

## XVI.

**Über den Einfluß des Quecksilbers, namentlich des eingeatmeten, auf die Lungen von Versuchstieren.****Mit einem Abschnitt über die Lungengefäßnerven.**

(Aus der Pathologisch-änatomischen Anstalt der Stadt Magdeburg.)

Von

G. Ricker und W. Hessé.

(Hierzu 1 Textfigur.)

Über den Einfluß des Quecksilbers, namentlich des gasförmigen, auf die Lungen existieren nur wenige kurze Mitteilungen in der Literatur.

v. Bärensprung (1850)<sup>1</sup> berichtet von zwei Versuchen an Kaninchen, die er in einem Kasten den Dämpfen kochenden Quecksilbers ausgesetzt hatte, und zwar das eine am ersten Tag eine Stunde, am zweiten Tag eine Viertelstunde, das andere eine halbe Stunde. Der Tod des ersten Tieres trat bald nach der zweiten Inhalation auf, das zweite Tier wurde am vierten Tag getötet. Bei dem ersten Tier war die Schleimhaut der Luftröhre und Bronchen stark injiziert; im Bronchialschleim gelang der Nachweis von Quecksilberkügelchen. In der Lunge fanden sich zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengroße hyperämische Stellen und eine größere Anzahl hepatisierter Bezirke. In der Mitte dieser veränderten Lungenteile wurden mehrmals Quecksilberkügelchen mittelst der Lupe und des Mikroskops nachgewiesen. Mehrfache Wiederholungen bestätigten diesen Versuch. Das zweite Tier wies bei der Sektion tuberkelähnliche Knötchen mit hyperämischem Saum auf, die eiterähnliche Zellen, aber keine Quecksilberkügelchen enthielten.

In einem dritten Versuch befand sich ein Kaninchen bei Zimmertemperatur in einem Kasten, in dem eine mit Quecksilber gefüllte Wanne aufgestellt war. Nach 14 Tagen wurde das Tier krank, nach weiteren 8 Tagen trat der Tod ein. Bei der Sektion fanden sich die Lungen gleichfalls mit tuberkelähnlichen Knötchen und einzelnen linsengroßen Sugillationen, beide ohne Quecksilberkügelchen, durchsetzt.

Die Versuche beweisen nach der Ansicht des Verfassers, „daß der eingeatmete Quecksilberdampf sich auf der Schleimhaut der Luftwege und Lungenalveolen zu Kügelchen verdichtet, hier Entzündung und lobuläre Hepatisation verursacht“, und daß das Quecksilber später auf nicht näher ermittelte Weise nach vorheriger Oxydation verschwindet.

R. Overbeck (1861)<sup>2</sup> hat Tiere, vorwiegend Hunde, durch Quecksilbereinreibung bis zum Eintritt der Quecksilberkachexie chronisch vergiftet und in ihren Lungen bei der Sektion nur selten und ohne mikroskopische Kontrolle Veränderungen festgestellt, bestehend in Hyperämie und Ödem größerer Teile; nach Ansicht des Verfassers ist es zweifelhaft, ob diese Befunde primäre Quecksilberwirkung oder sekundäre Wirkung der Kachexie seien. Overbeck hält es zwar nicht für nachweisbar, aber auch nicht für unwahrscheinlich, daß das Sekret der „Lungenschleimhaut“ Quecksilber ausscheidet. Hierauf könnten die beim Menschen ziemlich früh als Zeichen der Hydrargyrose auftretenden Katarrhe hinweisen, die allerdings bei den Versuchstieren gefehlt hätten. Verfasser ist mehr geneigt, die Lungenveränderungen als „hypostatische und anämische Infiltrationen“, d. h. nicht als Quecksilberwirkung anzusehen.

Kirchgässer (1865)<sup>3</sup> hat in seine vorwiegend klinischen Untersuchungen zwei Versuche an Kaninchen eingeschaltet, die eine Reihe von Tagen von der mit grauer Salbe eingeriebenen Wand des Holzkäfigs ausgeströmte Quecksilberdämpfe eingeatmet hatten, ohne daß ein Ablecken der Salbe möglich gewesen wäre. Während des Lebens der Tiere und bei der Sektion beobachtete

er, abgesehen von Symptomen, die auf das Rückenmark hinwiesen, lediglich Veränderungen der Mundschleimhaut, die er auf direkte Einwirkung und nicht auf das im Speichel ausgeschiedene Quecksilber zurückführte. Lungenveränderungen hat Kirchgässer somit nicht festgestellt.

Eulenberg (1876)<sup>4</sup> berichtet über zwei Versuche an Kaninchen, in deren Käfig Quecksilberdämpfe erzeugt oder eingeleitet wurden. Das eine Tier blieb am Leben, der Tod des anderen trat nach einigen Tagen ein. Die hellroten Lungen zeigten eine braunrote Marmorierung ohne Verdichtung. Die Schleimhaut der Trachea und selbst der kleinsten Bronchen war braunrot injiziert. Quecksilberkügelchen in den Verzweigungen der Bronchen fehlten. Es fand sich weiter ein Blutextravasat auf dem Teil der Großhirnhemisphäre, der das Kleinhirn bedeckte, ferner eine allgemeine starke Injektion der Hirnhäute, schließlich ein Blutextravasat auf dem Boden der linken Orbita.

Ed. Solles (1881)<sup>5</sup>, dessen Arbeit wir uns nicht im Original haben verschaffen können, hat dargetan, daß Vögel gegen die Wirkung von Quecksilberdämpfen weit empfindlicher sind als Säugetiere; sie starben oft schon nach einem Tage, während Ratten ein bis zwei Tage länger am Leben blieben. Solles beschreibt als Resultat der Vergiftung vorwiegend nervöse Symptome. Die Sektion der genannten Tiere und von ebenso vergifteten Kaninchen ergab keinen Befund, der den Tod hätte erklären können; insbesondere sind Lungenveränderungen nicht erwähnt.

Heineke (1888)<sup>6</sup> teilt auf Grund von Untersuchungen seines Schülers Jolles mit, daß bei der experimentellen Quecksilbervergiftung von Kaninchen und Hunden unter der Rippen- und Lungenpleura kleine Extravasate auftreten; die Lungen schildert er als stellenweise dunkelrot und ödematös. Die mikroskopische Untersuchung wies ausgedehnte seröse oder serös-blutige Infiltration nach, bei starker Füllung der Kapillaren, der Gefäßchen und zuweilen auch der Gefäße. Diese Veränderungen fanden sich nur bei Tieren, die durch größere Dosen Sublimat innerhalb weniger Stunden gestorben waren; in einer Lunge fand sich in der Mitte ein großes Extravasat.

E. Kaufmann (1888)<sup>7, 8</sup>, der an Heineke anknüpfte, beschreibt von Tieren (Kaninchen und Hunden), die einer akutesten Quecksilbervergiftung erlegen waren, daß die Lungen scheckig aussahen durch eingelagerte dunkel- bis blaurote Bezirke zuweilen von Infarktaussehen. Der mikroskopische Befund führte zu dem Schluß, daß das Blut „in den gefüllten Bezirken erstarrt, geronnen“ war; dabei bestand Lungenödem. Ähnlich scheint der Befund nach subakuter Vergiftung gewesen zu sein, während in bezug auf die akute Vergiftung von den Lungen nicht die Rede ist. Durch Autoinfusion von Lösung indigосhwefelsauren Natriums wies Kaufmann bei aufs schwerste vergifteten, kurz vor dem Tode stehenden Tieren nach, daß jene so umfangreichen Gerinnungen in den Lungen vitale waren. „Aber auch in allen länger dauernden Fällen waren ausgiebige Verstopfungen nachweisbar“, indessen gibt Kaufmann die Länge der Lebensdauer seit der Zufuhr des Giftes nicht an. Die Ursache dieser Kapillarthrombose hält Kaufmann zunächst für nicht geklärt, in seiner zweiten bestätigenden Mitteilung führt er die nun als Stase und rote Thrombose in den Kapillaren bezeichneten Befunde auf die Schädigung der roten Blutkörperchen durch das Quecksilber zurück, die Ferment entstehen lasse; diese Anschauung hatte schon vorher Heineke vertreten, der die große Ähnlichkeit der Sublimatvergiftung mit der Fermentintoxikation und mit der Leuchtgasintoxikation, bei der der Zerfall weißer Blutkörperchen Ferment entstehen lasse, hervorgehoben hatte.

Mergel (1888)<sup>9</sup> hat Tiere den von amalgamierten Kupferplatten ausströmenden Dämpfen ausgesetzt und in der warmen Jahreszeit früheren Eintritt des Todes beobachtet als in der kalten, ferner eine größere Empfänglichkeit kleinerer Tiere gegenüber größeren sowie auch jüngerer gegenüber älteren. Verfasser, der sich auf die oben erwähnte Arbeit von Solles bezieht, betont den stets negativen Sektionsbefund; insbesondere seien die Lungen frei von Veränderungen, namentlich von Folgen von Asphyxie. Ähnlich verliefen Versuche, wo metallisches Quecksilber auf Tücher niedergeschlagen worden war und Dämpfe an die Umgebung abgab, die die Tiere einatmeten. Bei dieser Versuchsanordnung wiesen die Lungen nur von Kaninchen und Meerschweinchen bei der Sektion die charakteristischen Zeichen der „Lungenkongestion“ auf, was Mergel aus theo-

retischen Gründen auf Quecksilberstaub, nicht auf Quecksilberdampf zurückführt. Merget betont im allgemeinen, daß die Dämpfe nur auf das Nervensystem wirken und keine anatomische Läsionen setzen, daß aber feinste Quecksilberstaubteile dazu geeignet seien, solche hervorzubringen. Das Vorkommen von Quecksilberkügelchen im Gewebe oder Quecksilbersalzen im Körper nach Einführung von metallischem Quecksilber lehnt Verfasser ab, das Quecksilber bleibe dauernd im Zustande des dampfförmigen Metalles und wirke in diesem Zustande.

G. Gaglio (1893)<sup>10</sup>, dessen Originalarbeit uns nicht zugänglich gewesen ist, beschäftigte sich im wesentlichen mit der Aufnahme des Quecksilbers bei der Schmierkur des Menschen. Für uns ist es hier nur von Interesse, daß Gaglio an tracheotomierten, seit mehreren Tagen intensiv mit grauer Salbe eingeriebenen Tieren gezeigt hat, daß die Lunge keine Quecksilberdämpfe ausscheidet. Kleine Vögel starben sowohl durch Quecksilberdämpfe als durch subkutane Injektion weniger Tropfen metallischen Quecksilbers schneller als größere Tiere.

In jüngster Zeit hat Skudro (1912)<sup>11</sup> Mäuse unter Maßnahmen, die eine Aufnahme des Giftes durch das Maul unmöglich machten, Quecksilberdämpfe aus grauer Salbe einatmen lassen. Es fanden sich die bedeutendsten Veränderungen in den Lungen: „die (fast luftleeren, dunkelkirschbraun gefärbten) Lungen stellten das Bild akuter hämorrhagischer Entzündung dar, wobei viele Lungenbläschen mit Blut gefüllt waren“. In den Nieren stellte Skudro „vornehmlich Degenerationsveränderungen“ fest, „stellenweise mit Erstarrung einzelner Epithelien, stellenweise mit Entzündungsveränderungen“. Der Tod ist in den Versuchen je nach der Menge der Dämpfe nach einem oder mehreren Tagen eingetreten; die gleichen Veränderungen der Lunge hatte Skudro bei Mäusen gefunden, die nach Einreibung von grauer Salbe in den Schwanz gestorben waren, die also Quecksilber außer durch die Lungen auch mit dem Maul aufnehmen können. Dagegen vermißte Skudro sowohl makro- wie mikroskopisch Lungenveränderungen bei Mäusen, die durch subkutane Injektion von Sublimatlösung nach 24 Stunden gestorben waren; bei diesen Tieren fand sich nur „akuter Speiseröhrenkatarrh, akuter Entzündungszustand in den Nieren, Hyperämie in der Leber und eine bedeutende Anzahl von Thromben im Herzen“. Ebenso wenig traten Lungenveränderungen auf, wenn Skudro den Mäusen Quecksilber mit der Nahrung durch 3 Monate, unter Steigerung der Dosis in der letzten Zeit des Lebens, gab.

Skudro kommt auf Grund seiner Experimente an 170 Mäusen zu dem Schlusse, daß in großer Menge eingeatmetes Quecksilber bei Mäusen in erster Reihe Entzündungserscheinungen in den Atmungswegen hervorruft, nicht nur in den Bronchen, sondern hauptsächlich im Lungengewebe selbst, indem es in demselben das Bild hämorrhagischer Entzündung erzeugt. Mit der Nahrung oder durch subkutane Einspritzung zugeführtes Quecksilber rufe dagegen in den Lungen keine oder nur unbedeutende Veränderungen hervor, dagegen Katarrh der Speiseröhre und fleckige, chronisch entzündliche Veränderungen in den Nieren.

Am Schlusse seiner Abhandlung hebt Skudro hervor, daß er keinen Fall von Quecksilbervergiftung des Menschen mit durch das Gift erzeugten Entzündungsveränderungen in den Lungen habe finden können. Unsere eigenen Nachforschungen haben dasselbe Resultat gehabt, wir wüßten auch nicht, wie man beim Menschen in einem konkreten Einzelfalle Quecksilber als Ursache von entzündlichen Lungenveränderungen nachweisen und andere Ursachen der Pneumonie ausschließen könnte. Skudro trennt nicht scharf Blutung und Entzündung, wie wir es später tun werden. Aber auch in bezug auf Blutung in den Lungen bei Quecksilbervergiftung des Menschen sind unsere Forschungen in der Literatur fast ganz ergebnislos geblieben. In der reichen Kasuistik, die Kußmaul (1861)<sup>12</sup> mitteilt, ist nur ein Fall enthalten, der wenigstens kurze Mitteilung verdient: Ein Spiegelbeleger bekam nach dreijähriger Tätigkeit ohne je Salivation gehabt zu haben, Anfälle von stärkstem Tremor mercurialis; „nach der Akme jener ersten Anfälle litt der Kranke fast  $\frac{1}{4}$  Jahr lang an häufigen, mitunter sehr beträchtlichen Lungenblutungen“, die dann aufhörten, um anderen Symptomen des Merkurialismus Platz zu machen. Bei der Sektion der Leiche wurden die Lungen unverändert gefunden, so daß die Abhängigkeit der Lungenblutungen von der chronischen Quecksilbervergiftung nicht ganz unwahrscheinlich ist.

## Eigene Versuche.

Zur Erzielung einer Quecksilbervergiftung auf dem Wege der Inhalation haben wir folgende Versuchsanordnung getroffen. Die Tiere befanden sich in einem zylindrischen Glasgefäß, dessen Öffnung durch ein Drahtgazenetz verschlossen war. Über dieses wurde ein mit der offizinellen grauen Salbe <sup>1)</sup> bestrichener Leinenlappen gelegt, der die Öffnung des Gefäßes zur Hälfte bedeckte, so daß die andere Hälfte zur Luftzirkulation frei blieb. Um zu verhindern, daß die Tiere durch das Drahtgazenetz hindurch an der grauen Salbe lecken konnten, wurde unter dem Drahtgazenetz in einem geringen Abstand noch ein zweites, dem ersten parallel laufendes angebracht. Die Lappen wurden, falls die Tiere nicht früher starben, etwa alle 5 Tage erneuert; nur in einzelnen Versuchen — es ist dies jedesmal ausdrücklich vermerkt — wurde ein täglicher Lappenwechsel vorgenommen; übrigens ist ein Unterschied in der Wirkung des täglich oder seltener gewechselten Lappens nicht zu konstatieren gewesen <sup>2)</sup>).

Die von einigen anderen Autoren (Bärensprung, Eulenberg) geübte Inhalationsmethode, die darin bestand, daß Quecksilber im Käfig des Versuchstieres zum Sieden erhitzt wurde, haben wir verworfen, weil sie eine zu starke Konzentration der Quecksilberdämpfe zur Folge hat und anscheinend eine Abscheidung von metallischem Quecksilber im Tierkörper verursacht, die bei dem von uns gewählten Verfahren ausbleibt.

Die Gefäße wurden an einem geschützten Ort bei Zimmertemperatur aufgestellt. Die Mäuse wurden bis zu vieren in einem 20 cm hohen und 15 cm im Durchmesser haltenden Glaszylinder untergebracht, die Ratten zu zweien in einem 25—30 cm hohen und 20—25 cm breiten, die Meer-schweinchen und Kaninchen einzeln in einem 30—35 cm hohen und 25—30 cm breiten Glasgefäß.

Zur subkutanen Injektion wurden wäßrige Sublimatlösungen in 0,1—1,0proz. Konzentration gewählt und die tödliche Dosis entweder auf einmal oder auf mehrere Tage verteilt injiziert.

Zum Zwecke der Einführung des Quecksilbers auf dem Wege des Magendarmkanals wurden die Mäuse ausschließlich mit Milch gefüttert, der Sublimat in wäßriger, 0,5—1,0proz. Lösung beigefügt war. Jede Maus erhielt täglich 2 cem abgerahmter Milch mit einem Zusatz von 0,00125 g Sublimat und nahm sie vollständig auf.

## A. Versuche an (weißen) Mäusen.

## I. Inhalation.

1. 3 Tiere, getötet nach 15 Stunden:

Lungen makro- und mikroskopisch unverändert, desgleichen Nieren und Darm.

2. 2 Tiere, getötet nach 30 Stunden und nach 38 Stunden:

Die Lungen sind im allgemeinen hellrot, weisen aber subpleural bis stecknadelkopfgroße dunkelrote Flecken auf.

Mikroskopisch: An den dunkelroten Stellen sind sämtliche Gefäße und Kapillaren aufs stärkste erweitert und vollständig gefüllt mit Blut, in dem die weißen Blutkörperchen nicht vermehrt sind. Die Kapillaren sind sehr stark geschlängelt und springen weit ins Lumen der Alveolen vor, so daß die Alveolen dadurch verengt sind. Im Lumen der Alveolen geronnene Ödemflüssigkeit. Nieren und Darm makro- und mikroskopisch unverändert.

3. 7 Tiere, 1 gestorben nach 36 Stunden, 2 nach 40, 1 nach 48 und 3 nach 50 Stunden:

Die Lungen sind im ganzen dunkelrot und sinken in Wasser unter.

Mikroskopisch: Über die ganze Lunge findet sich der soeben geschilderte stärkste Grad von Hyperämie und ausgetretenes Transsudat in den Alveolen. In der Ödemflüssigkeit hier und da vereinzelt Erythrozyten. Auch die kleinen und selbst größeren Bronchen enthalten rote Blutkörperchen in ihrem Lumen.

<sup>1)</sup> Über die Verdampfung von Quecksilber aus der grauen Salbe vgl. die im Literaturverzeichnis angeführten Abhandlungen von Friedrich Müller<sup>13</sup> und von A. Kunkel (1892)<sup>14</sup>.

Nieren, Darm, Herz und Gehirn samt verlängertem Mark makro- und mikroskopisch frei von Veränderungen.

4. 1 Tier, gestorben nach 3 Tagen:

Derselbe Befund wie unter 3.

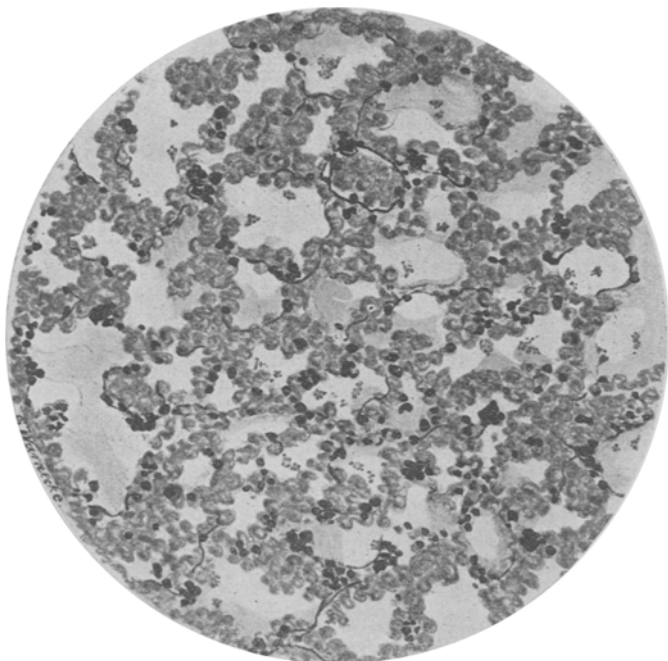
5. 2 Tiere, gestorben nach 14 und 15 Tagen:

Die Lungen sind im allgemeinen hellrot und tragen vorwiegend subpleural über alle Lappen verstreute hirsekorngroße dunkelrote Flecke.

Mikroskopisch: Nur im Bereich der dunkelroten Bezirke findet sich der stärkste Grad von Hyperämie, verbunden mit Ansammlung zahlreicher roter Blutkörperchen im Lumen der Alveolen, so daß ein infarktähnliches Bild besteht.

Nieren und Darm makro- und mikroskopisch frei von Veränderungen.

**Zusammenfassung:** Aus obigen Angaben geht hervor, daß der Lungenbefund an Mäusen, die ununterbrochen eine quecksilberdampfreiche Luft eingeatmet haben, je nach der Dauer der Einwirkung verschieden ist. Während nach kurzer Dauer der Einatmung (15 Stunden) die Lungen unverändert gefunden werden, stellt sich nach etwas längerer Inhalation (30 Stunden) eine fleckig verteilte schwerste Hyperämie mit Ödem ein, die bei noch längerer Einwirkung (bis zu 3 Tagen) über die ganze Lunge ausgedehnt ist. In diesem Zustande sind der Ödemflüssigkeit rote Blutkörperchen beigemischt. Nach noch längerer Dauer der Inhalation (14–15 Tage) begegnet man in der im übrigen nicht hyperämischen Lunge wieder Bezirken mit stärkster Hyperämie und zahlreichen ausgetretenen roten Blutkörperchen, so daß man von kleinen Infarkten reden kann.



