vollständige Nahrungsverweigerung. An der Wangenschleimhaut beiderseits und gegenüber den letzten Backenzähnen finden

1) Nur das Ileum ist nie erheblich betheilig. Abgesehen und unabhängig von der örtlichen Einwirkung des Schwefelwasserstoffs ist aber auch im Dickdarm die Ausscheidung des Wismuths keineswegs gleichmässig, sondern an einigen bestimmten Stellen regelmässig stärker als an anderen. Sehr deutlich zeigt diese Verhältnisse der auf Taf. I. II, Fig. 1 abgebildete Hühnerdarm, wo namentlich in den beiden Blinddärmen c_I c_{II} die Schwarzfärbung erst in der Tiefe, nach dem geschlossenen Ende zu beginnt. Beim Cöcum des Kaninchens findet man Aehnliches. Hier liegen also zweifellos anatomisch-physiologische Differenzen zu Grunde, die einer speciellen Untersuchung werth erscheinen.

sich einige kleine Geschwüre; Foetor ex ore. Im Harn ist kein Wismuth enthalten.

22. April. Die Geschwüre im Maul haben bedeutend an Breite und Tiefe zugenommen. Foetor ex ore sehr stark. Das Thier ist sehr abgemagert und matt.

23. April 10 h. Morgens. Aus dem Maul fliesst beständig blutiger Speichel ab. Der Gang ist unsicher, ataktisch; Sensibilität, Bewusstsein und Wille sind erhalten. Das Thier sucht mit Vorliebe dunkle Orte auf. Nach Aufheben im Nacken stellen sich für einige Minuten klonische Zuckungen in den Extremitäten ein.

23. April 7 h. Abends. Der Gang ist weit unsicherer als am Morgen.

24. April um 8 h. Morgens wird die Katze auf der Seite liegend vorgefunden; sie kann weder stehen, noch gehen.

24. April 2 h. Der Tod tritt ganz unmerklich ein. Körpergewicht 1630 g.

Section: An den Zungenrändern und der Wangenschleimhaut erb- bis bohngrosse Geschwüre mit schmutzig-speckigem Grunde; Magenschleimhaut stark gefaltet zeigt einige kleine Erosionen; Dünndarmmucosa blass; Cöcum und Dickdarm von normaler Beschaffenheit; Herz schlaff, enthält dunkles, flüssiges Blut. Lungen, Nieren, Milz, Leber etc. bieten makroskopisch nichts Abnormes dar.

Versuch 39.

Einer zweiten ebenso schweren Katze werden am 20. Juni um 5 h. und am darauffolgenden Tage um 7 h. Abends je 0,4 g Bi_2O_3 in den Magen injicirt; an beiden Tagen erfolgt $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injection einmaliges Erbrechen.

21. Juni 10 h. Morgens. Der Appetit ist vermindert; im Harn findet sich Wismuth. Im Uebrigen lässt sich an dem Thier nichts Abnormes wahrnehmen.

9 h. Abends. Das Thier ist matt und salivirt.

22. Juni. Die Katze wird am Morgen todt vorgefunden.

Section: Magen leer, Schleimhaut gefaltet, ekchymosirt und zeigt im Fundus zahlreiche linsengrosse Substanzverluste. Darm normal. Im Harn Eiweiss und grosse Quantitäten Wismuth.

Da in diesen beiden angeführten Versuchen durch innerlich verabreichte grosse Mengen von Wismuthsalz der im Dickdarminhalt sich entwickelnde Schwefelwasserstoff sofort gebunden und an der Diffusion in die Darmwand verhindert war, so trat keine Schwarzfärbung der Dickdarmschleimhaut ein, aber auch keine Spur von Entzündung, wie es bei ebenso chronisch, aber subcutan vergifteten Thieren regelmässig der Fall gewesen war. Nur der von concentrirter Salzlösung angeätzte Magen zeigte kleine Ekchymosen und Substanzverluste.

Man hat also die durch das Wismuth hervorgerufenen Entzündungen, Ulcerationen etc., vorwiegend als die Folge der Stase zu

betrachten, die durch die Fällung des Schwefelwismuths in den Blut- und Lymphcapillaren der Schleimhaut gesetzt wird, mithin eigentlich als Symptom der gestörten Ausscheidung.

