

III.

Aus der Universitäts-Augenklinik und dem pathologischen Institut
der Universität Heidelberg.

Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der experimentellen Atoxylvergiftung.

Von

Dr. J. Igersheimer und Dr. S. Itami.

Im Gegensatz zu den in reichem Maße ausgeführten toxicologischen Untersuchungen mit anorganischen Arsenverbindungen, insbesondere mit dem Arsenik, waren die organischen As-Derivate nur sehr selten Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Man weiß zwar schon seit Bunsen, daß die aliphatische Kakodylsäure und ihre Salze in ihrer Wirkung auf den Organismus sich in manchem von den unorganischen As-Verbindungen unterscheiden, daß man sie vor allem in ziemlich hoher Dosis geben kann, ohne Vergiftungserscheinungen zu bekommen. Dem anfänglichen Irrwahn, daß man es mit absolut ungiftigen Substanzen zu tun habe, konnten Lebahn und später Schulz¹⁾ ein Ende machen. Schulz zog dann auch noch andere organische As-Verbindungen ins Bereich seiner Untersuchungen und konnte besonders für die Diphenylarsinsäure bei akuter Vergiftung gewisse zentrale Wirkungen nachweisen, die von den Erscheinungen bei akuter Arsenikvergiftung etwas abweichen. Der Unterschied war aber nicht sehr auffallend, einmal weil es sich um ganz akute Intoxikationen handelte, ferner weil die Versuche sehr wenig zahlreich und noch dazu mit ungeeigneten Versuchstieren (Kaninchen) angestellt waren.

Von dem Gedanken ausgehend, daß man bei geringer Intoxikationsgefahr dem Körper große As-Mengen beibringen könne, wurde die Kakodylsäure in die Therapie eingeführt und der gleiche Gedankengang war für die Einführung des Atoxyls, des p-amidophenylarsinsäuren Na, maßgebend. Man dachte sich — besonders

1) Schulz, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. XI. 131. 1879.

vertrat im Anfang Blumenthal¹⁾ diesen Standpunkt —, daß große Mengen As im Körper aus dem organischen Komplex abgespalten würden und in statu nascendi eine besonders große Wirkungskraft besäßen; es handelte sich da aber nur um eine Vermutung und man übersah, daß die organischen Metallverbindungen in der Hauptsache molekular wirken. Es zeigte sich nun bald, daß das Atoxyl zwar zur Bekämpfung gewisser Protozoenkrankheiten ein ausgezeichnetes, therapeutisches Agens darstellt, dabei aber keineswegs eine harmlose Substanz ist, sondern recht erhebliche Vergiftungen hervorrufen kann.

In einer kurzen Mitteilung²⁾ wurde bereits früher von dem einen von uns die charakteristischen und konstanten Erscheinungen beschrieben, die beim Hund und bei der Katze nach Vergiftung mit Atoxyl auftreten. Zweck vorliegender Zeilen ist, das Vergiftungsbild und die Wirkungsart, wie sie sich intra vitam darbieten, noch etwas genauer zu schildern, und das Bild durch Blutdruck- und Blutuntersuchungen sowie durch histologische Prüfung der Organ epost mortem zu vervollständigen.

Unsere Beobachtungen an Tieren zeigen manche Analogien mit Vergiftungssymptomen beim Menschen, vor allem erscheint es uns aber auch für das Verständnis des Intoxikationsablaufs beim Menschen wertvoll, daß wir auf Grund unserer toxikologischen Untersuchungen Anhaltspunkte dafür gewonnen haben, auf welche Faktoren die eigenartige Wirkung des Atoxyls zurückzuführen ist.

Auf die bei der Atoxylvergiftung so wichtigen okulären Veränderungen wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen³⁾.

A. Vergiftung mit Atoxyl.

1. an Hunden.

Im ganzen wurden 7 Hunde mit Atoxyl vergiftet. Es zeigte sich bei diesen Tieren eine weitgehende Übereinstimmung in den hervorgerufenen Vergiftungserscheinungen und nur nach der Intoxikationsdauer, ob akut oder chronisch, ein gewisser Unterschied. Es sollen deshalb hier nur das gekürzte Protokoll je eines akuten und chronischen Falles zur Wiedergabe kommen und dann bei der Zusammenfassung einzelne Abweichungen erörtert werden. Alle Tiere erhielten das Gift subkutan in 10 prozentiger Lösung.

1) Blumenthal, Mediz. Klinik 1907 Nr. 12. S. 319.

2) Igersheimer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Suppl. Band „Schmiedberg-Festschrift 1908“. S. 282.

3) Igersheimer, Graef. Arch. f. Ophth. 1909 (im Druck).

Akute Vergiftung.

Hund Nr. 10, 3 Monate alt, 4500 g erhält am 27. XI. 07 und 28. XI. 07 je 0,1 g Atoxyl subkutan. 1 Stunde nach der zweiten Injektion starkes Würgen und starker Tenesmus. Einige Zeit später Erbrechen und Durchfall. Am 30. XI. Hund sehr matt, frißt nicht, würgt noch immer, erbricht noch öfters. 1. XII. 07: Exitus.

Sektionsbefund: Nieren: Äußerlich nichts Abnormes. Beim Durchschneiden zeigt sich, daß der größte Teil des Organs mit Ausnahme der Rinde und der Papillen in eine dunkelbraunrote Masse umgewandelt ist, die das eigentliche Nierenparenchym nur undeutlich hervortreten läßt. Sonstige Organe: makroskopisch ohne Besonderheit.

Mikroskop: Nieren: Hyperämie der Rinde, an einigen Stellen auch kleine Hämorrhagien. Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen weisen geringgradige Degenerationserscheinungen auf; in den meisten Tubuli sind homogene, mit Eosin rotgefärbte Exsudate enthalten. Glomeruli intakt. — Die schon makroskop. sichtbare, schwere Veränderung in der Grenzschicht zwischen Rinde und Mark besteht in einer ausgedehnten Blutung, in deren Bereich die Harnkanälchen nur teilweise erhalten sind; die Epithelien der erhaltenen Kanälchen sind größtenteils nekrotisiert.

Hie und da und zwar an der Grenze zwischen Rinde und Blutungszone sind Leucocytenanhäufungen mit Kerntrümmern zu finden. Die In- und Extensität der Blutung wird nach der Papille zu geringer, die Abgrenzung derselben ist nicht scharf. In den Blutgefäßen wurden an den vorhandenen Präparaten keine Thromben gefunden. Die geraden Harnkanälchen im Mark sind ebenfalls mehr oder weniger stark degeneriert, die Kapillaren in dieser Zone alle sehr stark gefüllt. Keine pathologische Fettvermehrung in den Epithelien.

