

## XI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie  
zu Strassburg i. E.

### 116. Beiträge zur Kenntniss von der Phosphorwirkung.

Von

Cand. med. Arthur Hauser aus Prag.

Seit dem 6. Decennium unseres Jahrhunderts, welches in Bezug auf die Literatur von der Phosphorvergiftung besonders ergiebig war und die wichtigsten Arbeiten dieses Gebietes zeitigte, hat sich das Interesse für diese in ihrem Wesen noch durchaus räthselhafte Intoxication jederzeit rege erhalten. Aber in der Richtung, nach welcher sich die hierauf bezüglichen Forschungen bewegten, ist seit der Mitte der sechziger Jahre eine bemerkenswerthe Wandlung eingetreten. Während man sich vor diesem Zeitpunkte ausschliesslich mit dem klinischen und pathologisch-anatomischen Symptomencomplexe der Phosphorvergiftung beschäftigte und denselben mit einer seither kaum übertroffenen Vollständigkeit feststellte, wandte sich seit den Untersuchungen von Storch<sup>1)</sup>, sowie von Schultzen und Riess<sup>2)</sup> das Interesse vor Allem den abnormen Vorgängen im Stoffwechsel zu, auf welche durch diese Autoren zum ersten Male die Aufmerksamkeit gelenkt worden war. Thatsachen wie die ausgedehnte Verfettung der parenchymatösen Organe, der gesteigerte Eiweisszerfall, das Sinken des Harnstoffgehaltes und das Auftreten von Leucin, Tyrosin, Fleischmilchsäure und anderen Eiweisszersetzungsproducten im Harn mit Phosphor vergifteter Menschen und Thiere, drängten mehr und mehr dazu, die Natur des Phosphors als eines sogenannten „Stoffwechselgiftes“ ins Auge zu fassen und den Schwerpunkt seiner deletären Wirkung auf diesem Gebiete zu suchen. Denn alle Ver-

1) Den acute Phosphorvergiftung, Kopenhagen 1865 (im Auszuge wiedergegeben bei Falck, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VII. S. 369. 1877).

2) Charité-Annalen. XV. (1869).

suche, dieselbe auf andere Weise zu erklären, konnten nicht befriedigen. Den Phosphor als ein Nervengift zu betrachten, ging schon deshalb nicht an, weil ausgesprochen nervöse Erscheinungen im Bilde der Phosphorvergiftung zu den Seltenheiten zählen. Die localen Veränderungen, welche der Phosphor bei seiner gewöhnlichen Applicationsweise im Magendarmtractus hervorruft, sind viel zu gering und fehlen viel zu häufig, als dass sie zur Begründung der schweren Symptome auch nur im entferntesten ausreichen. Auch die Verfettungen der Leber, Nieren u. s. w., wie sie bei den meisten Sectionen phosphorvergifteter Menschen und Thiere beobachtet werden, können nicht als einziges oder wichtigstes Causalmoment für den tödtlichen Ausgang angesehen werden. Dem widerspricht, dass ihre Ausdehnung nicht immer im Verhältnisse zur Schwere der Intoxication steht, dass sie gerade bei rapide verlaufenden Fällen mitunter vermisst werden, und dass gleiche oder sogar höhere Grade der Verfettung, wie sie im Verlaufe anderer pathologischer Processe vorkommen, häufig verhältnissmässig leicht ertragen werden. Die vielfachen Versuche, die Giftwirkungen des Phosphors dieser oder jener seiner Sauerstoff- oder Wasserstoffverbindungen, welche innerhalb des Organismus aus ihm hervorgehen sollen, in die Schuhe zu schieben, sind wohl als missglückt zu betrachten, und gegenwärtig beherrscht die Ansicht das Feld, dass der Phosphor als solcher die charakteristische Vergiftung verursacht. Was endlich die erst in jüngerer Zeit von H. Meyer <sup>1)</sup> eingehend studirte Herzwirkung des Phosphors betrifft, die in so eclatanter Weise bei Fröschen, weniger bei Kaninchen hervortritt, so ist derselben nach den vorliegenden klinischen Beobachtungen wohl nur in den seltensten Fällen eine grössere ätiologische Bedeutung beizumessen. Nur die tiefgreifende Alteration des Stoffwechsels scheint bisher allen Anforderungen einer exact-causalen Fragestellung Genüge zu leisten, und die Hypothese, welche schon 1869 Schultzen und Riess am Schlusse ihrer Erörterungen aussprechen konnten: dass der Phosphor, nach Art eines Fermentes wirkend, die Oxydation in den Geweben hemme, und dass der mehr oder minder vollständigen Behinderung der Oxydation die verschiedenen Grade der Phosphorvergiftung entsprächen, erfreut sich auch heute noch der meisten Anerkennung.

