Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Wien.

Die experimentelle Analyse der Salvarsanwirkung. (Beitrag zur Indicationsstellung des Salvarsans.)

Von

Priv.-Doc. Dr. **Friedrich Luithlen** (Wien).

(Hierzu Tafeln XIV und XV.)

In dieser Arbeit wird der Versuch gemacht, folgende zwei Fragen zu beantworten:

1. Wirkt Salvarsan in gleicher Weise auf den Organismus wie Arsenik?
2. Hat Salvarsan bei richtiger Dosirung und Anwendungsweise schädliche Nebenwirkungen, oder treten diese nur unter besonderen, noch unbekannten Verhältnissen auf?

Die erste Frage habe ich in verschiedener Weise zu beantworten versucht.

Zuerst sei die Toxicität des Salvarsans in Hinsicht auf den Arsenikgehalt besprochen. Die Giftwirkung dieses Mittels entspricht nicht der darin enthaltenen Menge Arsenik, sondern ist eine wesentlich geringere. Dies wurde schon von Kochmann (Münch. med. Wochenschr. 1912, H. 1) bei seinen toxikologischen Versuchen an Hund und Kaninchen festgestellt. Er fand, dass bei Verabreichung des Salvarsans 34 mg Arsen die letale Dosis für Kaninchen darstelle, während bei Kalium arsenicosum der Tod schon bei 4,56—5,3 mg eintrete, einer ungefähr 7,5 Mal kleineren Gabe. Als tödtliche Dosis des Salvarsans ist hierbei 0,1 g pro Kilo angenommen.

Ich habe ähnliche Versuche angestellt, deren Resultate mit den Befunden Kochmann's recht gut übereinstimmen.

Kaninchen No. 37, Körpergewicht 1600 g, erhält am 22. X. 12 0,045 Natrium arsenicosum in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös; entspricht 28 mg pro Kilo.

Kaninchen No. 27, Körpergewicht 1400 g, erhält am 22. X. 12 0,042 Natrium arsenicosum intravenös in der nämlichen Weise; entspricht 30 mg pro Kilo.

Kaninchen No. 5, Körpergewicht 1950 g, erhält am 22. X. 12 0,45 Natrium arsenicosum intravenös in der gleichen Weise; entspricht 24 mg Natrium arsenicosum pro Kilo.

Alle drei Thiere starben unmittelbar nach der Injection, längstens innerhalb 10 Minuten unter den Erscheinungen erschwerter Athmung, expiratorischer Dyspnoe, Krämpfen.

30 mg Natrium arsenicosum enthalten ungefähr die gleiche Menge Arsenik wie 40 mg Salvarsan (30 mg Natrium arsenicosum enthalten 13,2 mg As, 40 mg Salvarsan 13,7 mg As). Die Kaninchen vertragen eine Dosis von 40 mg Salvarsan pro Kilo ohne irgendwie Schaden zu leiden. Die tödtliche Dosis ist nach Kochmann 100 mg pro Kilo, 34 mg Arsenik enthaltend, nach Hoke und Rihl 200 mg (Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1911). Bei Reichung von Natrium arsenicosum genügen bereits 10 mg Arsenik, um in kürzester Zeit den Tod eines Kaninchens herbeizuführen, während bei Salvarsan die 3—4 fache Menge nothwendig ist.

Gleichartige Befunde erhält man bei Versuchen an weissen Mäusen.

Bei durchschnittlichem Körpergewichte von 20 g ist die tödtliche Dosis für Salvarsan 4 mg, 1,37 mg As enthaltend; für Natrium arsenicosum ist sie unter den gleichen Bedingungen 1 mg, 0,44 mg As enthaltend.

Sowohl die Versuche an Kaninchen als an weissen Mäusen ergeben, dass Salvarsan, auf seinen Gehalt an Arsenik bezogen, 3—4 Mal weniger giftig ist als das Natrium arsenicosum.

Zu erwähnen ist hierzu noch, dass diese Dosen für die alkalischen intravenösen Injectionen gelten.

Wesentlich anders verhalten sich in Bezug auf Toxicität die sauren Salvarsanlösungen. Schon Hering (1910) giebt als tödtliche Dosis für die saure Lösung für Kaninchen 5 mg, für Hunde 20 mg pro Kilo Körpergewicht an, warnt auf Grund seiner Untersuchungen vor der Anwendung der sauren Lösungen beim Menschen, hebt hervor, dass Kaninchen die 20 fache, Hunde die 10 fache Menge Salvarsan in alkalischer Lösung vertragen. Seine Angaben stimmen mit meinen Untersuchungen über die letale Dosis bei Verwendung saurer Salvarsanlösungen überein.

In weiteren Versuchen habe ich die Dosis tolerata des Natrium arsenicosum für Kaninchen und weisse Mäuse ermittelt und mit der noch unschädlichen des Salvarsans in Bezug auf den As-Gehalt verglichen.

Kaninchen No. 90, Körpergewicht 1550 g, erhält am 28. X. 12 0,015 Natrium arsenicosum intravenös in 0,9 proc. NaCl-Lösung; entspricht 10 mg pro Kilo.

Kaninchen No. 45, Körpergewicht 1700 g, erhält am 28. X. 12 in der gleichen Weise 0,015 Natrium arsenicosum; entspricht 8,8 mg pro Kilo.

Beide Thiere zeigten unmittelbar nach der Injection fibrilläre Muskelzuckungen in der Art, dass man beim Halten des Thieres das Gefühl hatte faradisirt zu werden. Das mit der stärkeren Dosis behandelte Kaninchen starb in der nächsten Nacht, während das andere die Vergiftung überstand, sich vollständig erholte.

Da 0,01 Natrium arsenicosum 4,4 mg As, 0,0088 Natrium arsenicosum 3,8 mg As enthalten, liegt die Dosis tolerata für Natrium arsenicosum beim Kaninchen unter 4 mg Arsenik pro Kilo.

Weisse Mäuse vertragen bei durchschnittlichem Körpergewichte von 20 g intravenös 0,2 bis höchstens 0,25 mg Natrium arsenicosum (0,1 mg As enthaltend) gut.

Während Kaninchen Salvarsan in Gaben von 4 cg (13,6 mg As enthaltend), ja 6 cg (20,5 mg As enthaltend) pro Kilo Körpergewicht berechnet, schadlos vertragen, genügt der 4.—5. Theil des in diesen Dosen

enthaltenen Arsens, als Natrium arsenicosum zugeführt, um Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. Bei weissen Mäusen ist der Unterschied noch grösser. Die Dosis tolerata für Salvarsan in alkalischer Lösung sind 3 mg bei ca. 20 g Körpergewicht; sie enthalten 1 mg As. Bei Zufuhr von Natrium arsenicosum vertragen die Mäuse bei gleichem Körpergewicht nur 0,1 mg As, also nur den 10. Theil.

Nach diesen Befunden entspricht die Toxicität des Salvarsans nicht dem in diesem Körper enthaltenen Arsenik.

Anschliessend an die Toxicität ist die Verschiedenheit der Wirkung der beiden Mittel, des Salvarsans und des Arsens, auf die Körpertemperatur zu besprechen. Ich werde in dieser Arbeit nicht näher auf die Frage des „Salvarsanfiebers“ eingehen, da ich das Thema in einer eigenen Abhandlung behandelt habe¹⁾. An dieser Stelle will ich nur den Unterschied in der Wirkung der beiden Medicamente hervorheben.

Salvarsan macht unter Umständen Steigerung der Körpertemperatur, Arsenik zeigt diese Wirkung nicht in gleicher Weise. Grosse Dosen des Arsens führen zu Temperaturabfall. In meinen Versuchen fand ich, dass 10 mg Natrium arsenicosum pro Kilo beim Kaninchen innerhalb 12 Stunden zu Temperaturabfall bis 36°, dabei zum Tode führten. 4 mg pro Kilo bewirkten vorübergehende Erniedrigung, 2 mg pro Kilo keine bemerkenswerthe Aenderung der Körpertemperatur. Die Angabe, dass ganz kleine Dosen von Natrium arsenicosum, 0,1—0,3 mg Arsenik pro Kilo Fieber bewirken (Heubner), kann ich bestätigen. Ich bespreche diese Frage noch in der Arbeit über das Salvarsanfieber ausführlicher.

Es besteht ein grosser Unterschied in der Wirkung der beiden Mittel auf die Körpertemperatur. Würde es sich beim Salvarsan um eine Arsenikwirkung handeln, so müsste eine Herabsetzung der Körpertemperatur eintreten. Dagegen zeigen 40 mg Salvarsan (13,6 mg As enthaltend) keine Einwirkung auf die Temperatur, während 4 mg Natrium arsenicosum (1,76 mg As enthaltend) bereits eine Herabsetzung der Temperatur bewirken.

Auch höhere Dosen des Salvarsans führen, wenn sie nicht Collaps oder Tod bedingen, nicht zur Herabsetzung der Körpertemperatur. Es handelt sich also nicht um eine geringere Wirkung des im Salvarsan enthaltenen Arsens, sondern um eine überhaupt vom Arsenik ganz abweichende Wirkung.

Weiterhin verhalten sich Salvarsan und Arsenik auch verschieden in ihrer Wirkung auf das Gewebe, indem Salvarsan viel stärker entzündungserregend wirkt. Dies ergibt sich sowohl aus den Thierversuchen als aus den Beobachtungen am Menschen. Injicirt man, wie ich es gethan, Kaninchen in die Ohrvene, so misslingt, besonders im Anfange so lange man die Technik nicht vollständig beherrscht, recht häufig eine Injection in der Art, dass einige Tropfen in das Gewebe kommen. Es tritt eine Schwellung, Röthung der infiltrirten Gewebspartie ein, dann kommt es zur Mumification, zum Absterben dieser, schliesslich fällt sie aus. Die Kaninchen weisen dann am Rande der Ohren, entsprechend der Injection, halbkreisförmige, rundliche Defecte auf. Dabei scheinen

1) Wiener klin. Wochenschr. 1913.

solch fehlerhafte Injectionen sehr schmerzhaft zu sein, die Thiere schreien in dem Momente, in dem etwas von der Injectionsflüssigkeit in das Gewebe kommt.

Aehnliches beobachten wir bei den Salvarsaninjectionen am Menschen. Als wir noch intramusculär injicirten, hatten die Leute unerträgliche Schmerzen, die durch nichts zu beheben waren; dabei führen die Salvarsaninjectionen in das Gewebe, wie durch zahlreiche Befunde erwiesen ist, zum Gewebszerfall an der Injectionsstelle. So beschreibt neuestens Tommasi (Giorn. ital. d. mal. ven. e de la pelle. 1912) Massennekrose der Gewebe an allen Stellen, an denen Salvarsan zur Einwirkung kam.

Bei Injection von Arsenik beobachtet man weder beim Menschen noch beim Thiere einen solchen Gewebszerfall. Auch bedingen Arsenikinjectionen, wie die alltägliche Erfahrung lehrt, nie stärkere Schmerzen.

Wie Thierversuche, die ich angestellt habe, ergeben, hängt die zerstörende Wirkung des Salvarsans auf das Gewebe auch nicht von der stärkeren Concentration der zur Verwendung gelangenden Salvarsanlösungen ab, sondern auch bei gleicher Stärke der Lösung wirkt Salvarsan viel stärker entzündungserregend und das Gewebe zerstörend als Arsenik.

Die Verschiedenheit der Wirkung des Salvarsans und des Arsens auf das Gewebe tritt in der nächsten Versuchsreihe noch deutlicher zu Tage. Ich habe die beiden Mittel am Trendelenburg'schen Froschpräparate geprüft. Bei dieser Methode wird die Flüssigkeit, deren Wirkung auf das Gewebe, die Gefässe man prüfen will, durch einen decapitirten Frosch in der Art durchgeleitet, dass man durch eine in die Aorta eingebundene Canüle die Flüssigkeit in den Körper einströmen, durch eine in die grosse Körpervene eingebundene Canüle abtropfen lässt. Aus der Tropfenzahl in einer bestimmten Zeit kann man schliessen, ob sich die Gefässe erweitern — Vermehrung der Tropfen, oder verengern — Verminderung der Tropfenzahl. Zuerst muss das Präparat eingestellt werden, d. h. die Tropfenzahl in der Minute muss für jene Flüssigkeit, in der die zu prüfenden Mittel gelöst sind, constant werden, was gewöhnlich in einigen Minuten erreicht ist. Dann erst lässt man die zur Prüfung gelangenden Mittel, in der ausgeprobten Flüssigkeit gelöst, durchfliessen, zählt die Tropfen in der Minute. Als Lösungsmittel habe ich 0,9 proc. NaCl-Lösung und Ringerlösung verwendet. Das Salvarsan wurde in 0,01—0,02 proc. Lösung, das Natrium arsenicosum in 0,0075, 0,015 und 0,03 proc. Lösung verwendet. Bei den Lösungen wurde auch stets der Gehalt an Säure oder Alkali in der Art berücksichtigt, dass die Lösungsflüssigkeit, Kochsalz- oder Ringerlösung, auch mit genau demselben Gehalte an Alkali oder Säure versetzt und geprüft wurde, den die Lösung der Mittel aufwies. Die Versuche wurden graphisch dargestellt, so dass man alles den Tafeln entnehmen kann.

