

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Experimentelle Beiträge
zur
Toxikologie des Phosphors
und des Arseniks.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doctorwürde

bei der

medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

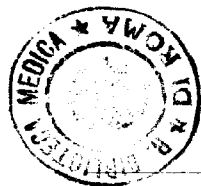
eingereicht und nebst den beigefügten Thesen vertheidigt

am 26. März 1889, Vormittags 12 Uhr

von

Carl Schubert

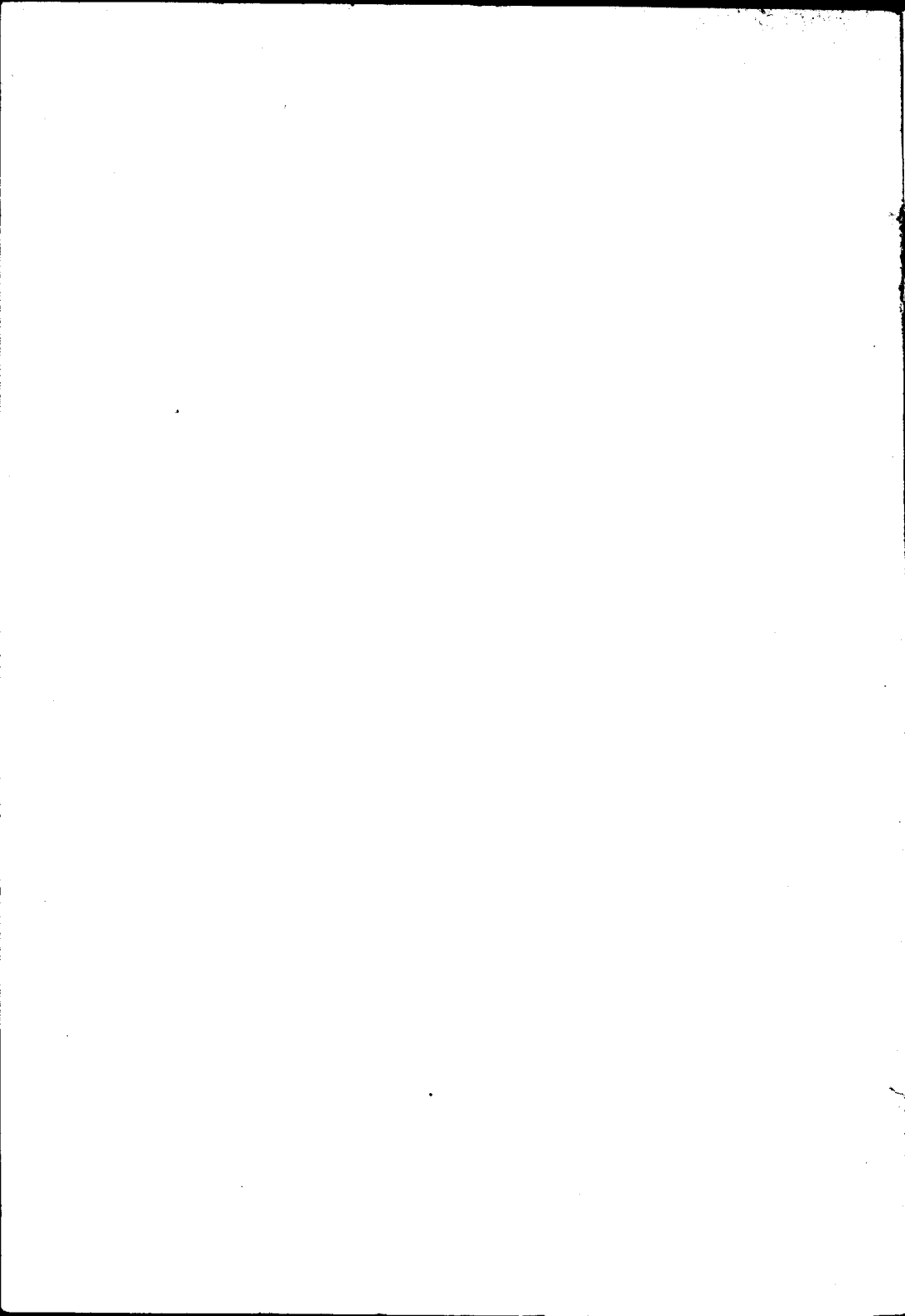
aus Bonn.



Bonn,

Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi.

1889.



Phosphor und Arsen, beides starke Gifte, nehmen in unserem Arzneischatz mit Recht eine hervorragende Stellung ein.

In den Körper eingeführt, entfalten diese Metalloide je nach der Dosis sehr verschiedene Wirkungen: während wir sie in geringer Gabe therapeutisch zu verwerthen vermögen, sehen wir nach grösseren Gaben Giftwirkungen eintreten. Zur Erklärung dieser Giftwirkung des Phosphors und der arsenigen Säure, insbesondere zur Kenntniss der ihnen zugeschriebenen Aetzwirkung einiges beizutragen, war meine Aufgabe bei der vorliegenden Arbeit.

Schon in alter Zeit kannte man die Wirkungen vom Arsen, denn Pedanius Dioscorides aus Anazarba (erstes Jahrh. p. Chr.) führt in seinem Werke *Περὶ ὀνείων ἰατρικῶν* lib. V. cap. 121 eine Reihe von Indikationen zur Anwendung desselben an, besonders bei Phthise, Asthma und Lepra.

Galen (200 p. Chr.) und Coelius Aurelianus empfehlen es gegen Dysenterie und Helminthiasis.

Heute wird der Arsenik angewandt bei Malaria, Diabetes mellitus (Leube) und, besonders auf Empfehlung von Billroth, bei malignen Lymphomen. Seine vielfache innere Anwendung zur Therapie hartnäckiger Hautkrankheiten und die äusserliche der arsenigen Säure

als heftiges Aetzmittel bei Lupus, Hautkrebs u. s. w. ist bekannt. Auf das Wesen der letztgenannten Wirkung werde ich noch ausführlicher zurückkommen.

Nicht so alt, wie die Geschichte des Arsens, ist die des Phosphors, der ja erst 1669 durch Brand's zufällige Entdeckung in die Wissenschaft eingeführt und zuerst, wie es scheint, von Kunkel in Erfurt 1721 zur medizinischen Anwendung empfohlen wurde. Er hat als Heilmittel eine ausgedehnte Anwendung gefunden bei Osteomalacie und Rachitis ¹⁾, ferner zur Förderung der Callus-Bildung nach Frakturen ²⁾; zur inneren Anwendung wird er empfohlen bei hartnäckiger Chlorose und beginnender Lungentuberkulose.

Eine äusserliche therapeutische Applikation zu Aetzzwecken ist nicht bekannt geworden.

Ebenso wie die verschiedenen Anzeigen zur Verabreichung des Phosphors und Arseniks, kennt man schon lange die Veränderungen, welche sie an den inneren Organen hervorrufen. Diese sind wegen ihrer Vielseitigkeit und der Schwierigkeit ihrer Deutung Gegenstand mannigfacher Controverse geworden und haben bis in die neueste Zeit zu wiederholten Untersuchungen Anlass gegeben.

Weniger bekannt sind die Wirkungen, welche die beiden Metalloide hervorrufen bei äusserlicher Anwendung, wenn sie direkt in Substanz mit den lebenden Geweben in Contact gebracht werden, welcher Wirkungen wegen man dieselben vielfach ohne Weiteres zu den Aetzmitteln zählte. Diese Aetzwirkung des Phosphors und Arseniks

1) Friese, Ferrum albuminatum solutum. Berl. klinische Wochenschr. 1877. S. 420.