Die bisher gewonnenen Erkenntnisse über das Wesen der Phosphorvergiftung verdanken wir fast durchwegs Beobachtungen, die an dem complicirten Gesamtorganismus, sei es des Menschen, sei es

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIV, S. 313. (1881.)

des Versuchsthieres, angestellt worden sind. Es schien daher der Versuch berechtigt, dem Verständnisse der Phosphorwirkung vielleicht auf einem anderen Wege einen Schritt näher zu kommen, nämlich durch Untersuchung des Einflusses des Phosphors auf mehr elementare Lebensvorgänge, wie z. B. Fäulniss und Gährung, sowie auf einzelne wichtige Componenten des Stoffwechselprocesses, vor Allem die in neuerer Zeit von Schmiedeberg <sup>1)</sup> zum Gegenstande eingehender Studien gemachten Oxydationen und Synthesen, welche nicht blos dem lebenden Thierkörper, sondern auch einzelnen „überlebenden“ Organen desselben eigenthümlich sind. Die im folgenden mitgetheilten Versuche sollen hierzu einen kleinen Beitrag liefern.

Was zunächst die Fäulniss betrifft, so wurden einige hierauf bezügliche Versuche mit Rinderblut angestellt. Dasselbe wurde hierbei stets bei Luftabschluss gehalten, eine Versuchsanordnung, welche sowohl dem anaëroben Charakter des Fäulnissprocesses als auch der möglichsten Hintanhaltung einer etwaigen Oxydation des vom Blute absorbirten Phosphors gerecht zu werden bezweckte. Der Eintritt der Fäulniss wurde nach der Farbe des Blutes, sowie nach dem Geruche beurtheilt.

Versuch 1. Vier Kölbchen von circa 75 ccm Inhalt wurden mit frischem Rinderblut vollständig gefüllt, nach Hinzufügung von je ungefähr 1 g fein emulsionirten Phosphors luftdicht verschlossen, geschüttelt und im Wärmekasten einer Temperatur von 36—37° C. überlassen. Zum Vergleich dienten vier ebenso behandelte Blutkölbchen ohne Phosphorzusatz. Es liess sich, auch bei Wiederholung des Versuches, bezüglich des Zeitpunktes, in welchem die Fäulnissveränderungen auftraten, zwischen dem normalen und dem Phosphorblute kein auffälliger Unterschied bemerken.

Zu einem gleichen Ergebnisse führten mehrere auf die Gährung bezügliche Versuche, zu welchen lediglich die Vergährung des Traubenzuckers durch die gewöhnliche Bierhefe herangezogen wurde. Einige Vorversuche, bei denen das sich entwickelnde Gas in calibrirten Recipienten aufgefangen wurde, liessen in der Quantität desselben keine bemerkenswerthe Verschiedenheit erkennen. Nur hatte ich mehrfach den Eindruck, als ob in den mit Phosphor versetzten Zuckerlösungen die Kohlensäurebildung anfangs rascher und stürmischer vor sich gehe, später aber nachlasse, während unter normalen Verhältnissen ein annähernd gleichmässiger Ablauf der Gährung beobachtet wurde. Bei späteren Versuchen wurde die Intensität der Gährung auf dem Wege der Wägung in folgender Weise bestimmt:

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIV. S. 288, 379. (1881.)

2. Versuch. Vier kleine Kölbchen, in deren erstes die zu vergärende Traubenzuckerlösung sammt Hefe und Phosphor hineingegeben wurde, waren durch rechtwinklig gebogene Glasröhren und dazwischen geschaltete Schlauchstücke in der Weise mit einander verbunden, dass die sich entwickelten Gase zunächst in destillirtes Wasser gelangten, wo etwa mit übergerissene Hefetheilchen zurückgehalten wurden. Das nächste Kölbchen enthielt Silberlösung und war dazu bestimmt, Phosphordämpfe und Phosphorwasserstoffgas, welches nach Noé<sup>1)</sup> bei der Gährung unter Gegenwart des Phosphors in kleinen Mengen entstehen soll, zu absorbiren. Das vierte Kölbchen, für Zurückhaltung von Wasserdämpfen bestimmt, enthielt concentrirte Schwefelsäure. Zu den Vergleichsversuchen dienten Systeme von nur zwei Kölbchen, deren erstes die Zuckerlösung, deren zweites concentrirte Schwefelsäure enthielt. Es wurde bei sämmtlichen Versuchen stets mit gleichen Mengen der Zuckerlösung (50 cem von 5 Proc.), der Hefe (0,5 g) und des emulgirten Phosphors (0,5 g) gearbeitet. Die Versuche wurden nun derart vorgenommen, dass aus den in langer Reihe hintereinander geschalteten Kölbchensystemen durch continuirliche gelinde Aspiration mittels getrockneter Luft die entwickelte Kohlensäure sofort entfernt wurde. Die Möglichkeit, dass der Phosphor hierbei spurenweise oxydirt werden könne, erfuhr keine weitere Berücksichtigung. Nach einer Reihe von Stunden wurden nun unter entsprechenden Vorsichtsmaassregeln (vorheriger Verschluss der Kölbchen) die einzelnen Kölbchenpaare gewogen. Hierbei musste natürlich das erste Paar der mit Phosphor beschickten Kölbchen eine Gewichtsabnahme, welche hauptsächlich auf Kohlensäure, zu einem kleinen Theile auch auf Phosphordampf oder Phosphorwasserstoff zu beziehen war, das zweite Paar aber eine, lediglich auf Rechnung der beiden letzterwähnten Gase zu setzende Gewichtszunahme aufweisen. Die Differenz beider Zahlen ergab dann das Gewicht der entwickelten Kohlensäure. Nachfolgende Tabelle bringt die Ergebnisse einiger solcher Versuche.

