XIII.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Universität
Königsberg i. P.

Zur Toxikologie der organischen Phosphorverbindungen.

Von

Dr. W. Lindemann,

Assistent des Inst. f. allgemeine Pathologie und Privatdocent an der kaiserl. Universität Moskau.

I. Einleitung.

Ogleich die Phosphorvergiftung in jeder Hinsicht als eine der am besten erforschten angesehen werden kann, ist es bis jetzt nicht gelungen, eine einigermaassen brauchbare Theorie der Phosphorwirkung aufzustellen. Mögen wir annehmen, dass Phosphor als solcher im Organismus circulirt, oder dass er die oder jene Verbindung eingeht, so wird doch am Ende die Frage nicht zu vermeiden sein, wie und weswegen bei dieser Vergiftung so weitgehende Veränderungen des ganzen Stoffwechsels, der ganzen anatomischen Integrität der Gewebe auftreten?

Wie alle Theorien der Giftwirkung seit jeher behauptet haben, ist eine toxische Wirkung nur als eine chemische zu verstehen. Welche chemischen Processe liegen aber den Erscheinungen der Phosphorwirkung zu Grunde? Wie kann eine nichtige Quantität eines einfachen Körpers in Verbindung mit so grossen Massen anderer Substanzen treten? Welche Alterationen sollen wir als primäre und welche als secundäre ansehen?

Alle diese Fragen lassen sich auf Grund der vorliegenden That-sachen gar nicht entscheiden, es sind also neue That-sachen dringend nöthig.

Welche Erklärungen sind bis jetzt für die Phosphorwirkung gegeben? Wenn wir von den älteren Ansichten absehen, die die Grundursache der Giftwirkung in den localen Veränderungen im Magen sehen wollten, so bleiben uns etwa die folgenden Theorien:

1. Phosphor wirkt als ein Blutgift, indem er, oder der aus ihm entstandene Phosphorwasserstoff, reducirend auf das Oxyhämoglobin der Erythrocyten einwirkt (Rabuteau^{1*)}, Dybkowski²⁾, Schuchard³⁾).

2. Phosphor wirkt durch seine Oxydationsproducte, hauptsächlich durch die Phosphorsäure, welche im concentrirten Zustande ins Blut kommen (Leyden und Munk⁴⁾).

3. Phosphor wirkt „den Sauerstoff activirend“, wie es der ganzen Gruppe der dreierwerthigen Elemente eigen ist (Binz und Schulz⁵⁾).

4. Phosphor wirkt wegen seiner ozonificirenden Wirkung deletär (Gubler⁶⁾).

5. Phosphor erzeugt durch seine Einwirkung auf die Eiweisskörper des Zellprotoplasmas giftige Stoffwechselproducte, welche ihrerseits zum Auftreten weiterer deletären Zersetzungsproducte (Toxicomaine) führen. Die Phosphorvergiftung ist also als eine Autointoxication anzusehen (Van den Corput⁷⁾).

6. Phosphor wirkt die Oxydation störend, etwa in der Art eines Fermentes (Schultzen und Ries⁸⁾).

Wenn wir die zwei ersten Theorien als schon längst aufgehobene hier nicht weiter besprechen, so bleiben nur die Theorien der Sauerstoffwirkung (in Form von activem Sauerstoff oder Ozon), die Autointoxicationstheorie und die Fermenttheorie von Schultzen und Ries.

Die Theorie des activen Sauerstoffatoms, welches nach der Binz-Schulz'schen Auffassung für die ganze Gruppe gilt, wird aber dadurch in Frage gestellt, dass die meisten sauerstoffhaltigen Phosphorverbindungen ungiftig sind. Es wurde nämlich von ihnen die phosphorige, die Unterphosphor-, die Pyrophosphor- und die Metaphosphorsäure giftig gefunden. Die Behauptung, dass die phosphorige Säure giftig sei, hat Schulz selbst zurückgenommen, da sein Präparat arsenhaltig war. Kobert hält die sämtlichen Sauerstoffverbindungen des Phosphors für nicht giftig (vgl. Lehrbuch der Intoxicationen S. 417 u. 420).