W. Busch, Sitzungsberichte d. Niederrhein. Ges. f. Nat.- u. Heilk. 16. Mai 1881.

2) Binz, Vorlesungen über Pharmakologie, 1884—86, S. 254.

ist durch neuere Untersuchungen in Frage gestellt worden; was die Natur der Giftwirkung betrifft, so waren es die Untersuchungen von Prof. C. Binz in Bonn und seinem damaligen Assistenten, Prof. H. Schulz in Greifswald, welche zur Aufstellung einer Theorie führten, die zur Erklärung aller hierher gehörenden Erscheinungen völlig ausreicht ¹⁾.

Nachdem schon früher von verschiedenen Autoren (ich komme später darauf zurück) verschiedene Ansichten über die ätzende Wirkung des Phosphors laut geworden waren, wurde die Frage zuerst von L. Ranvier ²⁾ durch exakte Thiersuche ihrer Lösung entgegengeführt.

Herrn Geheimrath Prof. Binz verdanke ich die Anregung, diese merkwürdigen Versuche Ranvier's über die Wirkung des Phosphors auf die lebenden Gewebe zu wiederholen, zu prüfen und durch eine Anzahl von neuen zu vermehren. Er hatte die Güte, mehrere von ihm selbst bereits angestellte Thiersuche bezüglich der Aetzwirkung des Arsens mir zur Verwerthung in dieser Arbeit zur Verfügung zu stellen.

P h o s p h o r.

Die Ansicht von der Aetzwirkung des Phosphors ist hervorgerufen worden durch die Erscheinungen, welche man bei der Obduktion an Phosphorvergiftung gestorbener Menschen und Thiere im Magendarmkanal

1) C. Binz und H. Schulz, Die Arsengiftwirkungen vom chemischen Standpunkt betrachtet. Archiv f. exp. Path. u. Pharm., 1879, Band XI, 200. XIII, 256. XIV, 345. XV, 322.

2) L. Ranvier, Recherches expérimentales au sujet de l'action du phosphore sur les tissus vivants. Paris, 1867. Soc. de Biologie. Compt. rend.

gefunden hat und durch die Einwirkung des in äussere Wunden gelangten Phosphors entstehen sah.

Wie unklar und vielfach auf Verwechslung beruhend diese Ansichten waren, wird sich zur Genüge aus folgendem ergeben.

Munk und Leyden ¹⁾ berichten, dass in den fünfziger Jahren fabelhafte Geschichten von Phosphorvergiftung im Publikum kreisten, welche durch die Zeitungen sorgfältig genährt wurden: durch das Verbrennen eines einzigen Zündholzes auf der Haut sollten Menschen in kurzer Zeit gestorben sein, indem der Brand auftrat und sich mit Blitzesschnelle über Hand, Arm u. s. w. verbreitete.

(Auch heute noch ist der Glaube von der besonderen Gefährlichkeit solcher Brandwunden im Laienpublikum weit verbreitet.)

Noch Falk unterscheidet (in Virchow's Handbuch der Pathologie und Therapie, Erlangen 1855) zwei Formen der akuten Phosphorvergiftung, 1) die durch den verschluckten Phosphor veranlasste akute Intestinalaffection und 2) die durch denselben verursachte Cerebralaffection, von denen erstere u. a. „unverkennbare Spuren der Cauterisation in der Mundhöhle, Verätzung, Ulceration, Gangrän im Magen und Darm“ hervorrufe.

Mayer ²⁾ in Bonn gelangte zu der Anschauung, „der Phosphor fein vertheilt, auch im amorphen Zustande, wirkt bei Zutritt der atmosphärischen Luft auf die thierische Haut verbrennend, ätzend.“

1) Munk und Leyden, Die akute Phosphor-Vergiftung. Mit bes. Rücks. auf Path. u. Physiol. Berlin, 1865. p. 7.

2) Mayer, Der Phosphor in seiner Wirkung auf den thierischen Körper als Arzneimittel und als Gift: Casper's Vierteljahrsschrift. 1860, XVIII. p. 185--280.

Auch Reveil¹⁾ glaubt an Ulcerationen und Perforationen durch Contactwirkung des Phosphors, eine Ansicht, die von Poggiale in seinem über Reveil's Mémoire an die Akademie gerichteten Referat bestätigt wird.

Munk und Leyden fanden bei allen Versuchen, bei denen Phosphor in den Magen gelangte, Anätzung desselben²⁾. Dasselbe constatiren sie in allen Theilen des lebenden Körpers, wo der Phosphor mit dem Gewebe in Berührung kam, und schreiben diese Wirkung der im Magen oder Darm stattfindenden Oxydation desselben zu; das sich bildende Oxydationsprodukt entziehe den Geweben Wasser und rufe dadurch ihre Zerstörung hervor.

Eine Klärung brachten in die Verwirrung die oben schon erwähnten exakten Thierversuche Ranvier's über die Wirkung des reinen Phosphors in Substanz auf die lebenden Gewebe. R. brachte Phosphorstückchen unter die Haut von Fröschen und Kaninchen an verschiedenen Stellen des Körpers. Ueber sein Verfahren hierbei sagt er folgendes³⁾:

„J'ai procédé de la façon suivante: je coupai dans un bâton de phosphore un petit cube régulier, en ayant soin qu'il ne se trouvât à la surface quelque portion de la couche blanche pulvérulente qui recouvre toujours le phosphore conservé dans l'eau à l'abri de la lumière. Je mesurai le petit cube ainsi obtenu et le glissai par un trajet sous-cutané dans la partie, où je voulais qu'il restât.“ In dieser Weise suchte er sich also möglichst reine, d. h. sauerstofffreie Phosphorstückchen zu ver-

1) Reveil: Sur l'empoisonnement par le phosphore. Annal. d'hygiène publique III. Ser. T. XII. 1859. p. 370—388.

2) l. c. S. 80.

3) l. c. S. 7.

schaffen, die er in den im folgenden skizzirten Versuchen ausschliesslich verwendete.

Ranvier ging von der Ansicht aus, um zu sehen, ob der Phosphor giftig wirke, genüge es, Stückchen desselben unter die Haut und zwischen die Muskeln verschiedener Thiere zu bringen, um so zu versuchen, ob sie entzündliche Erscheinungen dort hervorriefen.

Daher brachte er Phosphorstückchen 1) unter die hintere Oberschenkelhaut eines Frosches, 2) unter die Lumbalhaut eines zweiten Frosches und 3) in den Oesophagus eines dritten. Nr. 1 stirbt 17 Tage darauf; der Phosphor ist scheinbar unverändert, transparent und scharfkantig; die Muskulatur verfettet jedoch nicht nur an der Stelle des Phosphors, sondern überall; Leber, Nieren und Herz ebenfalls stark verfettet.

Nr. 2 starb nach 25 Tagen; der Befund war genau derselbe wie beim ersten Versuch.

Nr. 3 erlag nach 26 Tagen; der Phosphor selbst war nicht zu finden; Leber und Nieren stark verfettet, während die Magendarmschleimhaut nicht verändert war ¹⁾.

Einem 4., 5. und 6. Frosch werden Phosphorstückchen unter die Lendenhaut gebracht und die Thiere nach 8, 13 und 15 Tagen getödtet. Bei allen finden sich starke Symptome von Phosphorvergiftung, während in der Nachbarschaft des Fremdkörpers keinerlei entzündliche Erscheinungen bestehen.

Beim 7. Versuch brachte R. ein Stückchen Phosphor unter die Haut zwischen den Ohren eines Kaninchens, ein Fersenbein eines neugeborenen Kaninchens

1) Ranvier (l. c. S. 6): „On sait d'abord que le phosphore ingéré ne détermine pas toujours des lésions inflammatoires de la muqueuse gastro-intestinal“ im Gegensatz zu Munk und Leyden, welche stets Anätzungen gefunden haben. (l. c. S. 80.)

unter die Haut der rechten Flanke. Um den ungiftigen Fremdkörper trat rasch Entzündung auf, um den Phosphor dagegen war auch am 10. Tage nachher, wo das Thier getödtet wurde, nichts davon zu bemerken.