Herzmuskel: Muskelfasern im Haemat.-Eosinpräparat von normalem Aussehen, an einigen Stellen sehr viele, feinste Fetttröpfchen in ihnen (pathologisch?). — Keine Hyperämie und Blutungen. Leber: Ziemlich reichliche, mehr herdförmige Fettinfiltration in den Leberzellen. Ausgesprochene Hyperämie, an einer Stelle sichere, kleine Blutung. Leberzellen sonst ohne wesentliche Veränderungen. Milz: Mäßige Hyperämie. Keine gut ausgebildeten Keimzentren. Spärliche Kernteilungsfiguren. Verstreut degenerierte Lymphocyten und hie und da Kerntrümmer.

Chronische Vergiftung:

Hund Nr. 12, 10070 g erhält vom 16. I. 08 bis 19. II. 08, also über einen Monat täglich 0,05 g Atoxyl subkutan, ohne die geringsten Intoxikationserscheinungen aufzuweisen, auch die täglich gemessene Körperwärme zeigt kein Abweichen von der Norm. Am 20. II. 08, starker Temperatursturz von 39,1 Grad auf 36,6 Grad. Dabei hochgradige Apathie und Nahrungsverweigerung. Dieser starke Vergiftungszustand, dessen Hauptcharakteristikum der Collaps war, dauerte etwa 8 Tage; am 24. II. 08 trat links starke Conjunktivitis hinzu. Am 3. III. 08 ist das Tier soweit erholt, daß mit der Verabreichung von Atoxyl fortgefahren werden kann. Die Dosis wird ganz allmählich von 0,05 g auf 0,2 g gesteigert. Dabei ist der Hund sehr munter, das Ge-

wicht steigt auf 10590 g. Anfang April tritt starker Haarausfall an den verschiedensten Körperstellen ein. Bis zum 28. IV. 08 täglich Injektionen von Atoxyl, im ganzen 8,425 g. Am 20. IV. 08 wieder plötzlich große Apathie. Hund kann aber noch umherlaufen, am Gang nichts Pathologisches bemerkbar. 30. IV. 08: Exitus.

Sektionsbefund: Haut ikterisch, an vielen Stellen besonders am Bauch ganz von Haaren entblößt; an einer Stelle der Haut eine kleine Hämorrhagie. Peritoneum und Pleura ohne Petechien, dagegen reichliche auf dem Pericard. — Leber: Zahlreiche gelbliche Herdchen sichtbar. Milz: makrosk. o. B.

Nieren: Äußerlich stahlblau gefärbt, sehr groß, Kapsel enorm gespannt. Auf dem Durchschnitt ist das ganze Organ blutig imbibierte. Grenze zwischen Mark- und Rindenschicht ganz schwarzbraun verfärbt; Zeichnung verwischt. Nierenbecken von blutig-fibrinösem Gerinnsel ausgefüllt, das seine Ausläufer in die Kelche hineinschickt. Uretheren: frei, dagegen in der Blase blutiger Harn und hühnereigroßes, geschichtetes Blutgerinnsel. Schleimhaut intakt. — Magen und Darm: Darmschleimhaut sehr hyperämisch und geschwollen. Mehrere Stellen auf Erosion verdächtig. — Herz: fleckige Blutungen auf den Papillarmuskeln, Trabekeln und einzelne auch in der Herzwand sowie sub-endocardial in der Nähe der Aortenklappen. — Intima der Gefäße sehr gelb, von Verfettung nichts zu sehen. — Blut: spektroskopisch Oxyhämoglobin.

Mikrosk.: Niere: Zwischen Rinde und Mark eine breite mit Eosin rot gefärbte Zone, die von einer ausgedehnten Blutung herrührt. Innerhalb der Blutungszone sind die Harnkanälchen nahezu verschwunden. Die restierenden Kanälchen sind unter dem Druck der Blutmassen fast völlig atrophiert und in dünne Stränge ausgezogen. An der Grenze zwischen Rinde und Blutungszone finden sich in wallartiger Anordnung Leucocytenanhäufungen mit Kerntrümmern. Bereits subcapsulär sind kleine Blutungsherde sichtbar, etwas reichlicher in den tieferen Teilen der Rinde; darauf folgt die kolossale Blutung in der Grenzschicht, die nach der Papille zu wieder an Intensität abnimmt. Auch die Epithelien der Harnkanälchen außerhalb der intensiven Blutung zeigen Degenerationserscheinungen. In den gewundenen Harnkanälchen sind eosinrote Massen vorhanden, vereinzelt ist solche Exsudation auch im Kapselraum der Glomeruli zu finden. Im Gebiete der Papille reichliche Ausschwitzungen in den Lumina der Harnkanälchen, deren Epithel nicht selten durch eine solche Exsudation von der Unterlage abgelöst ist. Die Gefäße sind überall sehr stark mit Blut gefüllt, doch nirgends Thrombose beobachtet. Die Verfettung der Harnkanälchenepithelien ziemlich stark, selbst die Epithelien im Mark zeigen viele Fetttropfchen; die Glomeruli sind aber frei von Fett. Herzmuskel: Sehr ausgesprochene, fettige Degeneration der Muskelfasern in Form feinsten Fetttropfchen. Im Hämatoxylin-Eosinpräparat sieht man starke Blutfüllung der Gefäße, kleine Blutherde und Leucocytenansammlungen. Leber: Nur an einigen wenigen Stellen Verfettung der Leberzellen. Zellen sonst von normalem Aussehen. Starker Blutreichtum, hie und da im interstitiellem Gewebe größere Anhäufung von Blutkörperchen,

ebenso vereinzelt kleine Blutungsherde im Parenchym. Milz: Mäßige Hyperämie. Starke Degeneration der Follikel (Nekrose der zelligen Elemente meist in der Mitte). Auch sonst in der Pulpa hie und da nekrotische Partien.

Fassen wir die soeben skizzierten und bei anderen Versuchen gewonnenen Erfahrungen über die Wirkung des Atoxyls auf Hunde kurz zusammen, so läßt sich folgendes sagen: Bei der akuten Vergiftung bestehen die Krankheitserscheinungen in Nausea, Erbrechen, hie und da auch in Durchfall, bei der chronischen Vergiftung dagegen treten diese Erscheinungen mehr zurück und es kommt allmählich zu Symptomen, wie sie von der chronischen Arsenvergiftung bekannt sind: Schleimhautentzündung, besonders Conjunctivitis und trophische Störungen der Haut. Lähmungen in der Art der Arsenlähmung konnten wir nie mit Sicherheit konstatieren. Allerdings fanden wir bei einem 3 Wochen lang vergifteten Tiere am Todestag Parese aller vier Extremitäten, — (das Tier suchte sich kriechend nach dem Wasser hinzubewegen) — doch trug in diesem Fall die allgemeine Mattigkeit wohl die Hauptschuld an diesem Phänomen.