Versuch 1. Salvarsan, in alkalischer Lösung, bewirkt Sinken der Tropfenzahl, also Contraction der Gefässe (Curve 1).

Versuch 2. Der Zusatz von Natronlauge, in der gleichen Menge wie im Salvarsan enthalten, bewirkt auch ein Sinken der Tropfenzahl. Nach Einstellung auf eine bestimmte Tropfenzahl bewirkt die Zuführung

von alkalischem Salvarsan ein nochmaliges Sinken, eine noch stärkere Contraction der Gefässe, stellt sich dann aber auf eine constante Zahl ein (Curve 2).

Die beiden Versuche zeigen, dass Salvarsan in alkalischer Lösung eine Contraction der Gefässe bewirkt. Diese ist zum Theil durch den Gehalt an Alkali bedingt, doch führt Salvarsan auch dann noch zu noch stärkerer Zusammenziehung der Gefässe.

Versuch 3. Salvarsan in saurer Lösung bewirkt Sinken der Tropfenzahl, also Contraction der Gefässe, die durch Auswaschen mit Kochsalzlösung nicht gleich wieder aufgehoben wird (Curve 3).

Versuch 4. Säurezusatz in der gleichen Menge, wie in der sauren Salvarsanlösung enthalten ist, führt zu leichter Erweiterung der Gefässe; Salvarsan bewirkt starke Zusammenziehung, die durch Zufuhr saurer Kochsalzlösung theilweise behebbar ist (Curve 4).

Die beiden Versuche zeigen, dass Salvarsan als solches eine Contraction der Gefässe bewirkt. Säure führt zur Erweiterung dieser, die durch Salvarsan aber aufgehoben wird.

Versuch 5. Natrium arsenicosum führt trotz alkalischer Reaction zu Erweiterung der Gefässe. Die Wirkung des Natrium arsenicosum ist um so grösser, je höher die Concentration der Lösung ist (Curve 5).

Versuch 6. Die durch Alkalizusatz bewirkte Zusammenziehung der Gefässe wird durch Natrium arsenicosum aufgehoben (Curve 6).

Versuch 7. Die durch Natrium arsenicosum bewirkte Erweiterung der Gefässe wird durch Salvarsan rasch aufgehoben (Curve 7).

Die Versuche ergeben, dass Natrium arsenicosum Erweiterung der Gefässe bewirkt, trotz alkalischer Reaction, und dass Salvarsan auch dann noch eine Contraction der Gefässe bedingen kann.

Die Versuche ergeben Folgendes:

Alkali bewirkt Gefässzusammenziehung, Säure Gefässerweiterung. Salvarsan bewirkt, unabhängig von der Reaction der Lösung, am Froschpräparate Zusammenziehung der Gefässe, während Arsenik an dem nämlichen Versuchsobjecte Erweiterung der Gefässe bedingt.

Dieser Befund ist deshalb von Werth, weil er ebenfalls beweist, dass die acute Wirkung des Salvarsans auf Wirbelthiere nicht auf dem Gehalte des Mittels an Arsenik allein beruhen kann, dass die Wirkung des Salvarsans nicht mit der des Arseniks gleich ist.

Weiterhin seien an dieser Stelle noch von mir angestellte Untersuchungen über Wirkung des Salvarsans auf Blutdruck und Athmung, sowie onkometrische Untersuchungen am Herzen, Darm und Bein angeführt.

Der Blutdruck wurde aus der Carotis registrirt, die Athembewegungen des spontan athmenden Thieres wurden von einer in die Trachea eingebundenen Canüle durch eine Marey'sche Trommel auf das Kymographion übertragen. Die onkometrischen Untersuchungen wurden in der allgemein üblichen Weise ausgeführt.

Versuch Nr. 1. Blutdruck und Athmung am Kymographion.

Kaninchen, Körpergewicht 2000 g. Blutdruck bei Beginn des Versuches 118 mm.

10 Uhr. Injection von 4 cg alkalischen Salvarsans (2 cg pro Kilogramm) in 2 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die freigelegte Vena jugularis externa. Infusionsdauer $1\frac{1}{2}$ Minuten. Der Blutdruck sinkt unmittelbar nach der Injection auf 102 mm, die Regelmässigkeit der Athmung weist nur einzelne Schwankungen auf.

10 Uhr 1 Min. 8 cg alkalisches Salvarsan (4 cg pro Kilogramm) in 4 ccm Lösung. Infusionsdauer 2 Min. Blutdruck unmittelbar nach der Injection 94 mm, Athmung bis auf einzelne Schwankungen nicht verändert, nicht verkleinert.

10 Uhr 10 Min. Nochmals 8 cg alkalisches Salvarsan in der nämlichen Weise. Infusionsdauer $1\frac{1}{2}$ Min. Der Blutdruck sinkt sofort auf 70 mm, erholt sich aber rasch wieder auf 80 mm. Bei diesen wiederholten Injectionen tritt Verkleinerung der von Anfang des Versuches an bestehenden Blutdruckschwankungen, der Traube-Hering'schen Wellen auf.

10 Uhr 15 Min. Nochmals 8 cg alkalisches Salvarsan in der nämlichen Weise. Infusionsdauer $1\frac{1}{4}$ Min. Der Blutdruck sinkt nicht weiter, bleibt auf 80 mm. Dagegen verschwinden die Wellen der Blutdruckcurve, die Pulse werden sehr klein.

10 Uhr 21 Min. Der Blutdruck steht noch immer auf 80 mm. Die Curve ist ganz gleichmässig, weist sehr kleine Pulse auf. Die Athmung ist auch im Vergleiche mit dem Beginne des Versuches nicht verkleinert, zeigt nur einzelne plötzliche Schwankungen. Versuch abgebrochen.

Das Thier hat im ganzen 28 cg alkalisches Salvarsan (14 cg pro Kilogramm) erhalten.

Versuch Nr. 2. Blutdruck und Athmung am Kymographion.

Kaninchen, Körpergewicht 1850 g. Blutdruck bei Beginn des Versuches 128 mm.

9 Uhr. Injection von 11 mg sauren Salvarsans (6 mg pro Kilogramm) in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die Ohrvene. Infusionsdauer 1 Min.

Der Blutdruck sinkt in der ersten Minute auf 112 mm, nach 2 Min. auf 108 mm. Die Athmung zeigt um $\frac{1}{4}$ kleinere Ausschläge.

9 Uhr 10 Min. Blutdruck 98 mm, die Athemausschläge werden immer kleiner.

9 Uhr 16 Min. Nochmals Injection von 11 mg sauren Salvarsans in der nämlichen Weise. Der Blutdruck sinkt unmittelbar nach der Injection von 94 mm auf 86 mm, erholt sich aber gleich wieder auf die frühere Höhe. Die Athmung zeigt auf die neuerliche Infusion keine Veränderung. Im weiteren Verlaufe des Versuches wird die Athmung immer kleiner, der Blutdruck sinkt nicht weiter herab.

9 Uhr 53 Min. Am Ende des Versuches Blutdruck 92 mm, die Athmung weist gegen den Beginn des Versuches Ausschläge auf, die kaum den 5. Theil der ursprünglichen Grösse erreichen. Die Pulse der Blutdruckcurve sind nur halb so gross als im Beginne.

Das Thier erhielt 22 mg saures Salvarsan (12 mg pro Kilogramm).

Versuch Nr. 3. Blutdruck und Athmung am Kymographion.

Kaninchen, Körpergewicht 2300 g. Blutdruck bei Beginn des Versuches 140 mm.

11 Uhr. Injection von 3 cg sauren Salvarsans (13 mg pro Kilogramm) in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die Ohrvene. Infusionsdauer 1 Min.

11 Uhr 2 Min. Der Blutdruck sinkt auf 130 mm, die Athmung zeigt unmittelbar nach der Injection etwa um $\frac{1}{3}$ grössere Ausschläge als vorher.

11 Uhr 12 Min. Athmung zeigt dieselbe Grösse wie im Beginne des Versuches.

11 Uhr 16 Min. Blutdruck 118 mm.

11 Uhr 20 Min. Blutdruck 110 mm, Athmung $\frac{1}{3}$ kleiner als zu Beginn des Versuches.

11 Uhr 29 Min. Injection von 1,5 cg sauren Salvarsans (6,5 mg pro Kilogramm) in 5 ccm in die Ohrvene. Blutdruck 110 mm. Das Thier wird sofort unruhig, bekommt leichte, sich in Abständen von $\frac{1}{2}$ Min. wiederholende Krämpfe, die sich auch in den Schwankungen des Blutdruckes und der Athmung ausdrücken. Keine weiteren Veränderungen des Blutdruckes, Athmung klein. Die Pulse der Blutdruckcurve werden gegen das Ende des Versuches kleiner. Versuch 11 Uhr 38 Min. abgebrochen.

Versuch No. 4. Herzonkometrie¹⁾.

Katze, Körpergewicht 3100 g, decerebrirt. Blutdruck bei Beginn des Versuches 62 mm, die Herzcurve schreibt 150 mm über der Abscisse.

9 Uhr. Injection von 2 cg alkalischen Salvarsans (6,5 mg pro Kilo) in 2 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Infusionsdauer 5 Sec. Keine Veränderung.

9 Uhr 1 Min. Nochmals 2 cg alkalisches Salvarsan in der nämlichen Weise. Blutdruck 58 mm, Herzcurve schreibt 156 mm über Abscisse.

9 Uhr 3 Min. Injection von 8 cg alkalischen Salvarsans in 8 ccm in der nämlichen Weise. Infusionsdauer 1 Min. 10 Sec. Unmittelbar nach der Injection sinkt der Blutdruck auf 26 mm, die Herzcurve steigt auf 178 mm. Beide Curven kehren innerhalb der nächsten 2 Min. fast zur früheren Höhe zurück; Blutdruck auf 54 mm, Herzcurve auf 165 mm.

9 Uhr 8 Min. Injection von Natronlauge (2 ccm einer Lösung von 20—15 proc. Natronlauge auf 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung. Die Menge entspricht ungefähr der bei Lösung von 5 cg Salvarsan verwendeten Natronlauge.) Im Momente der Injection sinkt der Blutdruck, steigt aber dann auf 84 mm. Die Herzcurve steigt zuerst, dann geht sie auf 145 mm herab. Beide Curven laufen zusammen.

9 Uhr 9 Min. Beide Curven horizontal. Blutdruck 68 mm, Herzcurve 158 mm, über der Abscisse.

9 Uhr 14 Min. Injection von 8 cg alkalischen Salvarsans in der nämlichen Weise wie die früheren Male. Infusionsdauer 1 Min. Noch während der Injection steigt die Herzcurve in die Höhe, bis auf 188 mm über der Abscisse, der Blutdruck sinkt langsam ab, es tritt der Tod ein. Das Thier hat 20 cg alkalisches Salvarsan (6,5 cg pro Kilo) erhalten.

Versuch No. 5. Herzonkometrie. (Curve No. 8.)

Kaninchen, Körpergewicht 3550 g, decerebrirt. Blutdruck bei Beginn des Versuches 58 mm, die Herzcurve schreibt 104 mm über der Abscisse.

9 Uhr 30 Min. Injection von 5 mg sauren Salvarsans in 1 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Infusionsdauer 30 Sec. Es tritt keine starke Veränderung ein; das Herz schlägt eher etwas rascher, die Herzcurve schreibt 98 mm über der Abscisse, der Blutdruck beträgt 62 mm.

9 Uhr 34 Min. Injection von 1 cg sauren Salvarsans (2,8 mg pro Kilo) in 1 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Die Herzcurve steigt rasch in die Höhe, schreibt auf 163 mm über der Abscisse. Der Blutdruck schwankt ein wenig, sinkt auf einen Moment bis 56 mm, steigt aber sofort wieder auf die frühere Höhe von 62 mm, auf der er auch verbleibt. Doch werden die Pulse wesentlich kleiner. Die Herzcurve kehrt nicht mehr zur Norm zurück, wenn sie auch langsam sinkt. Während sie im Anfange des Versuches 104 mm, nach der ersten Injection 98 mm über der Abscisse schrieb, geht sie nur mehr bis 129 mm zurück.

9 Uhr 42 Min. tritt ohne vorhergehende Veränderungen an beiden Curven unter Krämpfen plötzlich der Tod ein.

Das Thier erhielt 15 mg saures Salvarsan (4,25 mg pro Kilo).