Bei einem 8. Versuch wurde der Phosphor unter die Kopfhaut eines Hahnes gebracht; 14 Tage später kam das Thier zufällig um's Leben. Von Entzündung um das Phosphorstückchen war nichts wahrzunehmen.

Resultat:

Der unter die Haut gebrachte Phosphor hat in keinem Falle Entzündung der umliegenden Gewebe hervorgerufen, obwohl er wegen seiner scharfen Ecken und Kanten doch „un véritable corps étranger“ war; dahingegen stellten sich um beliebige eingebrachte ungiftige Fremdkörper (z. B. ein Stückchen Kohle, Knorpel, Bindfaden etc.) schnell Congestion, Exsudation, Hyperplasie des Bindegewebes ein.

Ueber diese ihm auffallende Thatsache stellt Ranvier die Hypothese auf: „Il (le phosphore) devrait, comme tel (un corps étranger) déterminer des phénomènes inflammatoires, si son action comme corps étranger n'était pas contre-balancée par une action spéciale. Cette action, qui enlève aux cellules, au moins en partie, la propriété de subir l'irritation formative, doit donc être considérée comme contro-stimulante.“

Jetzt, wo wir wissen, dass die Eiterung bei Einbringung von Fremdkörpern auf gleichzeitiger Invasion von Mikroorganismen beruht, kann man von einer solchen Hypothese wohl absehen; wahrscheinlich erscheint von vornhercin, dass die kleinen Phosphorstückchen Ranvier's aseptisch waren, während das andere Material, das er einbrachte, inficiert war, wofür wenigstens die Natur dieser Fremdkörper sprechen würde.

Jedenfalls gebührt Ranvier das Verdienst den experimentellen Nachweis erbracht zu haben, dass reiner Phosphor an den verschiedensten Stellen mit den Geweben in Contact gebracht, nicht ätzend wirkt, ja nicht einmal entzündliche Erscheinungen hervorrufft.

Nach Würdigung der Versuche des französischen Forschers gehe ich über zu den von mir angestellten; sie sollen eine Nachprüfung der Versuche Ranvier's und eine Erweiterung derselben sein. Zu der Technik derselben will ich bemerken, dass ich mich ziemlich frischer, transparent-gelber Phosphorstangen bediente, die zum Theil vorher noch in Wasser umgeschmolzen wurden; das Zurechtschneiden bezw. Formen der passenden Stückchen geschah ebenfalls unter Wasser, aus welchem sie unmittelbar an ihren Wirkungsort gebracht wurden. So wurde eine Oxydation des Phosphors nach Möglichkeit vermieden.

1. Versuch.

9. Nov. 1888.

Graues Kaninchen, Gewicht: 1600 gr.

Ein Stückchen Phosphor wird unter erwärmtem Wasser aus einer Stange herausgeschnitten und in ein Bechergläschen mit Wasser gebracht, dessen Gewicht vorher zu 60,5365 gr bestimmt war.

Das Glas mit Phosphor und Wasser wiegt 60,6445 gr, demnach der Phosphor 0,108 gr.

Dieses Phosphorstückchen in Form eines Prismas von etwa 8 mm Länge, 2 mm Breite, 1,5 mm Dicke wird unter die Lumbodorsal-Fascie gebracht; die 2 cm lange Hautwunde wird durch Naht geschlossen.

16. Nov. Die Wunde ist reaktionslos, das Thier frisst und ist munter, Gewicht: 1660 gr.

22. Nov. An der Stelle, wo der Phosphor unter die Haut gebracht ist, hat sich ein Abscess entwickelt.

Die erweiterte Wunde riecht nach Phosphor; das Stückchen selbst wird an seiner Stelle vorgefunden, die Transparenz ist vollständig geblieben, ebenso die Schärfe der Ecken und Kanten. Die Oberflächen sind bedeckt mit kleinen Faserstoffgerinnseln, die sich durch Abwaschen nicht vollkommen entfernen lassen.

Der Phosphor wird wieder in Wasser gewogen und eine Gewichtsvermehrung um 0,008 gr konstatiert.

27. Nov. Das Thier ist als vollständig geheilt anzusehen, Gewicht 1680 gr.

Resultat: Eiterung, keine Vergiftung.

2. Versuch.

12 Nov. 1888.

Braunes, grosses Kaninchen.

Ein Stückchen Phosphor von der Grösse eines Zündholzköpfchens wird durch einen kleinen Schnitt in der oberen Peripherie der Cornea in die vordere Kammer des rechten Auges gebracht.

14. Nov. Allgemeinbefinden ungestört; der Phosphor liegt unten in der Kammer der Cornea an; die Conjunctiva palp. ist leicht injicirt, die Cornea in der Gegend des Phosphors diffus getrübt und erstreckt sich diese Trübung im Allgemeinen auf den vorderen unteren Quadranten. Einzelne flockigweisse Züge von weissen Blutkörperchen laufen auf den Fremdkörper zu. Eine geringe Trübung zeigt sich auch in der Umgebung der Schnittwunde.

20. Nov. Das Infiltrat erstreckt sich über die ganze Cornea; das Kammerwasser ist vollkommen klar, der Phosphor gelblich durchscheinend. Die Sekretion ist vermehrt. Das Thier frisst und befindet sich anscheinend wohl.

27. Nov. Die Entzündung der Conjunctiva hat zugenommen, ebenso die Lichtscheu. Am Rande der

Cornea hat sich eine Vascularisation eingestellt, welche in der Gegend des Phosphors am stärksten und an dessen oberem Rande scharf abgesetzt ist. Die Trübung ist unvermindert, das Kammerwasser klar.

4. Dez. Die Gefäßbildung hat sich dem Centrum der Cornea genähert; der gefäßfreie Theil der letzteren ist stärker getrübt. Lichtscheu und Sekretion sind vermehrt, auf dem oberen Lide befindet sich eingedicktes eitriges Sekret.

10. Dez. Die Vascularisation der Cornea ist abgeblasst und dieselbe gibt nicht mehr den starken rothen Reflex wie vorher.

17. Dez. Die Gefäßneubildung ist auf die mittlere Partie der Cornea beschränkt, das Infiltrat in seiner Ausbreitung und Intensität scheinbar nicht vermindert. In der vorderen Kammer geringes Hypopyon, das Auge wird geschlossen gehalten.

27. Dez. Das Auge ist wieder geöffnet, allerdings nicht so weit wie das gesunde; die Cornea erscheint mehr aufgehellt, die Reizerscheinungen sind gering.

12. Jan. 1889. Die Cornea ist ziemlich klar; nur ein kleines Gefäß dringt noch nach dem Centrum vor und verästelt sich dort. Das Phosphorstückchen liegt abgekapselt in der vorderen Kammer.

12. März 1889. Die Cornea ist abgesehen von einer geringen Trübung in der Gegend des Phosphors vollkommen klar, die Funktion des Auges ungestört; das Thier ist gesund.

Resultat: Keine Eiterung, keine Vergiftung.

3. Versuch.

27. Nov. 88.

Grauweisses, kräftiges Kaninchen.

Ein Phosphor-Cylinder von etwa 1,5 cm Länge und 0,55 cm Durchmesser (Gewicht: 0,679 gr) wird

unter die Haut des Rückens gebracht und die Wunde durch Naht geschlossen.

4. Dez. Das Thier frisst und ist munter.

10. Dez. Gewicht 2010 gr. Die äussere Haut zeigt an der Stelle, wo der Phosphor die Haut sichtbar vorwölbt, keine Veränderung.

16. Dez. Gewicht 2130 gr. An der Stelle der Wunde hat sich ein Abscess entwickelt, ebenso an der Stelle, wo der Phosphor liegt.

18. Dez. Das Thier wird morgens tot vorgefunden. Bei der Sektion ergeben sich starke Eitersenkungen, von denen die rechte Niere ergriffen ist. Erscheinungen von Phosphorvergiftung sind weder an Darm oder Leber noch an anderen Organen bemerkbar.