Auch das mikroskopische Bild zeigt nur Unterschiede, die aus der Länge der Vergiftungszeit resp. Höhe der Einzeldosis erklärbar sind. Allen Hunden gemeinsam sind die ausgedehnten Blutungen in der Niere zwischen Rinde und Mark. Diese Veränderungen stehen durchaus im Vordergrund des pathologisch-anatomischen Bildes. Im Bereich dieser Hämorrhagie kommt es zu mehr oder minder starker Atrophie des Parenchyms. Bei mikroskopischer Betrachtung der Nierenschnitte ist es ein Rätsel, wie z. B. bei Hund 12 (s. oben) die Urinausscheidung durch die wenigen fadendünnen Harnkanälchen noch stattfinden konnte. Die Frage, ob das Gift in der Hauptsache den zirkulatorischen oder den sekretorischen Apparat in der Niere affiziert, müssen wir nach eingehenden Vergleichsuntersuchungen der verschiedenen Vergiftungsstadien dahin beantworten, daß Atoxyl beim Durchtritt durch die Hundeniere primär vor allem die Kapillaren und kleinsten Gefäße angreift, und daß die Veränderungen der Harnkanälchen als sekundär aufzufassen sind. Es kann aber — besonders bei starker Intoxikation — zweifellos auch außerhalb der Blutungszone in der Rinde zu mäßigen degenerativen Prozessen in den Nierenepithelien kommen.

Während die Nierenblutung bei allen Hunden zu finden ist, treten Hämorrhagien in anderen inneren Organen (Leber, Herz, Milz, Magen-Darm) nur gelegentlich und anscheinend — in großer Menge wenigstens — nur bei akuter Vergiftung ein.

Als mikroskopisches Symptom chronischer Intoxikation findet man in den inneren Organen vermehrte Fettinfiltration. Bei der Beurteilung, ob vorhandenes Fett als pathologisch anzusehen ist, muß man sich stets vor Augen halten, daß beim Hund in gewissen Organen, so der Niere, schon normalerweise in den Markstrahlen Fett zu finden ist. Weder bei akuter, noch bei chronischer Vergiftung war eine Änderung des Blutfarbstoffes eingetreten. Das Spektroskop zeigte stets Anwesenheit von Oxyhämoglobin.

Als Einzelbefund sei noch erwähnt, daß wir bei einem chronisch vergifteten Tier Thromben in der Lebervene nachweisen konnten. Da aber in diesem Fall keine sicheren Hämorrhagien in der Leber bestanden und da wir sonst an anderen Organen trotz eifrigen Suchens nie thrombotische Zustände angetroffen haben, so ist es unwahrscheinlich, daß die Hämorrhagien auf diesem Wege zustande kommen.

Eine Bindegewebswucherung kommt in den Organen niemals vor.

Daß die charakteristischen Nierenblutungen, die wir bei unseren Hunden stets fanden, auch von anderen Forschern nie vermißt wurden, beweisen die Befunde von Blumenthal¹⁾, Sticker²⁾, Birch-Hirschfeld und Köster³⁾.

Vergleicht man die durch Atoxyyl beim Hund hervorgerufenen Veränderungen mit denen, wie sie nach Darreichung von anorganischen As-Derivaten beobachtet werden, so fällt vor allem auf, daß die bei der Atoxyylintoxikation stets vorhandenen Nierenblutungen bei der As-Vergiftung nie beschrieben wurden, weder bei Vergiftung mit arsenigsauren Salzen (Unterberger und Boehm⁴⁾ Popow⁵⁾, Pistorius⁶⁾ etc.) noch mit arsensaurem Na (Kossel⁷⁾); auch bei eignen Versuchen konnten wir nur eine toxische Glomerulo-Nephritis und starke Fettvermehrung, aber keine Hämorrhagien nach Applikation von anorganischem As feststellen. Die für die akute Intoxikation mit Arsenik charakteristischen Magen-Darmblutungen kommen zwar bei sehr akuten Atoxyilvergiftungen auch vor, sind aber ebenso wie Blutungen in andere Organe nur hie und da zu

1) Blumenthal, l. c.

2) Sticker, Berl. klin. Woch. 1908 S. 1391.

3) Birch-Hirschfeld u. Köster, Fortschritte d. Mediz. 1908 Nr. 22.

4) Unterberger u. Boehm, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol 1874 II. 89.

5) Popow, Virch. Archiv 1883, Bd. 93. S. 351.

6) Pistorius, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1883. XVI. 188.

7) Kossel, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1875. V, 128.

finden. Den für das Atoxyl charakteristischen renalen Hämorrhagien stehen eine Reihe von Symptomen — *intra vitam* und *post mortem* — bei der Atoxylvergiftung gegenüber, die völligen As-Charakter tragen, so die katarrhalischen Erscheinungen an den Schleimhäuten, die trophischen Hautstörungen, vermehrte Fettablagerung in den inneren Organen. Alle diese As-Symptome kommen aber nur bei der chronischen Atoxylintoxikation vor.

2. An Katzen.

Zu den Versuchen wurden 7 Katzen benutzt, von denen 6 zu näherer anatomischer Untersuchung kamen. Der gleichartige Ablauf der Intoxikationserscheinungen rechtfertigt, daß wir uns auch hier wie bei dem Hund auf die Wiedergabe des Protokolls eines akuten und eines chronischen Falles beschränken. Die Art der Verabreichung des Giftes war die gleiche wie beim Hund, die verwandten Mengen meist etwas geringer.

Akute Vergiftung.

Katze Nr. 5, 2350 g, erhält am 24. III. 08 0,2 g, am 25. III. 08 0,4 g und am 26. III. 08, 0,5 g Atoxyl subkutan. Am 27. III. 08 sehr ataktischer Gang, Tier läuft aber noch von selbst herum. 28. III. 08: schwer atmend morgens im Käfig liegend gefunden; am selben Tage Exitus. Es fällt bei der Untersuchung der Augen die stark ikterische Verfärbung der Konjunktiven auf.

Sektion: Ikterische Verfärbung der Schleimhäute und serösen Häute. Innere Organe; makroskop. normal.