1) Die in Millimetern angegebenen Ordinaten der Onkometercurven sind nur relative Werthe. Es wurde jedoch in allen diesbezüglichen Versuchen dasselbe Onkometer, derselbe Piston-Recorder und dieselbe Hebelvergrößerung verwendet.

Versuch No. 6. Herzonkometrie.

Kaninchen, Körpergewicht 2900 g, decerebrirt. Blutdruck bei Beginn des Versuches 58 mm, Herzcurve schreibt 114 mm über der Abscisse.

10 Uhr 30 Min. Injection von 1 cg sauren Salvarsans (3,4 mg pro Kilo) in 1 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung in die Vena femoralis. Infusionsdauer 30 Sec. Der Blutdruck wird kaum erniedrigt, 56 mm, die Herzcurve schreibt 118 mm über der Abscisse.

10 Uhr 33 Min. Injection von 2 cg sauren Salvarsans (6,9 mg pro Kilo) in 2 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in der nämlichen Weise. Infusionsdauer 1 Min. 30 Sec. Der Blutdruck sinkt auf 46 mm, die Herzcurve schreibt auf 122 mm über der Abscisse. Beide Curven bleiben auf dieser Höhe.

10 Uhr 39 Min. Nochmals 2 cg saures Salvarsan in der nämlichen Weise. Die Herzcurve steigt rasch in die Höhe, bis 180 mm, der Blutdruck sinkt rasch ab, es tritt der Tod ein.

Das Thier hat 5 cg saures Salvarsan (17 mg pro Kilo) erhalten.

Versuch No. 7. Herzonkometrie bei mit Uran vorbehandeltem Thiere.

Kaninchen, Körpergewicht 2250 g. Erhält 4,5 cg Uran subcutan (2 cg pro Kilo) Zwei Tage später Herzonkometrie am decerebrirten Thiere. Blutdruck bei Beginn des Versuches 52 mm, die Herzcurve schreibt auf 130 mm über der Abscisse.

9 Uhr. Injection von 2 mg alkalischen Salvarsans in 1 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Infusionsdauer 20 Sec. Keine Veränderung.

9 Uhr 2 Min. Injection von 1 cg alkalischen Salvarsans in 1 ccm, unmittelbar darauf Injection von 2 cg in 2 ccm Lösung in der nämlichen Weise wie bei der ersten Injection. Infusionsdauer je 30 Sec. Der Blutdruck sinkt rasch ab, bis zur Abscisse, die Herzcurve steigt bis 158 mm über die Abscisse, es tritt der Tod ein.

Das Thier hat 3,2 cg alkalisches Salvarsan erhalten (14 mg pro Kilo).

Versuch No. 8 u. 9. Darmonkometrie.

Katze, Körpergewicht 2500 g, decerebrirt. Blutdruck bei Beginn des Versuches 112 mm, die Darmcurve schreibt 94 mm über der Abscisse.

10 Uhr. Injection von 1 mg alkalischen Salvarsans in 1 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Infusionsdauer 20 Sec. Keine Veränderung.

10 Uhr 2 Min. Injection von 6 mg alkalischen Salvarsans in 1 ccm in der nämlichen Weise. Infusionsdauer 20 Sec. Keine Veränderung.

10 Uhr 5 Min. Injection von 1 cg alkalischen Salvarsans in 1 ccm in der nämlichen Weise. Infusionsdauer 20 Sec. Der Blutdruck sinkt einen Moment auf 104 mm, steigt gleich auf 112 mm, die Darmcurve schreibt auf 105 mm über der Abscisse.

10 Uhr 8 Min. Injection von 5 cg alkalischen Salvarsans in 1 ccm in der nämlichen Weise. Blutdruckcurve 108 mm, die Darmcurve steigt sofort auf 126, bleibt auf dieser Höhe durch 5 Min., sinkt allmählich.

10 Uhr 21 Min. Darmcurve 95 mm über der Abscisse, Blutdruck 108 mm.

Der Versuch ergiebt, dass bei Salvarsaninjection eine Zunahme des Darmvolumens stattfindet.

Auch in einem 2. Versuche wurden die nämlichen Wirkungen beobachtet.

Versuch No. 9 (Curve No. 9.)

Katze, Körpergewicht 2300 g, decerebrirt. Während unmittelbar vor der Injection der Blutdruck auf 40 mm steht, die Darmcurve auf 115 mm über der Abscisse schreibt, sinkt nach Injection von 8 cg und 4 cg alkalischen Salvarsans in die Vena jugularis innerhalb 3 Min. 30 Sec. der Blutdruck auf 30 mm, die Darmcurve steigt bis auf 170 mm, kehrt dann wieder zur früheren Höhe zurück. Es sinkt demnach der ohnedies schon niedrige Blutdruck nur um 10 pCt., obgleich die Onkometercurve eine beträchtliche Erweiterung der Darmgefäße anzeigt.

Versuch Nr. 10. Onkometrie eines Hinterbeines (Curve No. 10).

Hund, K.-G. 9300 g, decerebriert. Blutdruck bei Beginn des Versuches 84 mm, die Curve des Beinonkometers schreibt 68 mm über der Abscisse.

9 Uhr. Injection von 1 cg sauren Salvarsans in 1 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis. Infusionsdauer 20 Sec. Keine Veränderungen.

9 Uhr 3 Min. Injection von 2 cg sauren Salvarsans (2,15 mg pro Kilo) in 1 ccm in der nämlichen Weise bewirkt keine wesentliche Veränderung des Blutdruckes, die Curve des Beinonkometers weist leichte Schwankungen auf.

9 Uhr 6 Min. Injection von 5 cg sauren Salvarsans (5,37 mg pro Kilo) in 5 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung in der nämlichen Weise. Infusionsdauer 50 Sec. Der Blutdruck zeigt auch jetzt keine wesentliche Veränderung, die Onkometercurve schwankt zwischen 78 mm und 62 mm über der Abscisse.

9 Uhr 10 Min. Injection von 1 cg sauren Salvarsans in 1 ccm in der nämlichen Weise. Infusionsdauer 50 Sec. Während der Blutdruck auch nach dieser Injection keine wesentlichen Veränderungen aufweist, steigt die Curve des Beinonkometers beträchtlich, bis auf 88 mm an, um nach etwa 2 Min. wieder auf 58 mm über der Abscisse zu sinken. Im weiteren Verlaufe des Versuches sinkt der Blutdruck.

9 Uhr 29 Min. tritt der Tod ein.

Die Versuche ergeben folgende Befunde:

Salvarsan bewirkt bei intravenöser Injection eine Herabsetzung des Blutdruckes sowohl in saurer als in alkalischer Lösung, demnach unabhängig von der Reaction der Injectionsflüssigkeit. Da Alkali eine Erhöhung des Blutdruckes bewirkt, ist die Blutdrucksenkung bei Infusion alkalischer Salvarsanlösungen nur auf die Wirkung des Salvarsans zu beziehen.

Steigerung des Blutdruckes bei intravenöser Injection alkalischer Salvarsanlösungen erhält man beim Kaninchen, wie von mir angestellte Controlversuche ergaben, nur dann, wenn man der Salvarsanlösung viel mehr Natronlauge zusetzt, als zur Lösung des Salvarsans nothwendig ist, sodass die Alkaliwirkung die des Salvarsans überwiegt.

Die Herzonkometerversuche ergeben unzweifelhaft, dass Salvarsan eine Schädigung des Herzens bewirkt. Die Erweiterung des Herzens erfolgt bei intravenöser Salvarsaninjection, sowohl bei alkalischer als auch bei saurer Lösung. Intravenöse Infusion von Alkali allein bewirkt ebenso ein Steigen der Herzcurve, Erweiterung des Herzens, während Infusion von Säure ein Sinken der Curve, Verkleinerung des Herzens zur Folge hat. Aus diesen von mir angestellten Controlversuchen, zusammengehalten mit den Befunden bei intravenöser Salvarsaninfusion, ergibt sich, dass die Wirkung auf das Herz bei letzteren auf Salvarsan zu beziehen ist.

Die bei der Herzonkometrie beobachtete Erscheinung, dass deutliche Herzwirkung eintritt, ohne dass sich der Blutdruck wesentlich ändert (Fig. 8), berechtigt zu der Annahme, dass es sich um eine primäre Herzschädigung handelt, der Blutdruck später erst infolge dieser sinkt. Hierfür spricht auch, dass die Pulse der Blutdruckcurve im Verlaufe, gegen Ende der Versuche immer kleiner werden. Bestände eine primäre Gefässschädigung, Parese oder Lähmung, so müssten bei gleichbleibender Herzkraft die Pulse immer grösser werden.

Auch von mir angestellte Untersuchungen am Langendorff'schen überlebenden Herzen, sowie am Bock-Hering'schen verkleinerten Kreislaufe ergeben, dass das Salvarsan eine starke Wirkung auf das Herz ausübt.

Der Tod bei Salvarsanvergiftung ist meinen Befunden nach daher im Wesentlichen ein Herztod.

Hauptsächlich auf Grund der Herzbefunde kann ich der Ansicht von Hoke und Rihl, dass es sich besonders um Beeinflussung der nervösen Centralorgane, weiterhin der Gefässinnervation handle, während eine direct herzschädigende Wirkung erst in letzter Linie in Betracht komme, nicht beistimmen.

Freilich treten Veränderungen der Gefässe auf, wie auch meine Befunde bei der Onkometrie des Darmes und am Beinonkometer erweisen. Wie diese Befunde zeigen, bewirkt Salvarsan Schwankungen im Füllungszustande der Gefässe; die Beobachtung stimmt mit den Mittheilungen von Riker und Knappe, die bei normalen Gefässen Schwankungen im Füllungszustande der Mesenterialgefässe bei Salvarsaninjection feststellten, gut überein.

Zum Schlusse sei erwähnt, dass Herzonkometrie bei intravenöser Injection von 2 cg Natrium arsenicosum (decerebrirtes Kaninchen, Körpergewicht 2300 g) keine Veränderung der Herzcurve wie bei Infusion von Salvarsan, sondern nur eine Veränderung des Blutdruckes ohne wesentliche Herzschiädigung ergab. Ebenso stimmen auch am Bock-Hering'schen Kreislaufe Salvarsan und Natrium arsenicosum nicht vollständig überein.

Auch in dieser Versuchsreihe zeigt es sich, dass die acute Wirkung des Salvarsans und des Arseniks nicht die gleiche ist.

Zum Schlusse weise ich auf die im zweiten Theile dieser Arbeit angeführten Versuche über die Einwirkung des Salvarsans und des Arseniks auf einen vorbehandelten, mit Absicht geschädigten Organismus hin. Sie ergeben, dass auch in der Wirkung der beiden Mittel bei krankem Organismus wesentliche Unterschiede bestehen, indem Arsenik nicht die verderbliche Einwirkung wie das Salvarsan entfaltet, sondern auch von einem geschädigten Organismus gut vertragen wird.

Fassen wir die Befunde der Versuche, die ich zur Beantwortung der Frage: „Wirkt Salvarsan in gleicher Weise auf den Organismus wie Arsenik?“ angestellt habe, zusammen, so müssen wir diese Frage verneinen.

Denn nicht nur in der Toxicität, sondern auch in Bezug auf Beeinflussung der Körpertemperatur, Wirkung auf das Gewebe, die Gefässe, das Herz, sowie Folgen der Anwendung bei geschädigtem, erkranktem Organismus bestehen zwischen der Wirkung des Salvarsans und des Arseniks Unterschiede, zum Theil sogar directe Gegensätze.

Es erscheint daher nicht möglich, die Einwirkungen des Salvarsans in den angeführten Richtungen, insbesondere die **acute** Salvarsanwirkung auf den Gehalt an Arsenik zurückzuführen¹⁾; es ist vielmehr die Annahme berechtigt, dass die acute Salvarsanwirkung nichts mit Arsenik zu thun habe, sondern durch den Complex, den Körper als solchen bedingt sei.

1) Es sei erinnert an die analogen Beziehungen der acuten Erscheinungen bei Vergiftung mit Bleitriäthyl und den sich daraus erst entwickelnden Erscheinungen einer eigenartigen chronischen Bleiionenvergiftung. (E. Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 9.)

Bei Besprechung der zweiten Frage, ob die schädlichen Nebenwirkungen des Salvarsans nur durch besondere, vielleicht noch unbekannte Verhältnisse bedingt sind, müsste man nur jene schädlichen Wirkungen des Salvarsans in Betracht ziehen, die trotz richtiger Dosirung und entsprechender Anwendungsweise entstehen. Dies ist nicht so einfach, da besonders über den zweiten Punkt, die richtige Anwendung, die Meinungen sehr getheilt sind. Derzeit stehen sich zwei Ansichten gegenüber. Die eine Gruppe der Autoren betrachtet Salvarsan als ein ganz harmloses Mittel und erklärt die schlechten Folgen bei dessen Anwendung in allen Fällen durch Fehler in der Injectionstechnik, während die andere Gruppe der Autoren auf Grund der öfter beobachteten schädlichen Nebenwirkungen die Anwendung des Salvarsans als gefährlich ansieht.