Resultat: Eiterung; Tod nicht durch Vergiftung.

4. Versuch.



27. Nov., 12 Uhr Mittags. Kräftige Hündin, Gewicht: 5300 gr.

Nachdem das Thier mehrere Stunden gehungert hat, der Darm also ziemlich geleert ist, wird es durch 4 Spritzen Morphiumlösung (1 : 20) narkotisiert. Sodann wird ein Phosphorcylinder von 10,5 cm Länge, 0,55 cm Durchmesser in das Rectum eingeführt und dieses äusserlich durch mehrere Suturen geschlossen. Um das Pressen des Thieres möglichst zu vermindern, wurde mit den Morphium-Injektionen fortgefahren.

28. Nov., Morgens 9 Uhr. Das Thier erhielt am Abend des 27. noch 3 Injektionen und verhielt sich die Nacht durch ruhig; dasselbe ist somnolent, Zeichen von Schmerzempfindung oder Unruhe sind nicht merkbar. Nachmittags 3 Uhr Befinden unverändert, ebenso Abends 10 Uhr.

29. Nov., Morgens um 7 Uhr wird der Hund tot vorgefunden. Die Sektion ergab folgendes:

Die äussere Haut zeigt keinerlei Veränderung, das Fettgewebe unter der Haut erscheint überall von normaler Färbung. Nach Eröffnung der Bauchhöhle ergibt sich, dass das Phosphorstück gegen die verschlossene Mündung des Rectum angepresst ist. Im Dickdarm sind zahlreiche harte Kothballen. Das Rectum mit dem anhängenden Colon zeigen folgende Veränderungen: So weit das Phosphorstück lag, ist der Darm fleckweise gerötet und die Follikel geschwellt. Am Ende des Rectum befindet sich ein ca. 3 cm langer, 3 mm breiter Substanzverlust; unterhalb desselben, dicht am Anus, noch ein ebensolcher runder von 0,5 cm Durchmesser; beide entsprechen den Stellen, wo die Enden des Phosphors der Darmwand angelegen haben. Die Ränder des oberen Substanzverlustes flottieren im Wasserstrom, der Darm daneben erscheint auf der einen Seite vollkommen weiss und unverändert, auf der anderen Seite befindet sich in der Mitte eine Sugillation, 1 cm lang, 0,5 cm breit. Die Gegend um den unteren Substanzverlust ist weiss und vollkommen unverändert. In der Verlängerung des oberen Defektes, an der Stelle, wo das obere Ende des Phosphorstückes lag, befindet sich noch ein ganz geringer Substanzverlust, rechts und links davon normale Darmwand. Oberhalb tritt hin und wieder eine schwache diffuse Rötung der Darmschleimhaut auf. Von der Bauhin'schen Klappe an ist der Darm von normaler Beschaffenheit, nur im Duodenum finden sich den oben erwähnten gleiche Sugillationen; Magen und Oesophagus normal; die Leber erscheint gelb, vergrössert. Auf der Oberfläche an verschiedenen Stellen kleine Haemorrhagien (1 — 2 mm Durchmesser); auf den Durchschnitten derselben sieht man, dass sie einige mm tief eindringen. Die Leber-

substanz ist sehr brüchig, die mikroskopische Untersuchung ergibt eine vollkommene Verfettung der Leberzellen; die Lungen erscheinen normal; das Gewebe ist sehr bluthaltig, enthält aber überall Luft. Am Herzen nichts Abnormes. — Die Phosphorstange ist dem Anschein nach unverändert, vollkommen rund, glatt und transparent, theilweise bedeckt mit Gewebsetschen, die sich leicht abziehen lassen. Dieselbe ist der Krümmung des Enddarmes entsprechend gebogen.

R e s u l t a t : Keine Eiterung, Phosphorvergiftung.

5. V e r s u c h :

4. Dez. 1888.

Weisses Kaninchen, Gewicht: 1730 gr.

Ein Phosphorstäbchen von 1,4 cm Länge, 0,3 cm Durchmesser wird unter aseptischen Cautelen (Instrumente etc. ausgekocht, fortwährende Berieselung des Operationsfeldes mit 0,5%iger ClNalösung) in die Peritonealhöhle gebracht. Die etwa 0,6 cm lange Wunde des Bauchfells wird für sich durch 3 Nähte (Seide), darüber die Wunde der äusseren Haut ebenfalls durch mehrere Nähte geschlossen.

6. Dez. Unterhalb der Bauchwunde zeigt sich eine schwappende Geschwulst, welche sich zwischen die Bauchdecken erstreckt.

8. Dez. Das Thier wird morgens tot vorgefunden. Die Sektion ergibt:

Die Wunde der äusseren Haut ist gut verklebt; nach ihrer Eröffnung zeigt sich, dass die in der linea alba gelegene innere Wunde mit Eiter reichlich bedeckt ist. Von dieser Wunde aus erstreckt sich oberhalb der Bauchmuskeln eine teigige Infiltration zwischen den Bauchdecken bis zur Symphyse. Nach Eröffnung der Bauchhöhle ergibt sich, dass das Peritoneum überall

von normaler Beschaffenheit ist, nirgends Blutergüsse oder entzündliche Erscheinungen. Als die Därme zur Seite gelegt werden, fällt das Phosphorstückchen heraus, allem Anschein nach unverändert. Die Leber ist rotbraun, die übrigen Organe zeigen ebenfalls keine Veränderung, ausser den Lungen, welche eigentümlich rot, etwa rotgeléefarben aussehen.

R e s u l t a t: Eiterung, Tod wahrscheinlich durch Phosphorvergiftung.

6. Versuch.

11. Dez. 1888.

Weisses kräftiges Kaninchen.

Unter aseptischen Cautelen wird durch eine kleine Oeffnung im Peritoneum ein Phosphorstäbchen von 2,5 cm Länge, 0,15 cm Durchmesser in die Bauchhöhle eingeschoben. Dann werden die äusseren Wundränder der Bauchhaut durch Catgutnähte vereinigt.

12. Dez. Unterhalb der Wunde zeigt sich eine schwappende Geschwulst von der Grösse eines Zwei-Markstückes.

13. Dez. Der Befund ist derselbe, das Thier ist munter und frisst.

Am 14. Dez. wird es vorgefunden auf der Seite liegend, langsam athmend, reaktions- und bewegungslos, offenbar am Verenden. Es wird getödtet, die Sektion ergibt:

Die Bauchwunde ist gut verklebt, die kleine Stelle, an der das Stäbchen durchgeschoben war, zeigt einen geringen citrigen Belag; in der Peritonealhöhle keine abnorme Flüssigkeit; das Peritoncum glatt glänzend, nirgends abnorm injicirt. Das Phosphorstück liegt auf dem Colon transv. auf; an der Stelle, wo es aufgelegt hat, zeigt der Darm einen Eindruck entsprechend seiner Gestalt, die

Darmsubstanz lässt an der Stelle auch bei genauester Besichtigung keinerlei Veränderung erkennen. Nach Eröffnung der Brusthöhle ergibt sich, dass die Lungen, namentlich an ihren unteren Partien, rotgelatinös verfärbt sind.

Das Herz schlägt nach eröffnetem Thorax noch ca. 25 Minuten lang, mit schwachen Kontraktionen. Die Leber sieht braungelb aus, namentlich an den Rändern rein gelbe Farbe. Unter dem Mikroskop erkennt man eine weitgehende Verfettung der Leberzellen; der Magen lässt nichts Abnormes erkennen, dagegen ist der Darm ziemlich stark injiziert, zeigt aber nirgends Blutungen. (Bei der Sektion wurden die Organe des vergifteten Thieres mit den normalen eines frischgetöteten gesunden verglichen.)

Resultat: Geringe Eiterung, Tod durch Phosphorvergiftung.

7. Versuch.

11. Dez. 88.

Graues Kaninchen, Gewicht: 1630 gr.