Schnitt aus einer Mauslunge mit stärkster Hyperämie. Die Septen durch die sehr stark erweiterten und geschlängelten Kapillaren verdickt. Kleinste Häufchen roter Blutkörperchen in Lumina der Alveolen. Zeiss, Okul. 2, Obj. DD, Tubus eingeschoben.

Um zu ermitteln, ob Lungenveränderungen auch bei Einführung des Quecksilbers durch subkutane Injektion zu erzielen sind, und wie sich Niere und Darm der Mäuse bei dieser Art der Vergiftung verhalten, haben wir weitere Versuche angestellt.

## II. Injektion.

1. 6 Mäuse, 4 gestorben nach annähernd 10 Stunden nach einer Dosis von 0,002 g Sublimat; 2 nach 22 Stunden nach 0,0015 g Sublimat:

Die Lungen zeigen makro- und mikroskopisch keine Veränderungen. Die Nieren von 3 nach 10 Stunden gestorbenen Tieren sind unverändert, dagegen weisen die des 4. Tieres derselben Versuchsreihe sowie der beiden nach 22 Stunden gestorbenen Tiere die für die Sublimatvergiftung (besonders des Kaninchens) charakteristische Nekrose von Harnkanälchen auf. Der Magen und Darm makro- und mikroskopisch ohne pathologischen Befund.

2. 7 Mäuse, gestorben nach annähernd 36 Stunden nach einer Dosis von 0,001—0,0005 g Sublimat:

Die Lungen sind im allgemeinen hellrot und von stecknadelkopfgroßen, dunkelroten Bezirken durchsetzt.

Mikroskopisch: Im Bereich dieser Bezirke besteht der stärkste Grad von Hyperämie, die Alveolen sind anektatisch und meist mit roten Blutkörperchen angefüllt. In den Bronchen kein Blut.

Das letzte Tier dieser Reihe bietet einen abweichenden Befund; die Lungen sind im ganzen dunkelrot und die mikroskopische Untersuchung ergibt eine allgemeine schwerste Hyperämie.

Die Nieren dieser Gruppe von Mäusen weisen bald eine größere, bald eine kleinere Anzahl kernloser Kanälchen auf.

Im Magen und Darm finden sich bei der Mehrzahl der Tiere vereinzelte kleinste Blutungen in der Schleimhaut. Nur ein Tier weist in dem Anfangsteil des Zökum eine kleine hämorrhagisch infarzierte Stelle mit mattem Aussehen auf; mikroskopisch fehlen das Epithel und die obersten Schleimhautschichten; der Grund des Geschwüres hämorrhagisch infarziert und von zahlreichen ein- und mehrkernigen Zellen durchsetzt.

3. 3 Mäuse, gestorben nach 2½ Tagen nach Injektion von 0,0002—0,0006 g Sublimat:

Der Befund an Lungen und Nieren ist der gleiche wie unter 2, der Magen und Darm unverändert.

4. 2 Mäuse, gestorben nach 5 Tagen nach einer täglichen Injektion von 0,0002 g Sublimat an den drei ersten und je 0,0003 g Sublimat an den beiden letzten Tagen:

Lungen hellrot.

Mikroskopisch: Lediglich einzelne kleine anektatische Bezirke.

Magen, Darm und Nieren ohne pathologischen Befund.

Zusammenfassung: Aus den Angaben ergibt sich, daß die Lebensdauer der Tiere von der Höhe der injizierten Dosis abhängig ist.

Bei einer hohen Dosis, die einen raschen Tod (in 10 Stunden) zur Folge hat, finden sich Lungen, Nieren und Darm unverändert mit Ausnahme eines Falles, in dem die Nieren die von der Sublimatvergiftung besonders des Kaninchens bekannte Nekroseveränderung der Harnkanälchen aufgewiesen haben.

Hat eine etwas schwächere Dosis ein längeres Leben (36 Stunden) zugelassen, so sind die Lungen regelmäßig verändert, und zwar in der Regel in Form von verstreuten Bezirken, die den stärksten Grad von Hyperämie mit Blutungen

in die Alveolen aufweisen. In einem Falle haben die Lungen in ganzer Ausdehnung das Bild schwerster Hyperämie dargeboten.

Die Nieren sind bei den Tieren dieser Versuchsreihe regelmäßig durch Epithelnekrose in Rinde und Grenzzone verändert, dagegen ist, außer kleinen Blutungen, nur einmal an der bei der Sublimatvergiftung (besonders des Kaninchens) bevorzugten Stelle, nämlich dem Anfangsteil des Blinddarmes, eine hämorrhagische Erosion vorhanden gewesen.

Den gleichen Lungen- und Nierenbefund bieten die nach  $2\frac{1}{2}$  Tagen gestorbenen Tiere, während der Darm dieser Tiere ohne pathologischen Befund ist.

Bei nach 5 Tagen gestorbenen Tieren sind die Lungen frei von Hyperämie und Hämorrhagie, auch Nieren und Darm unverändert.

### III. Fütterung mit quecksilberhaltiger Nahrung.

Nach Aufnahme einer täglichen Dosis von 0,00125 g Sublimat in 2 ccm Milch starben von 8 Mäusen 2 nach 3 Tagen, 2 nach 5 Tagen, 4 wurden am dritten Tage in der Agone getötet.

Die Lungen des einen nach 3 Tagen gestorbenen Tieres weisen schon makroskopisch vereinzelte dunkelrote Flecken auf hellrotem Grunde auf, während die Lungen der beiden anderen Tiere gleichmäßig hellrot aussehen.

Mikroskopisch finden sich in den Lungen der nach 3 und des einen nach 5 Tagen gestorbenen Tieres Bezirke mit schwerster Hyperämie, häufig verbunden mit Anektase, zum Teil auch hämorrhagisch infarziert. Die Bronchen leer. In der Lunge des zweiten nach 5 Tagen verstorbenen Tieres finden sich nur subpleural vereinzelte Hämorrhagien. Die Lungen der vier getöteten Tiere zeigen vereinzelte kleine Bezirke mit dem schwersten Grad von Hyperämie und geringer Extravasation von roten Blutkörperchen in die Alveolen.

Nieren, Speiseröhre, Magen und Darm, Gehirn und Halsmark sind makro- und mikroskopisch frei von anatomischen Veränderungen, abgesehen von einem Fall, wo sich im Dickdarm zwei kleinste Ekchymosen in der Schleimhaut gefunden haben.

**Zusammenfassung:** Aus dem Befunde an den durch Fütterung vergifteten Tieren ergibt sich, daß nach einer Lebensdauer von 3—5 Tagen in den Lungen umschriebene Bezirke mit schwerster Hyperämie und Blutung auftreten, während Nieren und Darm unverändert bleiben.

### Epikrise über die Versuche an Mäusen.

Aus dem Vergleich der drei Versuchsreihen geht hervor, daß bei der Quecksilbervergiftung der Maus auf dem Wege der Einatmung, der subkutanen Einspritzung und der Zufuhr durch die Nahrung regelmäßig Lungenveränderungen entstehen, charakterisiert durch schwerste Hyperämie, meist verbunden mit Blutung in die Alveolen. Die Veränderungen bedürfen zu ihrer Entstehung einer gewissen Zeit, die, wie aus Inhalations- und Injektionsversuchen hervorgeht, mindestens 30 Stunden beträgt; für die Vergiftung durch Fütterung dürfte es sich im wesentlichen nicht anders verhalten. Der Höhepunkt der durch Inhalation zu erzielenden Veränderungen sowie das Auftreten der durch Injektion und Fütterung erreichbaren Lungenveränderungen fällt annähernd in dieselbe Zeit, etwa von  $1\frac{1}{2}$ —3 Tagen.

Bezüglich der Ausdehnung der Lungenveränderungen zeigen die Injektions- und Fütterungstiere im wesentlichen übereinstimmenden Befund, während die Inhalationstiere ein abweichendes Verhalten aufweisen. Für die beiden ersten ist charakteristisch, daß selbst auf dem Höhepunkt der überhaupt erreichbaren Veränderungen nur umschriebene Teile der Lungen befallen sind. Dagegen ist für die Lungen der Inhalationstiere typisch, daß die früh getöteten Tiere (nach 30 Stunden) nur umschriebene Veränderungen, dagegen die später, nämlich innerhalb  $1\frac{1}{2}$ —3 Tagen gestorbenen Tiere in ganzer Ausdehnung befallene Lungen aufzuweisen haben, während der Lungenbefund der noch später gestorbenen Tiere (nach 14—15 Tagen) sich mit dem der nach 30 Stunden getöteten deckt. Aus diesem Vergleich ergibt sich, daß die Vergiftung mittelst Inhalation die stärksten Lungenveränderungen darbietet, deren große In- und Extensität somit für diese Art der Vergiftung charakteristisch ist, wenn wir von dem einen Fall absehen, wo sie auch durch Injektion erzielt worden ist.

Die Frage, ob die auf dem Höhepunkt der Inhalationsvergiftung angetroffenen totalen Lungenveränderungen durch Vergrößerung und Verschmelzung der bei früh getöteten Tieren sich vorfindenden umschriebenen Veränderungen hervorgegangen sind, dürfen wir wohl bejahen, wenn es sich auch nur um den an den Präparaten gewonnenen Eindruck handelt. Dagegen kann nicht angenommen werden, daß die umschriebenen Lungenveränderungen der Inhalationstiere mit 14—15 tägiger Lebensdauer etwa die Residuen einer früher über die ganze Lunge ausgebreiteten Veränderung gewesen sind, weil die Hyperämie sich mikroskopisch durchaus wie eine frisch entstandene verhielt und niemals die geringsten Reste von älteren Blutungen zu finden waren. Auch dürfte es höchst unwahrscheinlich sein, daß die Tiere einen solchen Zustand der schwersten Hyperämie der ganzen Lunge hätten überleben können. Ähnliche Gründe lassen es sehr unwahrscheinlich erscheinen, daß die unveränderten Lungen der Injektionsmäuse mit 5tägiger Lebensdauer zu früherer Zeit zirkumskripte oder allgemeine Veränderungen aufgewiesen haben, die sich im Laufe der Zeit zurückgebildet hätten.

Für die verschiedene Lebensdauer der Inhalationsmäuse, die  $1\frac{1}{2}$ , 3, ja selbst 15 Tage gelebt haben, muß man, bei der Übereinstimmung der Versuchsbedingungen, ebenso wie für die Schwankungen im Grad der Lungenveränderungen die Individualität des Tieres zur Erklärung heranziehen. Ein gleiches gilt von den Injektionsmäusen, insbesondere für den überraschenden Befund, daß neben 9 Mäusen, die überhaupt einen pathologischen Lungenbefund im Sinne der zirkumskripten Veränderungen aufgewiesen haben, ein unter gleichen Bedingungen gehaltenes und in gleicher Zeit gestorbenes Tier steht, das die sonst nur bei Inhalationsvergiftung beobachtete allgemeine schwerste Hyperämie der Lungen dargeboten hat. Auf individuelle Verschiedenheiten müssen wir auch die im protokollarischen Teil unberücksichtigt gelassene Beobachtung zurückführen, daß von einer größeren Anzahl Injektionsmäuse, die mit der gleichen Dosis wie die innerhalb  $1\frac{1}{2}$ —5 Tagen gestorbenen behandelt worden waren, ein Teil innerhalb der ersten 10 Stunden



gestorben ist — ohne einen makroskopischen oder mikroskopischen Befund aufzuweisen —, ein anderer Teil überhaupt nicht gestorben ist.

Beim Vergleich der Nierenbefunde bei den drei Arten der Vergiftung stellt sich heraus, daß nur die subkutane Injektion imstande ist, die für die Sublimatvergiftung anderer Tiere, insbesondere des Kaninchens, charakteristische Epithelnekrose in den Nieren der Maus hervorzurufen.

Der Magen und Darm, insbesondere der Blinddarm, ist bei jeder Art der Vergiftung unverändert geblieben mit der einen Ausnahme, daß unter 18 injizierten Mäusen eine hämorrhagische Erosion an der bei anderen Tieren, namentlich dem Kaninchen, in dieser Form sich verändernden Stelle des Zökums aufgewiesen hat.

Die zuweilen auffällig gewesenen Unterschiede im Nieren- und Darmbefund bei der gleichen Gruppe injizierter Tiere entziehen sich dem näheren Verständnis und weisen wieder auf individuelle Eigentümlichkeiten hin, deren Bedeutung in der ganzen Reihe der Mäuseversuche sehr deutlich zutage getreten ist.

#### B. Versuche an Meerschweinchen (Durchschnittsgewicht 300 g).

##### I. Inhalation.

Zur Beantwortung der Frage, ob die an Mäusen beobachteten Veränderungen auch bei anderen Tiergattungen vorkommen, haben wir unter den gleichen Versuchsbedingungen zunächst Meerschweinchen Quecksilberdämpfe einatmen lassen.

1. 3 Tiere, gestorben innerhalb  $3\frac{1}{2}$ — $4\frac{1}{2}$  Tagen nach ununterbrochener Inhalation:

Die Lungen sind fast in ganzer Ausdehnung dunkelrot; ihr Luftgehalt gering, doch sinken sie bei der Schwimmprobe nicht unter. Ein Saum am Rande der einzelnen Lappen trägt einen etwas helleren Farbton und zeigt makroskopisch sichtbare, also stark erweiterte Alveolen.

Mikroskopisch sind die Kapillaren und Gefäße aufs stärkste erweitert und gefüllt; infolge der starken Erweiterung und Schlingelung der Kapillaren sind die Alveolen beträchtlich verengt. Stellenweise — vorwiegend subpleural — sind die Alveolen mit roten Blutkörperchen bis zur ausgesprochenen Infarktbildung angefüllt. Die Bronchen sind vorwiegend leer, nur einzelne kleine enthalten rote Blutkörperchen und fädiges Material. Eines von den drei Tieren (gestorben nach  $3\frac{1}{2}$  Tagen) weist außer dem eben geschilderten Befund noch einzelne kleinste Bezirke auf, in denen die Alveolen und zugehörigen Bronchen neben den roten Blutkörperchen ein- und mehrkernige weiße Blutzellen, Alveolarepithelzellen und fädiges und feinkörniges Material enthalten.

Ein viertes Tier, das nur einen Tag Quecksilberdämpfen ausgesetzt worden und nach weiteren  $3\frac{1}{2}$  Tagen gestorben war, hat im ganzen etwas dunklere Lungen als normal und weist auf allen Lappen einzelne kleinere dunkelrote Stellen auf. Nur auf diese Bezirke beschränkt findet sich mikroskopisch der soeben beschriebene Grad von Hyperämie mit roten Blutkörperchen in den Alveolen, verbunden mit Anektase; die Bronchen sind leer.

Von diesen vier Tieren hatte eins (gestorben nach  $4\frac{1}{2}$  tägiger ununterbrochener Inhalation) ein kleines Geschwür im Zökum nahe der Bauhinschen Klappe aufzuweisen. Mikroskopisch reichte daselbst fast bis zur Serosa; der Grund hämorrhagisch infarziert und nekrotisiert, die Nachbarschaft auf weite Strecken von roten Blutkörperchen und mehrkernigen weißen Blutzellen durchsetzt.

Nur in einem Falle, wo der Tod nach 4 Tagen eingetreten war, sind mikroskopisch zahlreiche Bündel kernloser Kanälchen in der Grenzzone der dunkelroten Nieren nachzuweisen gewesen.

Der Magen und Darm sind stets frei von anatomischen Veränderungen gefunden worden.

## 2. 2 Tiere, gestorben nach ununterbrochener 8- und 9tägiger Atmung:

Die Lungen des einen Tieres sind dunkelrot, die des anderen weniger stark gerötet und mit einer größeren Anzahl dunkelroter Flecke besetzt. Die mikroskopische Untersuchung ergibt den oben beschriebenen stärksten Grad von Hyperämie in diffuser Verteilung über die ganze Lunge sowie Blutaustritt und Ödem in einem Teil der Alveolen und Bronchen. In dem einen Falle (Tod nach 9 Tagen) enthalten vereinzelte Alveolen auch Alveolarepithelzellen und ein- und mehrkernige weiße Blutkörperchen.

Bei beiden Tieren sind die Nieren frei von anatomischen Veränderungen. Dagegen zeigt der Anfangsteil des Blinddarmes in beiden Fällen einen hämorrhagisch infarzierten und nekrotisierten Bezirk. In dem einen Falle ist dieser pfennigstückgroß und reicht mikroskopisch bis in die Muskularis, während in dem anderen Falle nur die Mukosa und Submukosa im angegebenen Sinne verändert sind; die Umgebung ist mit zahlreichen mehrkernigen weißen Blutzellen und einzelnen Blutungen durchsetzt. Die Magenschleimhaut dieses Tieres ist mit zahlreichen hämorrhagischen Erosionen versehen.

Drei weitere Tiere gestorben nach  $9\frac{1}{2}$ ,  $11\frac{1}{2}$  und  $12\frac{1}{2}$  Tagen, von denen zwei dauernd inhiert hatten, während das dritte, nach  $11\frac{1}{2}$  Tagen verstorbene Tier nur an den beiden ersten Tagen Quecksilberdämpfen ausgesetzt gewesen war, haben hellrote bis leicht dunkelrote Lungen; bei dem nach  $12\frac{1}{2}$  Tagen gestorbenen Tier fallen außerdem ausgesprochen dunkelrote Flecken auf. Mikroskopisch weisen die Lungen sämtlicher drei Tiere vereinzelte Bezirke mit dem stärksten Grad von Hyperämie und Extravasation roter Blutkörperchen in die Alveolen auf. Bei dem nach  $12\frac{1}{2}$  Tagen gestorbenen Tier finden sich außerdem in diesen Bezirken einzelne Alveolen, die mit Alveolarepithelzellen, einkernigen weißen Blutzellen und fädiger Masse gefüllt sind, während bei den übrigen die Hyperämie mit Anektase kombiniert ist.

Bei dem nach  $12\frac{1}{2}$  Tagen gestorbenen Tier finden sich in den Markstrahlen und in der Grenzzone vereinzelte verkalkte Kanälchen. Das gleiche Tier bietet auch in der Magenschleimhaut eine kleine infarzierte Stelle; Darm unverändert. Nieren, Magen und Darm der übrigen Tiere sind auch mikroskopisch stets frei von anatomischen Veränderungen.

Das Herz in einem und die Speiseröhre in zwei Fällen mikroskopisch untersucht bieten keinen pathologischen Befund.

**Zusammenfassung:** Bei den Tieren der nur vom rein zeitlichen Gesichtspunkte aus unterschiedenen Gruppen sind die Lungenveränderungen ohne Unterschied der Lebensdauer entweder totale oder partielle, bestehend in der stärksten Hyperämie mit zuweilen anzutreffenden Blutungen in die Alveolen, wozu sich häufig Anektase gesellt. Außerdem begegnen wir bei Tieren sowohl mit allgemeiner als auch mit partieller Lungenhyperämie zuweilen entzündlichen Veränderungen von sehr geringer Ausdehnung, und zwar extravasierter eiweißreicher Flüssigkeit und Leukozyten in den Alveolen.

Während die Lungenveränderungen einen konstanten Befund bilden, sind Nieren und Darm in der für die Sublimatvergiftung (besonders des Kaninchens) charakteristischen Weise und Lokalisation nur bei der Hälfte der Tiere verändert, und zwar entweder die Nieren oder der Darm allein. Es ist bemerkenswert, daß von den 5 Tieren mit Nieren- oder Darmveränderungen 4 total und 1 partiell veränderte Lungen haben.

## II. Injektion.

2 Tiere, 1 gestorben nach 42 Stunden, das andere nach  $2\frac{1}{2}$  Tagen, nach einer Injektion von 0,005 g Sublimat am ersten und zweiten Tage.

In den hellroten bis leicht dunkelroten Lungen finden sich mikroskopisch Bezirke mit schwerster Hyperämie und vereinzelt subpleural, mit roten Blutkörperchen infarzieren Stellen.

In beiden Fällen ist der Dünndarm unverändert. Sowohl im Zökum wie im Anfangsteil des Kolon, deren Inhalt dickflüssig und bluthaltig ist, finden sich hämorrhagisch infarzierte und nekrotisierte Stellen, dem Verlauf der Falten und großen Gefäße folgend. Mikroskopisch betreffen die genannten Veränderungen die Schleimhaut und Submukosa; in der Umgebung Leukozyteninfiltration. In beiden Fällen sind im Magen kleine Ekchymosen vorhanden.

Die Nieren beider Tiere enthalten viele nekrotisierte Kanälchen in den Markstrahlen und in der Grenzzone.

Das Herz des einen Tieres, mikroskopisch untersucht, bietet keinen pathologischen Befund.

**Zusammenfassung:** Hinsichtlich der Schwere der Veränderungen stehen hier die Darm- und Nierenaffektionen im Vordergrund. Die Lungen bieten das bekannte Bild partieller Veränderung im Sinne schwerster Hyperämie.

### Epikrise über die Versuche an Meerschweinchen.

Aus dem Vergleich der mit Inhalation und Injektion behandelten Meerschweinchen geht im allgemeinen hervor, daß die Lungenveränderungen nach Inhalation stärker sind als nach Injektion. Dagegen überwiegen die Darm- und Nierenveränderungen nach Injektion unzweideutig die nach Inhalation zu findenden. Bei Zufuhr des Giftes auf beiderlei Weise können entzündliche Veränderungen in den Lungen auftreten.

### C. Versuche an (weißen) Ratten.

#### I. Inhalation.

6 Tiere, 2 gestorben nach 6, 3 nach 8, 1 nach 9 Tagen.

Die Lungen zeigen im allgemeinen hellrote Farbe und sind mit vereinzelt dunkleren Flecken ohne Bevorzugung bestimmter Lappen oder Lappenteile besetzt. Nur an diesen Stellen findet sich mikroskopisch der stärkste Grad von Hyperämie, verbunden mit Anektase und Ansammlung roter Blutkörperchen in den Alveolen. Als besondere Eigentümlichkeit ist von einem der nach 6 Tagen verstorbenen Tiere hervorzuheben, daß sich in einzelnen Alveolen der anektatischen Stellen entzündliche Veränderungen, nämlich Fibrin, Leukozyten und Alveolarepithelzellen, finden.