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

Inwiefern diese auch praktisch wichtigen Verhältnisse für die Ausscheidung anderer Metalle und die begleitenden Entzündungsprocesse der Schleimhäute Geltung haben, ist die nicht uninteressante Aufgabe weiterer Forschung.

Für analoge Beziehungen bei der Quecksilbervergiftung sprechen mancherlei Thatsachen; unter anderen auch, dass die Stomatitis mercurialis durch sorgfältige Reinigung und Desinfection des Mundes vermieden wird.¹⁾

Ob dem Wismuth an sich bei seiner ungestörten Ausscheidung in die Secrete der Schleimhäute eine specifisch irritirende Wirkung überhaupt zuerkannt werden darf, ist zum Mindesten sehr zweifelhaft. Die entzündliche Hyperämie, welche Feder-Meyer, Mory u. A. im ganzen Darmtractus ihrer Versuchsthiere gesehen haben, erklärt sich durch die tiefgesunkene Circulation, namentlich im Gebiete des N. splanchnicus, wie sie durch relativ grosse Gaben des Giftes hervorgerufen wird.²⁾

III. Ueber die therapeutische Anwendung des Wismuths.

Die Ergebnisse der toxikologischen Untersuchungen über das Wismuth lassen sich für die Beurtheilung seines günstigen Einflusses bei Magenkrankheiten und bei der Wundbehandlung um so weniger verwerthen, als es beide Male sich nur um örtliche, durch das sehr schwer resorbirbare Magisterium Bismuthi bedingte Einwirkungen

1) Vgl. auch die ganz analogen Sectionsbefunde nach Hg-Vergiftung bei Overbeck, Mercur und Syphilis. 1861. S. 118; M. Heilborn, Dieses Archiv. VIII. Bd. 1878. S. 365. 369; v. Mering, Ibid. XIII. Bd. S. 105 u. A. m.

2) Vgl. die Arbeiten von Böhm und Unterberger, Dieses Archiv. II. Bd. S. 89, Kebler, Ibid. IX. Bd. S. 137, Soloweitschyk, Ibid. XII. Bd. S. 438 u. A. m. — Mory's vergiftete Thiere bekamen täglich 0,2—0,3 Wismuthammoniumsals = 0,1—0,15 Bi_2O_3 ; den N. splanchnicus fand er meist nicht mehr erregbar, doch ist sein Schluss falsch, wonach dies die Folge der Darmhyperämie war; es war vielmehr die Ursache. Darmentzündung lähmt keineswegs den N. splanchnicus.

handelt. Einer experimentellen Prüfung lässt sich die erstgenannte Indication nicht unterziehen, weil die den entsprechenden Magenbeschwerden zu Grunde liegenden Störungen nicht genügend bekannt sind, noch viel weniger sich an Thieren willkürlich hervorrufen und objectiv beurtheilen lassen. Ob hier gelegentlich die dem Wismuth wie allen Metallsalzen in verschiedenem Grade eigene antiseptische Wirkung von Bedeutung ist, erscheint sehr zweifelhaft.

Viel eher ist die chirurgische Anwendung des Magisterium Bismuthi einer experimentellen Prüfung zugänglich. Dass man sich auch hier nicht mit der antiseptischen Eigenschaft des Präparates abfinden kann, folgt schon aus dem Umstande, dass die gleichzeitige Anwendung anderer Antiseptica, wie Sublimat etc., für nothwendig erachtet wird. Auch handelt es sich vielmehr um eine besonders günstige Einwirkung auf die Wundflächen selbst, die durch das Wismuthsalz eine charakteristische, eigenthümlich trockene Beschaffenheit annehmen, ohne doch die Fähigkeit zum Zusammenheilen verloren zu haben.