Da meine eigene Erfahrung mich zur Ueberzeugung gebracht hat, dass keine der beiden Ansichten uneingeschränkt aufrechterhalten werden kann, habe ich den Versuch gemacht, im Thierexperimente festzustellen, unter welchen Umständen Salvarsan schädliche Folgen entfaltet.

Der Besprechung meiner Befunde muss ich die Angaben über die von mir angewendete Injectionstechnik vorausschicken.

Ich habe Salvarsan meist in alkalischer, in einigen Fällen auch in saurer Lösung angewendet. Das Mittel wurde stets in einigen Cubikcentimetern destillirtem Wasser gelöst, bei alkalischen Injectionen wurde die Alkalescenz durch Zusatz von 15proc. Natronlauge erreicht, mit 0,9proc. NaCl-Lösung die gewünschte Verdünnung hergestellt.

Ich betone, dass ich stets frisch destillirtes Wasser zur Herstellung der stets frisch bereiteten NaCl-Lösung genommen habe, diese auch durch Kochen sterilisirt habe. Die Injectionsspritzen habe ich, um den weitgehendsten Forderungen zu genügen (s. R. Gonder, Arch. f. Schiffshyg. und Tropenhyg., 1912), stets mit destillirtem Wasser ausgekocht.

Daher kann ich mit Sicherheit behaupten, dass ich den „Wasserfehler“ vermieden habe, meine Befunde in dieser Richtung nicht anzufechten sind. Die Injectionen wurden in allen Fällen intravenös gemacht und zwar bei Kaninchen in 20 ccm Lösungsflüssigkeit in die Ohrvene, bei Mäusen in 1 ccm in die Schwanzvene.

Die Anordnung meiner Versuche wurde durch folgende, der Klinik entnommene Ueberlegungen geleitet:

Wir wissen, wie dies besonders Finger hervorgehoben hat, dass Salvarsan hauptsächlich in der Secundärperiode der Syphilis schädliche Einwirkungen entfalten kann. Thatsächlich betreffen die Todesfälle bei Salvarsananwendung meist Kranke in diesem Stadium der Syphilis. Es muss daher zu dieser Zeit ein besonderer Grund vorhanden sein, der die Wirkung des Mittels beeinflusst. Sowohl in der ersten Zeit nach der Infection mit der Krankheit, vor dem Exanthem, so lange die Reaction nach Wassermann negativ, wirkt Salvarsan nicht so schädlich, ebenso auch wieder später nicht, wenn sog. tertiäre Erscheinungen vorhanden sind. Da das Salvarsan besonders in der Zeit der Verallgemeinerung der Erkrankung, der Ausbreitung über den Organismus so schädlich wirken kann, erscheint es berechtigt, dies mit den Spirochäten in Verbindung

zu bringen, die Ansicht zu vertreten, dass der Spirochätenzerfall zu dieser Zeit die schädliche Wirkung bedingen könne.

Anschliessend hieran will ich die Befunde über den sog. „Wasserfehler“ besprechen. Die von Wechselmann aufgestellte Annahme, dass Verunreinigungen des destillierten Wassers der zur Injection verwendeten Lösungen die Ursache der Salvarsanschädlichkeiten seien, hat viel Anklang und Anhang gefunden. Besonders seit Yakimoff und Kohl-Yakimoff in einer experimentellen Arbeit angaben, dass die Toxicität des Salvarsans durch die Anwesenheit von Endotoxinen wesentlich erhöht wird, werden von sehr vielen Autoren die schädlichen Folgen mit dem „Wasserfehler“ erklärt.

Dabei stösst man immer wieder auf die Angabe, dass trotz aller Vorsichtsmaassregeln (frisch destillirtes Wasser, frisch bereitete NaCl-Lösung), doch unangenehme Nebenerscheinungen, besonders Fieber, auftreten, so dass sich schon hieraus ergibt, dass der Wasserfehler nicht für alles verantwortlich gemacht werden kann. Ich bin auf diesen Punkt noch in meiner Arbeit über das Salvarsanfieber zurückgekommen.

Ausserdem können die Befunde von Yakimoff und Kohl-Yakimoff mit ihren Schlüssen nicht vollständig auf die Klinik übertragen werden. Die Autoren erhielten das Endotoxin, indem sie 24stündige Bouillon-culturen von *Bact. coli commune* bei 70° C. im Verlaufe einer Stunde abtödteten. Ihre Lösungen enthalten sicher wohl erhaltene Endotoxine. Auf die Klinik ist dies nicht so direct zu übertragen. Wenn auch schon alte, selbst verunreinigte Lösungen verwendet werden sollten, so waren sie doch sicher frisch gekocht, wobei doch auch Toxine zerstört werden.

Wenn ich auch der Ansicht bin, dass der Wasserfehler nicht für alle schädlichen Wirkungen des Salvarsans herangezogen werden kann, so stimme ich doch Wechselmann vollständig bei, dass man stets frisch bereitete Lösungen verwenden soll. Aus der Arbeit von Yakimoff ziehe ich aber einen anderen Schluss. Die Autoren nehmen an, dass die Endotoxine der Bakterien die Toxicität des Salvarsans erhöhen. „Enthält also das Wasser irgend welche Bakterien, die irgend einen Einfluss auf die Toxicität von Salvarsan besitzen, so wird bei Salvarsan-injection in der Syphilistherapie die Reaction des menschlichen Körpers natürlich viel stärker sein, als bei Anwendung frisch sterilisirten, einwandfreien Wassers.“

Ich finde, dass man aus den Befunden von Yakimoff und Kohl-Yakimoff den Schluss ziehen muss, dass Einwirkung von Bakterientoxinen auf den Organismus die Wirkung des Salvarsans steigern, zu einer schädlichen machen können, dass ein durch Toxine geschädigter Organismus bei Salvarsaninjection mit schwerer Schädigung reagiren kann.

Zur Zeit der secundären Erscheinungen, der Ausbreitung der Krankheit über den ganzen Organismus, kreisen sicher auch reichlich Virus und Toxine im Blute. Dass dies der Fall ist, dass sie Schädlichkeiten hervorrufen, sehen wir dadurch, dass Exantheme auftreten, die wir uns durch eine Einwirkung auf die Gefässe erklären müssen.

Es war in erster Linie die Frage zu beantworten, ob Salvarsan dann besonders schädlich wirkt, wenn die Gefäße geschädigt sind. Bei der Syphilis wären es die Toxine der Spirochäten, bei den Untersuchungen Yakimoff's die absichtlich mit der Injection zugeführten Endotoxine. Ist diese Annahme richtig, so musste es gelingen, auch bei anderen Gefäßschädigungen schädliche Wirkungen des Salvarsans hervorzurufen.

In der ersten Versuchsreihe habe ich Mäuse mit Röntgen vorbehandelt. Dass Röntgen Gefäßschädigungen macht, ist bekannt. Auch ich habe in einer kleinen Mittheilung „Ueber Entstehung von Gefäßerweiterungen und abnormer Hautreaction“ (Dermatologische Wochenschrift 1912) nachgewiesen, dass Röntgen zu dauernden Veränderungen der Gefäße führt, wobei eine sonst belanglose Schädlichkeit, Einwirkung, dann hochgradige, irreparable Gefäßschädigung hervorruft. Auch in der neuesten Arbeit über Röntgensschädigungen (Iselin) wird die Gefäßwirkung der Röntgenstrahlen betont.

In der ersten Versuchsreihe wurden am 6. 11. 12 8 Mäuse mit Röntgen bestrahlt. 4 Mäuse durch 6 Minuten, 4 Mäuse durch 10 Minuten.

Distanz 18 cm. 1 Milliampère. 7 Wh. Bauer 2—2,5.

Am 16. 11., also 10 Tage später, wurden 4 mit Röntgen vorbehandelte Mäuse und 2 normale Mäuse mit alkalischem Salvarsan, 2 mg in 1 cem Lösung in die Schwanzvene injicirt. 2 Mäuse, Körpergewicht 23 und 25 g, 10 Minuten röntgenisirt, sowie eine Maus, Körpergewicht 19 g, 6 Minuten bestrahlt, starben unmittelbar nach der Injection. Eine Maus, Körpergewicht 25 g, 6 Minuten röntgenisirt, lebte noch 24 Stunden nach der Injection. Die 2 Controlmäuse vertrugen die Injection ohne jeden Schaden, sind noch 2 Monate später ganz gesund. Ebenso sind 2 zur Controle erhaltene Röntgenmäuse zur selben Zeit frisch und munter, zeigen keine Spur irgend einer Schädigung.

Um zu sehen, ob die mit Röntgen vorbehandelten Mäuse überhaupt keine Injection mehr aushalten, habe ich am 22. 11. eine dieser Mäuse mit 0,7 mg alkalischem Salvarsan injicirt, die Maus blieb gesund, ebenso die entsprechende Controlmaus.

Ebenso vertrugen die Röntgenmäuse keine Reinjection. Die schon einmal injicirte Röntgenmaus, am 12. 12. mit 2 mg alkalischem Salvarsan reinjicirt, starb sofort. Die Controlmäuse, eine ebenfalls reinjicirte und eine nicht vorbehandelte, blieben gesund.

Ich habe den Versuch mit den „Röntgenmäusen“ wiederholt.

Am 27. 11. wurden Mäuse in fast gleicher Weise, wie das erste Mal, röntgenisirt: 18 cm Distanz, 1 Milliampère, 8 Wh., Bauer 3—4. Auch bei diesem Versuche vertrugen die Mäuse kleine Dosen ganz gut (1,5 mg). Eine am 9. 12. mit 3 mg Salvarsan injicirte Röntgenmaus vom 27. 11. war nach der Injection zuerst ganz frisch, nach kurzer Zeit wurde sie unruhig, begann nach einer Seite zu laufen, die eine Körperhälfte erschien gelähmt, dann bekam sie Krämpfe, Athemkrämpfe, starb plötzlich.

Zur Controle und zum Vergleiche der Salvarsan- und der Arsenikwirkung wurde eine dritte Versuchsreihe an mit Röntgenstrahlen vor-

behandelten Mäusen angestellt. Am 3. 1. 1913 wurden Mäuse in ähnlicher Weise, wie die ersten beiden Male röntgenisirt: 18 cm Distanz, 1—2 Milliampère, 8 Wh., Bauer 5—6. Am 14. 1. erhielt eine 12 Minuten bestrahlte Maus 3 mg alkalisches Salvarsan in der gewöhnlichen Weise; ebenso eine nicht vorbehandelte Maus. Während diese die Injection schadlos verträgt, stirbt die „Röntgenmaus“ in kurzer Zeit. Eine 6 Minuten mit Röntgen vorbehandelte Maus verträgt 2 mg alkalisches Salvarsan ziemlich gut, bekommt zwar einen Shock, von dem sie sich aber wieder erholt, bleibt nur die nächsten Tage matt.

Zwei mit Röntgenstrahlen vorbehandelte Mäuse, Dauer der Einwirkung 6 und 12 Minuten, erhalten in 1 ccm 0,2 mg Natrium arsenicosum intravenös.

Wie ich schon früher angeführt habe, ist die Dosis tolerata für Mäuse bei einem Körpergewichte von ungefähr 20 g 0,2 mg Natrium arsenicosum. Bei Zufuhr von 0,25 habe ich schon Mäuse mit diesem Körpergewicht verloren. Beide „Röntgenmäuse“ vertrugen die Injection mit Natrium arsenicosum tadellos, zeigten insbesondere keine Shockwirkung, blieben gesund.

Während mit Röntgenstrahlen vorbehandelte Mäuse durch Salvarsangaben, die von gesunden, nicht vorbehandelten Mäusen vollständig schadlos vertragen werden, zu Grunde gehen können, vertragen in der nämlichen Weise geschädigte Mäuse die höchste Dosis tolerata von Natrium arsenicosum, ohne sichtbar Schaden zu leiden.

Dies ist der Unterschied, auf den ich bei Besprechung der Verschiedenheiten der Wirkung des Salvarsans und des Arseniks im ersten Theile dieser Arbeit hingewiesen habe.