Ebenso ist die Van den Corput'sche Autointoxicationstheorie durch keine experimentellen Thatsachen bewiesen und bleibt also nichts als eine mehr oder minder wahrscheinliche Hypothese, die eigentlich nur die Wirkung des bekannten Phosphors auf die unbekannten und schwer darzustellenden Toxicomaine überträgt.

*) Die kleinen Ziffern im Text beziehen sich auf das am Schlusse befindliche Litteraturverzeichniss.

Die Fermenttheorie, welche auf physiologisch-chemische That-sachen, die bei Stoffwechseluntersuchungen gefunden waren, gebaut ist, wird jetzt wohl die am meisten populäre sein, aber eine Fer-mentwirkung ist nur eine Umschreibung, aber durchaus keine Er-klärung der Thatsache, dass bei der Phosphorwirkung unter anderem auch niedere Oxydationsproducte von Eiweiss, Milchsäure und einige andere anormale Substanzen im Harn auftreten.

Um eine einigermaassen zulässige Theorie dieser interessanten Vergiftung aufzustellen, sind uns vor allem eingehende Untersuch-ungen über mehrere Fragen nöthig, die im grossen und ganzen kaum berührt sind. Wirkt Phosphor auf ein jedes Protoplasma giftig, wie es z. B. Arsenik thut? Sind die giftigen Eigenschaften nur dem freien Element und dazu noch nur seiner weissen allotropen Modi-fication eigen? Was wird aus dem resorbirten Phosphor im Organis-mus? Wie wirken die Phosphorverbindungen und vor allem seine organischen Verbindungen? Diese und manche andere Frage harren noch einer Antwort.

Was z. B. die Wirkung von Phosphor auf niedere Thiere und Pflanzen anbetrifft, so sind in dieser Richtung mir nur die Versuche Hauser's⁹⁾ bekannt, der keine antiseptische Wirkung bei Eiweiss-fäulniss für Phosphor finden konnte, und auch keine Hemmung der Zuckervergährung durch Hefe fand. Ebenso unwirksam ist Phosphor, nach den Angaben von Kluge¹⁰⁾ und Neumann¹¹⁾, auf die unge-formten Fermente. Wie aber sich gegen Phosphorvergiftung die wirbellosen Thiere verhalten, wie Phosphor auf die höheren Pflanzen wirkt, ist bis jetzt, so viel ich weiss, auch nicht erwähnt worden, und wir können also nicht bestimmt sagen, ob Phosphor ein Proto-plasmagift im allgemeinen Sinne zu nennen ist, denn die negativen Versuchsergebnisse Hauser's, welcher dabei anaerobe Organismen wählte, genügen selbstverständlich nicht.

Wie schon oben betont wurde, sind die Oxydationsproducte von Phosphor ungiftig. Die niederen Oxydationsstufen, von deren Auf-treten im Organismus nur die Rede sein kann —, die unter phos-phorige und die phosphorige Säure, sind entschieden ungiftig, wie aus den Versuchen von Schulz¹⁾ und Neumann¹¹⁾ zu sehen ist. Kobert¹³⁾ giebt, wie schon gesagt, auch an, dass alle Oxydations-stufen von Phosphor ungiftig sind. Ebenso ungiftig scheint auch der amorphe Phosphor zu sein, was auch die neueren Untersuchungen von Noë¹⁴⁾ zu beweisen scheinen. Es muss aber dabei nicht un-erwähnt bleiben, dass es Neumann¹¹⁾ gelungen ist, bei directer Einführung von rothem Phosphor in die Blutbahn von Kaninchen eine