Dauer des Versuches	Nummer d. Kölbchen-systems	Gewicht der CO <sub>2</sub> (mit P)	Nummer d. Kölbchen-systems	Gewicht der CO <sub>2</sub> (ohne P)
18 St.	I	0,332 g	III	0,267
18 St.	II	0,257 g	IV	0,327
Weitere 24 St.	I	0,172 g	III	0,157
Weitere 24 St.	II	nicht gewogen	IV	0,221
17 St.	I	nicht gewogen	III	0,319
17 St.	II	0,283 g	IV	0,312
24 St.	I	0,241 g	III	0,252
24 St.	II	0,317 g	IV	0,344

Wie man sieht, ergab sich also auch hier kein wesentlicher oder constanter Unterschied zwischen beiden Versuchsreihen. Es schien

1) Compt. rend. de Biol. 1894. No. 14. p. 380.

noch die Frage von Interesse, ob die Gegenwart des Phosphors nicht etwa das Wachsthum des Hefepilzes beeinflusse. Zur Beantwortung derselben wurde folgender Versuch unternommen.

3. Versuch. Je 200 cem 5 Proc. Traubenzuckerlösung wurden in zwei Kolben, deren einer circa 1 g emulgirten Phosphors enthielt, mit je 1 g feuchter Hefe der Gährung überlassen. Nach Beendigung derselben wurde die Flüssigkeit durch ein gewogenes Filter filtrirt, dasselbe mit der darauf zurückgebliebenen Hefe getrocknet und gewogen. Die gefundenen Gewichte betrug für die normale Zuckerlösung 0,365 g, für die mit Phosphor versetzte 0,321 g (= 88 Proc.). Ein zweiter, mit je 250 cem Zuckerlösung, sonst unter gleichen Bedingungen vorgenommener Versuch ergab die bezüglichlichen Werthe von 0,373 g, resp. 0,336 g (= 90 Proc.).

Die Gegenwart des Phosphors, wenigstens in solcher Menge, wie er von wässrigen Flüssigkeiten absorbirt wird, ist also nach den vorstehenden Beobachtungen kein Hinderniss für die Functionstüchtigkeit und Fortpflanzung einzelliger Organismen wie des Hefepilzes. Von einer Protoplasmavergiftung, wie sie z. B. dem Chinin und den Antiseptics zukommt, kann beim Phosphor nicht die Rede sein.

Im Anschluss an diese Gährungsversuche sei noch ein Versuch kurz erwähnt, der die Möglichkeit ins Auge fasste, dass der Phosphor auf den Vorgang der Verdauung einen Einfluss ausüben könne.

4. Versuch. Mehrere Reagensgläser wurden mit je 0,08 g Fibrin und 5 cem künstlichen Magensaftes (aus Schweinemagen durch Extraction mit verdünnter Salzsäure bereitet), die Hälfte derselben ausserdem mit einer kleinen Menge fein vertheilten Phosphors beschickt und in den Brutschrank (38° C.) gestellt. In sämmtlichen Röhrchen war das Fibrin ungefähr zur gleichen Zeit aufgelöst. Eine Verlangsamung der Verdauung bei Gegenwart des Phosphors war durchaus nicht zu bemerken, und auch Wiederholungen des Versuches mit grösseren Quantitäten Fibrins ergaben dasselbe Resultat.

Die zuerst von Bunge und Schmiedeberg<sup>1)</sup> bei ihren Untersuchungen über die Bildung der Hippursäure im Thierkörper in ausgedehntem Maasse angewandte Methode der künstlichen Durchblutung überlebender Organe ist seither von Schmiedeberg<sup>2)</sup> auch für das Studium der im thierischen Gewebe vor sich gehenden Oxydationen vielfach herangezogen worden. Dank der von ihm für diese Zwecke eingeführten Anwendung des Salicylaldehyds und Benzylalkohols sind wir in der Lage, die hierbei sich bildenden Oxydationsproducte, Salicylsäure und Benzoësäure, leicht und sicher

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VI. S. 233. (1876.)