Die Mundschleimhaut, wie auch die Nieren bieten niemals einen pathologischen Befund dar.

Die Magenschleimhaut weist in 3 Fällen bei Tieren, die nach 8 Tagen gestorben waren, Spuren von Blut im Schleimbelag auf; in einem Falle finden sich in der Schleimhaut viele kleinste Ekchymosen.

Der Blinddarm enthält bei einem nach 8 Tagen und dem nach 9 Tagen gestorbenen Tier dicht an der Bauhinschen Klappe ein Geschwür mit hämorrhagisch infarzierter und nekrotisierter Mukosa und Submukosa und geringer Leukozyteninfiltration in der Umgebung.

#### II. Injektion.

4 Ratten, 3 gestorben nach 5 Tagen, 1 nach 6 Tagen, nach einer Injektion von 0,0025 g Sublimat am ersten und 0,0015 g Sublimat am dritten Tage.

Die Lungen dieser Tiere sind hell- bis dunkelrot und zeigen einzelne eingestreute hellere Stellen, die durch die Erweiterung der Alveolen auffallen. Während die Lungen eines nach 5 Tagen gestorbenen Tieres keinen pathologischen Befund bieten, weisen die der anderen Tiere verschiedene — vorwiegend subpleural gelegene — Bezirke auf mit dem stärksten Grad von Hyperämie, Transsudat und Erythrozyten in den Alveolen.

In den Nieren sämtlicher Tiere finden sich in der Rinde und Grenzzone zahlreiche verkalkte Kanälchen. Im Blinddarm begegnen wir in allen Fällen dicht an der Bauhinschen Klappe einer kleinen hämorrhagisch infarzierten und nekrotisierten Stelle; in ihrer Umgebung zahlreiche Leukozyten. Diese Veränderung greift nie tiefer als bis in die Submukosa. Bei einem am fünften und dem am sechsten Tage gestorbenen Tiere findet sich etwas Blut auf der unveränderten Schleimhaut des Magens.

### Epikrise über die Versuche an Ratten.

Beim Vergleich der mit Inhalation und Injektion behandelten Tiere ergibt sich, daß die bis zum Tode verflossene Zeit annähernd dieselbe ist. Auch die Lungenveränderungen, charakterisiert durch schwerste Hyperämie mit geringer Blutung, zeigen hinsichtlich der Art und Ausbreitung im wesentlichen Übereinstimmung. Kombination mit entzündlichen Veränderungen kam nur in einem Falle von Inhalation zur Beobachtung.

Bezüglich der Nieren zeigt sich insofern ein wesentlicher Unterschied, als die der Inhalationstiere keinen pathologischen Befund bieten, dagegen die der Injektionstiere ausnahmslos einen schweren Grad von Nekrose der Harnkanälchen aufweisen.

In bezug auf die Beteiligung des Blinddarmes sind die durch Injektion vergifteten Tiere vor den nach Inhalation gestorbenen bevorzugt; bei jenen ist eine Nekrose der Zökumschleimhaut die Regel, bei diesen ist sie nur in einem Teil der Fälle (zweimal bei 6 Tieren) beobachtet worden.

Bezüglich des Magens ergibt sich kein wesentlicher Unterschied; er kann bei beiden Arten der Vergiftung Blut enthalten oder Ekchymosen aufweisen.

### D. Versuche an Kaninchen (Gewicht 700—1000 g).

#### I. Inhalation.

1. 3 Tiere, 1 gestorben nach 2 Tagen, die beiden anderen nach 6 und nach 6½ Tagen:

Die Lungen der drei Tiere sind hellrot bis leicht dunkelrot und unterschiedslos auf allen Lappen mit einzelnen dunkleren Flecken besetzt. Nur in deren Bereich findet sich der stärkste Grad von Hyperämie mit Anektase. Bei zweien dieser Tiere, gestorben nach 6 und 6½ Tagen, finden sich ferner an diesen Stellen eine Anzahl Alveolen, die mit roten Blutkörperchen, ein- und mehrkernigen weißen Blutzellen und Alveolarepithelzellen gefüllt sind. Im Lumen der zugehörigen kleinen Bronchen finden sich ebenfalls ein- und mehrkernige weiße Blutzellen.

Die Nieren sind sämtlich und das Herz in einem untersuchten Falle ohne pathologischen Befund.

Im Magen und Dickdarm finden sich bei zwei Tieren vereinzelte Ekchymosen.

2. 2 Tiere, gestorben nach 10½ und 11½ Tagen:

Der makroskopische und mikroskopische Befund zeigt im wesentlichen Übereinstimmung mit dem der vorigen Gruppe; abweichend ist nur die große Menge der ins Alveolarlumen übertretenen roten Blutkörperchen, die ein direkt infarktähnliches Bild hervorbringen. In der Lunge des nach 11½ Tagen gestorbenen Tieres finden sich in den geröteten Bezirken auch Alveolen mit ein- und mehrkernigen weißen Blutkörperchen und Alveolarepithelzellen gefüllt.

In der Nierenrinde beider Tiere sind teils vereinzelte, teils zahlreiche Kanälchen nekrotisiert, zum Teil auch verkalkt.

Im Dickdarm, dessen Inhalt dickbreiig bis geformt und makroskopisch frei von Blut ist, findet sich bei dem nach 10½ Tagen gestorbenen Tier die Mukosa und Submukosa der Übergangsstelle vom Ileum ins Zökum auf 1 mm Breite zirkulär hämorrhagisch infarziert und nekrotisiert; keine Leukozyteninfiltration in der Umgebung. Bei dem anderen Tier ist die Spiralfalte des Blinddarmes auf eine größere Strecke hin, sowie die Faltenkämme im Anfangsteil des Kolon in der gleichen Weise verändert. In beiden Fällen wird Blut im Magen gefunden.

Herz und Speiseröhre bieten mikroskopisch nichts Besonderes.

**Zusammenfassung:** Die Lungen von durch Inhalation vergifteten Kaninchen bieten regelmäßig das Bild umschriebener Bezirke mit stärkster Hyperämie mit und ohne Blutung, die sich bis zur Infarzierung steigern kann. Bei dreien der Tiere finden sich außerdem an diesen Stellen Veränderungen akut entzündlicher Natur in geringer Ausdehnung.

Nieren und Darm sind bei der ersten Gruppe frei von anatomischen Veränderungen, dagegen bei der zweiten mit der längeren Lebensdauer in der üblichen Weise verändert.

## II. Injektion.

1. 4 Tiere, 3 gestorben nach 1½, 2 und 2½ Tagen nach einer Injektion von 0,01 Sublimat am ersten und zweiten Tage, das vierte gestorben nach 1½ Tagen nach einer Injektion von 0,005 g am ersten und zweiten Tage:

Die Lungen sind hellrot bis leicht dunkelrot und in zwei Fällen mit kleinen dunkelroten Flecken durchsetzt. Mikroskopisch finden sich in sämtlichen Lungen kleine anektatische, leicht hyperämische Bezirke, in deren Bereich eine wechselnde Zahl von Alveolen mit vereinzelt roten Blutkörperchen und — abgesehen von einem Fall — außerdem mit einkernigen weißen Blutzellen und Alveolarepithelzellen gefüllt sind. Bei einem Tier (gestorben nach 1½ Tagen) findet sich im Bereich der anektatischen Bezirke der stärkste Grad von Hyperämie.

Die Nieren zeigen bei allen Tieren mit Ausnahme des nach 2 Tagen gestorbenen in geringerem oder stärkerem Grade Nekrose mit oder ohne Verkalkung der gewundenen und Markstrahlskanälchen der Rinde und Grenzzone.

Desgleichen ist, abgesehen von einem nach 1½ Tagen gestorbenen Tiere, stets das Zökum durch hämorrhagische Nekrose der Schleimhaut in wechselnder Ausdehnung verändert. Das Minimum der Veränderungen wird durch einen schmalen, die Bauhinsche Klappe zirkulär umgreifenden, hämorrhagisch infarzierten und nekrotisierten Streifen repräsentiert. Als Maximum der Veränderungen ist eine hämorrhagische Nekrose der ganzen Spiralfalte sowie hirsekorn- bis linsengroßer Bezirke der Schleimhaut zwischen den Falten beobachtet worden.

Nur eins der Tiere (gestorben nach 2½ Tagen) weist kleine Blutungen in der Magenschleimhaut auf.

Das bei zwei Tieren untersuchte Herz bietet keinen pathologischen Befund.

2. 1 Tier, gestorben nach 14 Tagen nach einer Injektion von je 0 0025 g Sublimat am 1., 2., 5., 7., 8., 9., 10., 11., 12. und 13. Tage:

Auch hier finden sich in den hellroten Lungen einzelne dunkelrote Stellen, in deren Bereich mikroskopisch die Alveolen anektatisch und bei leichter Hyperämie mit vereinzelt Erythrozyten gefüllt sind. Im Zökum sind der größte Teil der Spiralfalte sowie die Nieren in der angegebenen Weise verändert.

**Zusammenfassung:** Ganz unabhängig von der Lebensdauer bestehen die Lungenveränderungen der Kaninchen nach Quecksilberinjektion in Anektase neben geringen entzündlichen Veränderungen; nur in einem Fall war die Anektase mit schwerster Hyperämie kombiniert.

Nieren und Darm zeigen die für die Sublimatvergiftung typischen Veränderungen in wechselnder Stärke, mit Ausnahme eines Tieres, bei dem der Darm, eines zweiten, bei dem die Nieren unverändert sind.

### Epikrise über die Versuche an Kaninchen.

Der Vergleich der mit Inhalation und Injektion behandelten Tiere lehrt, daß bei gleicher Lokalisierung die Lungenveränderungen der Inhalationstiere weit schwerer sind. Dagegen sind Nieren und Darm in einem größeren Prozentsatz und in größerer Ausdehnung bei den Injektionstieren verändert.

### Vergleich der anatomischen Veränderungen bei den einzelnen Tierarten.

Im folgenden vergleichen wir die Ergebnisse der Versuche bei den verschiedenen Tierarten, wobei wir die Tiere mit sehr kurzer oder sehr langer Lebensdauer unberücksichtigt lassen, jene, weil sie die Veränderungen noch nicht aufgewiesen haben, diese, weil sie, wie wir begründet haben, als verschont geblieben betrachtet werden dürfen.

Die Inhalation hat bei allen Tieren den stärksten Grad von Hyperämie mit oder ohne Blutung hervorgerufen, und zwar entweder in ganzer Ausdehnung oder — häufiger — in einzelnen Teilen der Lunge ohne bestimmte Lokalisation. Hier ergibt sich insofern ein durchgreifender Unterschied der Tierarten, als die Mäuse zu einer gewissen Zeit immer total veränderte Lungen haben, was für die Meerschweinchen nur in einem Teil der Fälle zutrifft, während die partiellen Lungenveränderungen bei Ratten und Kaninchen die Regel sind und bei Mäusen nur nach langer Dauer der Inhalation angetroffen werden.

Außer diesen rein in Hyperämie und Blutung bestehenden, wie wir sehen werden, einen bestimmten Kreislauftypus repräsentierenden Veränderungen kommen nur bei Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen, und zwar nur bei einem Teil der Tiere, entzündliche Veränderungen vor, von denen wir dartun werden, daß ihnen ein anderer Strömungstypus zugrunde liegt; bei Mäusen sind sie nicht beobachtet worden.

Als in den Protokollen der Kürze wegen nicht erwähnt tragen wir an dieser Stelle nach, daß wir bei allen Tieren mit einem pathologischen Lungenbefund eine Erweiterung stärkeren oder geringeren Grades der Luftbläschen in den nicht hyperämischen Lungenteilen gefunden haben.

Auch beim Vergleich der Nieren stoßen wir insofern auf Verschiedenheiten, als bei Mäusen und Ratten jegliche Veränderungen fehlen; während sie bei den Meerschweinchen und Kaninchen in einem Teil der Fälle zur Beobachtung kommen.

Auch bezüglich der Blinddarmveränderungen nehmen die Mäuse eine Sonderstellung ein, da ihr Zökum nie einen pathologischen Befund bietet, während die übrigen Tiere wenigstens in einem Teil der Fälle bestimmte Veränderungen aufweisen.

Nach Injektion sind die Gegensätze zwischen den einzelnen Tierarten weniger scharf. Bezüglich der Lungen bieten Mäuse, Meerschweinchen und Ratten den übereinstimmenden Befund, daß nur einzelne Teile von dem schwersten Grad der Hyperämie betroffen sind; die Kaninchen machen hiervon eine Ausnahme, da ihre Lungen, abgesehen von einem Falle, der dasselbe Bild der partiellen Hyperämie bietet, frei von den uns hier beschäftigenden pathologischen Veränderungen sind; die bei diesen Tieren gefundene reine Anektase und leichte Hyperämie kleinster Lungenteile ist bei beliebigen Todesarten gerade des Kaninchens ein häufiger Befund und kann hier unberücksichtigt bleiben.

Auch die Nieren sind bei Mäusen, Meerschweinchen und Ratten immer, bei Kaninchen fast immer verändert.

Der Blinddarm bot bei Mäusen nur einmal, bei Kaninchen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle und bei Meerschweinchen und Ratten regelmäßige Veränderungen im Sinne der hämorrhagischen Infarzierung und Nekrose bestimmter Stellen dar.

Aus dem Vergleich der Organveränderungen nach Inhalation und nach Injektion ergibt sich bei sämtlichen Tierarten für die Wirkung der Einatmung eine deutliche Bevorzugung der Lungen vor den Nieren und dem Darm, die entweder gar nicht oder selten verändert gefunden werden. Das Umgekehrte ist für die Injektion der Fall; an Stelle der totalen schwersten Inhalationshyperämie der Mäuse und Meerschweinchen tritt nach Injektion des Giftes die ebenso schwere Hyperämie einzelner Teile, und die nach Inhalation auftretenden partiellen Lungenveränderungen bei den Kaninchen fehlen nach Vergiftung durch Injektion überhaupt. Dagegen spielen sich die durch das injizierte Quecksilber bewirkten pathologischen Prozesse an Nieren und Darm der Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen ab.

Unter den vier von uns berücksichtigten Tierarten nehmen die Mäuse auch dadurch eine Sonderstellung ein, daß Nieren- und Darmveränderungen bei Vergiftung durch Inhalation, Darmveränderungen bei Vergiftung durch Injektion ausbleiben. Die fehlende Beziehung des Giftes zum Darm der Mäuse, die geringe zu den Nieren dieser Tierart spricht sich auch in dem negativen Darm- und Nierenbefund bei der Fütterungsvergiftung aus. —

Nachdem wir im vorhergehenden unsere Beobachtungen mitgeteilt haben, könnten wir daran gehen, sie mit denen der früheren Autoren zu vergleichen, unter denen vorwiegend die jüngeren: Jolles—Heineke, Kaufmann, Skudro in Betracht kämen. Ein solcher Vergleich würde Übereinstimmendes und Abweichendes ergeben; wir möchten von ihm absehen, weil es uns weit weniger auf die Befunde, als auf die Genese derselben ankommt, deren Erörterung wir uns jetzt zuwenden.

#### Theoretischer Teil.

Im folgenden gedenken wir die Erklärung der Lungenveränderungen in den Vordergrund zu stellen.

Diese Lungenveränderungen lassen sich kurz charakterisieren als eine stärkste Erweiterung der Strombahn, die mit roten Blutkörperchen prall gefüllt ist und aus der in wechselndem Maße Transsudat und rote Blutkörperchen austreten. Diese Veränderung betrifft selten die ganze Lunge, in der Mehrzahl der Fälle nur Teile derselben ohne Bevorzugung einer bestimmten Region.

Wenden wir zuerst unsere Aufmerksamkeit den umschriebenen Veränderungen zu, um so mehr, als sie, wie wir bemerkt haben, die Vorstufe der allgemeinen schwersten Hyperämie bilden dürften, so bedarf es kaum einer Begründung, daß es sich weder um eine direkte physikalische oder chemische Beeinflussung der Strombahn durch das Gift, noch um die Folgen einer durch dasselbe bewirkten Herzschwäche handelt. Beide Auffassungen werden schon allein durch die Lage der veränderten Bezirke inmitten unveränderten Lungengewebes unmöglich gemacht, gelangt doch das Quecksilber im Laufe der Vergiftung in alle Teile der Lungenluft- und -blutwege, und müßte sich doch die Herzschwäche in den ganzen Lungen bemerkbar machen; dazu kommt, daß die Stauungsveränderungen, z.B. an der Leber, selbst bei an Quecksilbervergiftung gestorbenen Tieren sehr gering sind.

Somit muß das Auftreten stark hyperämischer Bezirke in dem im übrigen geringer durchströmten Lungenstromgebiete lokale Ursachen haben, und zwar solche, die, wie aus den mikroskopischen Präparaten hervorgeht, die mechanische Hindernisse, Thromben in den Lungenvenen, vermissen lassen, sich dem Nachweis durch das Auge entziehen.

Um diesen Ursachen näher zu kommen, fragen wir uns, ob etwa bereits unter physiologischen Umständen Einrichtungen an der Blutstrombahn vorhanden sind, die einen Wechsel zwischen Enge und Weite, also in der Menge des durchströmenden Blutes, in einzelnen Provinzen, Gefäßbezirken, herbeiführen.

Für den großen Kreislauf sind solche Einrichtungen seit Jahrzehnten bekannt in Gestalt der konstriktorischen und dilatatorischen Nerven. Um zu einem Urteil zu gelangen, ob auch den Lungen Gefäßnerven zuzuschreiben sind und zur Erklärung der von uns beschriebenen Befunde verwandt werden müssen, können wir nicht umhin, die Literatur, die sich mit diesem Problem beschäftigt hat, ausführlich zu besprechen. Eine solche erschöpfende Erörterung der heutigen Kenntnis von den Gefäßnerven der Lunge existiert nirgends; sie ist aber notwendig und wertvoll deswegen, weil die Summe zahlreicher physiologischer Arbeiten auf die Frage, ob Lungengefäßnerven existieren, eine Antwort gegeben hat, die zwar, wie wir dartun werden, entscheidend, aber zugleich weit davon entfernt ist, allgemein bekannt oder gar anerkannt zu sein.

#### I. Mikroskopische Untersuchungen über Lungengefäßnerven.

Da wir es in unseren Versuchen, wie die mikroskopischen Präparate zeigen, nicht mit den Gefäßen der Bronchen, sondern mit denen der Lunge im engeren Sinne zu tun gehabt haben, so fallen diejenigen Arbeiten außerhalb des Rahmens, die sich mit dem Nachweis von Nervenfasern in den Bronchen beschäftigen, und ebenso diejenigen, die die Nervenfasern der glatten Lungen-



muskulatur der Amphibien behandeln. Somit kommen insbesondere die Untersuchungen von A. Smirnow (1888)<sup>20</sup> und der größte Teil der Arbeiten von G. Cuccati (1887—1889)<sup>21-24</sup> für uns nicht in Betracht.

Nur einige kurze Bemerkungen aus den Cuccatischen Arbeiten müssen hier Platz finden. Cuccati unterscheidet sowohl beim Frosch, wie beim Triton markhaltige und marklose Lungen-nervenfaseren, die sich nach gemeinsamem Verlauf trennen. Die markhaltigen Nervenfasern gehen zur glatten Muskulatur der Lunge und endigen an derselben, die marklosen bilden ein dichtes Netz, welches die Alveolen umspinnt und, wie der Verfasser in der ersten Arbeit über die Froschlunge bemerkt, auch die Blutgefäße versorgt. In der zweiten Arbeit über die Froschlunge ist ebenfalls kurz erwähnt, daß die marklosen Nervenfasern zu den Lymph- und Blutgefäßen der Lunge ziehen; es waren aber Endigungen an denselben niemals nachweisbar. Cuccati erklärt die marklosen, seiner Ansicht nach wahrscheinlich aus dem Sympathikus stammenden Nervenfasern als vermutlich trophische oder sensible Nervenfasern, die in intimer Beziehung zu den Blut- und Lymphgefäßen stehen. Nähere Angaben hierüber fehlen.

Ebenso kurz berichtet G. Retzius (1893)<sup>25</sup> über ein Nervengeflecht an den Blutgefäßen der Lungen eines 15 cm langen menschlichen Embryos, das hier und da mit der Golgischen Methode nachweisbar war.

H. J. Berkley (1895)<sup>26</sup> hat die Lungen von Kaninchen, Ratten und Mäusen mit der Golgischen Methode untersucht. Auch er unterscheidet markhaltige und marklose Nervenfasern; in bezug auf die zwischen den Alveolen verlaufenden Nervenfasern sagt er, daß sich einzelne Fasern von denen des bronchoarteriellen Netzes trennen und oft auf große Strecken unter Abgabe zahlreicher Äste verlaufen, um schließlich mit Ästen des bronchoarteriellen Netzes zu verschmelzen. Berkley beobachtet auch Endkolben in der Mitte von Alveolarsepten, die wahrscheinlich für verstreute glatte Muskelfasern bestimmt waren. Während die Bronchialarterien einen großen Reichtum an Nervenfasern aufwiesen, waren die die Pulmonalarterien begleitenden Plexus weniger stark entwickelt. Hier und da fanden sich Endkolben an den Muskelfasern der Arterien; Nervenfasern wurden in geringer Anzahl auch in der Wand größerer Lungenvenen nachgewiesen, dagegen an den kleineren Lungenvenen und an den Kapillaren vermißt. Der sichere Nachweis von Ganglienzellen im eigentlichen Lungengewebe gelang nicht.