tödliche Intoxication hervorzurufen, wobei die Verfettung der Nieren und der Leber um die Partikeln des Phosphors sich entwickelt hatte, welche in den Capillaren stecken blieben. Bei Fröschen hat sich rother Phosphor auch bei dieser Applicationsweise als ungiftig erwiesen. Ungiftig hat Neumann dagegen den festen Phosphorwasserstoff und Phospham gefunden. Ich konnte aber in keinem von drei auf die angegebene Weise operirten Kaninchen chemisch oder histologisch irgend welche Veränderungen auffinden, die denen der Phosphorvergiftung ähnlich wären. Weder stärkere Verfettungen, noch Steigerung des Stickstoffumsatzes haben sich eingestellt. Ueber diese Versuche, die ich mit Herrn Dr. Schmauch zusammen angestellt habe, wird noch eine eingehendere Mittheilung erscheinen.

Ebenso dürftig sind unsere Kenntnisse von der Wirkung des Phosphorwasserstoffes. Nicht einmal die Blutwirkung ist genügend untersucht, obgleich die Giftigkeit des Gases und seine nahe Beziehungen zur Phosphorvergiftung schon seit Jahren bekannt sind. Die Gasanalysen des Blutes, spektrometrische Bestimmungen, sowie auch eingehendere anatomische Untersuchungen der Organe von vergifteten Thieren und die Veränderungen im Stoffwechsel fehlen gänzlich. Die Aehnlichkeit der Vergiftungserscheinungen mit denen der Phosphorvergiftung ist durchaus nicht gross. Weder Leberveränderungen, noch die charakterischen Stoffwechselstörungen sind bis jetzt gefunden, und die Vergiftungserscheinungen bestehen hauptsächlich in schweren Störungen des Nervensystemes (centrale Paralyse). Das ist schon an und für sich genügend, um die Theorien der Phosphorwirkung, welche zur Bildung des PH_3 Zuflucht nehmen, als sehr wenig wahrscheinlich anzunehmen. Dennoch kann die Sache bei dem dürftigen Materiale selbstverständlich nicht als eine erledigte angesehen werden, und auch an dieser Stelle sind weitere Untersuchungen dringend nöthig.

Sehr wahrscheinlich wird Phosphor als solcher resorbirt. Dafür sprechen die Befunde mehrerer Forscher, so vor allem Dybkowski's¹⁵⁾, Miahle's¹⁵⁾, Husemann's¹⁵⁾ und Marmé's¹⁵⁾, welche Phosphor im Blute der vergifteten Thiere auffinden konnten. Was aber aus dem resorbirten Phosphor weiter wird, darüber wissen wir so gut wie gar nichts. Es wird von einigen Forschern angegeben, dass derselbe wenigstens theilweise unzersetzt den Organismus verlässt, wodurch das Leuchten des Harnes und der Expirationsluft zu Stande kommt (Lewin¹⁵⁾), andere nehmen wieder an, dass der Phosphor in Form von unterphosphoriger Säure den Organismus verlässt (Hermann¹⁵⁾), andere, dass er vollständig oxydirt wird und als Phosphor-

säure in den Harn übergeht (Rabuteau¹⁾). Einige Forscher aber, und vor allem Selmi²²⁾ nebst seinen Schülern, behaupten, dass Phosphor sich im Organismus mit den Zerfallsproducten des Protoplasmas zu basischen Stoffen verbindet, deren einige flüchtig, andere nicht flüchtig sind. Derartige phosphorhaltige Basen konnte er wenigstens aus dem Harn, sowie auch aus den Organen mit Phosphor vergifteten Menschen darstellen. Diese Substanzen haben von ihm den Namen Phosphomatine erhalten.