2) Ebenda. Bd. XIV. S. 288. (1881.)

nachzuweisen. Bei den im Folgenden mitgetheilten Versuchen bediente ich mich ausschliesslich der hierfür sehr geeigneten Schweinslunge, welche, wenn einmal mit Blut gefüllt und künstlich respirirt, das Blut beständig selbst arteriell erhält, einer continuirlichen Durchströmung mit wiederholter Arterialisirung des aus der Vene abfließenden Blutes, wie sie die Niere erfordert, also nicht bedarf. Die Bestimmung der Benzoëssäure, resp. Salicylsäure im Blute und Lungengewebe geschah nach der von Schmiedeberg<sup>1)</sup> angegebenen Methode. Wenn dem Blute Phosphor zugesetzt wurde, so erfolgte dies in der Weise, dass das Blut im geschlossenen Ballon 12 bis 20 Stunden bei einer Temperatur von 20° mit einer grösseren Menge fein emulgirten Phosphors stehen gelassen und wiederholt unter Luftabschluss geschüttelt wurde. Beim Eingiessen des auf diese Weise mit Phosphordampf imprägnirten Blutes in die Lungenarterie wurde es absichtlich nicht verhindert, dass kleinste Partikel der Phosphor-emulsion mit dem Blute ihren Weg in die Capillaren der Lunge fanden, welche Partikel bei der nachfolgenden Coagulation des vereinigten Blutes und Lungenbreis in der Siedehitze verbrannten. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in kurzem folgende:

5. Versuch. 750 ccm Phosphorblut + 1 g Salicylaldehyd, 3 Stunden bei Zimmertemperatur geathmet, gefunden: Salicylsäure 35 mg.

6. Versuch. 750 ccm normales Blut + 1 g Salicylaldehyd, 3 Stunden bei Zimmertemperatur geathmet, gefunden: Salicylsäure 65 mg.

7. Versuch. 500 ccm normales Blut + 1 g Salicylaldehyd, 3 Stunden bei Zimmertemperatur geathmet, gefunden: Salicylsäure 56 mg.

8. Versuch. 500 ccm normales Blut + 1 g Salicylaldehyd, 3 Stunden bei Zimmertemperatur geathmet, gefunden: Salicylsäure 33 mg.

9. Versuch. 550 ccm normales Blut + 0,54 g Benzylalkohol, 3 Stunden bei Zimmertemperatur geathmet, gefunden: Benzoëssäure 17 mg.

10. Versuch. 600 ccm Phosphorblut + 1 g Benzylalkohol, 4 Stunden im feuchten Kasten bei 37—39° C. geathmet, gefunden: Benzoëssäure 132 mg.

11. Versuch. 600 ccm normales Blut + 1 g Benzylalkohol, 4 Stunden im feuchtwarmen Kasten geathmet. Das Blut sammelt sich hauptsächlich in den unteren Partien der Lungen, welche dunkelroth infiltrirt und ödematös erscheinen, gefunden: Benzoëssäure 209 mg.

12. Versuch. 600 ccm Phosphorblut + 1 g Benzylalkohol, 4 Stunden im feuchtwarmen Kasten geathmet. Die Lunge bietet nach Beendigung des Versuches ein gleiches Bild wie im Versuch 11, gefunden: Benzoëssäure 211 mg.

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VI. S. 234 u. Bd. XIV. S. 294.

Vergleicht man damit noch je einen Versuch Schmiedeberg's<sup>1)</sup> und Jaquet's<sup>2)</sup>, von welchen der erstere nach dreistündiger Athmung einer Schweinslunge mit 250 ccm Blut und 1 g Salicylaldehyd 39 mg Salicylsäure, der letztere nach fünfstündiger Athmung einer halben Rindslunge mit 800 ccm 0,7 proc. NaCl-Lösung und 1 g Benzylalkohol im feuchtwarmen Kasten 185 mg Benzoëssäure erhielt, so ergibt sich aus allen diesen Versuchen die bemerkenswerthe Thatsache, dass die Oxydation in überlebenden Organen durch die Gegenwart des Phosphors im Blute in keiner Weise gehemmt erscheint. Freilich ist auch die oxydative Fähigkeit der thierischen Gewebe eine ihrer zähesten und durchaus nicht an den Lebensprocess gebundenen Eigenschaften. Hat doch Jaquet (a. a. O.) bei seinen gefrorenen und wieder aufgethauten, mit Chinin oder Carbolsäure vergifteten, unter Alkohol erhärteten Pferdungen ganz beträchtliche Oxydation nachgewiesen! Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, konnte das Resultat obiger Versuche, obwohl es mit der auf dem Wege der Stoffwechseluntersuchungen gewonnenen Anschauung, dass das Wesen der Phosphorvergiftung in einer Herabsetzung der oxydativen Vorgänge beruhe, nicht im Einklange steht, nicht allzusehr überraschen. Es beweist eben nur, dass auch der Phosphor nicht im Stande ist, jenes in den Geweben enthaltene Ferment, unter dessen Einfluss die Oxydationen vor sich gehen, unwirksam zu machen.