Dass thatsächlich die Vorbehandlung mit Röntgenstrahlen, die dadurch bewirkten Veränderungen des Organismus, der Grund sind, warum die Thiere das Salvarsan schlecht vertragen, ergibt sich daraus, dass die mit Röntgenstrahlen allein behandelten Mäuse weiter leben, dass die in meinen Fällen gegebene Dosis von 3 mg alkalischen Salvarsans von gesunden, nicht vorbehandelten Mäusen schadlos vertragen wird. Ich selbst habe eine ziemliche Anzahl von Mäusen mit 2—3 mg Salvarsan injicirt, habe diese Dosis für gesunde Thiere bei einem Körpergewicht von ungefähr 20 g als sicher unschädlich befunden. Ich habe bei Injection von 3 mg alkalischen Salvarsans nur eine einzige Maus verloren. Bei der Obduction erschienen mir die Nieren besonders gross; die mikroskopische Untersuchung ergab parenchymatöse Nephritis. Dass gesunde Mäuse 3 mg Salvarsan, meist auch höhere Dosen, schadlos vertragen, geht auch aus den Angaben anderer Autoren hervor. Yakimoff und Kohl-Yakimoff geben an, dass die Dosis tolerata für Salvarsan intravenös 1 ccm einer Lösung von 1:300 beträgt, also etwas mehr als 3 mg. K. Beck (Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 12) giebt an, dass er 3 mg Salvarsan in alkalischer Lösung gegeben, diese Dosis höchstens 3mal wiederholt habe. „Diese Mäuse, alle ca. 20 g schwer, vertragen diese Dosis sehr gut, sind nur innerhalb der ersten zwei Tage auffallend ruhig und fressen wenig. Hernach unterscheiden sie sich aber nicht von normalen.“ Dass nicht die Injection als solche bei den

röntgenisirten Mäusen so deletär wirkt, ergibt sich daraus, dass mit kleineren Dosen Salvarsan behandelte Mäuse gesund bleiben.

Meine Befunde bei Salvarsaninjectionen an röntgenisirten Mäusen, zusammengehalten mit den von anderen Autoren gemachten Erfahrungen, ergeben, dass mit Röntgen vorbehandelte Mäuse eine stärkere Empfindlichkeit gegenüber Salvarsan aufweisen, sowohl bei der ersten als der zweiten Injection auf Salvarsangaben sterben, die von normalen Mäusen ohne jeden Schaden vertragen werden. Selbstverständlich behaupte ich nicht, dass jede mit Röntgenstrahlen behandelte Maus auf eine sonst unschädliche Salvarsandosin hin zu Grunde gehen muss; es besteht nur eine grössere Empfindlichkeit gegen Salvarsan, wahrscheinlich auf Grund irgend welcher durch die Röntgenisierung bedingter Veränderungen.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt folgende Befunde¹⁾:

Maus, Körpergew. 23 g. Am 6. 11. 10 Min. röntgenisirt, erhielt am 16. 2 mg alkalisches Salvarsan intravenös, starb sofort.

Mikroskopischer Befund (Prof. Joannovics): Das Lebergewebe zeigt nicht sehr deutlich erhaltene Structur. Die Leberzellen oft ausserordentlich gross, mit dunklen Kernen, daneben auch mangelhaft gefärbte Leberzellen mit eigenthümlich wabigem Protoplasma. Grössere Gefässe blutreich. Die intraacinos gelegenen Gefässe erscheinen jedoch nicht hyperämisch. Die Niere zeigt Verquellung der Epithelien, namentlich in der Grenzschiote zwischen Rinde und Mark. In der Milz das lymphatische Gewebe ausserordentlich reich entwickelt, so zwar, dass das Pulpagewebe hinter dieses fast vollständig zurücktritt. Lunge zeigt hochgradige Hyperämie mit reichlichem Austritte rother Blutkörperchen in die Alveolen.

Maus, Körpergew. 19 g. Am 6. 11. 12 6 Min. röntgenisirt, erhielt am 16. 2 mg alkalisches Salvarsan intravenös, starb sofort nach der Injection.

Ausgesprochene Hyperämie der Leber, in der sich neben kernlosen, in Zerfall begriffenen Leberzellen reichlich auffallend grosse hypertrophische Leberzellen finden. Die Niere zeigt nur Hyperämie mässigen Grades und Quellung des Epithels mit Ausscheidung eiweisshaltigen Harnes. Lunge zeigt hochgradige Hyperämie.

Maus, Körpergew. 23 g. Am 27. 11. 10 Min. röntgenisirt, erhielt am 9. 12. 3 mg alkalisches Salvarsan intravenös. Leber zeigt starke Hyperämie und Quellung, durch die die radiäre Structur oft verwischt erscheint. Niere zeigt Hyperämie und Quellung des Epithels. Besonders hochgradige Hyperämie der Lunge. Herzbefund negativ. Milz zeigt deutlich erhaltene Follikel, während das Pulpagewebe ausserordentlich blutreich erscheint.

Anschliessend die Gehirnbefunde (Hofrath Prof. Dr. Obersteiner's Neurologisches Institut an der Wiener Universität):

Eine „Röntgenmaus“, die unmittelbar nach der Salvarsaninjection (2 mg intravenös) starb, ergab folgenden Befund (Prof. Marburg): Blutungen in die Rinde, in die Meninx und in den Ventrikel. Allgemeine starke Hyperämie. Das Gleiche im Cerebellum, in der Pia der Medulla oblongata, in dieser selbst. Auch hier kleinste Blutaustritte. An den Pyramidenzellen der Rinde keine pathologischen Veränderungen, auch die grossen motorischen Zellen der Medulla oblongata sind nicht besonders verändert. Vereinzelt erscheinen die Zellen auch abgeblasst.

Eine „Röntgenmaus“, die nach der Salvarsaninjection noch 24 Stunden lebte

1) Für die Erhebung der mikroskopischen Befunde bin ich den Herren Professor Joannovics und Professor Marburg zu Dank verpflichtet.

(ebenfalls 2 mg Salvarsan intravenös, Körpergew. 25 g), ergab folgenden Befund: Ausserordentliche Erweiterung sämtlicher Gefässe der Meningen sowohl als der centralen Theile des Gehirns. Dieses sieht beinahe wie ein Injectionspräparat aus. Die Rindenzellen sind blasser als normal, stellenweise deutliche Neuronophagie. In der Medulla oblongata sind die Zellen auch nicht so schön gefärbt als normaler Weise, sie sind sehr blass und zeigen Neuronophagie.

Die „Röntgenmäuse“ der zweiten und dritten Versuchsreihe (9. 12. 12 und 14. 1. 13), mit 3 mg alkalischem Salvarsan behandelt, zeigen ebenfalls starke Hyperämie des Gehirns sowohl in der Rinde als auch in den tieferen Partien mit einzelnen Blutaustritten in der Umgebung der Gefässe, nur Spuren von Oedem.

Diese Befunde ergeben, dass Salvarsaninjectionen in sonst unschädlichen Dosen bei mit Röntgen vorbehandelten Mäusen schwere Veränderungen an den inneren Organen, Leber, Lunge, Niere, besonders aber im Gehirn hervorzurufen im Stande sind. Am stärksten treten die Blutungen hervor, in zweiter Linie erst die Zellveränderungen.

Röntgen allein bewirkt solche weitgehenden Veränderungen nicht, besonders nicht die Blutungen im Gehirne. Dies ergibt sich daraus, dass der Gehirnbefund bei einer Maus der ersten Gruppe, die 10 Minuten röntgenisirt worden war, am gleichen Tage, an dem die anderen Mäuse die Salvarsaninjection erhielten, getödtet wurde, ein vollständig negativer war. (Befund des Collegen Prof. Dr. Marburg.)

Salvarsan allein in den gewöhnlich verwendeten Dosen bewirkt auch keine so schweren Veränderungen. Diesbezüglich brauche ich mich nicht einmal allein auf meine Untersuchungen zu beziehen. Beck hat bei seinen Untersuchungen über die neurotoxische Wirkung des Salvarsans in 17 Versuchsreihen nachgewiesen, dass bei intravenöser Injection von 3 mg alkalischem Salvarsan bei Mäusen nicht die geringste Degenerationserscheinung in irgend einem nervösen Theil des Kopfes auftrate.

Daraus ergibt sich, dass die von mir bei röntgenisirten Mäusen auf sonst unschädliche Salvarsandosen hin beobachteten schweren Veränderungen der Organe, besonders des Gehirnes durch die Vereinigung beider Schädlichkeiten, wahrscheinlich durch die im Gefolge der Röntgenisirung auftretende Gefässbeschädigung bedingt sind.

Die Befunde werden noch klarer, wenn man sie mit denen bei acuter Vergiftung mit Salvarsan vergleicht.

Marschalko hat zuerst mitgetheilt, dass Kaninchen bei Salvarsanvergiftung mit hohen Dosen (0,11—0,12 pro Kilo) bei Eintritt von Bewusstlosigkeit und Krämpfen sterben, dass der Gehirnbefund punktförmige Hämorrhagien aufweise. Anschliessend theile ich Befunde mit, die damit gut übereinstimmen¹⁾:

Normale Maus No. 7, Körpergew. 19 g, erhält am 1. 12. 12 3,5 mg alkalisches Salvarsan intravenös. Tod unmittelbar nach Injection eingetreten.

Mikroskopischer Befund (Prof. Joannovics): In der Leber ausserordentlich hochgradige Quellung, zum Theil auch Verfettung der Leberzellen, wodurch die Structur und Anordnung zu Leberzellbalken verwischt wird. Vielfach finden sich in

1) Ausführlichere Mittheilungen über Organveränderungen nach Salvarsaninjectionen werden demnächst aus der Klinik Finger vom Kollegen Docenten Dr. Mucha veröffentlicht werden.

der Leber auch ausgesprochen nekrotische Herde. Die Niere hyperämisch, Epithelien gequollen, zum Theil kernlos. Im Lumen der Harnkanälchen geronnene Massen von Eiweiss. Lungenödem.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Starkes Hirnödem, geringe Hyperämie. Im Kleinhirn Oedem und auch Blutungen. Auch in der Medulla oblongata Oedem und kleine Blutungen an der Grenze zwischen Kleinhirn und Medulla.

Normale Maus No. 8, Körpergew. 23 g, erhält am 1. 12. 12 3,5 mg alkalisches Salvarsan intravenös. Tod sofort nach Injection eingetreten.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Sehr geringe Hyperämie des Gehirns, Oedem, etwas stärker auf einer Seite entwickelt.

Hund (Dachsel), Körpergew. 8000 g, erhält am 30. 11. 12 0,16 Salvarsan in 20 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung, 2 cg pro Kilo, intravenös in die Ohrvene. Sofort nach der Injection wird das Thier sehr schwach, es macht den Eindruck, als ob es ohnmächtig würde. Athmung und Herzthätigkeit werden immer schwächer; das Thier stirbt nach ein Paar Minuten.

Obductionsbefund: Negativ, nur das Herz sehr schlaff.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Meninx hyperämisch. Hyperämie des ganzen Gewebes. Oedem, ohne dass es zu grösseren Lückenbildungen gekommen wäre. Auch in der Medulla oblongata Hyperämie und etwas Oedem, eine kleine Blutung.

Kaninchen No. 63, Körpergew. 1650 g, erhält am 17. 12. 12 14 cg Salvarsan in alkalischer Lösung in 20 ccm intravenös. Ungefähr 4 Min. nach der Injection starb das Thier ganz ruhig, nur unter Erscheinungen erschwelter Athmung.

Obductionsbefund (Prof. Joannovics): Negativ.

Mikroskopischer Befund: Die Leber enthält Fett nur in den Kupffer'schen Sternzellen. Hochgradige Hyperämie der Leber. Die Leberzellen, die in den peripheren Antheilen der Acini noch recht gut erhalten sind, erscheinen in der nächsten Umgebung der Vena centralis wie hydropisch gequollen, aus ihrem Verbande gelöst. Zunächst erscheinen sie nur mangelhaft im Kerne gefärbt, weiterhin kernlos oder Reste pyknotischer Kerne führend, in Schollen von mehr hyaliner Beschaffenheit zerfallend. Die Nieren sind frei von Fett, ebenfalls hyperämisch, zeigen nur etwas stärkere Transsudation in die Kapsel. Herz zeigt keine Veränderung.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Starkes Oedem der Rinde und des Marks im Grosshirn; keine Hyperämie. Enorm starkes Oedem der Medulla oblongata und des Kleinhirns.

Hält man die Befunde der nur mit Röntgen behandelten Maus, der vorbehandelten und dann mit sonst unschädlichen Salvarsandosens, der mit sogar höheren Salvarsanmengen injicirten Mäuse und schliesslich der mit diesem Mittel direct tödtlich vergifteten Thiere zusammen, so ist der Schluss berechtigt, dass die schweren Veränderungen durch den besonderen Zustand des Thieres, wahrscheinlich durch die in Folge der Röntgenisirung bedingte Gefässveränderung hervorgerufen wurden.

Dieser Befund, der vollständig einer Encephalitis haemorrhagica entspricht, ist der erste an einem Thier und experimentell erhobene Hinweis, auf welche Weise beim Menschen auf sonst ungefährliche Dosen Salvarsan hin auftretende Todesfälle mit hauptsächlichlicher Betheiligung des Nervensystems zu erklären sind.