Diese Angaben von Selmi legen die Idee nahe, dass nicht die anorganischen Phosphorverbindungen, wie die niederen Säuren und Phosphorwasserstoff die Zwischenstufen bei den Vergiftungserscheinungen darbieten, sondern eben diese viel complicirteren Substanzen. Da die organischen Phosphorverbindungen meines Wissens noch gar nicht toxikologisch erforscht sind, so schien es mir als nicht unwichtig, für die Aufstellung einer Theorie der Phosphorwirkung auch diese Substanzen zu untersuchen, um ihre Wirkung mit der von Phosphor und Phosphorwasserstoff vergleichen zu können. Da die Selmi'schen Phosphomatine nicht rein darzustellen und überhaupt nur in Spuren vorhanden zu sein scheinen, so war ich zunächst auf die künstlichen, synthetisch dargestellten Basen hingewiesen.

II. Wahl der Verbindung.

Die organischen Phosphorverbindungen entsprechen den Amin- und den Ammoniumbasen, denen sie ihrer Constitution nach analog sind. Es sind also die primären, secundären und tertiären Phosphine PH_2R ; PHR_2 und PR_3 und die Phosphoniumbasen PR_4OH . Bei vorsichtiger Oxydation geben die primären und secundären Phosphine Phosphinsäuren, die tertiären Basen Phosphinoxyde, welche Substanzen als substituirte Phosphorsäuren $\text{PO}(\text{OH})_2\text{R}$; $\text{PO}(\text{OH})\text{R}_2$ und POR_3 anzusehen sind. Es sind ausserdem auch Diphosphine und complicirtere Aminophosphine bekannt.

Da den am Phosphor gemachten Erfahrungen gemäss eine spezifische Giftwirkung bei den Phosphinsäuren als substituirten Phosphorsäuren kaum zu erwarten war, so war ich also auf die zwei ersten Gruppen hingewiesen, von denen wieder die Phosphine als leicht zersetzliche (die Salze der primären zerfallen schon mit Wasser) und in Wasser unlösliche Substanzen der Untersuchung schwer zugänglich sind. Deswegen habe ich für meine Untersuchungen eine Phosphoniumbase, nämlich das Tetraäthylphosphonium gewählt, welche Substanz in Form ihres Jodids angewendet wurde, da die freie Base sehr stark caustisch ist.

Das Tetraäthylphosphoniumjodid wurde durch Erwärmung von Phosphoniumjodid mit Aethylalkohol in zugeschmolzener Röhre auf 180° C. während 6—8 Stunden dargestellt (Hofmann¹⁶). Der krystallinische Brei, welcher die Röhre füllt und aus einem Gemenge von $P(C_2H_5)_4J$ und $P(C_2H_5)_3HJ$ besteht, wurde im Wasser gelöst und mit NaOH zersetzt, wobei das Salz der tertiären Base in $P(C_2H_5)_3$, NaJ und H_2O zerfällt, wogegen $P(C_2H_5)_4J$ unzersetzt bleibt. Nach der Abscheidung des auf der Oberfläche schwimmenden öartigen Triäthylphosphins mittels eines Scheidetrichters wurde die Substanz auskrystallisirt, in Alkohol aufgelöst und mit Aether in Form von feinen weissen Krystallen gefällt. Bei der Darstellung ist nicht zu vergessen, dass PH_4J mit Alkohol sich schon bei Zimmertemperatur verbindet und PH_3 bildet, was das Zuschmelzen der Röhre unmöglich macht. Deswegen muss man die abgewogene Quantität Phosphoniumjodid in einem zugeschmolzenen Röhrchen hineinbringen und erst nach dem Zuschmelzen der Röhre jenes Röhrchen zerschlagen. Was das Verhältniss von PH_4J und C_2H_5OH betrifft, so habe ich mich an die Vorschrift Hofmann's gehalten und 4 Aeq. C_2H_5OH auf 1 Aeq. PH_4J genommen, was einem Gewichtsverhältniss von 100:115 entspricht.

Die auf besprochene Weise dargestellte Substanz hatte folgende Eigenschaften.

In Wasser ist sie leicht löslich im Verhältniss von 5:100; die Lösung ist neutral und verändert sich beim Stehen im verschlossenen Gefässe nicht. Bei Anwesenheit von organischen Substanzen färbt sie sich dunkelbraun.