Bei der, wenn man so sagen darf, weit delicateren Fähigkeit der überlebenden Niere, aus Glykokoll und Benzoëssäure durch Synthese Hippursäure zu bilden, einer Fähigkeit, welche, wie schon Bunge und Schmiedeberg<sup>3)</sup> in ihren grundlegenden Untersuchungen, später besonders A. Hoffmann<sup>4)</sup> nachwiesen, als eine Function des lebenden Nierengewebes zu betrachten ist, war ein Einfluss des Phosphors a priori schon eher zu vermuthen. Es traf sich sehr glücklich, dass zur Zeit, als diese Versuche ausgeführt wurden, Herr Dr. Jacoby gerade mit der Construction seines neu modificirten Durchblutungsapparates beschäftigt war. Bei demselben wird die Arterialisirung des aus der Niere fliessenden Blutes nicht wie bisher durch Schütteln mit Luft, sondern durch die künstliche Athmung einer in den Kreislauf eingeschalteten überlebenden Lunge bewirkt. Diese Anordnung erzielt nicht nur die denkbar vollkommenste Annäherung an die im Thierkörper thatsächlich gegebenen

---

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIV. S. 295.

2) Ebenda. Bd. XXIX. S. 389. (1892.)

3) a. a. O. S. 251.

4) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VII. S. 243. (1877.)

Kreislaufsverhältnisse, sondern gewährt auch den, speciell bei Anwendung von Phosphor, unschätzbaren Vorthail, dass das Blut (abgesehen von den kleinen, in beiden Messkolben des Apparates enthaltenen Luftmengen) von der Berührung mit der atmosphärischen Luft abgeschlossen ist. Ich bin Herrn Dr. Jacobj für die ausserordentliche Liebenswürdigkeit, mit welcher er seine neue Durchblutungsmethode, kaum entstanden, meinen Zwecken zur Verfügung stellte und sämtliche Experimente selber leitete, zu wärmstem Danke verpflichtet. Bezüglich der Beschreibung des Apparates, sowie der allgemeinen Versuchstechnik muss ich auf Herrn Dr. Jacobj's Publication, welche demnächst in diesem Archiv erscheint, verweisen. Hier sei nur bemerkt, dass die Application des Phosphors in der Weise erfolgte, dass eine mit groben Phosphorstücken und Blut gefüllte, U-förmig gebogene weite Röhre zwischen dem das linke Herz darstellenden Kautschukballon und der Nierenarterie eingeschaltet wurde. Dieselbe tauchte, zur Beförderung der Absorption des Phosphors, in dasselbe mit Wasser von Körpertemperatur gefüllte Bassin, in welchem sich auch die arterielle Wärmspirale befand. Im Folgenden gebe ich die Protokolle zweier Versuche, von welchen der erste mit normalem, der zweite mit Phosphorblut vorgenommen wurde.

13. Versuch. Grosse schwarze Hündin von 31 kg wird um 12 h. Mittags aus der Carotis verblutet. Es werden mehr als 2 Liter Blut entleert, von welchem jedoch nur circa 1 Liter verwendet wird. Verblutung beendet: 12 h. 11 m.

Zeit	50 cem Blut passiren die Niere in Sec.	Druck in d. Nieren- arterie in mm Hg	Bemerkungen
12 h 45 m	—	—	Lungen } in den Apparat eingesetzt. Nieren }
12 h 53 m	—	—	
12 h 55 m	—	—	
			Das Blut fiesst sofort im Strahle aus Nieren und Lungen.
1 h 10 m	30	—	Injection von 1,0 g Glykokoll + 1,5 g Natr. benz. in die Nierenvene.
1 h 15 m	—	—	
1 h 30 m	30	—	2. Injection (wie oben).  Lunge arterialisirt unvollkommen. Nach Verbesserung der Athmung schöne Arterialisirung.
1 h 45 m	25	—	
2 h 15 m	27	—	
2 h 30 m	31	30—40	
3 h 30 m	—	—	
3 h 40 m	25	20	
4 h 15 m	23	—	
4 h 30 m	26	—	
5 h 5 m	40	—	

Zeit	50 ccm Blut passiren die Niere in Sec.	Druck in d. Nieren- arterie in mm Hg	Bemerkungen
5 h 15 m	—	—	Versuch abgebrochen! Aus dem Apparate werden circa 800 ccm Blut entleert. Lungen und Nieren bieten ein vollkommen normales Bild: kein Oedem, keine Hämorrhagien. Aus den Ureteren flossen während des Versuches circa 10 ccm einer klaren gelblichen Flüssigkeit. Im Blute, den Lungen und Nieren gefunden: 517 mg Hippursäure.

14. Versuch. Einem Hunde von 11200 g Gewicht werden um 12 h. 30 m. 350 ccm Blut entzogen, mit 250 ccm von einem anderen Hunde gewonnenen Blutes vereinigt und in den Apparat gefüllt. Die um 1 h. vorgenommene Verblutung des Hundes liefert noch 250 ccm Blut, welche unter Zusatz von etwa 100 ccm Albanese'scher<sup>1)</sup> Kochsalzgummilösung in das Reservoir gefüllt werden.