A. S. Dogiel (1898)<sup>27</sup> hat mit der von ihm modifizierten Ehrlichschen Methylenblau-methode bei Säugetieren wie in der Adventitia kleinerer Gefäße von verschiedenen Körperstellen, so auch in der Adventitia und besonders in der Intima der Pulmonalarterien (und des Aortenbogens) eine große Zahl sensibler plattenförmiger Endorgane nachgewiesen von dem gleichen Bau, wie sie sich im Perikard finden, das Dogiel hinsichtlich der Zahl der nervösen sensiblen Apparate mit den empfindlichsten Hautstellen vergleicht. „Es unterliegt keinem Zweifel“, so schließt Dogiel, „daß die von mir und Schemetkin aufgefundenen sensiblen Nervenendigungen der Gefäßwand nicht nur oben genannten, sondern überhaupt allen Blutgefäßen zukommen“.

H. T. Karsner (1911)<sup>28</sup> hat ebenfalls mit der Methylenblau-methode beim Hunde gearbeitet. Eine halbe Stunde nach der Einführung der Farbstofflösung in die Jugularvene des lebenden Tieres wurde die Lungenarterie mit Paraffin injiziert und es dadurch ermöglicht, Äste von 2—4 mm Kaliber zu gewinnen. Nach der weiteren Behandlung wurden dieselben in Schnitte zerlegt, und es ergab sich die Anwesenheit einwandfreier Nerven, die vom Verfasser abgebildet sind. Zum Teil endigten sie anscheinend mit Endkolben.

Aus diesen Angaben geht hervor, daß an der Lungenarterie bis zu Ästen von einem Durchmesser von einigen Millimetern und an den Lungenvenen mit Ausnahme der kleineren und kleinsten Nervenfasern nachgewiesen sind, die als motorische anzusehen sind. Außerdem sind an den Lungenarterien — bis zu welcher Dünne ist nicht angegeben — sensible Nervenfasern vorhanden. Ob die zwischen den Alveolen verlaufenden Nervenfasern Kapillarnerven sind, ist ungewiß.

Es bedarf kaum der Erwähnung, daß die Annahme berechtigt ist, daß alle Gefäße und Gefäßchen in den Lungen mit glatter Muskulatur zu motorischen Nervenfasern in Beziehung stehen; den Schluß, daß allen Blutgefäßen sensible Fasern zukommen, sehen wir von Dogiel selbst gezogen.

## II. Physiologische Untersuchungen über Lungengefäßnerven.

Da es zu weit führen würde, die historische Entwicklung der Lehre von den Lungengefäßnerven in der Physiologie, die mit dem Jahre 1876 (Badoud)<sup>29</sup> begonnen hat, vollständig zu schildern, nehmen wir als Ausgang den Stand der Frage, wie ihn im Jahre 1903 R. Tigerstedt<sup>30</sup> in seiner Darstellung des kleinen Kreislaufes präzisiert hat. Während man früher, so sagt Tigerstedt, die Schwankungen in der Durchströmung der Lunge einfach abhängig gemacht hatte von den Schwankungen des Blutdruckes im großen Kreislauf, lagen zur Zeit seines zusammenfassenden Referates genügend Arbeiten vor, welche die Eigenart und relative Selbständigkeit des kleinen Kreislaufes sichergestellt hatten; zu diesem Ergebnis hatten übereinstimmend sowohl vergleichende Druckmessungen, als auch die Gegenüberstellung der Wirkung von Giften auf den großen und kleinen Kreislauf, weiterhin die Erkenntnis der reflektorischen Beeinflußbarkeit des kleinen Kreislaufes geführt.

Die seit dieser von Tigerstedt getroffenen Formulierung des Wissens vom kleinen Kreislauf erschienenen und im folgenden zu referierenden Abhandlungen gruppieren wir zweckmäßig nach der von den Autoren verwandten Methodik. An einzelnen Stellen werden wir auch Mitteilungen berücksichtigen, die vor dem Jahre 1903 erschienen sind.

### a) Messung des Blutdruckes und der Geschwindigkeit der Lungenblutströmung.

Wir beginnen mit der auf Tigerstedts Veranlassung ausgeführten Untersuchung von G. Mellin (1904)<sup>31</sup>.

Mellin hat in seinen Versuchen an Kaninchen den Druck in der Karotis, Arteria pulmonalis und im linken Vorhof graphisch registriert, den Druck im linken Vorhof zur Entscheidung der Frage, ob eine beobachtete Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis die Folge einer Kontraktion der Lungengefäße war und nicht etwa aus einem erschwerten Abfluß des Blutes aus dem linken Herzen (etwa infolge Schwäche desselben) resultierte. In die Vena jugularis wurden verschiedene Stoffe injiziert, wie Secale, Digitalis- und Strophanthuspräparate, Amylnitrit, Nitroglyzerin und Adrenalin, Mittel, die im großen Kreislauf teils drucksteigernd, teils druckherabsetzend wirken. Auf Grund seiner sehr ausführlich beschriebenen Versuche kommt Mellin zu der Überzeugung, daß der kleine Kreislauf zum Teil vom großen abhängig ist, und zwar sowohl von der Blutzufuhr vom rechten Herzen her, als auch vom Widerstand im linken Herzen, ferner, daß eine Änderung in der Arbeitsleistung der beiden Herzhälften den Druck im großen wie im kleinen Kreislauf variiert, und schließlich, daß die Lungengefäßnerven wahrscheinlich bei den Druckschwankungen im kleinen Kreislauf eine Rolle spielen. Über die infolge der erwähnten mannigfaltigen Einflüsse schwierig zu beurteilende Wirkung der von ihm angewandten Stoffe hat Mellin als Grundlage jener Schlußfolgerungen ermittelt, daß einerseits sehr beträchtliche Druckänderungen im großen Kreislauf, und zwar sowohl Steigerung (Adrenalin) wie Senkung (Amylnitrit), von keinen oder kaum merklichen Variationen des Druckes im kleinen Kreislauf begleitet zu sein brauchen, und daß andererseits Secale auf den kleinen Kreislauf verhältnismäßig stärker drucksteigernd einwirkt als auf den großen. Mellin hat somit neues Material zum Beweise der Selbständigkeit des kleinen Kreislaufes und der Rolle von Gefäßnerven in demselben herbeigebracht.

Brodie und Dixon (1904)<sup>32</sup> haben die isolierte, in situ gelassene Lunge von Hunden, Katzen und Kaninchen mit Hilfe eines eigens konstruierten Apparates mit defibriertem Blut durchströmt, dem die zu prüfenden Mittel vorsichtig beigelegt wurden. „Bei Messung des Druckes in der Arteria pulmonalis und im linken Vorhof ergab sich, daß Adrenalin (dieser Körper konnte auch wirkungslos bleiben), Muskarin und Pilokarpin, Mittel, die im großen Kreislauf die Extremi-

täten- und Darmgefäße zur Kontraktion bringen, die Lungenstrombahn erweiterten. Während sich somit in diesen Versuchen ein Gegensatz zwischen großem und kleinem Kreislauf herausgestellt hatte, ergaben Versuche mit Baryumchlorid eine übereinstimmende Wirkung im großen und kleinen Kreislauf, nämlich nach einer Erweiterung, die auch ausbleiben konnte, eine Verengung der Gefäße von großer Stärke und Dauer. Nervenreizung der verschiedensten Art außerhalb der Lungen hatte keinen Erfolg, weder Erweiterung noch Verengung der Strombahn. Auch konnten die beiden Autoren, wie sie beiläufig bemerken, keine Nerven in den Lungen färben.

Brodie und Dixon lehnen die Existenz von Lungengefäßnerven ab. Wir haben bereits gesehen, daß sich mit geeigneten histologischen Methoden Lungengefäßnerven haben nachweisen lassen, und werden weiter zeigen, daß die Nervenreizung in der Hand anderer Forscher positive Ergebnisse gezeitigt hat. Und was die Experimente mit Giften anbelangt, so ist zwar den Verfassern zuzustimmen, daß eine Erweiterung der Lungenstrombahn bei Verengung des großen Kreislaufes aus der Verschiebung des Blutes verständlich wird, indessen ist es unberechtigt, die Beteiligung von Gefäßnerven an diesem Vorgange ohne weiteres als ausgeschlossen zu erklären. Auch haben die Verfasser wenigstens mit Baryumchlorid eine starke und lange Kontraktion der Gefäße des großen und kleinen Kreislaufes erzielt. Dazu kommt, daß in einem kurz vor dem Jahre 1903, von dem wir ausgehen, publizierten Vortrag Brodie (1902)<sup>33</sup> erwähnt hat, daß er mit Dixon durch Suprarenin einmal auch Verengung der Lungenstrombahn erzielt habe. Die Versuche von Brodie und Dixon haben somit zum mindesten nicht gegen die Lehre von der Selbständigkeit des kleinen Kreislaufes entschieden; sie sind zum Teil sogar geeignet, ihr zur Stütze zu dienen.

Wir kommen dann zu den Untersuchungen von Plumier aus den Jahren 1904 und 1905, denen sich später noch eine Abhandlung aus dem Jahre 1912 anreihen wird.

In der ersten Arbeit aus dem Jahre 1904<sup>34</sup> hat der Verfasser besonders zwei verschiedene Versuchsanordnungen beim Hunde getroffen. In der ersten Versuchsreihe wurde der Druck in der Karotis, Arteria pulmonalis und im linken Herzohr nach Injektion der zu prüfenden Stoffe ins Venenblut graphisch registriert. Adrenalin bewirkte eine Drucksteigerung in der Karotis und Pulmonalarterie. Wurden beide Nervi vagi am Halse durchschnitten — danach blieb die durch Adrenalin sonst zu erzielende Pulsverlangsamung aus —, so stieg der Karotiden- und Pulmonaldruck stärker an, während der Druck im linken Herzohr zuerst fiel und dann stieg, aber weniger als bei intakten Vagi. Hieraus schließt der Verfasser, daß die Drucksteigerung in der Pulmonalarterie durch Adrenalin nicht auf einer Rückstauung vom linken Herzen her beruhte, weil ja eine solche eine dauernde Drucksteigerung im linken Vorhof vorausgesetzt hätte. Mithin mußte bei der beobachteten Drucksteigerung durch Adrenalin eine Verengung der Gefäße des kleinen Kreislaufes im Spiele gewesen sein.

Auch in der anderen Versuchsanordnung, wobei das Blut durch Lungen und Herz floß, nachdem eine künstliche Verbindung zwischen Arteria anonyma und Vena cava superior hergestellt und dadurch gleichzeitig der Einfluß des zentralen Nervensystems ausgeschaltet war, gelang es, die direkte Wirkung des Adrenalins auf den Lungenkreislauf darzutun und die Entstehung der Drucksteigerung durch Rückstauung zu widerlegen. In diesen Versuchen trat eine Drucksteigerung in dem modifizierten großen Kreislauf auf, die auf einer verstärkten Arbeit des linken Herzens beruhen mußte, da der im intakten Körper wirksame, durch Adrenalin erhöhte Widerstand im großen Kreislauf, den nach der Versuchsanordnung eine Glasröhre vertrat, ausgeschaltet war. Gleichzeitig wurde im linken Vorhof keine Drucksteigerung beobachtet, eine Bestätigung dafür, daß eine Rückstauung nach den Lungen hin nicht zustande kam. Danach mußte für die festgestellte Drucksteigerung im kleinen Kreislauf eine erhöhte Arbeit des rechten Herzens in Betracht kommen. Es gelang denn auch, durch Adrenalin die Kontraktion des isolierten, künstlich durchströmten Herzens zu verstärken. Inwieweit außerdem in den Lungen eine Konstriktion der Gefäße beteiligt war, dies untersuchte Plumier mit Hilfe der künstlichen Durchströmung einer Lunge mit defibriniertem Blut und graphischer Aufzeichnung der Menge

des aus den Lungenvenen ausfließenden Blutes. Bei dieser Versuchsanordnung ergab schwache elektrische Reizung der Ansa Viuessenii derselben Seite Verminderung des Ausflusses aus den Lungenvenen. Hieraus schließt der Verfasser auf die Existenz von verengenden Lungengefäßnerven, die auch darin ihre Bestätigung fand, daß Adrenalin, dem durchgeleiteten defibrinierten Blut beigemischt, nach einer kurzen Erweiterung der Strombahn eine beträchtliche Drucksteigerung in der Lunge bewirkte, für die eine verstärkte Tätigkeit des Herzens natürlich nicht in Betracht kam.

Die somit in allen Versuchen erzielte Verengung der Strombahn des Lungenkreislaufes war im Vergleich zu der im großen Kreislauf durch Adrenalin zu erzielenden gering.

Am Schlusse seiner Abhandlung beschäftigt sich Plumier mit der Widerlegung der oben referierten Arbeit von Brodie und Dixon, die sich gegen die Existenz von Lungengefäßnerven ausgesprochen hatten; ihre negativen Resultate mit Adrenalin führt Plumier auf Verwendung zu schwacher Lösungen zurück. Ferner prüfte Plumier die Wirkung von Adrenalin nach vorheriger Lähmung der Gefäßkonstriktoren durch Apokodein, Kurare und Pepton, Stoffe, von denen Brodie und Dixon nachgewiesen hatten, daß während der von ihnen hervorgebrachten Erweiterung der Strombahn die konstriktorische Wirkung des Adrenalins auf den großen Kreislauf aufgehoben ist. Es ergab sich für den großen Kreislauf eine Bestätigung dieser Versuche nach Apokodeinwirkung durch Plumier, aber auch an der künstlich durchströmten Lunge konnten die gleichen Resultate erzielt werden. Kurare beeinflusste die Adrenalinwirkung nicht. Die gleichzeitige Verabfolgung von Adrenalin und Pepton löste im großen Kreislauf zuerst eine Vasokonstriktion (durch Adrenalin) aus, der dann eine Dilatation (durch Pepton) folgt. Im kleinen Kreislauf trat eine Steigerung der konstriktorischen Adrenalinwirkung auf. Durch diese Versuche hatte somit Plumier mit den gleichen Mitteln die Existenz von Lungengefäßnerven nachgewiesen, mit denen Brodie und Dixon die Gefäßnervwirkung des Adrenalins im großen Kreislauf bewiesen hatten.

In einer Arbeit aus dem Jahre 1905<sup>35</sup> hat Plumier die Wirkung von Secalepräparaten unter graphischer Registrierung des Druckes in der Arteria carotis und pulmonalis und im linken Vorhof beim Hunde geprüft. Es ergab sich hierbei in der Karotis ein Sinken des Druckes, dann ein Anstieg desselben auf eine wenig über der Norm gelegene Höhe, wo er sich ziemlich lange hielt. In der Pulmonalarterie trat sofort eine ziemlich beträchtliche Drucksteigerung ein, die sich längere Zeit hielt oder auch bald sank. Dabei blieb der Druck im linken Vorhof unverändert. Da die Secalepräparate keine Erweiterung der Gefäße des großen Kreislaufes bewirkten, im Gegenteil die Durchströmung einer Hundextremität eine Vasokonstriktion zustande brachte, so erblickte Plumier die Ursache der anfänglichen Druckverminderung im großen Kreislauf in einer vorübergehenden Schwäche des linken Herzens, eine Vermutung, die sich auch als erste Wirkung der Secalepräparate am isolierten durchströmten Herzen bestätigte. Demgemäß mußte die Drucksteigerung in der Pulmonalarterie auf einer energischen Vasokonstriktion der Lungengefäße beruhen, um so mehr, als am isolierten Herzen ein Unterschied im Verhalten der beiden Hälften desselben nicht zu beobachten war. Durchschneidung beider Vagi am Halse und beider Sympathiei im Niveau der Ansa Viuessenii übte keinen Einfluß auf den Ausfall dieses Versuches aus; dasselbe Resultat ergab sich auch an der isolierten, künstlich durchströmten Lunge des eben getöteten Tieres bei Registrierung der aus den Lungenvenen ausfließenden Blutmenge. In diesen Versuchen konnte also die Vasokonstriktion nur peripherisch bedingt sein.

In einer zweiten Arbeit aus dem Jahre 1905<sup>36</sup> hat Plumier den Einfluß von Digitalispräparaten auf den Lungenkreislauf in analoger Weise untersucht. Nachdem zuerst die gewöhnliche Herzwirkung (Verlangsamung der Herzschläge, Drucksteigerung im großen Kreislauf) eingetreten war und gleichzeitig sich der Pulmonalisdruk leicht gesteigert hatte, stellte sich in dem Augenblicke, wo bei fortgesetzter Digitaliswirkung die anfängliche Verlangsamung in Beschleunigung überging und der Druck im linken Vorhof sank, eine plötzliche starke Steigerung des Karotiden- und Pulmonalisdrukkes ein, das heißt in dem Augenblicke, wo das Gift eine Lähmung beider Vagi hervorgerufen hatte. Da hierbei der Druck im linken Herzhohr nicht gestiegen war, so mußte die

Drucksteigerung in der Pulmonalis dem Digitalis zugeschrieben werden, was sich denn auch an Tieren mit doppelseitiger Vagusdurchschneidung bestätigte. Bei künstlicher Durchströmung der Lunge mit defibriniertem Blut trat auf Digitalinzusatz eine Verengung der Lungenstrombahn auf, die sich in einer Verminderung der aus den Lungenvenen abfließenden Blutmenge dokumentierte. Kontrollversuche mit kleinen Alkoholmengen ergaben, daß der zur Lösung der Digitalinpräparate verwandte schwachprozentige Alkohol an der vasokonstriktorischen Wirkung nur zum kleinen Teil beteiligt war. „Digitoxin und Digitalin üben also eine direkte vasokonstriktorische Aktion auf das Lungengefäßsystem aus,“ — dieselbe Wirkung wie an der isolierten mit Lockescher Flüssigkeit durchströmten Extremität.

In demselben Jahre (1905)<sup>37</sup> hat Plumier Nitroglyzerin und Amylnitrit in ähnlicher Weise wieder am Hunde geprüft. Während die bekannte Drucksenkung im großen Kreislauf eintrat, stieg der Druck in der Pulmonalarterie. Zur Ermittlung der Ursache dieser Drucksteigerung hat dann Plumier die künstliche Durchströmung einer einzelnen Lunge unter Zusatz dieser beiden Stoffe herangezogen und dabei eine Vermehrung der Ausflußmenge, das heißt also eine Vasodilatation feststellen können. Die beobachtete Drucksteigerung im kleinen Kreislauf beruhte also in diesem Falle nicht auf einer Vasokonstriktion. Nachdem Plumier dann noch mit seiner Methode des abgekürzten großen Kreislaufes, wobei, wie oben angegeben, unter Ausschaltung des Zentralnervensystems der große Kreislauf durch eine Verbindung der Arteria anonyma mit der Vena cava superior hergestellt war, kein Steigen des Pulmonalisedruckes hatte nachweisen können, schloß er, daß Nitroglyzerin und Amylnitrit den Druck im Lungenkreislauf nur erhöhen durch ihre Einwirkung auf den großen Kreislauf, nämlich dadurch, daß sie eine größere Blutmenge zum rechten Herzen befördern. Ergänzende Versuche, in denen Plumier einmal einen größeren Teil des großen Kreislaufes als in den früheren Versuchen in Verbindung mit dem rechten Herzen brachte, und ein weiterer Versuch, in dem er durch längere temporäre Aortenunterbindung eine Erweiterung im großen Kreislauf herbeiführte, bestätigten mit der dann eintretenden Drucksteigerung im kleinen Kreislauf, daß diese von der angegebenen (in Drucksenkung bestehenden) Wirkung im großen Kreislauf abhängig war. Die Beobachtung des Druckes im linken Herzen, der nur leicht stieg und der Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis folgte, ergab schließlich, daß nicht etwa ein Hindernis im Ausfließen des Blutes aus dem rechten Herzen die Ursache der Drucksteigerung im kleinen Kreislauf bildete.

Im Schlußteil dieser Arbeit zieht Plumier aus den soeben referierten drei Abhandlungen wichtige Schlußfolgerungen, von denen nur die für uns in Betracht kommt, daß er die Vasokonstriktoren für den kleinen Kreislauf als bewiesen ansieht, einmal durch die Versuche mit den chemischen Mitteln, und zweitens durch die Reizung der Ansa Vieussenii mit ihrer Wirkung auf die isolierte Lunge. Die Wirkung dieser Vasokonstriktoren im Vergleich zu denen des großen Kreislaufes hat sich dabei als schwächer herausgestellt. Die Dilatatoren der Lungengefäße hält Plumier für nicht sicher nachgewiesen, wenn er auch ausdrücklich hervorhebt, daß Nitroglyzerin und Amylnitrit auf die isolierte Lunge gefäßerweiternd wirken.

Im folgenden Jahre (1906) sind die Arbeiten von A. Strubell<sup>38</sup> und A. Krogh<sup>39</sup> erschienen.

Bei seinen Untersuchungen über die Strophanthinwirkung auf das Herz beobachtete Strubell<sup>38</sup> als Wirkung starker Dosen ein Stadium, wo auf periphere Vagusreizung keine Pulsverlangsamung und kein stärkeres Sinken des Karotidendruckes mehr eintrat und gleichzeitig sich ein plötzliches starkes Sinken des linken Vorhofsdruckes bei steigendem Venendruck einstellte. Hemmung der Herzkraft kam als Ursache nicht in Betracht, da der linke Vorhofsdruck nicht anstieg; ebenso ließ sich die Annahme einer Gefäßerweiterung im großen Kreislauf oder einer ungleichen Aktion beider Ventrikel widerlegen. Es blieb somit als Ursache des Absturzes des Vorhofsdruckes und Ansteigens des Venendruckes nur eine Kontraktion der Lungengefäße übrig. Strubell schließt daraus, daß Atropin das Phänomen unterdrückte, daß es vom Sympathikus, nicht vom Vagus abhängig ist.