In Alkohol sehr leicht löslich. Wird durch Zusatz von 2 Vol. Aether präcipitirt.

In Aether, Chloroform, Schwefelkohlenstoff und Amylalkohol ist die Substanz unlöslich.

Alkalien, KOH, NaOH, NH_4OH , $Ba(OH)_2$ lassen die Substanz unverändert. AgOH soll nach den Angaben von Hofmann freie Base abspalten. Organische Säuren, z. B. Essigsäure, rufen keine Veränderungen hervor, die Mineralsäuren aber zeigen folgendes Verhalten:

H_2SO_4 — keine Veränderung.

HCl — erst unverändert, dann eine gelbe Färbung.

HNO_3 (rein), sofort eine dunkelgelbe Färbung, dann eine rothbraune Fällung.

HNO_3 (rauchend), sofort starke rothbraune Fällung, die im Ueber-
schusse des Reagenz löslich ist.

Da die Wirkung von Salpetersäure eine Oxydation vermuthen liess, so wurden noch folgende Oxydationsmittel versucht:

$\text{Fe}_2\text{Cl}_6 + \text{HCl}$ erst unverändert, dann rothbraune Fällung.

H_2O_2 unverändert; Cl_2 gelbe Fällung.

$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ erst unverändert, dann Fällung.

Mit den Salzen der schweren Metalle giebt die Substanz folgende Reactionen:

FeSO_4 : grüne Fällung beim Stehen,

Fe_2Cl_6 : starke gelbe Fällung,

CuSO_4 : rothe Fällung,

HgCl_2 : gelbe Fällung,

$\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$: gelbe Fällung,

ZnCl_2 : fleischfarbene Fällung,

AgNO_3 : weisse Fällung (AgJ ?),

PtCl_4 : rothbraune Fällung.

Von diesen Reactionen ist besonders die Kupferreaction charakteristisch. Die rothe Fällung, welche in der Kälte beim Zusatz von ein Paar Tropfen CuSO_4 -Lösung entsteht, wird durch Zusatz von KOH weiss und färbt sich dann beim Erwärmen braunschwarz, wobei sie am Volumen sehr zunimmt. Diese Fällung ist im Ueberschuss von KOH unlöslich, löst sich aber sehr leicht in weinsäurem Salze. Durch Zusatz von Weinsäure wird der rothe Niederschlag ebenfalls weiss und löst sich bei weiterem Zusatze von KOH wie die oben erwähnte schwarzbraune Fällung mit blauer Farbe auf.

Mit den Alkaloidreagenzien giebt die Substanz folgende Reactionen:

Lugol'sche Lösung: braunrothe Fällung, die sehr fein und durch Filtriren nicht leicht abzuscheiden ist. Diese Reaction ist sehr scharf und ist selbst bei Verdünnung von $\frac{1}{50000}$ leicht zu sehen.

Kaliumwismuthjodid: orangerothe Fällung.

Tannin: weisse Fällung.

Phosphorwolframsäure: eine weisse Fällung, die auch bei grösster Verdünnung auftritt.

Die Jod- und Tanninfällung sind sehr reich an Phosphor, also wird die Phosphorverbindung selbst niederschlagen.

Diese chemischen Eigenschaften unserer Substanz erlauben, dieselbe selbst in grosser Verdünnung leicht zu erkennen.

III. Allgemeine Giftwirkung.

Da unsere Substanz erstens Phosphor organisch gebunden enthält und zweitens den Ammoniumbasen analog gebaut ist, so waren

unter den Vergiftungssymptomen sowohl Phosphorwirkung als auch die den letztgenannten Substanzen eigene muscarin- und curareartige Wirkung zu erwarten. Die letzten Substanzen nämlich sind der Structur nach dem Tetraäthylphosphonium vollkommen analog; was die folgenden Structurformeln erläutern:

In diesem Sinne äussern sich auch Jordan und Santesson, welche den Phosphonium-, Stibonium- und Arsoniumbasen, wie auch den schon bekannten Ammoniumbasen infolge der Angaben von Vulpian eine Curarewirkung zusprechen. Eine nähere Litteraturangabe fehlt aber leider, so dass mir die Arbeit von Vulpian unzugänglich blieb.