Da es denkbar und wenigstens behauptet worden ist, dass kleine Mengen successive frei werdender Salpetersäure dabei mitwirken, so wurden einige dahinzielende Versuche angestellt. Es wurden Hunden in der Chloroformnarkose tief in die Musculatur gehende Wunden am Oberschenkel oder Rücken beigebracht und diese lege artis nach der Vorschrift Kocher's behandelt, jedoch nicht mit Magisterium Bismuthi, sondern mit Wismuthoxyd oder mit basisch-kohlensaurem Wismuth. Der Heilungsprocess konnte in keinem Falle bis zu Ende beobachtet werden, weil die Thiere nach etwa 20—30 Stunden unter den Symptomen der Wismuthvergiftung zu Grunde gingen, was bei Controlversuchen mit Mag. Bismuthi nicht der Fall gewesen war. Doch liess die charakteristische Beschaffenheit der Wundflächen nach Entfernung des 24 stündigen Tamponverbandes auf eine dem Mag. Bism. ganz analoge Wirkung schliessen.

Eine andere Vermuthung kann sich auf die physikalische Beschaffenheit des Magisterium Bismuthi gründen. Dasselbe ist ein ausserordentlich feines, chemisch relativ indifferentes und nahezu unauflösliches Pulver, das sich mit Wasser zu einer dünnen Milch wie zu einem homogenen, knetbaren Brei mischen lässt und nach dem Trocknen eine zusammenhängende dichte Kruste bildet.

Um zu entscheiden, ob diese Eigenschaften von wesentlicher Bedeutung für die vorliegende Frage sind, wurden entsprechende Versuche mit einigen anderen Substanzen gemacht, die sich physikalisch ganz ähnlich wie Magisterium Bismuthi verhalten, sich aber durch ihre absolute chemische Indifferenz gegenüber den gewöhn-

lichen Lösungsmitteln vor ihm auszeichnen, nämlich mit frisch gefällttem ausgewaschenen Bariumsulfat und mit fein gemahlener und geschlemmter Porzellanerde (Kaolin). Die Methode war wiederum ganz die gleiche wie bei der Kocher'schen Wundbehandlung. Die Resultate waren jedoch nicht so objectiv klar, um ein endgültiges Urtheil zu gestatten, weil die operirten Hunde und Katzen sich nie ruhig verhielten, vielmehr durch lebhaftige Bewegungen den Verband verschoben und die Wunde zerrten; es konnte daher in keinem Falle nach Entfernung der Drucktampons eine Heilung der tiefen Wunden per primam rein erzielt werden. Indess zeigten auch hier die auf einander zu legenden Wundflächen jene durchaus eigenthümliche, trockene Beschaffenheit, wie nach Behandlung mit Magisterium Bismuthi und rechtfertigten somit die ausgesprochene Vermuthung als eine sehr wahrscheinliche.

Weitere ausschlaggebende Versuche an ruhigeren Thieren oder an Menschen mussten aus äusseren Gründen unterbleiben. Falls von anderer Seite eine entsprechende Bestätigung noch gefunden werden sollte, so wäre für die Chirurgie ein nicht zu unterschätzender Vortheil insofern gewonnen, als das nicht ungefährliche und nebenbei theuere Wismuthpräparat durch ganz unschädliche und billige Mittel ersetzt würde.

Man hätte sich dann die Wirkung als eine wesentlich mechanische zu denken, etwa als die Folge der Verstopfung aller feinen und feinsten Blut- und Lymphgefässe und Spalten, die bei der Verwundung geöffnet wurden und unter gewöhnlichen Verhältnissen das Wundsecret liefern. Für diese Auffassung spricht auch der Umstand, dass, um guten Erfolg zu haben, die mit Wismuthmilch ausgespülte und mit Wismuthtampons sorgfältig ausgefüllte Wunde durch einen passenden Verband kräftig zusammengedrückt werden soll.

Dass die alten Volksmittel, wie Spinnwebenstaub, Erde, Kohlenpulver etc. in analoger Weise wirksam seien, ist auch nicht unwahrscheinlich.

Damit würde sich für die äussere Anwendung des Magisterium Bismuthi bewahrheiten, was für die innere schon lange von älteren Aerzten als das wesentliche Moment bezeichnet worden, die „protective“ Wirkung.

Dass für alle praktischen Zwecke der Therapie das Magisterium Bismuthi jeder anderen weniger unlöslichen und indifferenten Wismuthverbindung vorzuziehen sei, ist schon an einer früheren Stelle angedeutet worden.