A. Krogh (1906)<sup>39</sup> hat an einem besonders günstigen Objekt, der Lunge der Schildkröte,

den Einfluß der Vagus-Sympathikus-Durchschneidung auf die Geschwindigkeit des Blutstromes untersucht, indem er eine gradierte Kanüle in die Pulmonalvene einführte und gleichzeitig den Karotidendruck bestimmte. Vorher hatte Krogh an intakten Tiere nachgewiesen, daß die sehr variable Strömungsgeschwindigkeit in den Lungen mitunter parallel mit den Schwankungen des Blutdruckes ging, mitunter davon unabhängig war. Durchschneidung des linken Vagus-Sympathikus am Halse ergab, daß, während der Karotidendruck sich nicht änderte, die Geschwindigkeit der Blutströmung in der linken Lunge sich sehr stark vermehrte. Die Schwankungen in der Geschwindigkeit der Lungenblutströmung richteten sich nunmehr allein nach den Schwankungen des Druckes im großen Kreislauf, der in der Karotis gemessen wurde. Die Durchschneidung des rechten Vagus-Sympathikus hatte eine starke Verlangsamung der Blutströmung in der linken Lunge zur Folge, ohne daß sich der Karotidendruck änderte. Die linke Lunge behielt ihre Fähigkeit bei, vom allgemeinen Blutdruck unabhängige Schwankungen in der Geschwindigkeit der Blutströmung zu zeigen. Nach aufeinanderfolgender Durchschneidung beider Vagi-Sympathici am selben Tier wurde die an der linken Lunge gemessene Geschwindigkeit der Blutströmung gewöhnlich ziemlich stark herabgesetzt, sie folgte jetzt den Schwankungen des nach der doppel-seitigen Vagusdurchschneidung gewöhnlich stark sinkenden allgemeinen Blutdruckes. Als Haupt-ergebnis seiner Versuche bezeichnet Krogh, daß der Vagus-Sympathikus der Schildkröte der vasomotorische Nerv der Lunge derselben Seite ist und daß er einen konstriktorischen Tonus besitzt.

Ch. Wallis Edmunds (1907)<sup>40</sup> hat sich ebenfalls mit der Geschwindigkeit der Lungendurchströmung befaßt, indem er nach Stewart eine Salzlösung in die Vena jugularis einspritzte und in der Karotis mittelst Elektroden und Galvanometers die Änderung des Leitungswiderstandes des Blutes ermittelte; aus der Zeit bis zu ihrem Eintreten konnte ein Schluß auf die Dauer der Durchströmung der Lungen gemacht werden. Beim Kaninchen erzeugte Adrenalin eine sehr deutliche Verlangsamung der Lungendurchströmung, die der Verfasser teils auf eine Rückstauung auf die Lungen infolge der Erhöhung des Widerstandes in der Peripherie des großen Kreislaufs, teils auf eine Herzverlangsamung, eine bekannte Adrenalinwirkung, zurückführte. Kontrollversuche ergaben, daß in der Tat eine (durch Pilokarpin erzielte) Verlangsamung der Herzstätigkeit die Zirkulation in den Lungen verlangsamt, und ferner, daß eine Blutdrucksteigerung (durch Kompression der Aorta) zum gleichen Resultat führte.

Strophanthin bewirkte bei der gleichen Methodik, jedoch beim Hunde, zuerst eine Beschleunigung, dann eine Verlangsamung der Zeit der Lungendurchströmung. Da die vorübergehende Beschleunigung trotz einer Blutdrucksteigerung infolge von Verengung im Splanchnikusgebiet zustande kam, mußte die Ursache der Beschleunigung des Lungenblutstromes einerseits auf einer Mehrarbeit des Herzens infolge der Strophanthindarreichung, andererseits aber auch auf der ebenfalls vom Strophanthin bewirkten Kontraktion des Splanchnikusgebietes beruhen, da sie das Blut rasch zum Herzen führte. Die folgende Verlangsamung erklärte der Autor auf gleiche Weise wie beim Adrenalin. Die Unterschiede zwischen Adrenalin- und Strophanthinwirkung werden von Edmunds auf die Eigentümlichkeiten der beiden benutzten Tierarten zurückgeführt. Es ergab sich denn auch beim Hunde im Gegensatz zum Kaninchen bei Adrenalinzufuhr wie auf Strophanthin eine primäre Beschleunigung, der eine Verlangsamung folgte.

Edmunds hat sich damit begnügt, die von ihm beobachteten Änderungen der Geschwindigkeit des Lungenblutstromes auf Vorgänge außerhalb der Lungen zurückzuführen, und die Frage, ob der Einfluß von Lungengefäßnerven im Spiele ist, unberücksichtigt gelassen. Wir haben gesehen, daß die Theorie von der Rückstauung auf die Lungen durch Versuche Plumiers widerlegt worden ist, und machen, wie bei Besprechung der Versuche von Brodie und Dixon, auch hier darauf aufmerksam, daß eine Beeinflussung der Lungendurchströmung von seiten des Herzens oder großen Kreislaufes sehr wohl mit einer Beeinflussung seitens der Lungengefäßnerven verbunden sein kann, die denn auch, wie wir gesehen haben, durch geeignete Versuchsanordnung von bisher genannten und noch anzuführenden Autoren für die von Edmunds angewandten

chemischen Stoffe dargetan ist. Der Wert der Abhandlung von Edmunds beruht somit nur in den mitgeteilten Beobachtungen, gegen die Existenz von Lungengefäßnerven beweisen seine Versuche nicht das geringste.

G. Petitjean (1908) <sup>41</sup> geht von den widerspruchsvollen Angaben über die Existenz von Lungengefäßnerven aus und erklärt sie mit der Schwierigkeit der Methodik. Er selbst hat bei Verwendung nur schwacher Lösungen von chemischen Reizmitteln an Hunden den Druck in der Karotis und in einem Aste der Arteria pulmonalis gemessen und dabei, worauf er besonderen Wert legt, die Farbe der Lungen beobachtet. Während des Sinkens des Druckes im großen Kreislauf durch Amylnitrit wurde — übrigens nicht regelmäßig — ein Steigen des Druckes im kleinen Kreislauf beobachtet, das aber seinen Höhepunkt deutlich vor dem Eintritt des Minimums des Karotidendruckes erreichte und von kürzerer Dauer als die Drucksenkung im großen Kreislauf war. Verfasser schließt daraus auf eine Unabhängigkeit des großen und kleinen Kreislaufes voneinander und aus der Inkonstanz der Lungenversuche auf eine Beeinflussung der von den Gefäßnerven ausgehenden Wirkung durch das Herz. Bei diesen Versuchen waren die Lungen erst fleckig, dann total blaß, was der Verfasser teils auf Vasokonstriktion, teils auf das Verhalten des großen Kreislaufes zurückführt.

Adrenalin brachte eine starke Erhebung des Druckes im großen und eine deutliche im kleinen Kreislauf zustande. Die Druckerhöhung im kleinen Kreislauf überdauerte zuweilen die des großen Kreislaufes. Stärker war die Wirkung nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung. Die Besichtigung der Lungen während des Adrenalinversuches ergab zuerst keine Änderung, dann eine „Kongestion“. Petitjean nimmt eine Konstriktion auch im kleinen Kreislauf als wahrscheinlich an, die aber bald überwunden werde durch eine passive Dilatation der Lungenstrombahn, die dem aus dem großen Kreislauf in die Lungen drängenden Blut zuzuschreiben sei. Schließlich hat Verfasser Versuche mit Ergotin gemacht und auch hierbei, während die Besichtigung nichts Deutliches ergab, eine Unabhängigkeit des kleinen vom großen Kreislauf durch Druckmessung festgestellt. In dieser Bestätigung der relativen Selbständigkeit des kleinen Kreislaufes und in der Anerkennung der Wirksamkeit von Gefäßnerven in diesem ist das Ergebnis der Abhandlung zu sehen.

Carl J. Wiggers (1909) <sup>42</sup> in seiner ersten Arbeit geht davon aus, daß seine Vorgänger die Untersuchung der Wirkungsweise kleiner Dosen von Adrenalin auf die Lungenblutströmung vernachlässigt hätten. Wiggers' Verfahren bestand darin, daß er Arterie und Vene des linken Unterlappens freilegte und je eine Kanüle in das zentrale Ende der Arterie und das periphere Ende der Vene zur Druck- und Ausflußmessung, eine dritte Kanüle in das zentrale Ende dieser Lungenvene zur Druckmessung im Herzohr einführte. Wiggers stellte in zahlreichen Experimenten mit therapeutischen Dosen fest, daß sie den Druck im großen Kreislauf (Karotis) deutlich steigerten, den in der Pulmonalis sehr wenig oder gar nicht beeinflussten. Die Aufzeichnung der Menge des aus der Arterie und Vene ausfließenden Blutes ergab Vermehrung, auch ohne Steigerung des Druckes in der Arterie, bei gleichzeitigem leichtem Anstieg des Druckes in der Lungenvene. Diese Drucksteigerung in der Lungenvene konnte nicht auf einer Rückstauung vom großen Kreislauf her beruhen, da zur selben Zeit der Druck im linken Herzohr sank, sie war auch nicht vereinbar mit der Annahme einer Vasokonstriktion, da ja der Druck in der Lungenvene stieg. Wiggers wählt die Erklärung, daß der durch das Adrenalin gereizte rechte Ventrikel eine gesteigerte Blutmenge in die Lunge wirft, die sich aber im linken Herzen nicht in vollem Maße bemerkbar macht, weil sich das Blut in den Lungen anhäuft.

In seiner zweiten Arbeit (1909/10) <sup>43</sup> knüpft Wiggers an die von ihm in der vorangegangenen mitgeteilte Tatsache an, daß Ausflußmenge und Druck, registriert am peripherischen Ende einer Pulmonalvene, immer eine Steigerung durch Adrenalin erfahren hatten; wenn Wiggers diese Beobachtung mit der durch das Adrenalin verstärkten Tätigkeit des Herzens erklärt hatte, so war doch eine Vasokonstriktion nicht ausgeschlossen, deren Einfluß durch den des Herzens überwunden sein konnte. Wiggers wandte sich daher der Durchströmung eines einzelnen Lungenlappens zu: es ergaben bei Messung der Ausflußmenge aus der Lungenvene Adrenalindosen von

einer Höhe, die über der auf die Strombahn in anderen Organen verengend wirkenden lag, Verminderung, also Vasokonstriktion, somit eine Bestätigung des Resultates von Plumier (1904). Die Ergebnisse Brodies und Dixons, die keine Konstriktion, wohl aber zuweilen Dilatation auf Adrenalin festgestellt hatten, führt Wiggers im zweiten Teil seiner Abhandlung mit einer Reihe von Versuchen auf den Einfluß der Viskosität der im Experiment verwandten Flüssigkeit zurück: wenn nämlich Adrenalin in einer Lösung von geringerer Viskosität, als sie die Durchströmungsflüssigkeit besitzt, dieser zugesetzt wird — das war der Fall in den Versuchen von Brodie und Dixon gewesen —, so ist die Änderung der Viskosität genügend, die Adrenalinwirkung zu vermindern oder in das Gegenteil zu kehren, es sei denn, daß sehr große Dosen gewählt werden. Auf der anderen Seite sah Wiggers die Kontraktion der Lungenstrombahn auftreten, wenn die Viskosität der Adrenalinlösung und der Durchströmungsflüssigkeit dieselbe war.

E. Weber (1910)<sup>44</sup> hat in der ersten seiner beiden Arbeiten an kurarisierten Hunden und Katzen, unter künstlicher Atmung, die Schwankungen in der Blutfülle eines Lungenlappens, dessen Bronchus abgebunden war, unter dem Einfluß verschiedenartiger Reize plethysmographisch gemessen, bei gleichzeitiger Registrierung des Blutdruckes in der Karotis. Brachte er als Reizmittel in die Jugularisvene eine Alkoholdosis, so ergab sich eine Vermehrung des Blutgehaltes in der Lunge, die von der ebenfalls bewirkten Abänderung des Aortendruckes, bestehend in primärer Steigerung und sekundärer Senkung, unabhängig war, wie sich aus der Inkongruenz der aufgenommenen Kurven ergab. Auch bei der schließlich allgemeinen Blutdrucksenkung infolge der Erweiterung der Strombahn des großen Kreislaufes, wie sie bei der Alkoholintoxikation durch Lähmung des Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata zustande kommt, fand sich die Blutmenge in der Lunge vermehrt; diese Vermehrung konnte somit nicht auf Stauung des Lungenvenenblutes, sondern mußte auf einer „aktiven“ Erweiterung der Lungenstrombahn beruhen, die der im großen Kreislauf eintretenden parallel verlief.

Auch eine reflektorische Beeinflussung der Lungen hat Weber durch Applikation von thermischen Reizen auf die Bauchhaut oder in die geöffnete Bauchhöhle, in den Magen und Mastdarm nachgewiesen, die von der Einwirkung des Blutdruckes im großen Kreislauf teils unabhängig war, teils neben der Beeinflussung vom großen Kreislauf her verlaufende selbständige Änderungen der Weite der Lungenstrombahn voraussetzte.

In gleicher Weise zeigte sich in der Wirkung von Giften, die am Nervensystem angreifen, wie Adrenalin, Morphin, Nitroglyzerin, Atropin, Koffein und Nikotin die Unabhängigkeit des kleinen vom großen Kreislauf. Weber unterscheidet auf Grund seiner Versuche mit diesen Mitteln drei Arten von Wirkungen: 1. aktive Verengung der Lungenstrombahn, dann aktive Erweiterung derselben (Adrenalin), 2. aktive Erweiterung (Alkohol, Morphin, Ergotin, Nitroglyzerin), 3. schwache Erweiterung, darauf, nach starker Ermüdung der Dilatoren, konstriktorische Wirkung. Vagidurchschneidung änderte nichts an der Wirkung der genannten Stoffe.

Zuletzt sind noch Webers Reizungsversuche am Vagosympathikus zu nennen, deren Ausfall — wie der der Versuche über reflektorische Beeinflussung der Lungenstrombahn — zwar inkonstant war, aber trotzdem die Beeinflussbarkeit des Lungenkreislaufes vom Nervensystem aus bestätigte. Die Wirkung kommt nach den Experimenten Webers reflektorisch zustande, indem zentripetale Fasern des Vagosympathikus die zentrifugalen Konstriktoren und Dilatoren der Lunge in Erregung setzen. Weit häufiger als Verengung der Strombahn kam in diesen Versuchen Erweiterung derselben zur Beobachtung.

Hallion und Nepper (1911)<sup>45</sup> haben im Verlauf ihrer Studien über das Lungenödem, insbesondere das durch Adrenalin zu erzielende, Untersuchungen über den Druck in der Lungenarterie angestellt unter gleichzeitiger Registrierung des Druckes in der Karotis, im linken Ventrikel und linken Herzohr. Die Adrenalinwirkung fiel verschieden aus. Bald stieg der Druck in der Lungenarterie parallel mit dem im großen Kreislauf, bald stieg er nur leicht und vorübergehend an, bald änderte er sich überhaupt nicht. Wiederholte Adrenalininjektionen begannen mit einer Abschwächung dieses Effektes; weiterhin sank der Aortendruck bis unter das mittlere Maß, woran



nach dem Verfasser sowohl das Herz wie die Gefäße beteiligt sind. Die so durch die Schwäche des linken Herzens entstandene Blutstauung pflanzte sich auf die Lungen und das rechte Herz fort. Die Verfasser, denen es hauptsächlich auf das Lungenödem ankommt, ziehen aus ihren Versuchen keine Schlüsse auf die Wirkung von Lungengefäßnerven, obwohl die Beobachtungen zum mindesten die Selbständigkeit der Lungenstrombahn erweisen.

Wood (1911)<sup>46</sup> hat sich vor allem mit dem Einfluß der Asphyxie auf den kleinen Kreislauf beschäftigt in der Absicht, die ältere Auffassung zu widerlegen, nach der die Drucksteigerung in der Pulmonalarterie auf eine Stauung infolge der starken Drucksteigerung im großen Kreislauf zurückzuführen sei. Er fand in der Tat, daß der Pulmonalisdruk schon bei einer so geringen Druckzunahme in der Karotis stieg, daß eine Rückwirkung auf den kleinen Kreislauf nicht angenommen werden konnte. Weiterhin beobachtete er, daß eine Kompression der Aorta zwar den Karotidendruck stark erhöhte, aber den Blutdruck in der Pulmonalarterie unbeeinflußt ließ, ferner, daß auch nach Rückenmarksdurchschneidung die Asphyxie eine Drucksteigerung in der Pulmonalarterie zustande brachte. Auch verfloß zwischen dem Ansteigen des Karotiden- und Pulmonalisdrukkes eine zu lange Zeit, als daß es sich um eine mechanische Beeinflussung dieses durch jenen hätte handeln können. Wood erklärt diese Beobachtungen mit der verschiedenen Erregbarkeit des Nervenzentrums für den großen Kreislauf und der spinalen Zentren für den Lungenkreislauf. Auch nach Ausschaltung der Medulla oblongata durch Injektion von Paraffin in das kraniale Ende der Karotis steigerte Asphyxie den Druck in der Pulmonalarterie, wobei sich der Druck in der Karotis nicht änderte oder fiel. Auch die Versuche mit Epinephrin, Ergotin, Ätheralkohol, Nitriten und Quebrachin machten es durch die Inkongruenz der Kurven unmöglich, die beobachteten Druckschwankungen im kleinen Kreislauf mit denen im großen Kreislauf zu erklären, und bewiesen somit die Selbständigkeit des kleinen Kreislaufes gegenüber den das Nervensystem angreifenden Mitteln; Wood verkennt dabei nicht, daß der Einfluß der genannten Stoffe auf die Herztätigkeit mitbeteiligt ist.

Stréhaiano (1912)<sup>47</sup> hat mit der oben erwähnten Stewartschen Methode, die er leicht modifizierte, die Geschwindigkeit der Lungendurchströmung unter dem Einfluß von Digitalis untersucht. Es ergab sich sowohl bei geringen als bei beträchtlichen Dosen eine Beschleunigung, zuweilen gefolgt von einer Verlangsamung, im kleinen Kreislauf, bei starker Steigerung des Druckes im großen Kreislauf. Dieselbe Drucksteigerung durfte nach den Untersuchungen der Vorgänger für den kleinen Kreislauf angenommen werden. Die Beschleunigung führt Stréhaiano auf eine durch das Digitalin verstärkte Herzaktion, die den Einfluß der Vasokonstriktion überwiegt, die Verlangsamung auf die später überwiegende Vasokonstriktion in den Lungengefäßen zurück. Stréhaiano betont, daß es nicht die durch die Digitalis — nach primärer Verlangsamung — herbeigeführte Beschleunigung des Herzrhythmus ist, der die Beschleunigung der Lungendurchströmung zuzuschreiben ist; trat diese doch schon im Stadium der primären Verlangsamung der Herztätigkeit auf. Auch die Änderung des Atemrhythmus übte keinen deutlichen Einfluß auf die Änderung der Geschwindigkeit aus. Die durch Vagusdurchschneidung oder Atropininjektion von Stréhaiano stets erzielte Beschleunigung der Lungendurchströmung wurde durch Verabfolgung von Digitalin nicht verstärkt; war seit der Vagusdurchschneidung mindestens eine Stunde verstrichen, so trat die oben angegebene Digitalinwirkung auf die Geschwindigkeit der Lungendurchströmung ein. Die sekundäre Verlangsamung durch Digitalin ließ sich weder durch unmittelbare noch durch eine eine Stunde vorher vorgenommene Vagusdurchschneidung beseitigen.

Aus diesen Erfahrungen zieht der Verfasser den Schluß, daß die als erste Digitaliswirkung zu beobachtende Beschleunigung der Lungendurchströmung in der Tat vom Zustand des Herzens zur Zeit der Injektion abhängig ist; an die Beschleunigung schließt sich dann als Folge der Vasokonstriktion die Verlangsamung des Lungenblutes.

Gegen die in der oben referierten I. Weberschen Arbeit mitgeteilten Versuche, aus denen der Autor die Existenz von Lungengefäßnerven erschlossen hatte, hat A. Krogh (1912)<sup>48</sup> den Einwand erhoben, daß sie auf falschen Voraussetzungen hinsichtlich des Pulmonalisdrukkes basieren,

den zu messen Weber für überflüssig erachtet hatte. Krogh erklärt seinerseits den Ausfall der Weberschen Versuche mit Einflüssen auf den zum rechten Herzen sich ergießenden Venenstrom und mit davon abhängigen Schwankungen in der Blutaussgabe des rechten Herzens. So erweitere beispielsweise Alkohol die peripherischen Gefäße; es nehme die Blutmenge im Venensystem zu und bei sinkendem Aortendruck steige der Pulmonaldruck und führe zu der Volumzunahme der Lungen, die Weber auf die Wirkung des Alkohols auf das Nervensystem der Lungenstrombahn zurückgeführt hatte. Krogh hält also die Messung des Druckes in der Pulmonalis für unbedingt notwendig.

Zur Entkräftung dieses Einwandes, den er nicht hoch einschätzte, da sich in älteren Erfahrungen die Änderungen des Pulmonaldruckes als sehr gering herausgestellt hatten, hat dann Weber in einer zweiten Arbeit<sup>49</sup> an Katzen und Affen seine Untersuchungen über die Innervation der Lungenstrombahn unter gleichzeitiger Messung des Druckes in der Karotis und Pulmonalis und — zuweilen — gleichzeitiger Registrierung des Volumens eines Lungenlappens wieder aufgenommen. Weber wies als erste Wirkung des Adrenalins ein leichtes Ansteigen des Pulmonaldruckes nach, die neben der bereits früher nachgewiesenen Verkleinerung des Lungenvolumens einherging; Kroghs Annahme, diese beruhe auf einer Verminderung der aus dem linken Herzen austretenden Blutmenge, konnte somit nicht zutreffen, da ja der Pulmonaldruck hätte sinken müssen. Weiter konnte Weber seine Auffassung von der, wie oben angegeben, in Erweiterung der Lungenstrombahn auf Nervenreizung bestehenden Nitroglyzerin- und Alkoholwirkung durch den Nachweis, daß der Pulmonaldruck bei sinkendem Aortendruck nicht etwa anstieg, sondern ebenfalls sank, erweitern und damit die rein mechanische Erklärung Kroghs widerlegen. Schließlich verwertet Weber die in der früheren Abhandlung mitgeteilte Beobachtung, daß unter dem Einfluß von mehrmals wiederholten Dosen von Nikotin, Atropin, Koffein die anfänglich erweiternde Wirkung schließlich ins Gegenteil umschlägt, und daß bei der einen Tiergruppe bei Anwendung des gleichen Reizes auf den Vagus die erweiternde, bei der anderen die verengernde Wirkung im Vordergrund steht, bei den verschiedenen Tierarten gemeinsamer Wirkung auf das Herz und den Aortendruck, zum Beweise der Existenz von Lungengefäßnerven.