Directe Versuche, die ich an Fröschen, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden unternommen habe, führten zu folgenden Resultaten.

Die Substanz ist verhältnissmässig viel weniger giftig, als die entsprechenden Ammoniumbasen, von denen auch das Tetraäthylammoniumjodid von Jordan¹⁷⁾ untersucht worden ist. Von dem Valeryltrimethylammonium sollen seinen Angaben nach 0,00001 bis 0,00002 g schon einen Frosch vollkommen paralysiren und 0,01 bis 0,012 g für Kaninchen toxisch sein. Solche Dosen sind bei unserer Substanz gar nicht wirksam. Eine Paralyse tritt beim Frosch erst auf 0,001 g ein, und als absolut toxische Dosis ist 0,005 g anzusehen. Ein Kaninchen verträgt bis 0,07 g fast ohne alle Symptome, und erst 0,2 g ist als tödtliche Dosis zu betrachten. Hunde vertragen bis 1,0 g der Base bei subcutaner Injection, ohne gefährdende Symptome zu zeigen.

Auch sind die Vergiftungserscheinungen denen der Ammoniumbasen nicht vollkommen analog, da vor allem die Herzwirkung nur gering ist und centrale Lähmungserscheinungen in den Vordergrund treten. Bei den Kaltblütern ist ausserdem eine ausgesprochene Curarewirkung zu beobachten. Die Herzwirkung ist, wie gesagt, nur gering und pflegt nur ganz allmählich in Form einer progressiven Schwäche der Systolen, ohne besondere Veränderungen im Rhythmus, einzutreten. Als Todesursache ist bei den Fröschen vielleicht doch diese Herzparalyse, bei den Säugethieren eine allgemeine centrale Lähmung, die vor allem die Athmungsmusculatur und die Gefässe in Anspruch nimmt, anzusehen. Beim Frosche ist auch die Curare-

wirkung nur in seltenen Fällen rückgängig, grösstentheils erwachen die gelähmten Thiere nicht wieder, wenn nur die Lähmung eine vollständige war, oder gehen doch binnen 24 Stunden zu Grunde.

Diese Thatsachen mögen folgende Versuchsprotokolle illustriren.

Versuch 1.

Einem Frosche (*R. temporaria*) wird 1 cem 1 procentiger Lösung von Tetraäthylphosphoniumjodid in den Lymphsack injicirt. Nach 3 Minuten werden die Bewegungen des Thieres, das sehr unruhig unter der Glasglocke sich bewegt, unsicher; das Thier fällt immerwährend auf den Rücken, richtet sich dann aber wieder auf. Nach 5 Minuten haben die Lähmungserscheinungen entschieden zugenommen — das Thier kann, wenn es auf den Rücken fällt, sich nicht mehr selbständig aufrichten, macht aber mit den Füßen noch ziemlich starke Bewegungen. Nach 10 Minuten hören die Bewegungen mit den Füßen auf. Das Thier liegt ganz ruhig auf dem Rücken, nur die Athmungsbewegungen dauern fort, obgleich auch sie immer langsamer werden. Bei der Reizung der Haut (Kneifen mit Pincette) treten noch Reflexbewegungen ein. Nach 1 Stunde sind diese Bewegungen nicht mehr zu constatiren, die Athmung dauert noch immer fort, aber nur in einzelnen Zügen, die sehr schwach und unregelmässig sind. Nach 3 Stunden keine Athmung mehr.

Es wird das Sternum vorsichtig resicirt. Das Herz wird noch schlagend gefunden, ist aber stark dilatirt. Die Systolen sind schwach und unregelmässig. Manchmal contrahiren sich nur die Vorhöfe allein.

In dem Aussehen der Organe nichts Besonderes.