In einer zweiten Versuchsreihe habe ich Thiere mit Adrenalin vorbehandelt. Fünf Kaninchen im Gewichte von 1300—1500 g erhielten in

der Zeit vom 28. 10. bis 13. 11. 8 mal je 0,1 mg Adrenalin in 1 cem 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös. Die Thiere erhielten ab 24. 10. nur Hafer und destillirtes Wasser.

Ich stellte diese Versuchsreihe an, um mich zu überzeugen, ob die bei länger fortgesetzter Adrenalinbehandlung oft eintretenden Gefäßveränderungen auch von Einfluss auf die Wirkung der Salvarsaninjectionen sind. Der Befund dieser Versuchsreihe ist fast negativ¹⁾. Ich erwähne sie hauptsächlich deshalb, da bei den mit Adrenalin vorbehandelten Thieren nach der Salvarsaninjection Thrombosen der injicirten Ohrvenen aufgetreten sind. Diese entwickelten sich am 4.—6. Tage nach der Injection, trotzdem sie fehlerlos ausgefallen war. Es sind dies fast die einzigen Fälle von Thrombenbildung, die ich bei meinen Versuchsthieren beobachtet habe. Da ich bei dieser Arbeit gegen 100 Kaninchen verbraucht habe, weit über die Hälfte durch lange Zeit, z. Th. durch Monate in Beobachtung hatte, ist diese Beobachtung immerhin auffallend. Sie erscheint mir auch deshalb erwähnenswerth, da sie vielleicht einen Hinweis ergiebt, in welcher Art die bei Leuten mit Gefäßveränderungen beobachteten Thrombosen nach Salvarsaninjection aufzufassen sind. Solche Fälle wurden zuerst von Gaucher, Balzer und Martingay, Clingenstein, Müller und Klausner mitgetheilt. Die Fälle sind zwar nicht ganz gleichartig, indem in einigen die injicirte Vene thrombosirte, in anderen eine „Fernthrombose“ entstand. Immerhin unterstützen meine Befunde die von den Autoren gemachte Annahme, dass die Thrombose durch Erkrankung der Gefäßwand bedingt sein konnte.

In der nächsten Versuchsreihe wurden nicht nur Gefäßschädigungen, sondern auch Nierenveränderungen bei den Versuchsthieren hervorgerufen. Zu diesem Zwecke habe ich Kaninchen Uran, das eine specifische Gefäßläsion bedingt (R. Fleckseder), weiterhin zu Nierenveränderungen führt, in verschiedener Dosis subcutan verabfolgt, in verschieden langer Zeit danach Salvarsan in sonst unschädlicher Dosis injicirt.

Ich habe folgende Versuche angestellt:

Kaninchen No. 40, Körpergew. 2400 g, erhält am 22. 11. 12 1 mg Uran subcutan (0,4 mg pro Kilo), am 2. 12. 12 (10 Tage später) — Körpergew. 2150 g, Körpertemp. 39,05 — 0,086 g alkalisches Salvarsan in 20 cem 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös (0,04 g pro Kilo). Fehlerlose Injection. Sofort nach der Injection bekommt das Thier Krämpfe, stirbt in 1—2 Minuten.

Obduction (Prof. Joannovics): Kein eigentliches peritoneales Exsudat. Man findet nur reichlich z. T. geronnenes Blut zwischen den Darmschlingen, namentlich unter der Zwerchfellkuppe oberhalb der Leber. Blutaustritte in das Mesenterium und in das retroperitoneale Zellgewebe. Nieren ausserordentlich blutreich, ziemlich consistent. Blutungen in die Lunge. Leberhyperämie.

Mikroskopischer Befund: Die Leber enthält Fett nur in den Kupfferschen Sternzellen der Peripherie der Acini. Histologisch ist die Structur des Lebergewebes erhalten. Die Leberzellen im Protoplasma auffallend hell, aber kein Fett enthaltend. Einzelne der Leberzellen kernlos; Kern nicht färbbar. In der Niere enthalten Gruppen von Harnkanälchen Fett, herdförmig wie bei menschlicher Nephritis. Namentlich

1) Nur ein Thier ging drei Wochen nach der Injection kachektisch zu Grunde. Obductionsbefund negativ.

findet sich die Verfettung an der Grenze zwischen Rinde und Pyramide. Histologisch findet man ausgesprochene Hyperämie. Die Epithelien erscheinen gequollen, durch die Einlagerung von Fett heller, sonst stärker gekörnt, unregelmässig begrenzt, vereinzelte ohne Kernfärbung. Im Lumen der Harnkanälchen ausgefallenes Eiweiss. Lunge: keine Veränderung.

Gehirnbefund [Hofrath Prof. Dr. Obersteiner's Neurologisches Institut an der Wiener Universität (Prof. Dr. Marburg)]: Oedem. Hyperämie der meningealen Venen sehr stark. Die Medulla oblongata zeigt Oedem und Hyperämie. Ventrikel sehr dilatirt. Zellen ohne Veränderung.

Kaninchen No. 45, Körpergew. 1650 g, erhält am 10. 1. 13 0,6 mg Uran subcutan (0,37 mg pro Kilo); am 18. 1. (Körpergew. 1200 g), 8 Tage später, 4,8 cg alkalisches Salvarsan in 20 ccm Lösung (4 cg pro Kilo) intravenös.

Das Thier stirbt am 20. 1.

Die Obduction ergibt keine für Uran charakteristischen Veränderungen. Lunge und Leber sehr blutreich. Blut nicht geronnen. (Obduction am 21. 1., Vormittags.)

Kaninchen No. 37, Körpergew. 1800 g, erhält am 10. 1. 13 0,72 mg Uran subcutan (0,4 mg pro Kilo); am 14. 1. (Körpergew. 1750 g) 7 cg alkalisches Salvarsan in 20 ccm Lösung (4 cg pro Kilo) intravenös.

Das Thier stirbt am 25. 1.

Bei der Obduction findet man das Blut nicht geronnen. Keine für Uran charakteristischen Veränderungen.

Kaninchen No. 11, Körpergew. 2650 g, Körpertemp. 39,1, erhält am 22. 11. 12 2 mg Uran subcutan (0,7 mg pro Kilo).

25. 11. Körpergew. 2400 g, Körpertemp. 38,7.

26. 11. (4 Tage später) 0,1 g alkalisches Salvarsan in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös. Körpergew. 2350 g, 0,042 pro Kilo. Fehlerlose Injection.

27. 1. Körpergewicht 2350 g, Körpertemperatur 37,95. Injicirtes Ohr ganz normal, ohne Veränderung. — Abends gestorben. Tod also 24 Stunden nach der Salvarsaninjection eingetreten.

28. 12. Obduction (Prof. Joannovics): Gravidität. Ausgedehnte retroperitoneale Blutung in das Zellgewebe, Blutungen in die Lunge, Verfettung des Herzens, der Leber und Nieren. Milz klein. Die Nieren zeigen keine für Uran charakteristischen Veränderungen.

Gehirnbefund (Prof. Marburg): Starke Verbreiterung der Meningen, aber nur stellenweise. Oedem, besonders der Partien um den Ventrikel. Ziemlich ausgesprochene Neuronophagie, viele Rindenzellen ganz von Neuronophagen durchsetzt. Bei den grösseren Rindenzellen ist die Structur gut erhalten. Die Medulla oblongata zeigt etwas Oedem. Die Zellen zeigen nur stellenweise leichte Neuronophagie, die grösseren Zellen sind intact. Die Gefässe sind auffallend dickwandig.

Kaninchen No. 90, Körpergew. 1700 g, Körpertemp. 39,5, erhält am 6. 12. 12. 3,4 mg Uran subcutan (2 mg pro Kilo).

11. 12. Körpertemp. 37,6, 37,5, Körpergew. 1600 g. Erhält Abends 0,064 g alkalisches Salvarsan in 20 ccm mit 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös (0,04 pro Kilo).

12. 12. Vormittags 8 Uhr 30 Minuten gestorben.

Obduction: Reichlich leicht blutig gefärbte Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Nieren blass, geschwollen. Hydrothorax. Blut nicht geronnen.

Gehirnbefund (Prof. Marburg): Der gleiche Befund wie bei den anderen Uranthieren, nur tritt in diesem Falle die Hyperämie stärker hervor als das Oedem, und findet man gelegentlich Blutaustritte. In der Medulla oblongata besteht mehr Oedem als Hyperämie, auch in diesem Falle auffallend dickwandige Gefässe.

Kaninchen No. 21, Körpergew. 1550 g, Körpertemp. 39,1, erhält am 26. 11. 12. 0,02 g Uran subcutan (1,3 cg pro Kilo).

30. 11. (4 Tage später): 0,06 g alkalisches Salvarsan in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös (0,04 pro Kilo). Körpertemp. 38,6.

1. 12. Körpertemp. 38,4.

2. 12. Thier sehr matt, macht Eindruck schwerer Erkrankung, hat flüssig-schleimige Stuhlentleerungen. Körpertemp. Abends kaum 36. In der Nacht gestorben.

3. 12. Obduction (Prof. Joannovics): In der Peritonealhöhle geringe Mengen einer gelblich-klaaren Flüssigkeit. Hyperämie der Mesenterialgefässe. Nieren blass, ödematös durchtränkt. Keine Hyperämie der Leber. Blut in den Gefässen nicht geronnen, gerinnt erst längere Zeit nach Austritt aus den Gefässen. (Obduction nach 11 Uhr, also ungefähr 10 Stunden nach dem Tode.)

Mikroskopischer Befund: Die Leber enthält Fett nur an der Peripherie der Acini und ganz vereinzelt auch in den Sternzellen. Structur des Lebergewebes erhalten, Leberzellen gegen einander nur unscharf abgegrenzt, vacuolisirt, zeigen oft nur mangelhafte Kernfärbung. Niere zeigt herdförmige Verfettung der Epithelien, die in ihrer Ausdehnung etwa zwischen den Befunden bei Kaninchen No. 22 und No. 40 steht. Ausserdem findet man namentlich in den Pyramiden ausserordentlich reichlich hyaline Cylinder. Während aber hier die Epithelien allenthalben gut erhalten sind, erscheint das Epithel der Harnkanälchen in der Rinde gruppenweise nekrotisch und desquamirt, wobei durch Verschmelzen des abgestossenen Epithels mit den Eiweissmassen zum Theil gekörnte Cylinder zu Stande kommen. Hyperämie besteht, ist aber nicht sehr hochgradig.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Starkes Oedem des Gehirns, starke Hyperämie der Meningen, besonders der Venen. Im Gewebe selbst tritt die Hyperämie gegen das Oedem stark zurück. Die Medulla oblongata zeigt in gleicher Weise starkes Oedem. Die Ganglienzellen ein wenig geschrumpft, die pericellulären Räume sehr erweitert.

Kaninchen No. 22, Körpergew. 1400 g, Körpertemp. 39,1, erhält am 26. 11. 12. 0,02 Uran subcutan (1,4 cg pro Kilo).

28. 11. Körpergew. 1400 g, Körpertemp. 38,3. Harn abgepresst, enthält Eiweiss. Erhält 0,06 alkalisches Salvarsan in 20 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung intravenös (0,04 pro Kilo). Fehlerlose Injection. Körpertemp. 10 Uhr: 38,2.

29. 11. Körpergew. 1400 g, Körpertemp. 37,98. Thier ganz frisch, Ohr ganz normal. Abends Körpertemp. 38,1.

30. 11. Körpergew. 1450 g, Körpertemp. 10 Uhr: 37,7, 6 Uhr 30 Min.: 37,75.

1. 12. Das Thier ist ganz frisch und munter, auffallend ist nur die etwas beschleunigte Athmung. Körpertemp. 37,1. Nach 6 Uhr Abends gestorben.

2. 12. Obduction (Prof. Joannovics): Reichliches hämorrhagisches Transsudat mit kleinen Blutaustritten in das Gewebe des Mesenteriums. Nieren ödematös durchtränkt, starke Hyperämie an der Grenze der Pyramide zur Rinde, die sich streifenförmig auch in die Rinde erstreckt. Blutungen in die Lunge. Hyperämie der Leber.