Liebmann (1912)<sup>50</sup> hat den Einfluß des Kampfers am narkotisierten und kurarisierten Tier untersucht bei plethysmographischer Registrierung des von der Atmung in besonders sorgfältiger Weise unabhängig gemachten Lungenvolumens, Messung des Luftdruckes in der Luftrohre und Bestimmung des Blutdruckes in der Karotis und im rechten Ventrikel; außerdem wurde in einigen Versuchen der Druck in der Lungenarterie bestimmt. Die Kampferlösung wurde in die Vena jugularis eingespritzt. Liebmann experimentierte an Katzen, Hunden und Kaninchen. Es trat hierbei eine Erweiterung wie der Arterien des großen Kreislaufes, so, und zwar zuvor, der Lungenstrombahn auf und infolge beider Einflüsse eine Verminderung des Druckes in der rechten Kammer. Da die — unmittelbar nach der Injektion auftretende — Erweiterung der Lungenstrombahn, wie die Kurven lehrten, nicht auf einer Drucksteigerung infolge vermehrter Arbeit des rechten Herzens beruhte, da zweitens eine Stauung vom linken Vorhof her nicht in Betracht kam, so schloß Liebmann auf eine erweiternde Wirkung des Kampfers auf die Lungenstrombahn.

Desbouis und Langlois<sup>51-53</sup> haben in zwei Arbeiten aus dem Jahre 1912 den Einfluß des Adrenalins auf die Lungenstrombahn untersucht, und zwar in der ersten Arbeit den Einfluß großer Dosen (1 mg und mehr), in der zweiten Arbeit die Wirkung kleinerer Dosen. Sie bedienten sich hierbei der in der Karotis vorgenommenen Messung der elektrischen Widerstandsänderung nach Einspritzung einer Salzlösung in die Vena jugularis. Die zahlreichen Versuche ergaben übereinstimmend eine beträchtliche Verlangsamung der Durchströmung der Lunge. In Kontrollversuchen wiesen die Verfasser nach, daß die durch Adrenalin bewirkte Modifikation der Atmung, des Herzrhythmus und des Druckes im großen Kreislauf auf dieses Resultat ohne Einfluß war. Somit mußte die Ursache in der Lunge gesucht werden. Durch vergleichende Messungen der Strömungsgeschwindigkeit in der Vena jugularis, die vermindert gefunden wurde, und Karotis,

wo sie sich vermehrt zeigte, und des Druckes, der in der Karotis vermehrt, in der Jugularis vermindert war, ermittelten die Verfasser, daß nicht eine Ansammlung des Blutes in der erweiterten Strombahn der Lunge, sondern Vasokonstriktion daselbst die Ursache war.

In einer weiteren Gruppe von Untersuchungen ist die Wirkung der Vagusreizung auf die Geschwindigkeit der Strömung des Lungenblutes untersucht worden. Es ergab sich, daß Reizung des zentralen Endes eines Vagus außer Apnoe, die aber, wie wir gesehen haben, die Zeit der Lungendurchströmung nicht beeinflußt, wie Adrenalin eine Verlangsamung der Durchströmung der Lunge herbeiführte, was nur auf einer Vasokonstriktion beruhen konnte. Die Reizung des durchschnittenen Vagus am zentralen Stumpf nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung stellte sich als erfolglos heraus, woraus zu schließen war, daß die auf Reizung des zentralen Vagusendes eintretende Vasokonstriktion reflektorisch zustande kommt. Reizung des peripherischen Vagusstumpfes ergab gerade wie bei anderen Autoren kein Ergebnis.

In der zweiten Arbeit wiesen die Verfasser unter Anwendung derselben Technik nach, daß kleine Dosen Adrenalin (unterhalb  $\frac{1}{10}$  mg) eine Beschleunigung der Lungendurchströmung zustande bringen. Ebenfalls Beschleunigung wurde durch Digitalin erzielt. Diese und die durch doppelseitige Vagusdurchschneidung zu erzielende Beschleunigung kumulierten sich nicht. Da diese Beschleunigung der Durchströmung der Lunge parallel ging mit einer Beschleunigung des Blutstromes in der Peripherie des Körpers, und da sich weiter herausstellte, daß bei der Asphyxie sowohl in den Lungen, wie auch im übrigen Körper sich die Strömung sehr stark verlangsamte, unabhängig vom Verhalten des Blutdruckes und der Atembewegung, so unterschieden die Verfasser zwei Arten der Beeinflussung der Lungendurchströmung, einmal durch Modifikation der gesamten Zirkulation im großen und kleinen Kreislauf — hierher gehört die Beschleunigung durch Digitalin und die Verlangsamung durch Asphyxie — und zweitens eine Beeinflussung seitens der Konstriktoren und Dilatoren: Vagusreizung und große Adrenalindosen erregen die Konstriktoren, kleine Adrenalindosen die Dilatoren.

Plumier-Clermont (1912)<sup>54</sup> knüpft an die oben referierte Arbeit vom Jahre 1904 an, in der er eine Konstriktorenwirkung in der Lunge durch Adrenalin festgestellt hatte. Den Anlaß zu dieser neuen Arbeit hatten Einwände von Heger und Philippson gebildet, die im Gegensatz zum großen Kreislauf bei Durchspülung der Lunge mit Lockescher Flüssigkeit keine Beeinflussung des Lungenkreislaufes durch Adrenalin hatten feststellen können. In neuen Versuchen bestätigte Plumier an künstlich durchströmten Lungen, daß sowohl kleine wie größere Dosen von Adrenalin eine Wirkung wie im großen Kreislauf, wenn auch quantitativ geringer, entfalteten. Die negativen Resultate führt Plumier auf den zu hohen Druck zurück, unter dem Heger die Lungen hatte durchströmen lassen. Schließlich erbrachte Plumier von neuem den Nachweis, daß elektrische Reizung der Ansa Vieussenii an der isolierten durchströmten Lunge die Menge des aus den Lungenvenen ausfließenden Blutes verminderte. Den späteren Einwand Hegers, die von Plumier beobachtete Verminderung der Ausflußmenge aus den Lungenvenen durch Adrenalin habe auf einer Herzwirkung beruht, da Plumier die Röhre in das linke Herzrohr gebunden hatte, widerlegte Plumier in einem in einer zweiten Arbeit desselben Bandes mitgeteilten eigenen Versuch, wo er einen einzelnen Lungenlappen durchströmen ließ und mit Adrenalin Konstriktorenwirkung erzielte.

Im Verlaufe seiner Studien über die Vanadium-Wirkung hat D. E. Jackson (1912—1913)<sup>55</sup> den Einfluß dieses Metalles auf den Lungenkreislauf untersucht, das er in Salzform in die Femoralvene injizierte. Es wurde beim ätherisierten Hunde der Thorax eröffnet und unter künstlicher Atmung der Druck in der Karotis und einer Pulmonalarterie gemessen. Jackson sah den Pulmonalisdruk langsam, aber auf geraume Zeit steigen. Eine Verstärkung der Herzkraft war nicht die Ursache, das Metall hat in den Versuchen des Verfassers nie eine solche, eher das Gegenteil bewirkt. Dagegen nimmt Jackson an, daß die extrem starke Vasokonstriktion im großen Kreislauf durch Rückstauung dahin wirkte, den Pulmonalisdruk in die Höhe zu treiben. Außerdem lag eine Vasokonstriktion in den Lungen zugrunde, wovon sich Jackson an einem aus dem Körper

genommenen Lungenlappen überzeugte, den er künstlich durchströmte: ein geringer Zusatz von Vanadium verminderte die Ausflußmenge beträchtlich. Auch wenn das Halsmark durchschnitten oder der Kopf des Tieres amputiert worden war, übte das Metall seine verengende Wirkung auf die Lungenstrombahn aus. Ohne damit eine direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur der Lungengefäße ausschließen zu wollen, wies Jackson durch Versuche über die gegenseitige Beeinflussung von Vanadium einerseits, Adrenalin, Ergotin und anderen Mitteln andererseits nach, daß das Vanadium am Nervensystem der Lungenstrombahn angreift.

Am Schluß dieser Gruppe von Referaten über den Stand der Frage nach den Lungengefäßnerven möchten wir noch einer älteren, vor unserem Ausgangsjahr 1903 entstandenen Abhandlung<sup>56</sup> des im vorhergehenden oft genannten L. Plumier gedenken, die einen Beweis für die Existenz der Lungengefäßnerven in einer Richtung erbracht hat, die in den übrigen von uns besprochenen Abhandlungen unberücksichtigt geblieben ist.

An Hunden, in deren linker Pulmonalarterie am zentralen Ende und in deren Karotis je ein Hg-Manometer angebracht worden war, wurde durch forcierte künstliche Atmung Apnoe erzeugt; wenn dann infolge Aufhörens der künstlichen Atmung Asphyxie eintrat, stieg der Druck in beiden Manometern, in der Pulmonalis nicht so stark wie in der Karotis. Begann dann das Tier wieder zu atmen, so waren an den beiden Kurven die Traube-Heringschen Wellen zu beobachten, in parallelem Verlauf, aber mit geringerer Amplitude im kleinen als im großen Kreislauf, dabei aber keineswegs von geringer Höhe im kleinen Kreislauf. „Wenn es noch nötig wäre, die Existenz von vasomotorischen Nerven der Lunge zu beweisen, würde die Anwesenheit der Traube-Heringschen Wellen in der Drucklinie der Lungenarterie ein weiterer Beweis für diese Existenz sein“ — mit diesen Worten zieht Plumier den Schluß aus seiner wichtigen, durch Kurven belegten Beobachtung.

In diesen Versuchen erhielt, wie aus obigem hervorgeht, die linke Lunge kein Blut, somit war Plumier in der Lage festzustellen, ob einseitige Sympathikusdurchschneidung auf eine oder beide Lungen wirkt. Durchschnitt er die rechte A. V. Vieussenii, so blieben nach künstlicher Apnoe und Unterbrechung der künstlichen Atmung die Wellen bestehen, bei gleichzeitiger starker Drucksteigerung in der rechten Lunge. Diese erhielt also trotz der Durchschneidung noch vasomotorische Nerven, die nur von der linken Seite stammen konnten. Jeder der beiden Sympathici liefert somit vasomotorische Nerven an beide Lungen; erst die Durchschneidung beider A. V. ließ die Traube-Heringschen Wellen verschwinden. Ihr aufsteigender Schenkel entsprach der Expiration des Tieres.

Ein Rückblick auf die besprochenen zahlreichen Abhandlungen lehrt, daß das, wie ohne weiteres erkennbar, schwierige Problem der die Lungenblutströmung beeinflussenden Faktoren sehr vielseitig, unter Verwendung aller in Betracht kommenden physiologischen Methoden im engeren Sinne, behandelt worden ist.

Aus den mitgeteilten Versuchsergebnissen ist zunächst hervorzuheben, daß Krogh für den unbeeinflußt gelassenen kleinen Kreislauf außer Schwankungen der Geschwindigkeit, die denen des großen Kreislaufes parallel verliefen, auch selbständige nachgewiesen hat, die erst aufhörten und einer unbedingten Abhängigkeit des kleinen Kreislaufes vom großen in bezug auf jene Schwankungen der Geschwindigkeit Platz machten, wenn der Vagus-Sympathikus durchschnitten worden war. Diese Beobachtung und die der Traube-Heringschen Wellen auch im kleinen Kreislauf durch Plumier lassen keine andere Deutung zu, als daß das Nervensystem auch den kleinen Kreislauf beeinflusst, so wie es im großen

unzweifelhaft die genannten Wellen hervorbringt und die Schwankungen im Blutgehalt, zum Beispiel der Drüsen und Muskulatur bei Tätigkeit und Ruhe, verursacht.

Mit dieser Feststellung ist es an sich vereinbar, daß genügend große Schwankungen im großen Kreislauf den kleinen beeinflussen, wenn auch unseres Erachtens folgerichtig angenommen werden muß, daß diese Beeinflussung über das Nervensystem hin verläuft.

Es haben aber die Versuche ergeben, daß selbst beträchtliche Variationen des Druckes im großen Kreislauf den im kleinen nicht zu beeinflussen brauchen (Mellin, Wood) und daß jene nicht geeignet sind, die beobachteten Änderungen des Druckes und der Geschwindigkeit in der Lungenstrombahn zu erklären. So haben Plumier und Wood nachgewiesen, daß die oft zur Erklärung von Strombahnerweiterung in den Lungen verwandte Rückstauung auf die Lungen durch starke Druckerhöhung im großen Kreislauf in ihren Versuchen nicht eintrat, und die zahlreichen Experimente mit den verschiedensten chemischen Reizen haben ergeben, daß sie nicht etwa nur am großen Kreislauf angreifen und den kleinen indirekt, als die Appendix des großen, beeinflussen, sondern daß sie wie auf den großen, so auf den kleinen Kreislauf einwirken. Dieser Nachweis ist einmal durch den Vergleich der gleichzeitig aufgezeichneten Kurven des durch den Reiz beeinflussten Karotis- und Pulmonaldruckes — unter Berücksichtigung der Herztätigkeit und ihrer Änderungen — erbracht worden, zweitens durch die Beobachtungen an der isoliert durchströmten, chemischen Reizen ausgesetzten Lunge, drittens durch extrapulmonale Nervenreizung.

Im einzelnen ist die gleiche — konstriktorische — Wirkung im kleinen und großen Kreislauf für Secale (Mellin, Plumier), Adrenalin (Plumier, Petitjean, Wiggers, Desbouis und Langlois), für die Digitalispräparate (Plumier, Stréhaiano), Nitroglyzerin und Alkohol (Weber), Kampfer (Liebmann), die bei Asphyxie entstehenden Reize (Wood) festgestellt worden, wobei mehrere Autoren durch Vergleich der Kurven erkennbare besondere Eigentümlichkeiten in der Reaktion des kleinen Kreislaufes — früheres Eintreten der Wirkung, längere Dauer derselben, verschiedene Stärkegrade derselben, und zwar nicht nur geringere im kleinen Kreislauf — hervorheben. An der isolierten Lunge ist die konstriktorische Wirkung des Adrenalins und von Secalepräparaten durch Plumier, des Adrenalins durch Wiggers, des Vanadiums durch Jackson; die dilatatorische des Nitroglyzerins und Amylnitrits durch Plumier dargetan worden. Und was schließlich die Nervenreizung angeht, so hat Plumier durch Reizung der Ansa Vieussenii-Konstriktion der Lungenstrombahn, haben Desbouis und Langlois durch Vagusreizung reflektorische Konstriktion, hat Weber durch Reizung des Vagus-Sympathikus und der Bauchnerven ebenfalls reflektorisch Verengung oder, häufiger, Erweiterung, Krogh durch Durchschneidung des Vagus-Sympathikus Erweiterung der Lungenstrombahn erzielt.

In fast allen oben referierten Abhandlungen ist der Einfluß des großen Kreislaufes und des Herzens mit untersucht und bei der Beurteilung in Rechnung gestellt worden. Mögen auch die Autoren zu verschiedenen Ansichten über die Bedeutung dieser beiden Einflüsse gelangt sein — was bei der hohen Komplikation der Verhältnisse nicht wundernimm —, so ist doch als das Ergebnis der experimentellen Forschung der jetzt gesicherte Nachweis der konstriktorischen und dilatatorischen Lungenstrombahnnerven zu bezeichnen.

Als weiterer bestätigender Beweis kann die Erfahrung dienen, daß Mittel, die nachweislich im großen Kreislauf auf das Nervensystem hemmend wirken (Apokodein, Plumier, Atropin, Strubell), die Wirkung von Reizen auf die Lungenstrombahn aufzuheben vermögen, ferner die Tatsache, daß fast ausschließlich solche chemische Reize angewandt worden sind, deren Angreifen am Nervensystem des großen Kreislaufes nicht zweifelhaft ist, — diese Mittel müssen auch in der Lunge auf das Nervensystem und nicht auf die glatte Muskulatur der Gefäße einwirken. Schließlich sind die von Weber betonten Stadien der Wirkung, nämlich die Aufeinanderfolge von Verengerung und Erweiterung und umgekehrt, sowie der Einfluß der Höhe der Dosis (Adrenalin: Desbouis und Langlois) nur als vom Nervensystem, dem konstriktorischen und dilatatorischen, abhängig zu verstehen.

Bei der Wichtigkeit gerade der dilatatorischen Nerven der Lunge für die Erklärung der anatomischen Veränderungen bei der Quecksilbervergiftung stellen wir zum Schluß die hauptsächlichsten, die Existenz dieser Nerven beweisenden Mitteilungen zusammen. Es hat Plumier durch Nitroglyzerin und Amylnitrit, Weber durch Alkohol und andere chemische Mittel, Desbouis und Langlois durch schwache Adrenalin Dosen, Weber durch reflektorische Reizung Erweiterung der Lungenstrombahn herbeigeführt, die nur von der Reizung dilatatorischer Nerven verursacht gewesen sein kann. Auch daß Krogh beschleunigte Durchströmung der Lunge auf Durchschneidung des Vagus-Sympathikus eintreten sah, kann sehr wohl der Reizung dilatatorischer Nerven zugeschrieben werden, während Krogh selbst den Wegfall eines konstriktorischen Tonus als Ursache ansieht.

#### b) Beobachtungen von Streifen aus der Lungenarterie.

Die auf von Frey zurückgehende sogenannte Gefäßstreifenmethode ist ebenfalls zur Entscheidung der Frage, ob die Lungenstrombahn Gefäßnerven habe, verwendet worden.

Der erste Autor, der sie überhaupt angewandt hat, Oscar B. Meyer (1906)<sup>57</sup>, stellte eine unzweifelhafte Wirkung des Adrenalins auf Gefäßstreifen der Arteria pulmonalis fest, und zwar von Ästen, deren Kaliber viel kleiner als das der Arteria carotis und subclavia war. Die Kontraktionen waren schwächer als an den eben genannten Arterien des großen Kreislaufes, was der Verfasser auf die geringere Stärke der Muskulatur der Pulmonalarterie zurückführt. Den Angriffspunkt des Adrenalins verlegt er in die Nervenendigungen.

Auch Langendorff (1907)<sup>58</sup> hat sich in seiner der Innervation der Koronargefäße gewidmeten Abhandlung mit Ästen der Arteria pulmonalis verschiedener Versuchstiere mittelst der Gefäßstreifenmethode beschäftigt; die Ordnung der Äste ist nicht angegeben. Die Wirkung des

Suprarenins trat in der Mehrzahl der Versuche, und zwar stets als Verkürzung des Streifens auf, woraus der Verfasser auf Konstriktorenwirkung von seiten des Sympathikus schließt.

de Bonis und Susanna (1909)<sup>59</sup> haben Ringe aus der Lungenarterie des Rindes (ob aus dem Stamm oder Ästen ist nicht angegeben) dem Extrakte des hinteren Lappens der Hypophyse desselben Tieres ausgesetzt. Nachdem vor dem Zusatz des Mittels die Federn zweier Arterienringe 30 Minuten zwei mit kleinen unregelmäßigen Oszillationen versehene Parallelen aufgeschrieben hatten, hob sich sofort nach Applikation des Extraktes auf den einen Ring die Feder desselben und hielt sich ungefähr  $2\frac{1}{2}$  Stunden mit minimalen Schwankungen auf einer beträchtlichen Höhe, um dann langsam zu sinken. Somit war eine starke Konstriktionswirkung, die die Verfasser für andere Arterien gefunden hatten, auch für die Pulmonalarterie nachgewiesen, ob durch Beeinflussung der Muskeln oder der Nerven zustande gekommen, erörtern die beiden Autoren nicht näher und lassen es unentschieden.

J. A. Campbell (1911)<sup>60</sup> hat Nebennieren- und Hypophysenextrakt verwendet und die Formveränderungen sowohl an queren Streifen wie an aus ganzen Gefäßen ausgeschnittenen Zylindern untersucht. Wir berücksichtigen auch hier nur die Angaben über das Verhalten der Lungengefäße. In 36 Versuchen an der Arteria pulmonalis des Schafes trat bei Verwendung transversaler Streifen immer, bei Verwendung von Röhren meistens Kontraktion ein, und zwar stärker als an der Art. subclavia. Auch an Streifen der Art. pulmonalis des Kaninchens wurden Kontraktionen erzielt. Ferner wurde in 10 Versuchen an isolierten Stücken der Lungenvene des Schafes siebenmal geringe Kontraktion, dreimal kein Effekt festgestellt. In den Versuchen mit Hypophysenextrakt erzielte Verfasser je nach dem Kalzium- und Kaliumgehalt der Ringerschen Lösung Verengerung oder Erweiterung.

In Versuchen, in denen Campbell die aus dem Körper herausgenommene Lunge von Katzen und Kaninchen mit Nebennierenextrakt durchströmte, erhielt er meist Kontraktion, aber von geringer Stärke, geringer auch als an der isolierten Arterie. Dagegen brachte Hypophysenextrakt auch in schwacher Konzentration konstant eine lange und deutliche Kontraktion zustande.

Campbell hebt die ausgesprochenen Eigentümlichkeiten der Reaktion von Gefäßen aus verschiedenen Körperstellen gegenüber demselben Reize hervor.