Ein Phosphorstäbchen von 3 cm Länge, 0,15 cm Durchmesser, wird in's Rectum eingeschoben und dieses darauf durch mehrere Suturen geschlossen. Das Thier erhielt eine Spritze Morph. nur. 1:20.

12. Dez. Morgens wird es tot vorgefunden. Die Därme sind sehr stark von Gasen aufgetrieben, die Schleimhaut ist unverändert.

Von Veränderungen innerer Organe, die dem Phosphor zugeschrieben werden könnten, ist bei der Sektion nichts zu bemerken. Todesursache dem Anschein nach Vergiftung durch H_2S .

8. Versuch.

15. Dez. 1888 Nachmittags.

Weisses Kaninchen.

Ein Phosphorstückchen von 11 mm Länge, 1,5 mm Durchmesser wird in der linken Lendengegend unter das Peritoneum gebracht. Die äussere 2 cm lange Wunde wird mit Catgutnähten geschlossen. Das Gewicht des Phosphors wird in derselben Weise wie beim 1. Versuch genau bestimmt, es beträgt 0,075 gr.

18. Dez. Die Wunde ist gut verklebt; das Thier frisst und ist munter.

22. Dez. Eine kleine fluktuirende Geschwulst ist oberhalb der Wunde fühlbar.

26. Dez. Der Abscess hat sich vergrössert; keine Störungen im Allgemeinbefinden.

3. Jan. 1889. Aus der Wunde lässt sich durch Druck Eiter entleeren; im übrigen derselbe Befund wie am 26./XII. 88.

8. Jan. Aussen auf der Wunde liegt eine geringe Menge breiigen Eiters. Die Wunde wird erweitert; da es nicht gelingt, den Phosphor zu finden, wird das Thier getödet.

Die Sektion ergibt Folgendes:

Nach Eröffnung der Körperhöhlen zeigen sich die inneren Organe unverändert. Von Symptomen einer Phosphorvergiftung ist nichts merkbar, in der Bauchhöhle keine abnorme Flüssigkeit. Ueber der linken Niere findet sich eine 1,5 cm lange, 0,5 cm breite Vorwölbung des Peritoneums, das an dieser Stelle selbst unverändert blass glänzend und feucht erscheint. Nach Eröffnung dieser Stelle zeigt sich ein Eitersack, in welchem das Phosphorstäbchen unversehrt vorgefunden wird.

Hier war die Absicht, den Phosphor in die Bauchhöhle zu bringen, nicht gelungen, da das Stückchen

zwischen Muskel und Peritoneum, also ausserhalb derselben, liegen geblieben war.

Resultat: Eiterung, keine Vergiftung.

9. Versuch.

19. Jan. 4 Uhr.

Schwarzes, sehr wildes Kaninchen.

Ein Phosphorstäbchen von 3 cm Länge, 0,15 cm Durchmesser, durch Ansaugen flüssigen Phosphors in eine enge Glasröhre unter warmem Wasser gewonnen, wird unter aseptischen Cautelen in der Lendengegend rechts unter das Peritoneum gebracht; die Wunde wird durch Catgutnaht geschlossen.

Am 20. Jan. morgens tot vorgefunden. Die Sektion ergibt:

Die äussere Wunde ist reaktionslos, wenig verklebt. Nach Eröffnung der Körperhöhlen ergibt sich, dass die Lungen an ihrer ganzen Oberfläche gelatinös verfärbt sind. Die Leber zeigt äusserlich einzelne gelbbraune Flecken; die Wunde des Peritoneum ist verklebt, dieses selbst glatt, blass und unverändert. Das Phosphorstäbchen steckt zum Theil in dem die rechte Niere umgebenden Fettgewebe, zum Theil liegt es den Därmen auf. Das benachbarte Gewebe allem Anschein nach unverändert, indessen riecht das Fett, in welchem der Phosphor gesteckt hat, etwas nach Phosphor. Die Untersuchung des noch flüssigen Blutes auf Mikroorganismen fällt negativ aus, ebenso die des Harnes auf Gallenfarbstoffe.

Resultat: Keine Eiterung, Vergiftung.

Uebersichten wir nun die Ergebnisse vorstehender Versuche im Zusammenhang, so sehen wir bei einigen derselben Eiterung auftreten, bei anderen nicht; ebenso wechseln die Vergiftungserscheinungen.

Mit letzteren wollen wir uns zunächst beschäftigen und die Frage zu beantworten suchen:

Unter welchen Bedingungen wirkt der Phosphor giftig?

Die Giftwirkung trat zuerst ein bei Exp. 4; hier war der Phosphor in grösserer Menge in den Darm gebracht; ferner bei den Versuchen 5, 6 und 9, wo derselbe in das Peritoneum gebracht worden war. Im 1. und 3. Versuche dagegen, wo der Phosphor sich unter der Haut befand, traten keine Vergiftungserscheinungen auf, ebensowenig im 2. Versuch, wo er in die vordere Augenkammer, und im 8. Versuch, in welchem er zwischen Muskulatur und Peritoneum gebracht worden war.

Die Erklärung dieses verschiedenen Verhaltens kann nur darin liegen, dass im Darm und im Peritoneum in kurzer Zeit relativ viel Phosphor gelöst und in den Körper gebracht wird, in der Haut aber und in der Cornea nur wenig. Also die Lebhaftigkeit des Stoffwechsels, der Flüssigkeits- bzw. Fettgehalt des umgebenden Gewebes sind hier die massgebenden Faktoren. Man vergleiche die schnelle Wirkung fast unwägbar erscheinender Phosphormengen in Versuch 9, wo in wenigen Stunden der Vergiftungstod eintrat, ohne dass das Phosphorstückchen äusserlich verändert erschien, mit der Wirkungslosigkeit eines 0,7 gr Stückes, welches 18 Tage unter der Haut des Rückens lag.

Die so eminent umfangreichen Veränderungen im im ersteren Falle, von denen fast alle inneren Organe

betroffen werden, erklären sich aus der kolossalen Vergrößerung der Oberfläche durch die Lösung, durch welche die Wirkung der kleinsten Substanzmenge zur Massenwirkung gesteigert und zu der für die Gewebe verderblichen Wechselwirkung von Oxydation und Reduktion befähigt wird.

Mehr noch interessirt uns die Frage:

Wirkt der Phosphor ätzend?

Hier haben wir zunächst die Eiterung in's Auge zu fassen, welche bei einigen meiner Versuche auftrat, bei anderen nicht, und bei Ranvier's Versuchen überhaupt ausblieb, abgesehen von einem derselben, wo geringe entzündliche Erscheinungen zugegeben werden. Beim Studium der Ranvier'schen Arbeit glaubte ich das verschiedene Verhalten der eingebrachten Phosphorstückchen gegenüber den anderen Fremdkörpern durch die Annahme erklären zu können, der Phosphor, wenigstens der oberflächlich oxydirte, sei von vornherein aseptisch. Die später bei meinen Versuchen auftretenden Eiterungen, die alsdann für eine Aetzwirkung gesprochen hätten, veranlassten mich daher zu folgendem Versuch.

10. Versuch.

12. Jan. Zwei Phosphorstückchen werden dem Aufbewahrungsgefäß entnommen und in zwei (vorher durch Erwärmen verflüssigte) sterile Nährgelatine enthaltende Reagenscylinder gebracht. In ein drittes Glas gleicher Art werden einige Tropfen von dem Aufbewahrungswasser gebracht.

26. Jan. In den beiden Gläsern, welche die Phosphorstückchen enthalten, zeigt die Gelatine punktförmige Bakterien-Colonien bis zu Stecknadelkopfgroße. Die

Oberfläche der Nährgelatine im dritten Glase ist mit Schimmelpilzen bedeckt. — In den Controlgläsern keinerlei Trübung.