Mikrosk.: In allen inneren Organen Hyperämie, aber keine Blutungen. Nieren: Epithelien der gewundenen Harnkanälchen größtenteils degeneriert (Kernarmut), die der geraden meist gut erhalten. — Im Kapselraum vieler Glomeruli desquamierte Epithelien. — Keine pathologische Fettvermehrung. Leber: Abgesehen von zahlreichen Parasitenherden, in deren Umgebung sich Blutungen und Verfettungen vorfinden und die mit der Vergiftung natürlich nichts zu tun haben, völlig normal. Milz: In der Innenzone der Follikel nur ganz vereinzelte Lymphocyten, etwas mehr blasige Zellen, in der Hauptsache gequollenes Retikulum und in jedem Follikel eine mehr oder minder große, strukturlose Masse (hyaline Kugelklumpen).

Chronische Vergiftung.

Katze Nr. 3, 2300 g, erhält vom 6. III. 08 bis 16. III. 08 aufsteigende Dosen von 0,02 bis 0,05 g Atoxyl subkutan. 17. III. 08 Befund: Stark taumelnder Gang, struppiges Aussehen, frißt gut. 19. III. 08, Katze frißt seit gestern nicht. Sehr stark taumelnder Gang, macht aber Sprungversuche, um in den Käfig zu kommen, wobei sie ungeschickt hinfällt. Sie findet sich überall gut zurecht, auch objekt. Augen: o. B. 23. III. 08: Gang etwas besser. Wiederbeginn der Injektionen mit 0,075 g anfangend, steigend auf 0,1 g (tägl. Dosis). 1. IV. 08:

Gewicht 1900 g. — Katze streckt die beiden Vorderbeine weit von sich. Ihre Fortbewegung besteht in einem stark hin und her taumelnden Kriechen. Aussetzen des Atoxyls. 5. IV. 08: Katze frißt noch, aber sehr wenig; schreit, wenn man sie aus dem Käfig herausnimmt. Auf den Fußboden gesetzt, macht sie nur selten Anstalten sich fortzubewegen. Sie kriecht dann taumelnd weiter, die Vorderbeine weit von sich gestreckt, Hinterbeine angezogen, Schwanz horizontal gestreckt. Augen: Links Conjunktivitis. — Beide Pupillen heute maximal weit und starr. Opth.: unverändert. — (Katze sieht noch, zuckt wenigstens zusammen, wenn man ihr die Faust schnell vor das Gesicht bringt). 8. IV. 08: Tier bewegt sich wieder etwas besser fort, aber immer noch kriechend. Augen: Pupillen etwas enger, reagieren wieder. 15. IV. 08. Neurologische Untersuchung¹⁾: Sehr gesteigerte Periostreflexe: spastische Parese der Beine, Arme und der Schwanzmuskulatur. R. herrschen die Spasmen, L. die Parese vor; sie liegt daher heute meist nach rechts geneigt. — Starke Herabsetzung der Schmerzempfindung. Keine Incontinentia urinae et alvi. Fortbewegung heute immer noch möglich wie bisher. — Aussehen noch struppiger. Augen: heute extreme Miosis. L. Conjunktivitis gebessert. 16. IV. 08. Morgens tot im Käfig gefunden und zwar in sitzender Stellung, wie wenn sie noch leben würde.

Sektionsbefund: Herzmuskulatur blaß, gelblich, Leber schlaff, weich, rötliche mohnkorn- bis stecknadelkopfgroße Flecke, ebenso große gelbliche Punkte sichtbar. Acinuszeichnung nicht deutlich. Niere: zeigt außer gelblicher Streifung in der Rinde nichts Auffälliges. Milz, Magen und Darm o. B.

Mikroskop.: Nieren: Im großen und ganzen Epithelien gut erhalten, nur in der äußersten Rindenschicht Kernarmut. — Sehr reichliche Fettablagerung in der Rinde, aber auch im Mark, geringe, aber sichere auch in den Glomeruli. Reichliche Rundzellenanhäufungen in der Rinde. Einzelne Glomeruli mit Exsudat (Eiweiß) erfüllt. Blutfüllung nicht stark, nirgends Hämorrhagien. Herzmuskel: ziemlich viele feine Fetttröpfchen in den Muskelfasern. Keine Strukturveränderung, mäßig starke Hyperämie, keine Blutungen. Leber: Herdweise Verfettung ohne bestimmt charakterisiertes Zentrum. Die Leberzellen zeigen nur an einigen Stellen Degenerationserscheinungen (Kernarmut). Keine starke Blutfüllung. Milz: sehr reichliche Blutfüllung in der Pulpa, stellenweise so stark, daß man an Blutung denken kann. Die Follikel sind an sich von normaler Größe, lassen zwar dunklere periphere und hellere Innenzone erkennen, doch handelt es sich nicht um ein eigentliches Keimzentrum, sondern die hellere Partie wird hervorgerufen durch Armut an Zellen und Verstärkung des Reticulums. — Die Zellart beider Zonen ist die gleiche; hauptsächlich Lymphocyten, keine Lymphoblasten. Einzelne Kernträger sind vorhanden, die ent-

1) Herr Dr. Homburger von der psych. Klinik hatte die große Freundlichkeit, die Versuchstiere öfters neurologisch zu untersuchen, wofür wir ihm auch an dieser Stelle bestens danken.

weder frei liegen oder von den Retikulumzellen aufgenommen sind. Magen-Darm von normaler Beschaffenheit.

In dem durch Atoxyl hervorgerufenen Vergiftungsbild bei der Katze stehen die nervösen Erscheinungen völlig im Vordergrund. Während es bei der akuten Intoxikation nur zu ataktischer Störung kommt und in diesem Stadium bereits der Tod eintritt, findet sich bei der subchronischen Intoxikation eine stets wiederkehrende Aufeinanderfolge nervöser Symptome. Diese bestehen in Langsamkeit aller Bewegungen, Ataxie, klonischen Zuckungen, mehr oder weniger hochgradigen Spasmen und spastischen Paresen.