Cow (1911)<sup>61</sup> hat gegenüber Adrenalin Unterschiede im Verhalten von Ringen festgestellt, die aus verschiedenen Stellen der Lungenarterienbahn, vorwiegend von Schafen und Ochsen, genommen waren; Ringe aus dem Hauptstamm ergaben ausgesprochene Konstriktion, aus den ersten Ästen eine geringere, solche aus den Ästen an der Lungenwurzel waren kaum zu beeinflussen, solche, die aus den im Inneren des Organs gelegenen Ästen genommen waren, überhaupt nicht; ihnen spricht Cow konstriktorische Nervenendigungen ab, um so mehr, als sie auch auf andere Mittel, die an anderen Arterien verengend wirksam waren, nicht reagierten. Natriumnitrit und Amylnitrit erzielten stets, mochte es sich um Koronararterien, andere Arterien des großen Kreislaufes oder Lungenarterien handeln, eine Dilatation, die Verfasser auf eine Beeinflussung des Muskelgewebes bezieht.

H. Gr. Barbour (1912)<sup>62</sup> hat an dem extrapulmonalen Teil der Lungenarterie des Kalbes unter sieben Experimenten viermal eine nicht sehr ausgesprochene Kontraktion beobachtet, während der Stamm der Lungenarterie beim Kaninchen in den zwei angestellten Versuchen sich sehr stark kontrahierte. Bei Verwendung des intrapulmonalen Teiles der Lungenarterie trat in vier Fällen, dreimal beim Kalbe, einmal beim Schwein, keine Reaktion auf. Der Verfasser führt die Unterschiede der Reaktion der von verschiedenen Körperstellen entnommenen Gefäße und Gefäßabschnitte auf das Vorherrschen der elastischen oder Muskelfasern zurück: „ein Vorherrschen des elastischen Elements hat die Fähigkeit, die Wirkung des Adrenalins herabzusetzen, und ein Übergewicht der Muskulatur die Fähigkeit, sie zu erhöhen“. Da er aber Ausnahmen von dieser Regel an der Koronararterie des Menschen und des Kalbes, die bei gleicher Struktur verschieden reagieren, beobachtet hatte, sieht Barbour die Ursache der Differenzen in der Reaktionsart der Arterien des muskelreichen Typus in Eigentümlichkeiten der Innervation.

Aus unserer Zusammenstellung ergibt sich, daß die Gefäßstreifenmethode die Erregbarkeit der Pulmonalgefäße im Sinne einer Konstriktion oder Dilatation ihrerseits nachgewiesen hat. Nachdem wir im Vorhergehenden gesehen haben, daß der anatomische Nachweis der Lungengefäßnerven — bis zu einer gewissen Grenze — gelungen ist, nachdem die Beobachtungen über Druckänderungen in der Lungenstrombahn auf Reize die Existenz von Lungengefäßnerven sicher gestellt haben, dürfen wir uns der Auffassung von O. B. Meyer und Langendorff anschließen, daß auch an den Gefäßstreifen die Reize, so namentlich das am meisten verwandte Adrenalin, am Nervensystem angreifen. Den besten Beweis dafür sehen wir in der von fast allen Autoren, besonders von Campbell, hervorgehobenen Tatsache, daß die Reaktion der Gefäßstreifen je nach ihrer Herkunft aus den verschiedenen Gefäßprovinzen des Körpers verschieden ausfällt, — es fehlt an jedem Anhalt dafür, daß die glatte Muskulatur der Gefäße an den verschiedenen Körperstellen verschieden ist, wohl aber wissen wir, daß das Gefäßnervensystem auf denselben Reiz an verschiedenen Körperstellen verschieden reagiert: es sei nur an die erweiternde Wirkung des Adrenalins auf die Herzkranzgefäße, auf seine verengende Wirkung im Splanchnikusgebiet erinnert, Reizungseffekte, die mit den vom sympathischen Nervensystem aus zu erzielenden übereinstimmen.

Gegen diese Auffassung, daß auch bei der Gefäßstreifenmethode die Reize am Nervensystem angreifen, scheint der Einwand berechtigt, daß intrapulmonal entnommene Streifen in der Hand von Cow und Barbour nicht reagiert haben. Es ist aber zu berücksichtigen, daß, wie wir gesehen haben, Nerven noch an Ästchen vom Durchmesser weniger Millimeter mikroskopisch nachweisbar sind, Ästchen, die in dieser Dünne zu den Versuchen der beiden Autoren sicherlich nicht gedient haben, und ferner, daß auch die größeren Lungenvenen nachweisbare Nervenfasern besitzen. Niemand wird annehmen wollen, daß die Muskelfasern der kleinsten Gefäßäste, etwa solcher von mikroskopischer Größe, der Beziehung zum Nervensystem entbehren, vielmehr ist die Vorstellung berechtigt, daß die Gefäßnerven der Arterien und die der Venen zusammenhängen, wie dies für einen Teil des großen Kreislaufes nachgewiesen ist, wo die Kapillarnerven die Verbindung herstellen. Es muß also an einem leichter eintretenden Verlust der Erregbarkeit der Nerven der intrapulmonalen Äste liegen, wie er sehr wohl bei der Herrichtung der Präparate eintreten kann, wenn sie sich bei Anwendung der Gefäßstreifenmethode unerregbar zeigen, haben doch auch die großen Äste nicht selten versagt. Auch daran ist zu denken, daß der bei der Entnahme aus der Lunge auftretende Kontraktionszustand durch diejenigen Maßnahmen nicht beseitigt wird, die bei den größeren Gefäßen angewandt werden, um ihn aufzuheben.

Wie dem auch sein mag, wir werden, wenn wir die Ergebnisse der letzten Methode mitteilen, Tatsachen zu berichten haben, die die Erregbarkeit der allerfeinsten Lungengefäße vom Nervensystem aus sicherstellen.



c) Direkt wahrnehmbare Änderungen des Blutgehaltes nach Eingriffen am Nervensystem.

Da die in der Überschrift gekennzeichnete Methode nur in wenigen Fällen zur Anwendung gekommen ist, führen wir hier auch ältere Beobachtungen an, die vor dem Jahre 1903, von dem wir sonst ausgegangen sind, angestellt worden sind.

An erster Stelle wären hier die Beobachtungen aufzuzählen, aus denen die Autoren (Brown-Séquard, Vulpian, Claude Bernard u. a.) geschlossen haben, daß nach Verletzung von verschiedenen Stellen des Großhirns, von Hirnnerven (Vagus, Trigeminus), der sympathischen Halsganglien Blutungen in den Lungen entstehen. Um ein Beispiel anzuführen, so hat H. Nothnagel (1874) <sup>63</sup> durch Verletzung einer bestimmten Stelle an der Oberfläche des Kaninchenhirnes Hämorrhagien im Lungengewebe erzielt, „oft so stark, daß fast die ganze Lunge von der Hämorrhagie durchsetzt ist“. Wir wollen auf diese älteren Mitteilungen — neuere haben wir nicht gefunden — nicht im einzelnen eingehen, die sicher konstatierte, z. B. auch von v. Recklinghausen (1888) <sup>64</sup> anerkannte Tatsache, daß stärkere Eingriffe in das Nervensystem Blutungen in den Lungen hervorrufen, besteht zu recht und kann nur mit Hilfe von Vorgängen im Nervensystem der Lungengefäße, und zwar der kleinsten, erklärt werden.

Aus den zahlreichen und mannigfaltigen Versuchen, die O. Frey (1877) <sup>65</sup> an den Lungen nach Lähmung der Vagi angestellt hat, greifen wir eine Gruppe von Versuchen an Hunden heraus, denen die Luftwege oberhalb der Kanüle, durch die sie atmeten, künstlich verschlossen worden waren. Kontrollversuche hatten ergeben, daß die Kehlkopfkanüle an sich Hunden keinen Schaden verursacht.

Versuch 52: Beiderseits je ein Stück aus beiden Vagi geschnitten; Tod nach 102 Stunden; keine Fremdkörper in den Luftwegen, auch mikroskopisch nicht. Stark gerötete Lungen, mikroskopisch ebenfalls stark hyperämisch; rote Blutkörperchen in einer Anzahl von Alveolen.

Der 53. Versuch, Tod nach 110 Stunden, ist ebenso verlaufen mit einer Abweichung, daß außer der allgemeinen Blutüberfüllung der Lungen sich eine einzige kleine entzündlich veränderte Stelle fand.

Versuch 54: Versuchsanordnung wie angegeben; Lungen ebenfalls hyperämisch; die Kapillaren verlaufen geschlängelt um die Alveolenhöhlräume, dieselben zuweilen etwas zusammendrückend; hier und da Ekchymosen.

Die in den Versuchen aufgetretene Rötung der Lungen kann nach Frey nur eine Folge der Vagusdurchschneidung sein. Beim Kaninchen trat auf den angegebenen Eingriff hin ausgedehnte Hepatisation auf; den Unterschied zwischen Hund und Kaninchen führt Frey darauf zurück, daß beim Hund Vagus und Sympathikus in einer Scheide verlaufen, beim Kaninchen aber beide Nerven getrennt sind, so daß der Vagus allein durchschnitten werden kann.

E. Couvreur (1889) <sup>66, 67</sup> hat unter dem Mikroskop an der Lunge des Frosches festgestellt, daß nach Durchschneidung des Ramus cardiacus auf Reizung des Stammes des Vagus oberhalb der Abgangsstelle der Lungenäste das Blut in einer kleinen Lungenarterie sich verlangsamte und nach einiger Zeit zum Stillstand kam. Nach Unterbrechung der Reizung stellte sich nach einer gewissen Zeit die Strömung wieder her. Dasselbe Versuchsergebnis kam auf nach Reizung des peripherischen Stumpfes des durchschnittenen Vagus zustande. Der Stillstand der Blutströmung hatte nichts mit dem Herzen zu tun, dessen Tätigkeit ungestört blieb, ebensowenig mit einer reflektorischen Kontraktion aller Gefäße des Körpers vermittelt des Vasomotorenzentrums, da die Fußarterien unveränderte Zirkulation aufwiesen. Somit schließt der Verfasser, daß im Vagus-Sympathikus des Frosches Konstriktoren für die Lungenstrombahn vorhanden sind, wahrscheinlich dem Sympathikus angehörend. Schon geringe Reizstärke, die bei Intaktheit des Ramus cardiacus die Herztätigkeit nicht hemmte, brachte jenen Stillstand infolge Verschlusses der Gefäßchen in der Peripherie zustande. Couvreur sieht die Hauptbedeutung seines Versuchs in der Erklärung der Lungenkongestion nach beiderseitiger Vagusdurchschneidung. In einer kurz vorhergegangenen Mitteilung im wesentlichen gleichen Inhaltes bringt Couvreur auch die Lungen-

blutungen bei Säugetieren nach Durchschneidung beider Vagi, die er z. B. schon nach weniger als einer halben Stunde beim Meerschweinchen gefunden hatte, mit der Durchschneidung der Lungengefäßnerven in Zusammenhang.

Arthaud und Butt (1890)<sup>68</sup> teilen folgendes Experiment mit. Nach Freilegung der Lungen eines Frosches durch Anlegen eines Fensters in der Brustwand wurde der rechte Vagus isoliert und durchschnitten, worauf die rechte Lunge kollabierte. Nachdem sie vom Kehlkopf her aufgeblasen worden war, erwies sie sich als sehr gefäßreich, die Pulsation war heftig, die kleineren Äste waren gut sichtbar, im Gegensatz zur blassen linken Lunge. Wurde auch deren Vagus durchschnitten, so geriet sie in denselben Zustand wie die andere Lunge. Die Verfasser schließen aus ihrem Versuch auf einen vasodilatatorischen Einfluß des Vagus auf die Lungen.

In Bestätigung eines älteren Versuches von Velich (1898)<sup>69</sup> hat S. Möller (1905)<sup>70</sup> von der Lunge des lebenden Frosches — allerdings nur in einem Versuch — nachgewiesen, daß durch Aufträufeln einiger Tropfen Nebennierenextrakt die Zirkulation nicht beeinflußt wurde, während an der Schwimmhaut und am Mesenterium die Adrenalinwirkung typisch auftrat. Möller teilt weiter mit, daß bei einem Kaninchen, das eine so große Dosis Nebennierenextrakt intravenös bekommen hatte, daß der Tod nach 5 Minuten eintrat, blutiger Schaum aus Mund und Nasenlöchern austrat, und daß die Lungen sehr hyperämisch und ödematös gefunden wurden.

Reineboth (1898)<sup>71</sup> hat folgende Versuche angestellt. Wenn er auf der durch Entfernung der Haut und Muskulatur freigelegten Pleura parietalis auf der Außenseite mit der Sonde ohne Gewaltanwendung einen Strich zog, so trat in dem anliegenden Streifen der Lungenpleura ein dichtes Netzwerk von deutlich erkennbaren, vielfach anastomosierenden Gefäßen bei dunkler Farbe des Blutes auf, zuweilen auch eine leichte Hyperämie der anstoßenden Lungenpartie. Deutlicher war die Lungenhyperämie dadurch zu erzielen, daß er mit dem Perkussionshammer auf ein Plessimeter, welches die freigelegte Rippenfellpartie bedeckte, einen mäßigen Schlag ausübte. Die anliegenden Teile der Pleura und der Lunge wurden bläulich und in dem bläulich gefärbten, d. h. auch kapilläre Hyperämie aufweisenden Grunde war deutlich ein stark gefülltes Gefäßnetz zu sehen. Lediglich eine bläuliche Verfärbung, d. h. eine diffuse, die Kapillaren betreffende Hyperämie der freigelegten Lungenpartie, trat dann auf, wenn das Plessimeter neben die freigelegte Stelle der Lunge gelegt wurde und dann ein Schlag auf dasselbe ausgeübt wurde. Auch durch Erschütterung einer unversehrten Thoraxhälfte erhielt Reineboth eine bläuliche diffuse (kapilläre) Hyperämie, im blauroten Grunde waren wenige Gefäßchen und einige Ekchymosen zu sehen. Einmal erzielte Reineboth durch Schläge eine totale Hyperämie der Lunge der geklopften Seite mit bläulicher Farbe und Füllung der Gefäßstämmchen, während die Pleura und Lunge der anderen Seite blaßrötlichgelb blieben. Verfasser führt die durch seine mechanischen Eingriffe erzielte Wirkung teils auf direkte, teils auf reflektorische Beeinflussung der Lungengefäßnerven zurück, worin ihm ohne weiteres zuzustimmen ist.

So klein die Zahl der im voranstehenden Abschnitt zusammengestellten Experimente ist, so wertvoll sind ihre Ergebnisse; sie sind allein geeignet, die Existenz der verengernden und erweiternden Lungengefäßnerven, und zwar auch für mikroskopisch kleine Gefäßäste sicherzustellen. Daran kann auch der eine negativ ausgefallene Versuch Möllers nichts ändern, um so weniger als, wie wir gesehen haben, auf andere Weisen der Einfluß des Adrenalins auf die Lungenstrombahn von zahlreichen Autoren nachgewiesen worden ist.

Verwendung des Nachweises der Lungengefäßnerven zur Erklärung der durch Quecksilber erzielten Lungenveränderungen.

Auf Grund der im vorhergehenden erwähnten und erörterten Forschungsergebnisse sind wir berechtigt, die Existenz von Lungengefäßnerven, Konstriktoren

und Dilatoren, als bewiesen anzusehen und daher verpflichtet, sie bei der Erklärung der Lungenbefunde nach Quecksilbereinwirkung zu berücksichtigen. Da die Experimente keinen prinzipiellen Unterschied, im Gegenteil eine weitgehende Übereinstimmung im Verhalten des Nervensystems des großen und kleinen Kreislaufes gegenüber Reizen dargetan haben, so dürfen wir die an jenem gewonnenen Erfahrungen auf diesen übertragen.

Der häufigste Lungenbefund unserer mit Quecksilber vergifteten Tiere ist die Erweiterung der Strombahn, verbunden mit Extravasation von roten Blutkörperchen, in umschriebenen Teilen des Organs gewesen.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese hyperämischen Stellen bereits während des Lebens vorhanden waren; dies beweist der Umstand, daß sie auch bei getöteten, nach Ausweis anderer Versuche weit vom Tode entfernt gewesenen Tieren festgestellt worden sind.

Der Grad der Blutfülle in der übrigen Lunge während des Lebens entzieht sich zwar unserer Erkenntnis, dennoch sind wir mit einiger Wahrscheinlichkeit zu der Annahme berechtigt, daß diese übrigen Teile der Lungen, die ja auch den Quecksilberdämpfen ausgesetzt gewesen sind, in geringerem Grade hyperämisch gewesen sind; der Grad der Dilatorenreizung ist also an jenen umschriebenen Stellen mit der schwersten Hyperämie stärker als in der übrigen Lunge.

Es besteht nun der wesentliche Unterschied, daß mit dem Eintritt des Todes die umschriebenen schwer hyperämischen Stellen in den einzelnen Lungenlappen ihren maximalen Blutgehalt bewahren, während die übrige Lunge mehr oder minder vollständig blaß wird, d. h. den normalen oder den durch das Quecksilber leicht gesteigerten Blutgehalt der Arterien und Kapillaren verliert. Mit anderen Worten: in jenen schwer hyperämischen Bezirken haben die Konstriktoren, die durch den Eintritt des Todes erregt werden, ihre Erregbarkeit eingebüßt, während sie im Gros der Lunge mehr oder minder vollkommen erhalten geblieben ist.

An den Stellen mit dem stärksten Grad der Hyperämie ist uns regelmäßig, auch bei frisch getöteten Tieren, die dunkelrote Farbe aufgefallen, die einen scharfen Gegensatz zu der fast weißen Farbe oder, bei weniger vollständiger Entleerung, dem hellen Ziegelrot der übrigen Lunge bietet. Weist schon dieser Farbenunterschied mit Bestimmtheit daraufhin, daß hier das Blut langsam geflossen ist, so hat das Experiment gelehrt, daß rote Blutkörperchen, die wir so häufig in den Alveolen beim stärksten Grad der Hyperämie gefunden haben, nur dann austreten, wenn das Blut beträchtlich verlangsamt in erweiterter Strombahn fließt oder zum Stillstand gelangt, ein Zustand der Strombahn, der, wie im Experiment bewiesen, regelmäßig mit starker Herabsetzung oder Aufhebung der Erregbarkeit der Konstriktoren verbunden ist, wie wir sie schon oben aus dem unveränderten Bestehenbleiben der Hyperämie beim Tode erschlossen haben. Somit gehören unsere Befunde in das Gebiet der Stase und ihrer Vorstufen.

Während ältere Autoren die Stase und ihre Vorstufen gewöhnlich mit Veränderungen des Blutes erklärten, hat Julius Cohnheim<sup>15</sup> ihre Ursache in einer

dem Nachweis sich entziehenden „molekulären“ Gefäßwandalteration gesucht. Nachdem in der Zeit nach Cohnheim die Physiologie in der Erforschung der Gefäßnerven große Fortschritte gemacht hatte, ist in Anwendung dieser Kenntnisse und auf Grund von zahlreichen Versuchen mit mikroskopischer Beobachtung am lebenden Tier im Jahre 1910 von Ricker und Natus<sup>16</sup> eine neue Theorie der Stase aufgestellt worden, die sich auf Beobachtungen über die Stromweite und Strömungsgeschwindigkeit unter dem Einfluß von mannigfachen Reizen stützt. Unabhängig von der Natur der Reize ergab sich hierbei unter anderem, daß bei fortgesetzter starker Reizung die durch den starken Reiz hervorgerufene Erregung der Konstriktoren erlischt und an ihrer Stelle die länger erregbar bleibenden Dilatoren ihren Einfluß auf die Gefäßbahn ausüben; die zunächst beschleunigte Strömungsgeschwindigkeit geht in Verlangsamung über, ohne daß sich dabei die Weite der Strombahn ändert, und ohne daß eine Änderung in der Zusammensetzung oder Beschaffenheit des strömenden Blutes seine Verlangsamung erklärlich machen würde. Hieraus haben Ricker und Natus auf eine vom Nervensystem abhängige Mitwirkung der Gefäß- und Kapillarwand auf die Bewegung des Blutes geschlossen, die unter dem Einfluß fortdauernder starker Reizung langsam erlischt, so daß nach dem völligen Verlust der Erregbarkeit auch der Dilatoren Stase eintritt.

Außer der hiermit besprochenen Hyperämie verbunden mit Blutung, die sich zum Infarkt steigern kann, haben wir, wie oben bemerkt, bei bestimmten Tierarten entzündliche Veränderungen in den Lungen festgestellt, nämlich mehrkernige weiße Blutzellen und flüssiges Exsudat in den Alveolen. Auch die Erklärung dieses Befundes haben die Experimente von Ricker und Natus ergeben, es hat sich nämlich wieder für die verschiedenartigsten Reize als gesetzmäßig herausgestellt, daß derselbe Reiz, der in stärkerer Form Stase und Hämorrhagie hervorruft, in schwächerer Form den als entzündlich zu bezeichnenden Strömungstypus hervorbringt, der mit Randstellung und Extravasation von weißen Blutkörperchen und Austritt von Exsudatflüssigkeit verbunden ist (wozu sich, offenbar von der veränderten Blutströmung und der Exsudation abhängig, Desquamation des Alveolarepithels gesellen kann). Somit sehen wir in den entzündlichen Veränderungen eine schwächere Wirkung des Quecksilbers; in unseren Versuchen ist ihr Auftreten, wie oben erwähnt, abhängig von der verwendeten Tierart gewesen, da sie die empfänglichsten Mäuse haben vermissen lassen, während sie bei Meeresschweinchen, Ratten und Kaninchen in einem Teil der Fälle zur Beobachtung gekommen sind. Es bedarf kaum der ausdrücklichen Bemerkung, daß wir zur Erläuterung dieses Unterschieds in dem Verhalten der verschiedenen Tierarten gegen das Quecksilber ebensowenig etwas beitragen können wie zum Verständnis der an anderen Organen beobachteten Eigentümlichkeiten der benutzten Tierarten.

In unseren Protokollen ist hervorgehoben, daß die in Infarzierung bestehenden Lungenveränderungen in der Regel, die in Entzündung bestehenden ausnahmslos

inmitten unveränderten Lungengewebes gelegen haben. Dieser Befund bedarf einer Aufklärung, da ja das Gift bei der Inhalation in die ganzen Lungen und, gleichgültig wie es dem Körper einverleibt wurde, nach der Resorption mit dem Blute und der Gewebsflüssigkeit überallhin gelangt.