Also der Phosphor ist nicht aseptisch, da an oder in demselben Mikroben haften können; das braucht indessen noch nicht gegen seine ätzende Eigenschaft zu sprechen. Ob und inwieweit Aetzkörper überhaupt aseptisch sind, das zu untersuchen liegt mir hier fern; für die Mehrzahl derselben, besonders in stärkerer Lösung, wird dies wohl zweifellos der Fall sein, wenn auch der Begriff des Aetzkörpers und des Asepticum keineswegs zusammengeworfen werden darf.

Wir müssen demnach annehmen, dass die kleinen nur stecknadelkopfgrossen Phosphorstückchen Ranvier's aseptisch waren, wie das auch von dem Stückchen gelten muss, das bei meinem 2. Versuch in die Cornea gebracht wurde und von dem im 9. Versuch verwandten. Dazu kommt, dass Ranvier's Versuchsthiere meist nach kurzer Zeit an Phosphorvergiftung zu Grunde gingen oder getötet wurden, somit die Zeit zum Zustandekommen einer Eiterung sehr kurz war; ferner ist ausser der Grösse der von mir verwandten Phosphorstückchen, der die Zahl anhaftender Mikroben entsprechen muss, nicht minder die Grösse der Wunde für die Möglichkeit einer Infektion sehr in Betracht zu ziehen.

Es erübrigt mir noch, die Wirkung des an verschiedenen Stellen in den Körper gebrachten Phosphors an der Hand meiner Versuche mit einigen Worten zu beleuchten, um ein Urtheil darüber zu ermöglichen, ob eine Aetzwirkung des reinen Phosphors im gewöhnlichen Sinne existirt oder nicht.

In Versuch 1 und 3 trat eine umfängliche Eiterung auf, deren Natur ich schon oben eingehend erörtert habe; infolge dessen konnte hier kein Schluss gezogen

werden über ein spezifisches Verhalten des Phosphors den umgebenden Geweben gegenüber. (Die Gewichtsvermehrung im 1. Versuch ist den mitgewogenen organischen Partikeleichen zuzuschreiben und bedeutungslos.)

Von um so grösserem Gewicht sind die Ergebnisse des zweiten Versuches. Thatsache ist, dass ein Phosphorstückchen von fast 0,1 gr Gewicht, mit scharfen Ecken und Kanten versehen, volle 4 Monate in der vorderen Kammer gelegen hat, ohne eine schwere Entzündung und Perforation zu bewirken. Die Vorgänge in der vorderen Augenkammer liessen sich genau durch die Cornea verfolgen, so auch die Abkapslung des Phosphors, von dem Moment an, wo einzelne Züge weisser Blutkörperchen gegen denselben loszogen, bis zur vollendeten Einhüllung. Der Phosphor wirkte demnach nicht anders wie ein beliebiger indifferenten, aseptischer Fremdkörper, keineswegs aber wie ein Aetzkörper, der unmöglich durch neugebildetes Gewebe fest umschlossen und abgekapselt werden kann, sondern in kurzer Frist eitrige Schmelzung und Perforation der Cornea hervorrufen würde.

Auch der 4. Versuch lässt sich zum Beweise gegen die Aetzwirkung heranziehen. Man könnte die erwähnten beiden Geschwüre im Rectum einer solchen Wirkung zuschreiben, wenn nicht mehrere Einwände einer solchen Auffassung entgegenständen. Es fanden sich diese Defekte an Stellen, wo der Phosphor mit seinen scharfkantigen Enden einen starken mechanischen Druck ausübte, der durch das Pressen des Hundes noch sehr verstärkt, für sich allein wohl im Stande war, solche Läsionen der Schleimhaut zu bewirken. Ferner fanden sich im Duodenum ähnliche Erscheinungen wie im Rectum und auch Senftleben¹⁾ hat nach subcutanen

1) H. Senftleben, Virchow's Archiv 1866.

Injectionen von Phosphoröl im Darm Läsionen und Hyperämie gefunden, obwohl die toxische Materie gar nicht mit der Darmschleimheit in Contact gekommen war. Eine Oxydation des Phosphors durch im Darm befindlichen freien Sauerstoff, somit eine durch den oxydirten Phosphor hervorgebrachte Aetzwirkung ist wohl auszuschliessen, da die Menge des O₂ im Darm eine nur geringe ist und derselbe von der Darmwand aus so energisch absorbiert wird, dass im Ende des Dickdarms keine Spur desselben mehr nachgewiesen werden kann¹⁾. Der eingebrachte Phosphorcylinder zeigte sich nach wie vor vollkommen gelb und transparent.

Was den 5. Versuch angeht, so durfte auch hier aus der Beschaffenheit der Stelle, wo der Phosphor gelegen hatte, kein Schluss auf seine lokale Wirkung gezogen werden. Eine veränderte Stelle des Peritoneums war übrigens, von der Stelle der Incision abgesehen, nicht aufzufinden.

Der folgende 6. Versuch ergibt wieder zweifellos, dass der Phosphor als solcher nicht ätzend wirkt; denn obwohl er fast 3 Tage lang der Serosa des Darmes, einem Gewebe, das auf Reizung sicher mit Entzündung reagiren würde, so fest angelegen hatte, dass ein dauernder Eindruck zurückblieb, war dennoch bei genauester Untersuchung keine Veränderung der Darmwand an dieser Stelle zu erkennen. In dieser Zeit also bewirkte er eine tödtliche Vergiftung, während eine lokale Einwirkung ausgeschlossen werden muss.

Im 8. Experiment befand sich der Phosphor 24 Tage lang in unmittelbarer Berührung mit dem Peritoneum, welches auf seiner Innenfläche vollkommen unverändert, blass und glänzend erschien. Ein an Stelle

1) Landois, Lehrb. d. Physiol. 1889. S. 344.

des Phosphors befindlicher Aetzkörper gewöhnlicher Art wäre nach kurzer Zeit durch die dünne trennende Schicht des Bauchfelles in die Bauchhöhle perforirt.

Ebensowenig war im 9. Versuch von einer spezifischen örtlichen Einwirkung des Phosphors etwas wahrzunehmen. Die Einbettung desselben in das Fett neben der Wirbelsäule und die so gebotene Gelegenheit der schnelleren Resorption lassen an eine Affektion des Rückenmarkes glauben, so dass das Thier schon nach wenigen Stunden der Vergiftung erlag, noch ehe weitgehende Veränderungen der inneren Organe eingetreten waren; eine andere Todesursache wie Phosphorvergiftung war nicht nachweisbar.

Wir kommen demnach zu folgendem Resultat: Der reine Phosphor in Substanz zerstört nicht im Sinne eines Aetzmittels die Gewebe, mit denen er in Berührung kommt. Er thut es nur da, wo der Sauerstoff der Luft gleichzeitig Zutritt hat, oder wo die Gewebe, die er berührt, drüsiger Natur sind.

Mit dem Phosphor ist der Arsenik d. h. die arsenige Säure in mehrfacher Beziehung verwandt.

Das Arsen gehört chemisch zu der sog. Stickstoffgruppe, die aus lauter dreiwertigen Elementen besteht; und toxikologisch sind die Vergiftungen durch die beiden Substanzen einander sehr ähnlich, indem ihre Erscheinungen fast übereinstimmen oder nur in ihren Graden verschieden sind.

Arsenik.

Die arsenige Säure dient seit alter Zeit äusserlich zum Zerstören von Krebs, Lupus, der Zahnpulpa und zu ähnlichen Zwecken. Ich erinnere nur an den früher offizinell gewesenen Pulvis arsenicalis Cosmi, der in Form einer Paste auf solche Stellen aufgelegt zu werden pflegte. Die Wirkung ist eine langsam eintretende, es dauert zuweilen einige Tage, bis der Patient an der betreffenden Stelle Schmerz empfindet und nun die Schmelzung derselben erfolgt.

Aus der Thatsache, dass dies überhaupt erfolgt, hat man dem Arsenik den Charakter des Aetzmittels im engeren Sinne beigelegt. Diese Bezeichnung findet sich in den meisten Lehr- und Handbüchern der Pharmakologie.