Zeit	50 ccm Blut passiren die Niere in Sec.	Druck in d. Nieren- arterie in mm Hg	Bemerkungen
1 h 30 m	—	—	Lungen } in den Apparat eingesetzt. Nieren }
1 h 40 m	—	—	
2 h — m	—	—	
			Phosphorröhre eingeschaltet. Nach anfänglichem Strahle geht das Blut nur tropfenweise durch die Niere, ein grosser Theil sickert durch die Kapselgefässe. Nachdem statt der in die Aorta abdom. eingebundenen Canüle zwei Canülen in beide Nierenarterien eingesetzt worden sind, lässt die Blutung nach.
3 h 15 m	—	—	Das Blut läuft wieder in continuirlichem Strahle aus der Niere.
3 h 20 m	35	—	Injection von 1,0 g Glykokoll + 1,5 g Natr. benz. Sehr schöne Arterialisirung.
3 h 45 m	45	—	
4 h 5 m	45	20—30	
4 h 50 m	45	30—40	Der untere Lappen der rechten Lunge beginnt ödematös zu werden.
5 h 30 m	—	—	
6 h — m	—	—	
			2. Injection (wie oben). Das Blut ist nach und nach dunkler geworden (Phosphorwirkung). Eine der Lungenvene entnommene Blutprobe, mit Luft geschüttelt, wird nicht heller. Während der letzten Zeit der Durchblutung wurden nach und nach circa 200 ccm physiologische NaCl-Lösung zugesetzt.
6 h 20 m	—	—	Starkes Lungenödem. Versuch abgebrochen. Aus dem Apparate werden circa 850 ccm entleert. Kein Ureterensecret. Gefunden: 43 mg Hippursäure.

Der nachstehende Versuch wurde nach meiner Abreise von Strassburg von Herrn Dr. Jacobj freundlichst ausgeführt.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXII. S. 297. (1893.)

Versuch 14b. Einem Hunde von 13000 g Gewicht werden um 10 h. 600 ccm Blut entzogen und mit denselben der Apparat gefüllt. Die um 10 h. 30 m. beendete Verblutung des Hundes lieferte noch 400 ccm Blut. Von den zuletzt gewonnenen 400 ccm Blut wurden 100 ccm noch zum Füllen der Phosphorröhre und der Lunge benutzt.

Zeit	50 ccm Blut passiren die Niere in Sec.	Druck in d. Nieren- arterie in mm Hg	Bemerkungen
11 h 25 m	—	—	Beginn der Durchblutung.
12 h — m	—	—	Einschaltung der Phosphorröhre in den Kreislauf. Die Phosphorschicht hat eine Länge von 36 ccm.
12 h 25 m	40	15—20	Die Temperatur des Blutes beträgt während des ganzen Versuches 38°, die der Recipienten für die Organe 36°. Der Blutdruck in der Lungenarterie ist 0—5 mm Hg.
12 h 40 m	—	15—20	Werden dem Blute zugesetzt 1,0 g Glykokoll + 1,5 g benzoësaures Natron in 30 ccm $\frac{1}{2}$ proc. ClNa-Lösung.
12 h 45 m	20	15—20	
12 h 55 m	25	15—20	
12 h 55 m	25—30	13—20	
bis 3 h 20 m			
3 h 25 m	—	—	Abermals die obige Menge Glykokoll und benzoësaures Natron zugesetzt.
3 h 30 m	25	—	
3 h 50 m	—	—	Tritt Lungenödem ein. Der Versuch wird abgebrochen.

Rechnet man die mittlere Durchflussgeschwindigkeit zu 100 ccm pro Minute, so floss die Blutmenge von 700 ccm

5 mal normal,

5 $\frac{1}{2}$  mal mit Phosphorzusatz ohne Glykokoll und Benzoëssäure,

23 mal mit Phosphorzusatz und der ersten Portion Glykokoll und Benzoëssäure,

3 $\frac{1}{2}$  mal mit Phosphorzusatz und der zweiten Portion Glykokoll und Benzoëssäure durch die Nieren.

Die Menge der gewonnenen Hippursäure betrug 0,071 g.

Kein Zweifel, dass beim ersten Versuche die Bedingungen günstiger lagen, als beim zweiten: die Organe waren grösser, die Durchflussgeschwindigkeit des Blutes eine höhere, und eine einfache Rechnung ergibt, dass die auf etwa 900 ccm zu veranschlagende Gesamtmenge des Blutes ungefähr 25 mal die Nieren passiert haben muss. Es ist daher begreiflich, dass während des 4 Stunden dauernden Versuches die bedeutende Menge von mehr als einem halben Gramm Hippursäure gebildet werden konnte, ein Quantum, welches bisher nur Bunge und Schmiedeberg<sup>1)</sup> in einem vereinzelt Versuche

1) a. a. O. S. 247.