Mikroskopischer Befund: Die Leber, ausgesprochen hyperämisch, enthält kein Fett, auch nicht in den Kupffer'schen Sternzellen. Die Structur gut erhalten. Die Leberzellen selbst gequollen, manchmal wie vacuolisirt, zeigen nicht selten eine mangelhafte Kernfärbung. Die Niere enthält mehr Fett als bei Kaninchen No. 40. Die Fetteinlagerungen betreffen wiederum Gruppen von Harnkanälchen, jedoch nicht nur an der Grenze zwischen Rinde und Pyramide, sondern auch in grösserer Ausdehnung in der Rinde. Auch die Hyperämie ist stark ausgesprochen. Die Schädigung erreicht weit höhere Grade als bei Kaninchen No. 40, indem vielfach die Epithelien der Harnkanälchen abgestossen sind, mit dem ins Lumen ausgeschiedenen Eiweiss zu gekörnten und hyalinen Cylindern sich vereinigen. Die Bowman'sche Kapsel abge-

hoben, zwischen ihr und den Glomerulis vielfach körnig-krümelig geronnene Eiweissmassen. Lunge zeigt Oedem und Blutaustritte.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Gehirn zeigt mehr Oedem als Hyperämie, die auch geringer als bei Kaninchen No. 21 ist. In der Medulla oblongata die Hyperämie stärker. Der vierte Ventrikel ausgedehnt. Zellen normal.

Kaninchen No. 7, Körpergew. 1550 g.

4. 12. 12 Körpertemp. 39,5. Blutgerinnung: 1' 45 Faden, 1' 50 geronnen.

5. 12. Körpertemp. 39,75, 39,5. Blutgerinnung: 1' 45 Faden, 1' 50 geronnen.

6. 12. Erhält 0,016 Uran subcutan (0,01 Uran pro Kilo), drei Tage später Salvarsan.

8. 12. Körpertemp. 38,9. Blutgerinnung: 2' 45 Faden.

9. 12. Körpertemp. 38,5. Erhält 0,056 alkalisches Salvarsan in 20 com 0,9proc. NaCl-Lösung intravenös (0,039 pro Kilo). Körpergew. 1450 g. Fehlerlose Injection.

10. 12. 9 Uhr 30 Min. gestorben.

Obduction (Prof. Joannovics): Geringe Mengen einer vollständig klaren Flüssigkeit im Abdomen. Nieren blass, stark ödematös. Blut flüssig.

Mikroskopischer Befund: Die Leber enthält nur wenig Fett. Es findet sich in den peripheren Antheilen der Acini in Form feiner Tröpfchen innerhalb der Leberzellen, sowie auch in Kupffer'schen Sternzellen. Im Uebrigen sind die Leberzellen im Allgemeinen gequollen, zeigen oft auch mangelhafte Kernfärbung, doch ist die Structur des Lebergewebes sonst gut erhalten. Nieren zeigen starke Veränderungen entsprechend der Uranvergiftung.

Die Befunde ergeben, dass bei kleinen Urاندosen, die vorwiegend das Gefässsystem schädigen, die nachfolgende Salvarsaninjection in einzelnen Fällen zu Blutungen führt, während bei Vorbehandlung mit grösseren Urاندosen oder auch bei längere Zeit darauf folgender Salvarsaninjection das Krankheitsbild nicht mehr vom Salvarsan, sondern von der Uranwirkung bestimmt wird.

Trotzdem der Einwand zu machen wäre, dass mit Uran behandelte Thiere jedenfalls sterben, diese Salvarsanwirkung also nichts Besonderes wäre, sind die Befunde doch in mancher Richtung verwendbar. Erstens spricht der rasche oder in manchen Fällen sofort eintretende Tod nach der Salvarsaninjection bei Vorbehandlung mit kleinen Urاندosen für eine besonders schädliche Wirkung auf die durch Uran geschädigten Gefässe, umsomehr als ausgedehnte Blutungen nicht zum Bilde der Uranvergiftung gehören. Zu bemerken ist dabei, dass thatsächlich in einzelnen Fällen Veränderungen der Gefässe auch bei der mikroskopischen Untersuchung festgestellt wurden. Ob sie durch das Uran bedingt oder nur eine zufällig bei den Versuchsthiere vorhandene Veränderung darstellen, kommt bei meinen Untersuchungen nicht in Betracht; hier genügt die Feststellung, dass in einzelnen Fällen von Salvarsantod auf sonst unschädliche Dosen Gefässveränderungen vorhanden waren. In ähnlicher Weise soll der gewiss auffällige Befund, dass das Blut der mit Uran vorbehandelten, an Salvarsan zu Grunde gegangenen Thiere noch lange nach dem Tode nicht geronnen war, einfach mitgetheilt werden.

Bezüglich der Verwerthbarkeit der Befunde ist zweitens anzuführen, dass im Gefolge der Uranvergiftung Nierenveränderungen auftreten, sodass man den auf Salvarsan rascher, als zu erwarten war, eintretenden

Tod der Versuchsthiere auch für die besonders schädliche Wirkung des Salvarsans bei bestehenden Nierenveränderungen heranziehen könnte. Hierfür spricht auch die früher mitgetheilte Beobachtung, dass die einzige Maus, die mir an 3 mg alkalischem Salvarsan zu Grunde ging, eine parenchymatöse Nephritis hatte.

Während in den ersten zwei Versuchsreihen, Röntgen und Adrenalin, nur Gefässschädigungen, in der dritten ausser diesen auch Veränderungen der Nieren hervorgerufen wurden oder werden sollten, handelt es sich bei der vierten Versuchsreihe vorwiegend um Nierenschädigungen, bedingt durch Sublimat. Diese Versuchsreihe habe ich nicht nur angestellt, um die Wirkung des Salvarsans bei geschädigter Niere zu prüfen, sondern auch um die neuerdings aufgekommene, besonders von Wechselmann vertretene Ansicht experimentell zu untersuchen, dass Salvarsan bei combinirter Behandlung, also im Verein mit Hg besonders schädlich wirke. Am 22. 11. injicirte ich Mäusen 0,2 mg Sublimat in 1 ccm intravenös. Am 25. 11. injicirte ich einer dieser Mäuse 2 mg alkalisches Salvarsan intravenös, ebenso einer normalen Maus. Beide Mäuse blieben gesund. Am 26. 11. injicirte ich einer der mit Sublimat vorbehandelten Mäuse 3 mg Salvarsan (Körpergew. 24 g). Sie starb unmittelbar nach der Injection; die Controlmaus (18 g Körpergew.) blieb gesund. Eine zweite mit Sublimat vorbehandelte Maus mit einem Körpergewicht von 33 g blieb am Leben. Sowohl die mit Sublimat allein vorbehandelten Mäuse als auch die Controlmäuse für Salvarsan allein sind 4 Wochen später am Leben, ganz gesund. Die stärkste der mit Sublimat vorbehandelten Mäuse hat einen Tag nach der Salvarsaninjection geworfen, blieb aber ebenfalls ganz gesund.

Am 28. 11. injicirte ich 4 Mäuse mit je 0,4 mg Sublimat subcutan. Am 1. 12. injicirte ich einer dieser 1,75 mg Salvarsan intravenös, ebenso einer normalen Maus. Diese blieb gesund, die Sublimatmaus bekam nach der Injection Krämpfe, starb in 3 Stunden (Maus No. 6).

Zwei Sublimatmäuse, die eine höhere Salvarsandosin (3 mg) erhielten, starben sofort nach der Injection. Die mit Sublimat allein behandelte Maus starb erst am 18. 12., also fast 3 Wochen später.

Anschliessend theile ich die pathologischen Befunde mit:

Maus No. 6 erhält am 28. 11. 0,4 mg Sublimat subcutan (Körpergew. 23 g), am 1. 12. 1,75 mg alkalisches Salvarsan intravenös. Sofort nach der Injection Krämpfe, bleibt aber über 3 Stunden am Leben. Die Leber im grossen und ganzen gut erhalten, nur erscheint die Structur durch Vergrösserung und Quellung der Leberzellen weniger deutlich. Fett findet sich namentlich in den peripheren Antheilen der Acini in grosser Menge. Hyperämie mässigen Grades. Die Niere enthält Fett in geringen Mengen, vorwiegend in den gewundenen Harnkanälchen der Rinde. Selbst im histologischen Bilde eine schwere Schädigung des Epithels bis zur Nekrose und Desquamation, sowie Bildung hyaliner Cylinder. Zwischen Glomerulis und Kapsel findet sich reichlich ausgefallenes körnig-krümeliges Eiweiss. Hyperämie deutlich ausgesprochen. Hochgradigste Hyperämie der Lunge, leichter Grad von Oedem.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Das Gehirn zeigt Hyperämie, aber noch mehr Oedem, sowohl in der Rinde als ganz besonders in der Nähe der Ventrikel.

Maus No. 9, Körpergew. 23 g, erhält am 28. 11. 0,4 mg Sublimat subcutan, am 1. 12. 3 mg Salvarsan intravenös. Tod sofort nach Injection eingetreten.

Mikroskopischer Befund: Die Leber enthält reichlich Fett, das ziemlich gleichmässig über den ganzen Acinus in Form grosser Fetttropfen in den Leberzellen eingelagert sich findet. Die Leberzellen selbst sind durch die Einlagerung des Fettes oft schwer geschädigt, zeigen mangelhafte Kernfärbung. In den centralen Antheilen der Acini erscheinen sie auch nekrotisch. Niere ist eigentlich so gut wie fettfrei, nur ganz vereinzelt enthalten Harnkanälchen in ihren Epithelien Spuren von Fett in Form feinsten Tröpfchen. Im histologischen Bilde prägt sich die Hyperämie deutlich aus. Ausserdem besteht eine Quellung des Epithels der Harnkanälchen, deren Lumen mehr oder weniger reichlich körnig geronnenes Eiweiss, sowie auch vereinzelt hyaline Cylinder enthält. Die Milz erscheint blutreich, in ihren Pulpazellen auch zellreich, wodurch die Follikel nur wenig deutlich hervortreten. In der hyperämischen Lunge hochgradiges Oedem.

Gehirnbefund (Prof. Dr. Marburg): Viel stärkere Hyperämie und Oedem als bei Maus No. 8. Das Oedem überwiegt die Hyperämie.

Betrachten wir die Versuchsreihe der mit Sublimat vorbehandelten, dann mit Salvarsan injicirten Mäuse, so finden wir, dass eine erhöhte Empfindlichkeit für Salvarsan besteht. Jene Mäuse, die nur Sublimat erhalten hatten, blieben 3 Wochen und länger am Leben, ebenso die nur mit Salvarsan injicirten Thiere, während die vorbehandelten und dann mit Salvarsan injicirten Mäuse sofort oder in kürzester Zeit zu Grunde gingen. Dieser Befund stimmt mit den Angaben anderer Autoren gut überein.

Tokashi und Miyabe fanden bei mit Sublimat vorbehandeltem Kaninchen, dass Salvarsaninjection die klinischen Erscheinungen der Nephritis sehr steigere. Weiterhin stellten sie fest, dass Salvarsan allein der gesunden Niere wenig oder gar nicht schade. Schlasberg (*Dermatol. Zeitschr.* 1912) kommt auf Grund experimenteller Untersuchungen zu dem Schlusse, dass eine einzelne intravenöse Salvarsaninjection in der Dosis von 2 cg pro Kilogramm beim Kaninchen gar keine Veränderungen der Nieren bedingen könne. Erst bei Wiederholung der Injectionen und bei höheren Dosen komme es zu pathologischen Veränderungen der Niere. Es erscheint daher die Annahme berechtigt, dass bei Thieren, die durch vorhergehende Hg-Behandlung geschädigt wurden, Salvarsandosin, die von normalen, gesunden Thieren ohne jeden Schaden vertragen werden, schädlich, wie meine Untersuchungen ergeben, oft direct tödtlich wirken.

Auf Grund all dieser Befunde würde ich daher die Frage, ob die Combination von Hg und Salvarsan schädlich wirken könne, dahin beantworten, dass Salvarsan in jenen Fällen eine schädliche Wirkung entfalten könne und wahrscheinlich auch entfalten werde, in denen es in Folge der Hg-Wirkung bereits zu Schädigung der Nieren gekommen ist. Ohne Veränderung der Nieren dürfte Salvarsan aller Wahrscheinlichkeit nach auch bei combinirter Behandlung keinen Schaden anrichten, besonders bei intravenöser Injection, da es bei dieser, wie bekannt, sehr rasch ausgeschieden wird.

Meine Befunde geben mir daher nicht die Berechtigung, die combinirte Behandlung für nicht angezeigt zu halten, die unter Umständen auftretenden Schädigungen durch die Combination als solche zu erklären,

sondern enthalten meiner Ansicht nach den deutlichen Hinweis, bei bereits mit Hg behandelten Fällen dem Zustande der Nieren die grösste Aufmerksamkeit zu schenken, bei Veränderungen dieser mit der grössten Vorsicht vorzugehen, eher auf eine Salvarsanbehandlung zu verzichten.