Es ist leicht einzusehen, dass sie nicht stichhaltig ist. Ein Aetzmittel zerstört die lebenden Gewebe jeglicher Art; ich erinnere hier an Aetzkali, Aetznatron, rauchende Salpetersäure, salpetersaures Silber. Für den Arsenik existirt diese Eigenschaft nicht, denn schon Kaposi sagt von ihm: „Die Arsenikpaste bei Lupus angewendet greift die gesunde Haut gar nicht an, excoriirt sie nicht einmal, dagegen wird jeder einzelne Lupusknoten sicher und gründlich durch sie zerstört. Nach 3—5 Tagen ist die Haut wie durch ein Locheisen an zahlreichen Stellen ausgehackt. Aber jeder einzelne Substanzverlust ist relativ klein und zwischen denselben sind allenthalben Inseln und Brücken gesunder Haut zurückgeblieben, von welchen aus die Ueberhäutung vor sich geht.“¹⁾

Wird eine Lösung von arsenigsaurem Kalium in Lymphome eingespritzt, so sehen wir diese verschwinden ohne dass sie in Verschwärung übergehen, wie es

1) Handb. d. spec. Path. u. Ther. 1872. 3. Band. 2. Thl. S. 366.

geschieht, wenn ein Aetzmittel zur selben Anwendung gelangt. Und die gleichartige Einwirkung des Arsens von Innen, vom Kreislauf her, lässt ebenfalls darauf schliessen, dass es sich hier um etwas anderes als um Aetzwirkung handelt.

Vielleicht sind die nachfolgenden Versuche geeignet, zum Verständniss einer Sache etwas beizutragen, der schon durch die oben erwähnten experimentellen Untersuchungen von Binz und Schulz der Schleier des Geheimnissvollen theilweise entzogen wurde.

11. Versuch.

1,0 gr arsenige Säure wird in 100,0 gr Wasser gelöst und so viel Aetzkali zugesetzt, dass die Lösung neutral reagirt.

Mit dieser Flüssigkeit werden die Conjunctivalsäcke eines kleinen Kaninchens angefüllt und dann 5 Minuten lang offen gehalten.

Gleich nachher ist ausser leichter Rötung der Bindehaut nichts zu bemerken. An den folgenden Tagen wird die Application viermal wiederholt; das Thier starb zwischen dem 4. und 5. Tage. Die Sektion ergab: die Cornea ist gleichmässig getrübt (diese Trübung hatte erst am 2. Tage begonnen), ohne Aetzung, d. i. Substanzverlust.

Aus diesem Versuch ergibt sich, dass das Kaliumarsenit innerhalb vier Tagen an dem Orte seiner Anwendung zwar eine geringe Reizung, aber keine zerstörende Wirkung auf die Gewebe ausgeübt hat.

Dagegen wirkte der durch die Körpersäfte verbreitete Arsenik ätzend im Magendarmkanal, wo das lebende Protoplasma der Drüsenzellen nicht nur eine energische Oxydation der arsenigen Säure zu Arsen-säure, sondern auch eine fortwährende Reduction letzterer zur ersteren bewirkt. Diese nach der Theorie

von Binz und Schulz stattfindende lebhaftere Aktivierung des Sauerstoffs ist der Grund des Unterganges der Zelle, so dass wir hier eine Actzwirkung ganz eigener Art haben.

Die Epithelschicht der Bindehaut und die Cornea besitzen die Fähigkeit, die arsenige Säure zu Arsen-säure zu oxydiren, somit selbst ihre Anätzung herbeizuführen, augenscheinlich nur in sehr geringem Grade, wie das aus der geringen Reizung nach viertägiger Einwirkung des Giftes hervorgeht.

12. Versuch.

Mittelgrosses Kaninchen.

Von der beim vorhergehenden Versuche angefertigten Lösung werden 2,50 gr in das Rectum injicirt, nachdem dieses mit etwas physiologischer Kochsalz-lösung ausgespült worden.

12. Nov. Das Thier verhält sich ruhig; um $\frac{1}{2}$ 11 Uhr werden noch 5,0 gr der Lösung in das Rectum gebracht. Gegen 1 Uhr trat der Tod ein. Die Sektion ergab: Im Magendarmkanal diffuse Gastroenteritis mit Hämorrhagien. Der Dickdarm ist wenig angegriffen, das Rectum nur unbedeutend gerötet.

13. Versuch.

Gelbes, grosses Kaninchen.

12 Uhr 10 Min. werden von der bisher benutzten Lösung 0,5 gr in's Rectum injicirt. Das Thier verendete in der folgenden Nacht. Die am anderen Morgen vorgenommene Sektion ergab:

Der Magen ist hyperämisch und zeigt vereinzelte Hämorrhagien; der Dünndarm ist ganz entzündet, der Dickdarm weniger. Der Mastdarm ist succulent, zeigt überall erweiterte Gefässe; die Schleimhaut ist glänzend,

das Epithel unversehrt. Ein Controlpräparat von einem gesunden Thier sieht bis auf blasse, helle Färbung ebenso aus.

In beiden vorstehenden Versuchen also dasselbe Resultat: Aetzung im Magendarmkanal, die von oben nach unten, der Stelle der ersten Einwirkung hin, dem Grade nach abnimmt. Im Rectum ist ausser Hyperämie, die im ersteren Falle nicht einmal eine ausgesprochene war, nichts zu bemerken.

Warum gerade im Anfang des Verdauungsweges die Einwirkung am stärksten war, während sie nach dem Ende zu abnahm, dafür ist vielleicht ausser der Zahl der drüsigen Elemente noch der relative Gehalt der entsprechenden Tractusstrecken an freiem Sauerstoff bei der Erklärung heranzuziehen. Mit der Nahrung wird viel atmosphärische Luft verschluckt, deren Sauerstoff von der Darmwand begierig aufgesaugt wird, so dass im Enddarm keine Spur desselben mehr nachweisbar ist.

14. Versuch.

Grosses Kaninchen.

Durch eine feine Oeffnung in der Regio hypochondriaca wird eine Hohlsonde bis zur linea alba vorgeschoben. Durch diese werden 2,0 gr von der 1%igen Lösung in die Bauchhöhle injicirt.

Das Thier starb am selben Abend. Die am folgenden Morgen vorgenommene Sektion ergab:

Der Cadaver ist gefroren. Nach Eröffnung der Bauchhöhle findet sich in derselben etwas Blut, herrührend von der Bauchwunde. Das Bauchfell ist vollkommen unversehrt. Im Magen leichte Gastritis, Enteritis im Dünndarm, bestehend in einem Geschwür, sonst Hyperämie.

15. Versuch.

Grosses Kaninchen.

In derselben Weise, wie beim vorhergehenden Versuch, wurden 3 ccm der Lösung in die Bauchhöhle injicirt, wobei ein ziemlicher Blutverlust stattfand.

Der Tod trat nach 32 Stunden ein, die am folgenden Tage morgens vorgenommene Sektion ergab:

Im Magen sind Anfänge von Gastritis wahrnehmbar, im Darm geringe Entzündungserscheinungen. Das Bauchfell zeigt sich durchaus unverändert, dagegen ist die Dickdarmpartie, die sich an der Stelle befand, wohin die Lösung gespritzt worden, äusserlich erkennbar entzündet.

In beiden Versuchen sehen wir wieder am Orte der unmittelbaren Einwirkung des Arsenits nur geringe oder gar keine Reizerscheinungen, nichts von Substanzverlusten oder stärkerer Entzündung, wie sie dem Begriff des Geätztseins zukommen. Das Bauchfell unverändert, dagegen „Ansengung“ und Verbrennung an den „Praedilectionsstellen“ (Binz und Schulz) im Magen und Darm.

16. Versuch.

Grosses Kaninchen.

Durch einen Troicart werden 3 ccm der Lösung seitlich unter die Bauchhaut (zwischen diese und Peritoneum) injicirt.