Wir haben oben nachgewiesen, daß das Quecksilber als Nervenreiz angreift, und zwar nach einer ziemlich langen Latenzzeit, einer Zeit, in der eine als Nervenreiz wirksame Menge des Giftes in den überhaupt für dasselbe empfänglichen Organen des Körpers erreicht wird. Deren einzelne Gefäßnervenprovinzen dürfen nun nicht als in einem gegebenen Zeitpunkt gleich beschaffen angesehen werden, vielmehr haben wir uns vorzustellen, daß, wie in den Gefäßgebieten eines normalen Organs, z. B. in den einzelnen Läppchen einer Drüse, Perioden der Erregung und des Unerregtseins der Gefäßnerven nachweislich abwechseln, so auch solche der größeren oder geringeren Erregbarkeit alternierend vorhanden sind und unter dem Einfluß der Vergiftung — wir erinnern an den Erethismus mercurialis der älteren Autoren — verstärkt auftreten. Auf dem Boden dieser Vorstellung sind es diejenigen Gefäßgebiete, deren Nervensystem zur Zeit des Erreichtseins und Angriffs der wirksamen Giftmenge besonders erregbar sind, in denen die anatomisch nachweisbaren Veränderungen auftreten, während die anderen Organteile weniger oder gar nicht beeinflußt werden. — Ohne uns den hypothetischen Charakter dieser Erklärung zu verhehlen, möchten wir nicht versäumen hervorzuheben, daß eine andere Erklärung überhaupt nicht möglich ist, und daß wir es für geboten erachten, nachdem der Nachweis des Lungengefäßnervensystems erbracht ist, es bei der Erörterung auch dieser Eigentümlichkeit unserer Befunde zu berücksichtigen. —

Es bleiben nun noch einige wenige andere histiologische Befunde zu besprechen übrig.

Was zunächst die Anwesenheit von Blut in den kleinsten Bronchen anbelangt, die wir nicht ganz selten im Bereich der infarzierten Stellen mit roten Blutkörperchen gefüllt gefunden haben, so ist es uns nicht zweifelhaft, daß diese aus den Alveolen und nicht aus der Bronchialwand stammen, da wir in dieser nichts von Hyperämie oder Blutung bemerkt haben. In diesem Zusammenhange möchten wir auch darauf hinweisen, daß wir die Luftröhre sowie die großen und mittleren Bronchen weder hyperämisch noch mit abnormem Inhalt gefüllt angetroffen haben, auch nicht in den Inhalationsversuchen, wo doch das Gift dauernd die Schleimhaut bestrichen hatte; das Quecksilber hat also in unseren Versuchen das Nervensystem der Bronchialgefäße unbeeinflußt gelassen.

Der Umstand, daß die kleinsten und größeren Bronchen meist ein freies Lumen gehabt haben, macht es unmöglich, die oft im Bereich der hyperämischen Partien gefundene Anektase im üblichen Sinne der sogenannten Resorptionsanektase aufzufassen. Über das Zustandekommen der nicht mechanisch bedingten Anektase fehlt es zur Zeit an befriedigenden Kenntnissen und sind weitere Untersuchungen nötig, so daß wir über die Genese dieses Befundes nichts aussagen können. Dagegen scheint uns das bei fast allen Tieren mit umschriebener Hyperämie festgestellte

Emphysem der nicht schwer hyperämischen Lungenteile mit den Alterationen der Atmung befriedigend erklärt werden zu können, die wir als schon früh auftretende Beschleunigung, schließlich, gegen das Lebensende, als Vertiefung und Verlängerung der Atemzüge beobachtet haben. Auch hier wären eigens angestellte Untersuchungen nötig, um zu ermitteln, ob und inwieweit das Quecksilber das Atemzentrum direkt beeinflußt und inwieweit die von uns beschriebenen Änderungen der Blutströmung auf das Atemzentrum einwirken. —

Im vorhergehenden haben wir nachgewiesen, daß die Lungenveränderungen, die durch Quecksilber, namentlich eingeatmetes, hervorgebracht werden, teils entzündliche sind und als solche in einem bestimmten Strömungstypus bestehen, teils in das Gebiet der Stase des Blutes und der Vorstufen der ausgebildeten Stase gehören. Während über die Entzündung nichts weiter zu bemerken ist, können wir nicht umhin, den Stasecharakter noch einmal nachdrücklich zu betonen, im Hinblick darauf, daß E. Kaufmann zwar auch zuweilen und nur in seiner zweiten Abhandlung<sup>8</sup> von Stase, im allgemeinen aber von einer Thrombose spricht, die das Quecksilber in den Lungenkapillaren (und in den Kapillaren anderer Organe) hervorbringen soll. Die Beschreibung, die E. Kaufmann vom Inhalt der Kapillaren gibt, beweist indessen unzweideutig, daß auch er es mit Stase zu tun gehabt hat; so hebt er namentlich auch die der Stase bekanntlich folgende und für sie charakteristische Aggregation der roten Blutkörperchen hervor, die doch als ein durch Verlust des Plasmas entstehendes rein optisches Phänomen nichts mit Gerinnung zu tun hat. Wie diese Stase zustande kommt, haben wir oben ausführlich auseinandergesetzt; es geht daraus hervor, daß sie nicht, wie Kaufmann will, auf einer primären Schädigung der roten Blutkörperchen beruht. —

Mit dem Nachweis, daß das Quecksilber in den Lungen am Gefäßnervensystem angreift, haben wir uns an eine Gruppe älterer Untersuchungen angeschlossen, deren wichtigste Ergebnisse wir nur kurz hervorheben möchten.

Natus (1910)<sup>16</sup> hat bei Berieselung des Mesenteriums und Pankreas mit Sublimatlösung und gleichzeitiger mikroskopischer Beobachtung für die Konzentration von 1 : 20000 nachgewiesen, daß zuerst eine Verengung der Strombahn, und zwar in stärkerem Grade an der Arterie, in geringerem Grade an den Kapillaren und Venen, darauf, nach etwa 10 Minuten, der Beginn der Erweiterung und Stase eintritt, die nach einiger Zeit vollständig werden. Schneller vollzog sich derselbe Prozeß, wenn die Konzentration auf 1 : 1000 gesteigert wurde, jedoch mit der bemerkenswerten Eigentümlichkeit, daß die Verengung der Kapillaren ausblieb. Wurde die Sublimatlösung in die Ohrvene verabfolgt, so trat sofortige Arterien- und Kapillarverengung auf, die mit der Zeit noch etwas zunahm. War dagegen vorher der Ausführungsgang der Bauchspeicheldrüse unterbunden worden, so bewirkte die Sublimatlösung (1 : 20 000) ebenso wie andere Mittel, Kälte, z. B. Suprarenin, keine Verengung mehr, sondern steigerte die durch die Gangunterbindung bewirkte Erweiterung der Strombahn und führte schneller zur Stase als gegenüber dem normalen Pankreas und Mesenterium, und

zwar sowohl Stunden, als Tage, als Monate nach der Unterbindung des Ausführungsganges.

Ricker und Foelsche (1913)<sup>17</sup> haben für die nach Stunden bis Tagen tödlich endigende Quecksilbervergiftung der Kaninchen wieder vorwiegend mittelst der mikroskopischen Untersuchung am lebenden Tier nachgewiesen, daß — außer einer Herzschwäche — eine dauernde Verengung der abdominalen Arterien vorhanden ist, die auf einer Wirkung des Sublimats auf die Konstriktoren beruht, während eine allgemeine Gefäßerweiterung ausbleibt. War die Pankreasgangunterbindung vorausgeschickt und dadurch wieder ein anderer Erregungszustand der Gefäßnerven erzielt worden, so erwies sich wie bei der direkten Einwirkung (in den soeben besprochenen Berieselungsversuchen) die Erregbarkeit der Konstriktoren herabgesetzt oder aufgehoben, während die länger erregbar bleibenden Dilatoren gereizt wurden; im Gegensatz zu den Berieselungsversuchen blieb ein Verlust der Erregbarkeit auch der Dilatoren und damit die Stase nach der subkutanen Einverleibung des Giftes aus. Auch in dieser Versuchsreihe stellte sich ein ungleiches Verhalten der Arterien und zugehörigen Kapillaren heraus, indem sie nicht wie in der Norm gleichzeitig, sondern diese stark verspätet reagiert haben.

Haben sich die beiden berücksichtigten Untersuchungen mit dem lebenden Objekt beschäftigt, so kommen wir jetzt zu den anatomischen Untersuchungen besonders der Nieren und des Dickdarmes von mit Sublimat vergifteten Tieren, wie sie zur Begründung der Theorie der Quecksilberverbindungen als eines Gefäßnervenreizes von Elbe (1905)<sup>18</sup> und Weiler (1913)<sup>19</sup> vorliegen und die verbreitete Auffassung des Quecksilbers als eines Giftes, das das Gewebe unmittelbar abtötet, als unhaltbar dartun. Diese Untersuchungen (vgl. Weiler) haben unter genauester Berücksichtigung des histiologischen Befundes zu den verschiedensten Zeiten der Vergiftung gezeigt, daß der Prozeß, der sich bei der Sublimatvergiftung in einem bestimmten Teil des Darmes und in den Nieren abspielt, in einer Gewebnekrose besteht, der eine in Stillstand, Stase, übergehende Verlangsamung der Blutströmung, die terminal, nämlich im Darm auf der Höhe der Schleimhautfalten, in der Niere subkapsulär, beginnt und herzwärts fortschreitet, als Ursache zugrunde liegt.

Aus allen diesen Untersuchungen und dem hier neu über die Lungenveränderungen Hinzugekommenen geht somit hervor, daß die anatomisch nachweisbaren Veränderungen bei der Quecksilbervergiftung die Folgen von Änderungen der Blutströmung sind, die nur von Änderungen, Reizwirkungen des Quecksilbers am Gefäßnervensystem abhängig sein können. Da nicht minder die funktionellen Störungen, die bei der Quecksilbervergiftung beobachtet werden, vom Nervensystem herrühren, das von dem Gifte in einen abnormen Erregungszustand versetzt wird, wie teils selbstverständlich, teils, wir denken hier besonders an das Herz, ausdrücklich nachgewiesen worden ist, so ist das erste Glied aller pathologischen Prozesse, die bei der Quecksilbervergiftung auftreten, das Nervensystem.

## I. Literatur über die Quecksilbervergiftung und über Allgemeines.

1. F. von Bärensprung, Über die Wirkungsweise der grauen Quecksilbersalbe und der Quecksilberdämpfe. Journ. f. pr. Chemie Bd. 50, 1850. — 2. R. Overbeck, Merkur und Syphilis. Berlin 1861. — 3. G. Kirchgässer, Über die Wirkung der Quecksilberdämpfe, welche sich bei Inunktionen mit grauer Salbe entwickeln. Virch. Arch. Bd. 32, 1865. — 4. H. Eulenberg, Handbuch der Gewerbehygiene. Berlin 1876. — 5. Ed. Solles, Résultat de l'absorption des vapeurs de mercure dans l'organisme. Journ. de méd. de Bordeaux Bd. 30 u. 31, 1881. Referiert: Virchow-Hirsch, Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte in der gesamten Medizin, 16. Jahrg., Bd. 1, 1882. — 6. W. Heineke, Die Fermentintoxikation und deren Beziehung zur Sublimat- und Leuchtgasvergiftung. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 42, 1888. — 7. E. Kaufmann, Die Sublimatintoxikation. Breslau 1888. — 8. Derselbe, Neuer Beitrag zur Sublimatintoxikation nebst Bemerkungen über die Sublimatniere. Virch. Arch. Bd. 117, 1889. — 9. A.-E. Merget, Action toxique, physiologique et thérapeutique des vapeurs mercurielles; recherche du mercure dans les liquides et dans les tissus de l'organisme. Thèse de Bordeaux 1888. — 10. G. Gaglio, Sull' assorbimento dei vapori di mercurio metallico nella cura delle frizioni mercuriali. Arch. di farm. e terap. I, 10, 1893. Referiert: Schmidts Jahrbücher d. ges. Med. Jahrg. 1893. — 11. S. Skudro, Beitrag zur Vergiftung mit Quecksilber. Wien. klin. Wschr. Nr. 29, 1912. — 12. A. Kussmaul, Untersuchungen über den konstitutionellen Merkurialismus und sein Verhältnis zur konstitutionellen Syphilis. Würzburg 1861. — 13. Friedr. Müller, Über die Aufnahme von Quecksilber durch Einatmung. Mitteilungen aus der medizinischen Klinik zu Würzburg, herausgegeben von Gerhardt und F. Müller, Bd. 2, 1886. — 14. A. Kunkel, Über die Verdampfung von Quecksilber aus der grauen Salbe. Sitzungsberichte der physik.-med. Gesellschaft zu Würzburg, Jahrg. 1892, Nr. 2. Neue Folge Bd. 26, 1891/92. — 15. J. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Berlin 1882. — 16. M. Natus, Beiträge zur Lehre von der Stase nach Versuchen am Pankreas des lebenden Kaninchens. Virch. Arch. Bd. 199, 1910. — 17. G. Ricker und R. Foelsche, Quecksilber und Salvarsan in ihrer Wirkung auf die Blutströmung nach mikroskopischen Beobachtungen am lebenden Tier. Med. Klinik Nr. 31, 1913. — 18. Elbe, Die Nieren- und Darmveränderungen bei der Sublimatvergiftung des Kaninchens in ihrer Abhängigkeit vom Gefäßnervensystem. Virch. Arch. Bd. 182, 1905. — 19. F. Weiler, Die anatomischen Veränderungen bei der Sublimatvergiftung des Kaninchens in ihrer Abhängigkeit vom Gefäßnervensystem. Virch. Arch. Bd. 212, 1913.

## II. Literatur über die Lungengefäßnerven.

20. A. Smirnow, Über Nervenendknäuel in der Froschlunge. Anat. Anz. Bd. 3, 1888. — 21. G. Cuccati, Sopra il distribuzione e terminazione delle fibre nervee nei polmoni della rana temporaria. Rendiconto delle sessioni della R. Accademia delle Scienze dell' Istituto di Bologna. Anno accademico 1887/88. Bologna 1888. — 22. Derselbe, Sopra il distribuzione e la terminazione delle fibre nervee nei polmoni della rana temporaria. Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 5, 1888. — 23. Derselbe, Nervenendigungen in der Froschlunge. Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 5, 1888. — 24. Derselbe, Interno al modo onde i nervi si distribuiscono e terminano nei polmoni e nei muscoli abdominali del triton cristatus. Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 6, 1889. — 25. G. Retzius, Biologische Untersuchungen. Neue Folge V. Stockholm 1893. — 26. J. Berkley, The intrinsic pulmonary nerves in mammalia. The John Hopkins Hospital Reports Vol. IV, 1895. — 27. A. S. Dogiel, Die sensiblen Nervenendigungen im Herz und in den Blutgefäßen der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 52, 1898. — 28. H. T. Karsner, Nerve fibrillae in the pulmonary artery of the dog. The Journal of experimental medicine Bd. 15, 1911. — 29. E. Badoud, Über den Einfluß des Hirns auf den Druck in der Lungenarterie. Dissertation Würzburg 1874. — 30. R. Tigerstedt, Der kleine Kreislauf. Ergebnisse der Physiologie II, 2, 1903. — 31. G. Mellin, Über die Einwirkung einiger Gifte auf den kleinen Kreislauf. Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 15, 1904. — 32. T. G. Brodie und W. E. Dixon, Contributions to the physiology of the lungs. Part II. On the innervation of the pulmonary blood vessels; and some observations on the action of suprarenal extract. Journ. of physiol. Bd. 30, 1904. — 33. T. G. Brodie, Abstract of three lectures on the pulmonary circulation, more particularly in relationship to variations in cardiac activity. The Lancet, March 1902. — 34. L. Plumier, Action de l'adrénaline sur la circulation cardio-pulmonaire. Journ. de physiol. et de path. génér. Bd. 6, 1904. — 35. Derselbe, Action du seigle ergoté et de l'ergotinine sur la circulation cardio-pulmonaire. Journ. de physiol. et de path. génér. Bd. 7, 1905. — 36. Derselbe, Action de la digitoxine, de la digitaline et de l'alcool sur la circulation cardio-pulmonaire. Journ. de physiol. et de path. génér. Bd. 7, 1905. — 37. Derselbe, Action de la trinitrine et du nitrite d'amyle sur la circulation cardio-pulmonaire. Journ. de physiol. et de path. génér. Bd. 7, 1905. — 38. A. Strubell, Über die Vasomotoren der Lungengefäße. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1906. Suppl. — 39. A. Krogh, Über vasomotorische Nerven zu den Lungen. Ztbl. f. Physiol. Nr. 24, 1906. —



40. Ch. Wallis Edmunds, The influence of digitalis, strophantus and adrenalin upon the velocity of the blood current. *The american journal of physiol.* Bd. 18, 1907. — 41. G. Petitjean, Action de quelques médicaments vasomoteurs (nitrite d'amyle, adrénaline, ergot de seigle) sur la circulation pulmonaire; applications au traitement des hémoptysies. *Journ. de physiol. et de path. génér.* Bd. 10, 1908. — 42. Carl J. Wiggers, Studies in inaccessible internal hemorrhages. II. The ineffectiveness of adrenalin in pulmonary hemorrhage. *The archives of internal medicine* vol. 3, 1909. — 43. Derselbe, The action of adrenalin on the pulmonary vessels. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* vol. I, 1909—1910. — 44. E. Weber, Über aktive Änderungen der arteriellen Blutfülle der Lungen. I. Untersuchungen an Hunden und Katzen. *Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt.*, 1910. Suppl. — 45. Hallion und Nepper, Recherches expérimentales sur les effets circulatoires et sur les accidents d'oedème aigu produits dans le poumon par l'adrénaline. *Arch. de physiol. et de path. génér.* Bd. 13, 1911. — 46. Wood, Studies of the pulmonary circulation. *The journal of experimental medicine* Bd. 15, 1911. — 47. J. Stréhaiano, Action de la digitaline sur la durée de la circulation pulmonaire. Thèse. Paris 1912. — 48. A. Krogh, The regulation of the supply of blood to the right heart. *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 27, 1912. — 49. E. Weber, Über aktive Änderungen der arteriellen Blutfülle der Lungen. II. Untersuchungen an Affen und Katzen. *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1912. — 50. Liebmann, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Kampfers auf den kleinen Kreislauf. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.* Bd. 68, 1912. — 51. Desbouis et Langlois, Adrénaline et circulation pulmonaire. *Compt. rendus hebd. des séances et mémoires de la société de Biologie.* Année 1912. Tome premier p. 674. — 52. Dieselben, Sur la vitesse de la circulation pulmonaire (première mémoire) (Adrénaline — Pneumogastrique). *Journ. de physiol. et de path. génér.* t. XIV, 1912. — 53. Dieselben, Sur la vitesse de la circulation pulmonaire. Adrénaline (suite) — Digitaline — Asphyxie. (Deuxième mémoire). *Journ. de physiol. et de path. génér.* Bd. 14, 1912. — 54. Plumier-Clermont, L'action de l'adrénaline sur les vaisseaux pulmonaires et les vasomoteurs du poumon. *Bull. de l'acad. royale de méd. de Belgique.* IV. Serie. Tome XXVI, 1912. — 55. E. Jackson, The pulmonary action of vanadium together with a study of the peripheral reactions to the metal. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* vol. IV, 1912—1913. Baltimore. — 56. L. Plumier, Étude sur les courbes de Traube-Hering. *Travaux du Laboratoire de Léon Fredericq.* Tome VI. Liège. 1901. — 57. Oscar Meyer, Über einige Eigenschaften der Gefäßmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. *Zeitschr. f. Biologie, neue Folge*, Bd. 30, 1906. — 58. O. Langendorff, Über die Innervation der Koronargefäße. *Ztbl. f. Physiol.* Nr. 17, 1907. — 59. V. de Bonis und V. Susanna, Über die Wirkung des Hypophysenextraktes auf isolierte Blutgefäße. *Ztbl. f. Physiol.* Bd. 23, 1909. — 60. J. A. Campbell, The effects of certain animal extracts upon the blood-vessels. *Quarterly journal of experimental physiology* vol. IV, 1911. — 61. D. Cow, Some reactions of surviving arteries. *The journal of physiol.* vol. XLII, 1911. — 62. H. Gr. Barbour, Die Struktur verschiedener Abschnitte des Arteriensystems in Beziehung auf ihr Verhalten zum Adrenalin. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 68, 1912. — 63. H. Nothnagel, Hirnverletzung und Lungenhämorrhagie. *Ztbl. f. d. med. Wissenschaften*, Jahrg. 1874. — 64. v. Recklinghausen, *Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung.* Stuttgart 1888. — 65. O. Frey, Die pathologischen Lungenveränderungen nach Lähmung der Nervi vagi. Leipzig 1877. — 66. E. Cuvreur, Influence de l'excitation du pneumogastrique sur la circulation pulmonaire de la grenouille. *Compt. rendus hebd. des séances de l'acad. des sciences* t. 109, 1889. — 67. Derselbe, Sur l'innervation vasomotrice du poumon. *Compt. rendus hebd. des séances et mémoires de la société de biologie.* Année 1889. — 68. Arthaud und Butte, Action vasomotrice du nerf pneumogastrique sur le poumon. *Compt. rendus hebd. de la société de biologie.* Année 1890. — 69. A. Velich, Über die Einwirkung des Nebennierenextraktes auf den Blutkreislauf. *Wien. med. Wschr.* Nr. 26, 1898. — 70. S. Möller, Kritisch-experimentelle Beiträge zur Wirkung des Nebennierenextraktes (Adrenalin). *Therap. Monatshefte*, Jahrg. 1905, Bd. 19.; Jahrg. 1906, Bd. 20. — 71. Reinebooth, Der Einfluß der Erschütterung des Brustkorbes auf die Gefäße der Pleura und Lunge und ein Entstehungsmodus der traumatischen Hämoptoe. *Münch. med. Wschr.* Nr. 37, 1898.