Auf Grund meiner Befunde müsste ich die zweite Frage meiner Arbeit, ob die schädlichen Nebenwirkungen des Salvarsans nur durch besondere, bisher noch unbekannte Verhältnisse bedingt sind, dahin beantworten, dass die schweren Folgen des Salvarsans, richtige Dosirung und fehlerlose Injection vorausgesetzt, nicht durch das Mittel als solches, sondern durch krankhafte Veränderungen des Organismus bedingt sind, in Folge deren das Salvarsan eine besonders schädliche Wirkung entfaltet.

Zur weiteren Unterstützung dieser Ansicht muss ich ausser den bei den Versuchen angeführten Controlthieren, die gesund blieben, noch anführen, dass ich im Verlaufe dieser Arbeit, bei der ich seit Juni d. J. an 100 Kaninchen verbraucht habe, kein von mir nicht vorher absichtlich geschädigtes Thier durch Salvarsan verloren habe, von den beabsichtigten Vergiftungen natürlich abgesehen. Noch heute (Ende 1912) laufen in den Stallungen an 40 Thiere herum, die alle, zum grossen Theile vor Monaten, 4 cg Salvarsan pro Kilo erhielten. Verloren habe ich, um ganz genau zu sein, ein Thier im Anfange der Arbeit durch Luftembolie, ein Thier an Lungenseuche, eines an eitriger Peritonitis, dem beim Messen der Temperatur im Rectum der Darm durchgestossen worden war. Alle anderen Thiere, die ich, um ein Urtheil zu gewinnen, zum Theil seit dem Sommer im Futter habe, sind am Leben geblieben, was jedenfalls auch ein Hinweis ist, dass Salvarsan in mittleren Dosen bei gesunden Thieren keine besonders starke Schädigung bewirken kann¹⁾. Ich bemerke hierzu, dass ich dies nur bezüglich der einmaligen Injection annehme, über ReInjectionen und deren Folgen in dieser Arbeit kein Urtheil abgeben will.

Während Salvarsan in normalen Dosen bei gesunden Thieren fast unschädlich zu sein scheint, wirkt es bei Veränderungen der Gefässe, besonders der Capillaren, sowie bei Veränderungen der Nieren, ausserordentlich schädlich.

Für die Klinik bieten meine Befunde die Erklärung für die Todesfälle bei sonst normaler Weise gut vertragenen Salvarsandosin, sie geben die Berechtigung und Verpflichtung, das Salvarsan in jenen Fällen und in jenen Stadien der Syphilis von der Behandlung auszuschliessen, in denen wir Gefässschädigungen, besonders Capillarveränderungen, annehmen müssen, also bei der Syphilis in der secundären Periode, bei der schon die Exantheme auf Veränderungen der Gefässe hinweisen. Weiterhin enthalten sie die Mahnung, stets den Zustand der Nieren genau zu beachten, auch bei der combinirten Behandlung mit Hg und Salvarsan

1) Anmerkung während der Correctur: Später ausgeführte mikroskopische Untersuchungen ergaben, dass auch bei diesen Thieren sich Organveränderungen gefunden haben, deren mögliche Abhängigkeit von der Salvarsaninjection vom Collegen Doc. Dr. Mucha untersucht werden wird.

dieses nur dann anzuwenden, wenn keine Veränderungen der Niere vorhanden sind.

Meine Befunde sind wahrscheinlich auch geeignet, die in einzelnen Fällen aufgetretenen Thrombosen, die Richtigkeit der klinischen Auffassung des Entstehens dieser, zu bestätigen.

Sie geben einen Hinweis, einzelne der bei Salvarsanbehandlung beobachteten Eigenthümlichkeitenluetischer Exantheme, so der von Oppenheim zuerst beschriebenen Blutaustritte, zu erklären. Sie stimmen auch in einem weiteren Punkte, der Erklärung der Herxheimer'schen Reaction mit der von Ricker und Knappe gegebenen Erklärung überein, indem auch sie die Annahme eines vermehrten Blutzuflusses und einer Blutstauung in den pathologisch veränderten Gefäßen wahrscheinlich machen.

Die experimentelle Analyse des Salvarsans, am gesunden und geschädigten thierischen Organismus durchgeführt, ergibt folgende Befunde:

1. Die **acute** Wirkung des Salvarsans ist keine Arsen-Ionenwirkung, sondern die der ganzen complexen Verbindung; sie unterscheidet sich von jener wesentlich und ist ihr in mancher Beziehung geradezu entgegengesetzt. Bei **chronischer** Wirkung des Salvarsans dürfte in den Gewebszellen die eigentliche Arsen-Ionenwirkung unter Zerfall des Complexes zur Geltung kommen.
2. Salvarsan ist in richtiger Dosirung und bei fehlerloser Injection ein relativ unschädliches Mittel. Jedenfalls weist es für seinen hohen Arsenikgehalt eine sehr geringe Toxicität auf.
3. Die **acute tödtliche** Vergiftung des gesunden Organismus mit hohen Salvarsandosens ist auf Herzwirkung zurückzuführen. Bei krankem Organismus, besonders bei geschädigtem Gefäßssysteme, treten dagegen bereits auf Salvarsangaben, die keine wesentliche Schädigung des Herzens herbeiführen, durch Einwirkung auf die krankhaft veränderten Gefäße schwere Erscheinungen, unter Umständen der Tod ein.

So finden die schweren Folgen des Salvarsans, so weit sie nicht durch Fehler in der Dosirung oder Injection hervorgerufen werden, ihre Erklärung in Veränderungen des Organismus, namentlich des Gefäßsystems und der Nieren.

Diese experimentell erhobenen Befunde sind geeignet, die bisher ungeklärten Todesfälle nach Salvarsaninjectionen zu erklären, dadurch die Indicationsstellung des Mittels zu berichtigen.

Wird der Zustand des Organismus genügend berücksichtigt, dann wird es gelingen, die üblen Zufälle bei Salvarsanbehandlung zu vermeiden, von den guten Wirkungen des Mittels vollen Nutzen zu ziehen.

Curve 1.

a = Ringerlösung.

b = 0.02 proc. alkalisches Salvarsan in Ringerlösung.

Curve 2.

a = Ringerlösung.

b = Ringerlösung mit Natrionlange.

c = 0.02 proc. alkalisches Salvarsan in Ringerlösung.

Curve 3.

a = 0.9 proc. NaCl-Lösung.

b = 0.017 proc. saures Salvarsan in 0.9 proc. NaCl-Lösung.

Curve 4.

a = 0.9 proc. NaCl-Lösung.

b = 0.9 proc. NaCl-Lösung mit Säure (HCl) in der gleichen Menge wie in der sauren Salvarsanlösung (bührt).

c = 0.09 proc. saures Salvarsan in 0.9 proc. NaCl-Lösung.

Curve 5.

a = 0.9 proc. NaCl-Lösung.

b = 0.0075 proc. Natrium arsenicosum-Lösung in 0.9 proc. NaCl.

c = 0.03 proc. Natrium arsenicosum-Lösung in 0.9 proc. NaCl.

Curve 6.

a = 0.9 proc. NaCl-Lösung.

b = 0.9 proc. NaCl-Lösung mit Natrionlange, in der gleichen

Miksdose wie in der Arseniklösung (bührt).

c = 0.00 proc. Natrium arsenicosum-Lösung in 0.9 proc. NaCl.

Curve 7.

a = 0.9 proc. NaCl-Lösung.

b = 0.0075 proc. Natrium arsenicosum-Lösung in 0.9 proc. NaCl.

c = 0.015 proc. Natrium arsenicosum-Lösung in 0.9 proc. NaCl.

d = 0.01 proc. Salvarsan in 0.9 proc. NaCl.

Zeit: 1. 1. 1932, 10. 11. 1932, 1. 1. 1933, 1. 1. 1934, 1. 1. 1935, 1. 1. 1936, 1. 1. 1937, 1. 1. 1938, 1. 1. 1939, 1. 1. 1940, 1. 1. 1941, 1. 1. 1942, 1. 1. 1943, 1. 1. 1944, 1. 1. 1945, 1. 1. 1946, 1. 1. 1947, 1. 1. 1948, 1. 1. 1949, 1. 1. 1950, 1. 1. 1951, 1. 1. 1952, 1. 1. 1953, 1. 1. 1954, 1. 1. 1955, 1. 1. 1956, 1. 1. 1957, 1. 1. 1958, 1. 1. 1959, 1. 1. 1960, 1. 1. 1961, 1. 1. 1962, 1. 1. 1963, 1. 1. 1964, 1. 1. 1965, 1. 1. 1966, 1. 1. 1967, 1. 1. 1968, 1. 1. 1969, 1. 1. 1970, 1. 1. 1971, 1. 1. 1972, 1. 1. 1973, 1. 1. 1974, 1. 1. 1975, 1. 1. 1976, 1. 1. 1977, 1. 1. 1978, 1. 1. 1979, 1. 1. 1980, 1. 1. 1981, 1. 1. 1982, 1. 1. 1983, 1. 1. 1984, 1. 1. 1985, 1. 1. 1986, 1. 1. 1987, 1. 1. 1988, 1. 1. 1989, 1. 1. 1990, 1. 1. 1991, 1. 1. 1992, 1. 1. 1993, 1. 1. 1994, 1. 1. 1995, 1. 1. 1996, 1. 1. 1997, 1. 1. 1998, 1. 1. 1999, 1. 1. 2000, 1. 1. 2001, 1. 1. 2002, 1. 1. 2003, 1. 1. 2004, 1. 1. 2005, 1. 1. 2006, 1. 1. 2007, 1. 1. 2008, 1. 1. 2009, 1. 1. 2010, 1. 1. 2011, 1. 1. 2012, 1. 1. 2013, 1. 1. 2014, 1. 1. 2015, 1. 1. 2016, 1. 1. 2017, 1. 1. 2018, 1. 1. 2019, 1. 1. 2020, 1. 1. 2021, 1. 1. 2022, 1. 1. 2023, 1. 1. 2024, 1. 1. 2025

Herzkonkrie

Blutdruck

Abtasten

Zeit: 1. 1. 1932, 10. 11. 1932, 1. 1. 1933, 1. 1. 1934, 1. 1. 1935, 1. 1. 1936, 1. 1. 1937, 1. 1. 1938, 1. 1. 1939, 1. 1. 1940, 1. 1. 1941, 1. 1. 1942, 1. 1. 1943, 1. 1. 1944, 1. 1. 1945, 1. 1. 1946, 1. 1. 1947, 1. 1. 1948, 1. 1. 1949, 1. 1. 1950, 1. 1. 1951, 1. 1. 1952, 1. 1. 1953, 1. 1. 1954, 1. 1. 1955, 1. 1. 1956, 1. 1. 1957, 1. 1. 1958, 1. 1. 1959, 1. 1. 1960, 1. 1. 1961, 1. 1. 1962, 1. 1. 1963, 1. 1. 1964, 1. 1. 1965, 1. 1. 1966, 1. 1. 1967, 1. 1. 1968, 1. 1. 1969, 1. 1. 1970, 1. 1. 1971, 1. 1. 1972, 1. 1. 1973, 1. 1. 1974, 1. 1. 1975, 1. 1. 1976, 1. 1. 1977, 1. 1. 1978, 1. 1. 1979, 1. 1. 1980, 1. 1. 1981, 1. 1. 1982, 1. 1. 1983, 1. 1. 1984, 1. 1. 1985, 1. 1. 1986, 1. 1. 1987, 1. 1. 1988, 1. 1. 1989, 1. 1. 1990, 1. 1. 1991, 1. 1. 1992, 1. 1. 1993, 1. 1. 1994, 1. 1. 1995, 1. 1. 1996, 1. 1. 1997, 1. 1. 1998, 1. 1. 1999, 1. 1. 2000, 1. 1. 2001, 1. 1. 2002, 1. 1. 2003, 1. 1. 2004, 1. 1. 2005, 1. 1. 2006, 1. 1. 2007, 1. 1. 2008, 1. 1. 2009, 1. 1. 2010, 1. 1. 2011, 1. 1. 2012, 1. 1. 2013, 1. 1. 2014, 1. 1. 2015, 1. 1. 2016, 1. 1. 2017, 1. 1. 2018, 1. 1. 2019, 1. 1. 2020, 1. 1. 2021, 1. 1. 2022, 1. 1. 2023, 1. 1. 2024, 1. 1. 2025

Bei a Injektion von 1 g sauren Salzwasser. Die Herzkonkrie steigt beträchtlich (Hörsenverzug), während der Blutdruck anfangs normal ansteigt, bei b

Curve des Darmkonkrie

Blutdruck

Abtasten

Curve 9 (verkeint und zusammengefasst). Darmkonkrie (Versatz 5). Nach Injektion von 8 g (a) und 4 g (b) ähnlichen Salzwasser steigt die Curve des Darmkonkrie, während der Blutdruck im wagt sinkt

Curve des Darmkonkrie

Blutdruck

Abtasten

Curve 10. Beizkonkrie (Versatz 10). Nach der Injektion beträchtliches Ansteigen der Gekörkurre