Das mikroskopische Verhalten stand mit diesem klinischen Befunde in gutem Einklang, indem schwere Veränderungen hauptsächlich im Zentralnervensystem lokalisiert waren, hinter denen die Veränderungen der inneren Organe sehr zurücktraten. Im Zentralnervensystem handelte es sich vornehmlich um Zellveränderungen, die mit der Nissl- und Kresylviolettmethode zur Darstellung gebracht wurden. Es fanden sich: chromatolytische Zustände vom geringen bis zum höchsten Grade, Protoplasmatschwund, Vacuolisation der Zellen, Neuronophagie, Kernschrumpfung, Abhebung der Kernmembran, Chromatophilie usw. Die stärksten zelligen Veränderungen zeigten sich im Thalamus opticus. Eine Faserdegeneration im Rückenmark konnte nie nachgewiesen werden, dagegen geringe Marchi-Degeneration in peripheren Nerven. Auffallend vor allem war das gänzlich andere Verhalten der Niere bei der Katze gegenüber dem Hund; von einer erheblichen Blutung war niemals etwas vorhanden, ganz ausnahmsweise war ein kleiner Blutaustritt zu finden. Die Epithelien der Harnkanälchen zeigten nur geringe Degenerationserscheinungen. Allerdings trat bei chronischer Vergiftung reichliche Verfettung ein. Gerade bei den Katzen ist allerdings — noch mehr als beim Hund — mit der Diagnose der Verfettung große Vorsicht geboten, da sie schon normalerweise sehr ansehnliche Fetteinlagerungen in der Rinde besitzen. Immerhin sprachen die erheblichen Fettmengen im Mark und in den Glomeruli bei den chronischen Vergiftungsfällen doch mit Sicherheit für einen pathologischen Prozeß. Auch in den anderen Organen der Brust- und Bauchhöhle bestand die wesentliche Veränderung in einer mehr oder minder starken Fettinfiltration, und nur sehr selten fanden sich kleine Haemorrhagien. Die Kapillaren erwiesen sich bei der Katze also ungleich resistenter gegen das Atoxyl als beim Hund. Auch bei der Katze kann man bei der Atoxylvergiftung von Atoxyl- und As-Symptomen sprechen. Typisch für Atoxyl sind die nervösen Erscheinungen, als deren Ur-

sache nach dem durchaus spastischen Charakter derselben eine Erkrankung des Zentralnervensystems angenommen werden muß, während es sich bei der As-Vergiftung beim Menschen und speziell auch bei der Katze — wie uns eigene Versuche lehrten — stets um schlaffe Lähmungen handelt, für die allgemein eine Läsion der peripheren Nerven in Anspruch genommen wird. Die bei der Katze Nr. 3 beobachteten Pupillenveränderungen sprachen ebenfalls durchaus für einen zentralen Sitz des pathologischen Prozesses bei der Atoxylintoxikation.

Die übrigen, zur Beobachtung gelangten Erscheinungen sind wieder beiden Vergiftungen gemeinsam: Schleimhautkatarrhe, trophische Hautstörungen, vermehrte Fettablagerung.

Eine Reihe von Untersuchungen an Kaninchen und Ratten hat uns gezeigt, daß das Vergiftungsbild bei diesen nach Atoxylverabreichung eine gewisse Mittelstellung zwischen Hund und Katze einnimmt. Die nervösen Erscheinungen bestehen meist in starkem Zittern und Ataxie, bei Ratten kann es gelegentlich auch zu halbseitigen Lähmungen sowie zu Reitbahn- und Drehbewegungen um die Längsachse kommen. Im mikroskopischen Bild standen Nierenblutungen und bei chronischen Prozessen Verfettungszustände der verschiedensten Organe im Vordergrund. In der Milzpulpa fand sich, im Gegensatz zu Hund und Katze, reichliche Anhäufung von eisenhaltigem Pigment, das auf einen vermehrten Zerfall von roten Blutkörperchen zurückzuführen ist. Auf eine genauere Wiedergabe unserer Protokolle glauben wir verzichten zu können, nur eine Beobachtung bei einem Kaninchen soll hier noch kurz Erwähnung finden. Gelegentlich eines zu anderen Zwecken angestellten Experiments wurden bereits 5 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,2 g Atoxyl streifige Haemorrhagien in der Niere und durch den quantitativen Atoxylnachweis bereits mehrere Milligramm Atoxyl im Harn gefunden. Dieser Befund zeigt in eklatanter Weise, wie sehr das Atoxyl gerade die Nierenkapillaren lädiert.

Da wir uns hier mit der experimentellen Atoxylvergiftung beschäftigen, so sollen die Intoxikationserscheinungen beim Menschen nach Atoxylgebrauch nur ganz im Vorübergehen gestreift werden. Abgesehen von den mannigfachen Symptomen, die sich mehr oder minder unter die Rubrik „Allgemeines Unbehagen ohne genauer definierten Erkrankungssitz“ einreihen lassen, kommen — wenn auch selten — Störungen im uropoetischen Apparat vor; leichte Nephritis wurde beobachtet, aber, worauf besonders aufmerksam gemacht sei, bis jetzt nie Hämaturie. Sehr viel häufiger sind Magen-

Darmbeschwerden, aber auch diese sind fast nie schwerwiegender Art. Die bei weitem schwerste und relativ nicht seltene Komplikation ist die progressive Sehnervenatrophie, die zu völliger Erblindung führt. Mit ihr kombiniert oder auch ohne sie treten nicht selten nervöse Erscheinungen auf, die ihrem Charakter nach, größtenteils ins Zentralnervensystem zu verlegen sind (Aufgeregtheit, Spasmen, Incontinentia urinae usw.). Auch bei dem von Schlecht¹⁾ mitgeteilten Fall akuter Atoxylvergiftung mit tödlichem Ausgang tritt die hohe Empfindlichkeit des zentralen Nervensystems stark hervor; es kam zu epileptiformen Anfällen, tonischen Krämpfen, klonischen Zuckungen, Verlust des Bewußtseins, auffallendem Wechsel der Pupillenweite.

Nur in einem einzigen Fall (private Mitteilung von Herrn Dr. Eduard Schwarz-Riga)²⁾, wurde bisher eine periphere Nervenlähmung im Gebiete des N. peroneus analog der As-Lähmung beobachtet.

Es bieten also die beim Menschen zutage tretenden Vergiftungserscheinungen manche Ähnlichkeiten mit den experimentell bei Tieren erzeugten.

Einige Autoren sprachen die Vermutung aus, das Atoxyl wirke in der Hauptsache durch seine Anilinkomponente; sie konnten allerdings nicht den Schatten eines Beweises für ihre Vermutung erbringen.

Bei Betrachtung der Befunde bei der Atoxylvergiftung einerseits, der Arsen- und Anilinintoxikation andererseits, ist ohne weiteres klar, daß von einer Wirkung des Atoxyls im Sinne der Anilinwirkung nicht die Rede sein kann. Diese beiden Vergiftungsbilder haben nichts miteinander gemein; zu dieser Auffassung stimmt auch der Mangel einer Substanz, wie Paramidophenol im Harn, das von Schmiedeberg³⁾ nach Verabreichung von Anilin im Urin nachgewiesen wurde.