Der Tod trat nach 6 Stunden ein. Die Sektion ergab wiederum Gastroenteritis. Um die Injektionsstelle zeigen die Gewebe einen nur wenig vermehrten Blutgehalt. Das Bauchfell überall unverändert.

Das Resultat ist demnach von dem der vorhergehenden Versuche nicht verschieden.

17. Versuch.

Mittelgrosses Kaninchen.

Durch die Pleurae werden 2 Pravaz-Spritzen der Lösung in die rechte Lungenspitze injicirt. Der Tod trat nach 2½ Stunden ein. Die Sektion ergab Gastroenteritis wie gewöhnlich. Die rechte Lungenspitze, in welche injicirt worden ist, ist stark hyperämisch, die beiden Lungen sind blutreich, doch weniger wie die Spitze der rechten. Die injicirte Lungenspitze schwimmt auf dem Wasser.

Hier entstand neben der regelmässig auftretenden Affektion im Magen und Darm an der Stelle der Injektion eine heftigere Reizung, wie wir sie bisher gesehen hatten; jedoch von einer Zerstörung des zarten Lungengewebes durch die toxische Materie wurde nichts bemerkt.

18. Versuch.

Mittelgrosses Kaninchen.

Durch eine feine Oeffnung in der Linea alba wird ein Katheter tief in die Bauchhöhle eingeführt; durch diesen werden 3 Spritzen der 1 %igen Lösung injicirt.

Der Tod erfolgte 3 Stunden später, die Sektion ergab Entzündung im Magen-Darmkanal wie gewöhnlich, während das Peritoneum absolut frei war.

Auch hier keine Aetzwirkung des Arseniks auf das Bauchfell, welches nicht einmal Reizerscheinungen darbot. Die Fähigkeit, aus der arsenigen Säure ein Aetzmittel zu machen, scheint demnach dem Peritoneum nur in sehr geringem Maasse eigen zu sein.

19. Versuch.

Kleines Kaninchen.

Die Trachea wird blossgelegt und mittelst einer Sonde durch eine Trachealwunde 1 ccm der Lösung in die rechte Lunge injicirt.

Nach 1½ Stunde wird das Thier getödet.

Nach Eröffnung zeigt sich die Magenschleimhaut in geringem Maasse gerödet. Die rechte Lunge ist stark hyperämisch, dabei lufthaltig, die linke fast ebenso.

Dieser Versuch ist nur eine Wiederholung des 17. mit der Modifikation, dass die Lösung in die ganze rechte Lunge gebracht und das Thier sehr bald getödet wurde; eine Verschiedenheit haben wir daher nur im Grade der Erscheinungen.

Werfen wir einen Rückblick auf die Resultate vorstehender Versuche, so ergibt sich für die Aetzwirkung des Arseniks, d. i. der arsenigen Säure, folgendes:

Die arsenige Säure als solche ist kein Aetzmittel, ebenso wie wir dies vom gelben Phosphor gesehen haben. Sie wird wie dieser zum Aetzmittel, wenn sie mit drüsenhaltigen Geweben in Berührung kommt, während sie die Bindesubstanz fast oder ganz unversehrt lässt.

Das deutet hin auf eine Bethätigung seitens des lebenden Eiweisses (Protoplasma) und es stimmt überein mit der Beobachtung von Kaposi am Menschen: das aus inertem Bindegewebe bestehende Corium bleibt unter der Einwirkung des Arseniks unversehrt, während die aus lebhaft wachsendem Protoplasma bestehenden Lupusknötchen energisch angeätzt werden.

Da nun Binz und Schulz gezeigt haben, dass nur lebendes Protoplasma die Fähigkeit besitzt, die Arsenite in Arsenate umzuwandeln, so liegt der Gedanke nah, dass auch bei der Anätzung durch Arsenik eine heftige Thätigkeit des activirten oder atomistischen Sauerstoffs eine hervorragende Rolle spielt.

Was zuletzt noch die graduelle Verschiedenheit der giftigen Wirkung des Phosphors von der des Arseniks betrifft, so möge darüber das hier Platz finden, was

Binz und Schulz in ihrer öfters citirten Arbeit darüber sagen ¹⁾):

„Vom Arsen wird die heftige Störung des Protoplasmas erst dann begonnen, wenn es arsenige Säure geworden; beim Phosphor ist das nicht erforderlich. Er activirt den molekularen Sauerstoff ²⁾, setzt seine Atome in heftige Bewegung, wenn er noch in freiem Zustande sich befindet, lässt ihn aber auch nicht mehr los, wenn er sich mit ihm bis zur Orthophosphorsäure hin gesättigt hat. Beides entspringt der nämlichen Eigenschaft des Phosphors: seiner starken Affinität zum Sauerstoff, die viel grösser ist als die des Metalloids Arsen. Phosphor und Arsen thun im Organismus das Gleiche, nur thun sie es, entsprechend ihrer speciellen Verschiedenheit, auf verschiedenen Stufen ihres Daseins.“

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Prof. Dr. Binz für die Anregung zu dieser Arbeit, Ueberlassung des Materials und den Beistand bei der Ausführung derselben, sowie Herrn Dr. Geppert für seine liebenswürdige Unterstützung bei einem Theil der Thierversuche meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

1) l. c. S. 350 Anmerkung ¹⁾.

2) Es sei hier nur an das Schönbein'sche Experiment erinnert, worin Ozon durch langsame Oxydation von Phosphor bei Gegenwart von etwas Wasser (behufs Aufnahme der entstehenden phosphorigen Säure) dargestellt werden kann.

Vita.

Geboren wurde ich, Emil Carl Schubert, kath. Conf., am 12. Jan. 1865 zu Bonn, als Sohn des im Jahre 1883 verstorbenen Kgl. Baurathes und Professors Dr. Friedr. Carl Schubert und von Emilie Schubert geb. Hirte. Nachdem ich hier die Elementarschule absolvirt, besuchte ich die Dr. Bertling'sche Knabenschule, von welcher ich zum Gymnasium überging; dieses verliess ich Ostern 1885 mit dem Zeugniß der Reife und liess mich für das S.-S. 1885 bei der medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn inscribiren, welcher ich heute noch angehöre.

Am 14. Februar 1887 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, am 11. März 1889 das Examen rigorosum. Im W.-S. 1887/88 genügte ich meiner Militärpflicht mit der Waffe beim II. Bat. des Infanterie-Regiments v. Goeben zu Bonn.

Unter den Lehrern meiner Schülerzeit gedenke ich mit besonderem Danke des Herrn Direktors Dr. Bertling und des Herrn Prof. Dr. Giesen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Anschütz, Barfurth, Binz, Bohland, Burger, Clausius †, Doutrelepont, Finkler, Gerpert, A. Kekulé, Kocks, Koester, von Leydig, von Mosengeil, Nussbaum, Pflüger, Ribbert,

Rühle†, Saemisch, Schaaffhausen, Schultze, Strasburger, Trendelenburg, Ungar, Frhr. v. la Valette St. George, Veit, Walb, Witzel.

Diesen meinen hochverehrten Lehrern sage ich hiermit meinen herzlichsten Dank, besonders Herrn Prof. Frh. v. la Valette St. George, der mir gütigst gestattete, während zwei Semestern Hilfsassistent des Anatomischen Instituts zu sein.

Thesen


1) Der Phosphor ist an und für sich kein Gift ebenso wie das Arsen; er muss erst wie dieses oxydirt werden, um giftig zu wirken.

2) Als Gegengift des Opiums ist das Coffein zu empfehlen.

3) Es ist verwerflich, die Temperatur des Bades für Säuglinge durch Hineinhalten der Hand abzuschätzen; die Wärmemessung hat vielmehr stets vermittelt des Thermometers zu geschehen.

4) Die Kaltwasserbehandlung des Abdominal-Typhus ist bei jeder, auch der geringsten Darmblutung gegenangezeigt.

13037



1750