(Durchblutung einer Niere durch  $6\frac{1}{2}$  Stunden) erzielt hatten. Aber andererseits waren beim zweiten Versuche die Bedingungen nicht so ungünstig — die wegen der kleineren Organe auf circa 800 ccm zu schätzende Gesamtblutmenge hat immerhin 12mal die Nieren passirt —, als dass im Verhältniss hierzu die Menge der gebildeten Hippursäure, 43 mg, nicht auffallend gering erscheinen sollte. Leider kann ich zwei weitere Versuche mit Phosphorblut, bei deren einem nach dreistündiger Durchblutung nur 13,5 mg Hippursäure gefunden wurden, während bei dem anderen nach  $2\frac{1}{2}$  stündiger Dauer des Versuches keine Hippursäure nachgewiesen wurde, deshalb nicht unbedingt zur Bekräftigung heranziehen, weil die Möglichkeit bestand, dass das mit Wasser aufgenommene Alkoholextract infolge ungenügender Ansäuerung beim Ausschütteln mit Essigäther vielleicht nicht vollständig ausgebeutet worden war. Hingegen ergibt ein Vergleich mit mehreren Versuchen Bunge's und Schmiedeberg's<sup>1)</sup> (Nr. XIV, XVIII, XIX), bei welchen trotz der damals unvollkommenen Durchblutungsmethode und trotz theilweise sehr ungünstiger Bedingungen (die Nieren wurden bei Versuch Nr. XVIII erst  $5\frac{1}{2}$  Stunden, bei Nr. XIX gar 48 Stunden nach dem Tode des Thieres durchblutet) relativ grössere Hippursäuremengen gebildet worden waren, dass die beim 14. Versuche nachgewiesene Quantität von 43 mg entschieden als viel zu klein bezeichnet werden muss. In dieser Hinsicht erinnert das Resultat des Versuches lebhaft an die Versuchsergebnisse A. Hoffmann's (a. a. O.), welcher an der mit Chinin vergifteten Niere eine bedeutende Herabminderung der Hippursäuresynthese nachgewiesen hat.

Die Resultate der mitgetheilten Versuche überblickend, können wir sagen: die Gegenwart des Phosphors übt weder auf die Vorgänge der Fäulniss, Gährung und Eiweissverdauung, noch auf die in überlebenden Organen vor sich gehenden Oxydationen, wohl aber auf die Hippursäuresynthese in der Niere einen hemmenden Einfluss aus. Es bleibt abzuwarten, ob es sich hierbei nur um eine vereinzelte Erscheinung handle, oder ob dem Phosphor vielleicht auch gegenüber anderen Synthesen des Körpers eine ähnliche Wirkung innewohne: ein Factum, das geeignet wäre, für die Beurtheilung des Phosphors als „Stoffwechselgiftes“ einen neuen Gesichtspunkt zu liefern.

---

Es war bei den Versuchen am Jacobj'schen Apparate anfänglich aufgefallen, dass bei der Entleerung desselben und bei der darauf

---

1) a. a. O. S. 246 u. 250.

folgenden Verarbeitung des Blutes und der Organe weder Phosphordämpfe, noch der charakteristische Geruch zu beobachten waren. Auch an mehrfach während des Versuches aus der Lungenvene entnommenen Blutproben konnte ein deutlicher Phosphorgeruch nicht wahrgenommen werden.<sup>1)</sup> Obzwar nun die Thatsache, dass Phosphordämpfe vom Blute in beträchtlicher Menge absorbirt werden, seit langer Zeit feststeht<sup>2)</sup>, und obzwar der Nachweis des Phosphors als solchen im Blute vergifteter Thiere mehrfach gelungen war (Bamberger, Husemann, Dybkowsky, Schultzen und Riess u. A.), so schien doch der Nachweis wünschenswerth, dass die oben geschilderte Versuchsanordnung für eine ausreichende Absorption des Phosphors die nöthige Garantie gewähre. Ein Versuch, an einem Theile des nach Beendigung einer Durchblutung aus dem Apparate entleerten Blutes im Mitscherlich'schen Apparate den Phosphor nachzuweisen, fiel negativ aus. Ich liess daher einfach mit Benutzung der früher erwähnten, mit etwa erbsengrossen Phosphorstücken gefüllten Röhre frisches, sauerstoffhaltiges Blut in langsamem Strome durch dieselbe hindurchfliessen. Selbstverständlich wurde der Phosphor vor Einfüllung des Blutes stets einer gründlichen Abspülung unterworfen. Das aus der Röhre abtropfende Blut zeigte schon bei gewöhnlicher Temperatur, noch mehr aber, wenn man jene in ein mit Wasser von Körperwärme gefülltes Gefäss stellte, deutlichsten Phosphorgeruch und stiess beim Schütteln mit Luft im Dunkeln leuchtende Nebel aus: an einer ausgiebigen Absorption von Phosphordämpfen konnte also nicht gezweifelt werden. Das Blut liess bei diesen Versuchen bei Zimmertemperatur keine Farbenveränderung erkennen. Wurde die Phosphorröhre aber auf die eben angegebene Weise erwärmt, so nahm das Blut in ihr bald einen immer dunkler werdenden Farbenton an, welcher sich durch Schütteln des Blutes mit Luft nur in geringem Grade aufhellen liess. Die Alkaleszenz des Phosphorblutes, die blos an Lakmuspapier geprüft wurde, erschien gegenüber der Norm nicht verändert.