Dagegen ähneln die Erscheinungen bei Atoxylvergiftung in vieler Beziehung denen bei Arsenvergiftung, allerdings kommen diese As-Symptome erst bei chronischem Gebrauch von Atoxyl zum Vorschein. Durchaus verschieden bei beiden Vergiftungsarten ist der Charakter der nervösen Störungen, vor allem bei der Katze, der spastische, auf eine Störung des Zentralnervensystems hin-

1) Schlecht, Münch. med. Woch. 1909, Nr. 19. S. 972.

2) Genauere Krankengeschichte vergl. Igersheimer, v. Graef. Arch. f. Ophthalmol. 1909 (im Druck).

3) Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.

weisende Typus nach Atoxyl, der schlaffe, durch eine periphere Nervenaffektion erklärbare Typus nach anorganischem As. Ein deutlicher Unterschied besteht auch in den Veränderungen der Niere beim Hund. Den nie fehlenden, starken Blutungen mit meist sekundären Alterationen des Nierenparenchyms steht bei der Arsenintoxikation eine toxische, degenerative Glomerulo-Nephritis gegenüber. Zwar sind hämorrhagische Zustände bei Arsenvergiftung nichts Seltenes, aber in der Niere sind sie nicht oder sehr selten lokalisiert, obgleich das anorganische Arsen sehr schnell und fast vollständig im Urin ausgeschieden wird.

Es ist also nach diesen klinischen und anatomischen Untersuchungen das Atoxyl imstande, erstens charakteristische, eigene Veränderungen zu bedingen und zweitens bei sehr lange fortgesetztem Gebrauch Wirkungen zu entfalten wie anorganisches As. Auf Grund chemischer Untersuchungen¹⁾ stellen wir uns vor, daß die erste Gruppe von Erscheinungen durch das Atoxyl selbst oder ein Reduktionsprodukt desselben hervorgerufen wird, die zweite Gruppe dagegen in der Hauptsache durch abgespaltenes anorganisches As.

Durch einen Versuch, den v. Nothhafft²⁾ an sich selbst vornahm, wird auch für den Menschen in hübscher Weise illustriert, daß das Atoxyl und die gebräuchlichen anorganischen As-Verbindungen in ihrer Wirkung nicht einfach zu identifizieren sind. v. Nothhafft reagierte auf mehrmalige, ganz kleine Atoxyl Dosen regelmäßig mit Temperatursteigerung, allgemeiner Mattigkeit usw., während kleine Mengen von Natr. arsenicosum bei gleicher subkutaner Applikationsweise ihn ganz unberührt ließen. Der an sich experimentierende Autor hatte eine ausgesprochene Idiosynkrasie gegen die organische Verbindung.

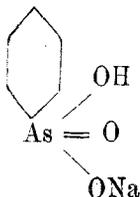
Diese Idiosynkrasie spielt offenbar bei der Atoxylvergiftung eine große Rolle, denn es sind keineswegs immer die besonders großen Dosen oder die häufige Verabreichung, die die toxischen Symptome gerechtfertigt erscheinen lassen. Wir halten es mit Ehrlich für das Wahrscheinlichste, daß es sich bei dieser höhergradigen Empfindlichkeit gegen die Substanz um eine vermehrte Reduktionsfähigkeit des Organismus einzelner Individuen handelt und daß das im Körper entstehende, sehr giftige Reduktionsprodukt des Atoxyls, die Hauptschuld an der Vergiftung trägt. An anderer Stelle¹⁾

1) Igersheimer u. Rothmann, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1909. Bd. 59. S. 262 u. 267.

2) v. Nothhafft, Deutsch. med. Woch. 1909, Nr. 5. S. 205.

konnte an zwei Kaninchen gezeigt werden, daß bei Applikation gleichgroßer Atoxylmengen das eine Tier die Substanz nahezu quantitativ im Harn wieder ausschied und gesund blieb, während bei dem andern Tier das Molekül im Körper größtenteils gespalten und verändert wurde und gleichzeitig Vergiftungsphänomene auftraten. Bei dem Individuum selbst scheinen dann je nach der Spezies verschiedene Organe sehr verschiedene Reduktionskraft zu besitzen oder, vorsichtiger ausgedrückt, verschiedene Affinität zu dem Atoxylmolekül zu haben; diese Affinität ist beim Menschen am größten im Sehorgan, beim Hund in der Niere, bei der Katze im Zentralnervensystem.

Eine Frage blieb noch zu entscheiden, die Frage, ob die Veränderungen, die wir als spezifische Atoxylwirkungen kennen gelernt haben, wirklich nur durch dieses Molekül hervorgerufen werden oder auch durch andere aromatische As-Verbindungen. Zur Prüfung dieser Frage ließen wir uns von E. Merck eine Substanz herstellen, die ganz ähnlich wie das Atoxyl gebaut war, aber keine Amidogruppe besaß. Mit dieser Verbindung, dem phenylarsensauren Na von der Formel



zeigte sich nun in der Tat, daß bei subakuter Intoxikation genau die gleichen charakteristischen Erscheinungen auftraten, wie nach Atoxyl, also beim Hund die schweren Nierenhämorrhagien ohne gröbere Veränderungen in anderen inneren Organen und bei der Katze hochgradige ataktisch-spastische Störungen. Man hatte sogar den Eindruck, daß diese Substanz noch um einiges stärker auf das Zentralnervensystem wirkt als das Atoxyl, denn die Spasmen waren bei der Katze ganz besonders stark und auch beim Hund kam es zu Ataxie und Incontinentia urinae. Vor 30 Jahren hat bereits Schulz¹⁾ einmal mit der Monophenylarsinsäure gearbeitet; bei dem einen mitgeteilten Versuch an einem Kaninchen wurden keine Vergiftungssymptome beobachtet, am Tag nach der Verabreichung der Substanz war aber das Tier tot; es fanden sich Ekchymosen in den meisten Organen und Verfettungen in Niere und Leber. Ob es sich aber bei der „fettigen Degeneration“ wirklich um einen patho-

1) Schulz, l. c.

logischen Zustand gehandelt hat, scheint uns sehr fraglich; die Anschauungen über fettige Degeneration haben sich inzwischen gewandelt, und man wußte damals auch noch nicht, daß viele Tiere normalerweise Fett in den inneren Organen aufweisen.

Nach unseren Untersuchungen erscheint es uns sehr wahrscheinlich, daß die charakteristischen, spezifischen Atoxylsymptome nicht dem Molekül Atoxyl allein, sondern dem aromatischen As-Komplex zur Last zu legen sind.

B. Blutdruckversuche.

Boehm und Unterberger¹⁾ zeigten bereits 1874, daß die arsenige Säure bei intravenöser Injektion eine sehr starke Herabsetzung des Blutdrucks bewirkt und sie erklärten die Druckerniedrigung mit einer intensiven Gefäßerweiterung vor allem im Splanchnicusgebiet. Für das Zustandekommen dieser Gefäßdilatation wird noch eine besondere Giftwirkung der arsenigen Säure auf die Wandung der Kapillaren angenommen (Schmiedeberg²⁾).

Bei der erheblichen Gefäßwirkung, die das Atoxyl besonders in der Niere des Hundes ausübt, schien es von Interesse zu prüfen, ob diese organische As-Verbindung auch imstande ist, den Blutdruck zu verändern.

Mehrere Versuche nach dieser Richtung, an Kaninchen und Katzen ausgeführt, ergaben alle, daß eine nennenswerte Herabsetzung des Blutdrucks und der Pulszahl auch bei sehr großen Dosen von Atoxyl nicht auftritt. In Tabelle I sei ein derartiger Versuch kurz wiedergegeben.

Tabelle I.
Kaninchen, 1630 g. 25. VI. 09. Narkose: Urethan.

Zeit	Giftmenge intravenös	Mittl. Blut- druck	Pulsfrequenz in 10 Sek.	Bemerkungen
4 ^h 49'	0,250 g Atoxyl	70 mm	42	Dyspnoe Versuch abgebrochen. Tier lebt noch 30 Std.
4 ^h 54'				
4 ^h 55'		62 =	35	
5 ^h 1'		59 =	34	
5 ^h 5'		53 =	34	

1) Boehm u. Unterberger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874. II. 89.

2) Schmiedeberg, Grundriß d. Pharmakol. Leipzig 1902. S. 408.

Die Dyspnoe, die bei diesem Versuch auftrat, zeigte sich in anderen Fällen nicht, ohne daß in dem Resultat der Versuche mit und ohne Atembeschwerden ein Unterschied zu verzeichnen wäre.

Der große Unterschied im Verhalten des Blutdrucks bei arseniger Säure und Atoxyl entspricht der sehr verschiedenen Giftigkeit dieser beiden Substanzen.

Da das Atoxyl ein Derivat der Arsensäure darstellt und wir Angaben über die Beeinflussung des Blutdrucks durch diese höherwertige As-Verbindung nicht finden konnten, schien es uns, um Vergleiche ziehen zu können, notwendig, die Blutdruckverhältnisse bei der Arsensäure kennen zu lernen. Tabelle II gibt einen derartigen Versuch wieder.

Tabelle II.

Kaninchen, 2290 g. 25. VI. 08. Narkose: Urethan.

Zeit	Giftmenge intravenös	Mittl. Blut- druck	Pulsfrequenz in 10 Sek.	Bemerkungen
3 ^h 59'		62 mm	40	
4 ^h 0'	0,010 g Na arsenicic.			
4 ^h 1'		60 =	40	
4 ^h 4'	0,040 g = =			
4 ^h 5'		60 =	40	
4 ^h 10'		55 =	40	
4 ^h 13'	0,050 g = =			
4 ^h 14'		58 =	38	
4 ^h 17'		47,5 =	34	
4 ^h 20'	0,050 g = =			
4 ^h 21'		47,5 =	34	
4 ^h 23'	0,050 g = =			
4 ^h 24'		51 =	34	
4 ^h 26'	0,100 g = =			
4 ^h 27'		49 =	32	
4 ^h 35'		47 =	28	Versuch abgebrochen. Tod nach einigen Std.

Die Tabelle zeigt, wie erstaunlich gering auch bei der Arsensäure der Blutdruck sinkt.

Der eine von uns hatte in letzter Zeit Gelegenheit, mit dem von Herrn Geh.-Rat Ehrlich (Frankfurt a. Main) gütigst zur Verfügung gestellten Reduktionsprodukt des Atoxyls, dem p-Amidophenylarsinoxyd, zu arbeiten und sich von dessen außerordentlicher Giftigkeit zu überzeugen. Die Substanz bewirkte nun, wie Tabelle III zeigt, schon in kleinen Dosen eine sehr erhebliche Herabsetzung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz.

Tabelle III.
Kaninchen, 2200 g. 23. III. 09. Narkose: Urethan.

Zeit	Giftmenge intravenös	Mittl. Blut- druck	Pulsfrequenz in 10 Sek.	Bemerkungen
4 ^h 33'	0,001 g p-Amido- phenylarsinoxyd	75 mm	32	Tier bewegt sich stark nach der Injektion.
4 ^h 36'				
4 ^h 38'	0,003 g p-Amido- phenylarsinoxyd	57 "	34	
4 ^h 39'		62 "	36	
4 ^h 41'	0,005 g p-Amido- phenylarsinoxyd	32 "	30	
4 ^h 42'		66 "	34	
4 ^h 46'	0,010 g p-Amido- phenylarsinoxyd	39 "	22	
4 ^h 47'		81,4 "	18	
4 ^h 51'	0,010 g p-Amido- phenylarsinoxyd	49 "	16	
4 ^h 52'		22,24 "	16	
4 ^h 54'		21 "	16	
4 ^h 55'		13 "	6	Exitus

Die nähere Betrachtung dieser Tabelle ergibt noch, daß dem mehr oder minder rapiden Abfallen des Blutdrucks nach kleinen Gaben der wirksamen Substanz, ein Ansteigen zur alten Höhe und darüber hinaus folgt. Bei sehr kleinen Dosen von 1 mg bleibt trotz Sinkens des Blutdrucks die Pulsfrequenz unverändert, bei höheren Gaben sinkt sie aber auch; bei 10 mg bleibt sie sogar niedrig, während der Blutdruck noch einmal sich erholt (Stadium der großen Pulse).

Fassen wir das Ergebnis der Blutdruckversuche zusammen, so zeigt sich, daß die Reduktionssubstanzen, die arsenige Säure und der Ehrlichsche Körper imstande sind, den Blutdruck stark herabzusetzen, während die Oxydationsstufen, die Arsensäure und das Atoxyl eine derartige Wirkung vermissen lassen. Diese Allgemeinwirkung der vier Substanzen geht mit ihrer Giftigkeit durchaus parallel. Die dreiwertigen As-Verbindungen stehen im Gegensatz zu den fünfwertigen. Ehrlich stellt sich vor, daß die Reduktionsstufen gerade infolge ihres Charakters als ungesättigte Verbindungen, eine besonders starke Avidität zu den Zellen, von denen sie verankert werden, besitzen und daher viel giftiger wirken, als die bereits gesättigten fünfwertigen Verbindungen. Daß das p-Amidophenylarsinoxyd in der Tat von den Organzellen fest gebunden wird, wurde durch einen

a. a. O.¹⁾ mitgeteilten Versuch, bewiesen, wobei sich nach Injektion von 10 mg dieser Substanz, keine Spur As im Harn des Tieres nachweisen ließ, während das Atoxyl bis zu 90 Proz. und mehr den Körper durch die Nieren verläßt.