Der Beweis für die eminente toxische Wirksamkeit des auf diese Art mit Phosphor behandelten Blutes wurde durch einen einfachen

---

1) Bei späteren Versuchen wurden allerdings sowohl in dem zur Niere strömenden, als auch in dem aus ihr abfliessenden Blute zweifelloser Phosphorgeruch constatirt. Ob diese Beobachtung mit der Möglichkeit einer Oxydation des P in der Lunge zusammenhänge, muss vorläufig dahingestellt bleiben. Mit Hülfe des Jacobj'schen Apparates wird sich wohl diese seit Langem strittige Frage entscheiden lassen.

2) Vgl. u. a. Vohl, Berliner klin. Woch. Jahrg. 1865. Nr. 32 u. 33.

Versuch erbracht, indem man es nämlich, mit physiologischer NaCl-Lösung entsprechend verdünnt, zur Speisung des am Williams'schen Apparate arbeitenden Froschherzens verwendete. Diese Versuche, bei welchen mir Herr Dr. Albanese seine freundliche Beihülfe gewährte, führten regelmässig zu dem gleichen Resultate, dass bereits nach wenigen Minuten (häufig nach einer rasch vorübergehenden Steigerung) eine, vorher meist durch einige plötzliche und unregelmässige diastolische Pausen angekündigte, sehr bedeutende Herabminderung des Pulsvolumens erfolgte, welche, rapide zunehmend, binnen kürzester Frist zur vollständigen diastolischen Erschlaffung des Herzens hinüberleitete. Die Regelmässigkeit der Frequenz erschien hierbei eigenthümlicher Weise im Ganzen wenig tangirt. Wurde nach Eintritt des Stillstandes dem Herzen wieder normales Blut zugeführt, so erholte es sich entweder nur unvollkommen oder gar nicht. Da Versuche in dieser Form noch nicht mitgetheilt sind — H. Meyer<sup>1)</sup> applicirte bei seinen Experimenten am isolirten Froschherzen den Phosphor in Form einer das Herz umgebenden Emulsion —, so sei es gestattet, ein Beispiel in extenso wiederzugeben.

## 15. Versuch. Temporaria-Herz.

Zeit	Pulsfrequenz	Puls-volumen <sup>2)</sup>	Grad der diastol. Erschlaffung <sup>3)</sup>	Bemerkungen
4 h 20 m	—	—	—	Durchströmung mit einem Gemisch von normalem Rinderblute und 0,7 proc. NaCl-Lösung (1 : 3).
4 h 40 m	60	15	7,9	
4 h 45 m	51	22	7,8	
4 h 50 m	48	23	7,3	
4 h 55 m	51	22	7,3	
5 h — m	51	20	6,8	Durchströmung mit demselben Gemisch, welches vorher die P-Röhre passirt.
5 h 5 m	60	20	6,0	
5 h 10 m	60	27	5,4	
5 h 12 m	60	17	3,2	
5 h 13 m	60	10	0,7	
5 h 14 m	60	6	0,2	
5 h 15 m	60	3	—	
5 h 15½ m	60	2	—	
5 h 16 m	60	1	—	
5 h 16½ m	60	0,5	—	
5 h 18 m	—	—	—	
				Nur kleine unregelmässige Bewegungen, fast Stillstand in Diastole.

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIV. S. 319.

2) Gemessen in Millimetern an der Verschiebung der Blutsäule, welche mit dem das Herz umgebenden Reservoir communicirte.

3) Ausgedrückt durch den Theilstrich der Scala, bis zu welchem die vorerwähnte Blutsäule bei der Diastole vorrückte.

Zeit	Puls- frequenz	Puls- volumen	Grad der diastol. Erschlaf- fung	Bemerkungen
5 h 20 m	—	—	—	Durchströmung mit normaler Blut-NaCl-Mischung.
5 h 25 m	—	2—3	—	Kleine unregelmässige Contractionen mit abnorm langer Diastole.
5 h 30 m	45	1—2	—	Kleine unregelmässige Contractionen mit abnorm langer Diastole.
6 h 10 m	—	—	—	Seltene kleine Contractionen. Herz erholt sich nicht mehr.

Wurde der Versuch in der Weise abgeändert, dass das Blut in der Phosphorröhre auf Körpertemperatur erwärmt wurde, hierauf eine Kühlspirale passirte und dann erst ins Herz gelangte, so trat die Wirkung noch rascher ein. Wurde hingegen das mit Phosphor gesättigte Blut unter gelindem Erwärmen so lange gerührt, bis kein Phosphorgeruch mehr wahrzunehmen war, so liess sich der Eintritt der Wirkung beträchtlich (um  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  Stunde) hinauschieben. Ich habe auch Versuche ausgeführt, bei welchen die Bewegungen des Herzens mit Hilfe eines Quecksilbermanometers auf einer rotirenden Trommel verzeichnet wurden, jedoch stimmt deren Ergebniss mit dem des oben mitgetheilten Versuches in jeder Hinsicht überein, und der letztere genügt daher vollständig, um darzuthun, dass von dem über grobe Phosphorstücke dahinstreichenden Blute mit Leichtigkeit Phosphor in solcher Menge absorbirt wird, dass dadurch der resistente Organismus des ausgeschnittenen Froschherzens in kürzester Zeit absoluter Lähmung verfällt.