Diese Blutdruckversuche wurden mit gütiger Erlaubnis des Herrn Prof. R. Gottlieb im pharmakol. Institut zu Heidelberg ausgeführt. Es sei ihm, sowie den Herren Prof. Magnus und cand. med. R ü b s a m e n für die liebenswürdige Unterstützung auch an dieser Stelle der verbindlichste Dank ausgesprochen.

C. Über Veränderungen des Blutes bei der Atoxylvergiftung.

Ein Eingehen auf das morphologische Verhalten des Blutes nach Applikation von Atoxyl schien uns nicht nur zur Vervollständigung des Vergiftungsbildes wünschenswert, sondern auch deshalb von besonderem Interesse, weil die therapeutische Wirkung unseres Giftes vorzugsweise an den im Blut freischwimmenden Trypanosomen sich vollzieht. Einige Autoren scheinen sogar geneigt, der Blutveränderung eine wichtige Rolle bei der Wirkung der Substanz beizumessen; so will Sticker²⁾ nach „kleinen“ Atoxylinjektionen Vermehrung der neutrophilen Leucocyten beim Hund beobachtet haben und er bringt den Rückgang gewisser Tumoren beim Hund nach Atoxylgebrauch mit Fermentwirkungen in Zusammenhang, die von den Leucocyten ausgehen sollen.

Systematische Blutuntersuchungen an 4 Kaninchen nach Injektion wässriger 10prozentiger Atoxylösung in aufsteigender Menge von 0,05 bis 0,3 g, ergaben ein ganz analoges Resultat, wie es Bettmann³⁾ unter der Einwirkung der arsenigen Säure eintreten sah. Die Tiere wurden mehr oder weniger stark anämisch; Hämoglobingehalt und Zahl der roten Blutkörperchen sinken; es kommt zu einer stärkeren Polychromatophilie, die in geringem Grade auch schon normalerweise bei Kaninchen besteht und bei erheblicher Anämie stellt sich Anisocytose und Poikilocytose ein. Die Zahl der weißen Blutkörperchen schwankte meist in physiologischen Grenzen, eine Leucocytose kam nie zur Beobachtung, dagegen in einem Fall eine erhebliche Leucopenie, wobei sich das Verhältnis der polynukleären zu den mononukleären Formen sehr zu Ungunsten der ersteren änderte.

1) Igersheimer u. Rothmann, l. c.

2) Sticker, Berl. klin. Woch. 1908. S. 1391.

3) Bettmann, Über den Einfluß des Arsens auf das Blut etc., Habilitationsschr. Heidelberg 1897. Sep. Abdr.

Auf Grund dieser Versuche muß man wohl sagen, daß das Atoxyl nur in seltenen Fällen eine erhebliche Umgestaltung des Blutbildes hervorzubringen vermag. Methämoglobinbildung trat auch bei Hund und Katze nach Atoxyl niemals auf, so daß die Substanz in ihrem Verhalten dem Blut gegenüber ganz dem Arsen ähnelt. Die arsenige Säure scheint jedoch stärkere Wirkungen hervorzurufen.

Erwähnenswert ist, daß bei einem menschlichen Fall bisher Veränderungen des Blutbildes gesehen wurden, die sich durch Leucopenie und Eosinophilie kundgaben (beobachtet an der Straßburger Universitäts-Augenklinik)¹⁾

D. Zusammenfassung.

1. Für die Atoxylvergiftung beim Hund sind charakteristisch die schweren Nierenblutungen, die sowohl bei akuter als auch bei chronischer Intoxikation zu finden sind; es handelt sich um eine primäre Läsion des Zirkulationsapparates in der Niere und erst sekundär um einen Untergang des Parenchyms, nicht also, wie manche Forscher vermuteten, um eine hämorrhagische Nephritis.

2. Die Katze reagiert auf Atoxylverabreichung mit stets wiederkehrenden nervösen Symptomen, als deren Sitz das Zentralnervensystem anzusehen ist; histologisch finden sich in Gehirn und Rückenmark schwere zellige Degenerationsprozesse.

3. Abgesehen von den spezifischen Atoxylsymptomen, treten nach chronischer Atoxylvergiftung sowohl beim Hund als bei der Katze Erscheinungen auf, wie sie für die Vergiftung mit anorganischen As-Verbindungen charakteristisch sind (Schleimhautkatarrhe, trophische Hautstörungen usw.).

4. Das Vergiftungsbild bei Ratten und Kaninchen nimmt eine gewisse Mittelstellung zwischen dem bei Hund und Katze ein.

5. Durch Vergleichsuntersuchungen mit phenylarsinsaurem Na ist es uns wahrscheinlich geworden, daß die genannten, spezifischen Atoxylsymptome nicht dem Molekül Atoxyl allein zur Last zu legen sind, sondern dem aromatischen As-Komplex.

6. Der Blutdruck bleibt bei Vergiftung mit den fünfwertigen Verbindungen, Atoxyl und arsensaures Na, unverändert, sinkt dagegen nach Einverleibung des dreiwertigen Reduktionsproduktes des Atoxyls (Ehrlichs p-Amidophenylarsinoxyd) analog der Wirkung der arsenig-

1) Vergl. Igersheimer, v. Graef. Arch. 1909.

sauren Salze. — Das Verhalten des Blutdrucks geht mit der Giftigkeit der verschiedenen Substanzen parallel.

7. Das Blutbild wird bei subakuter Vergiftung mit Atoxyl nicht sehr wesentlich verändert; es kommt nur zu den Zeichen mäßiger Anämie.

8. Von einer anilinähnlichen Wirkung des Atoxyls kann keine Rede sein.

Den Herren Prof. Th. Leber und Prof. P. Ernst sagen wir für das Interesse, das sie dieser Arbeit entgegenbrachten, verbindlichsten Dank, ebenso Herrn Dr. Schneider, 1. Assistent am pathologischen Institut, der unsere anatomischen Präparate einer eingehenden Prüfung unterworfen hat.