Versuch 2.

Einem Frosche wird 0,005 Phosphoniumbase in 1 procentiger Lösung subcutan injicirt. Die vollständigen Lähmungserscheinungen treten erst nach 15 Minuten ein. Nach 1 Stunde sind die Reflexe schon verschwunden, und nach 3 Stunden auch keine Athmungsbewegungen mehr zu sehen.

Nach 5 Stunden wird das Thier untersucht, das Herz steht still in Diastole. Bei mechanischer Reizung treten in den Vorhöfen einzelne Contractionen ein, die aber bald auch nicht mehr zu erzielen sind.

Die Dosis von 0,005 hat sich schon als tödtlich erwiesen, es war aber noch zu bestimmen, ob durch eine stärkere Dosis ein schnelleres Sterben der Thiere zu erzielen ist, oder die Wirkung der Substanz von der Dosis gewissermaassen unabhängig ist. Deswegen wurde einem Thiere die zehnfache Dosis, also 0,05 g subcutan injicirt.

Versuch 3.

Einem Frosche 0,05 subcutan injicirt. Die Lähmungserscheinungen sind nach 5 Minuten eingetreten. Die Athmungsbewegungen stellten sich schon nach einer halben Stunde nicht mehr ein und nach 3 Stunden war das Thier todt.

Es ist also auch durch eine sehr grosse Dosis nicht möglich, einen viel schnelleren Verlauf der Vergiftungserscheinungen zu erreichen, was gewiss dafür spricht, dass bei den Kaltblütern die Lähmung, die in diesem Falle sehr schnell sich einstellt, nicht die eigentliche Ursache des Todes ist.

Versuch 4, 5, 6.

Um die Minimaldosis des Giftes zu bestimmen, wurde 3 Fröschen je 0,001, 0,002 und 0,003 der Substanz injicirt. Nach 3 Minuten ist bei allen 3 Thieren eine Paralyse zu constatiren, die dann beim Thiere I wieder verschwindet, so dass es nach 15 Minuten wieder ganz munter geworden ist. Die zwei anderen Thiere liegen unbeweglich auf dem Rücken. Athmungsbewegungen und Reflexerregbarkeit sind noch erhalten. Nach 3 Stunden sind alle Thiere gleich munter, am anderen Morgen aber wird das Thier III todt gefunden. Die Thiere I und II gehen auch während der nächsten 24 Stunden zu Grunde.

Versuch 7, 8, 9.

3 Fröschen wird je 0,0005 Phosphoniumbase subcutan injicirt. Nach der Injection, sowie auch während der nächsten 3 Stunden keine Vergiftungserscheinungen. Am anderen Morgen sind aber zwei dieser Thiere todt gefunden, das dritte lebte noch 48 Stunden, dann ging es auch zu Grunde.

Bei der Section aller dieser Thiere wurde das Herz in Diastole gefunden.

Versuch 10.

Einem Kaninchen werden 0,003 Phosphoniumbase injicirt — keine Reaction.

Am anderen Morgen wieder 0,005 — keine Reaction.

Am nächsten Tage 0,05: Athmung etwas beschleunigt und flach. Das Thier scheint etwas abgeschlagen und betäubt zu sein. Dann werden jeden Tag je 0,1 injicirt. Nach der Injection tritt sofort eine Veränderung der Athmung ein. Das Thier athmet bis 120 mal in 1 Minute und schnappt nach Luft. Die Ohren werden cyanotisch, die Pupillen werden erweitert. Das Sensorium scheint getrübt zu sein — das Thier macht die Augen immer zu. Nach einem Anklopfen an den Käfig öffnet es sie wieder. Nach 15 Minuten sind einzelne Contractionen in den Muskeln eingetreten, die zu sehr starkem Zittern werden, welches dann wieder nachlässt, um von einer allgemeinen Erschlaffung der Musculatur, besonders an den Extremitäten, verdrängt zu werden. Das Thier liegt auf dem Bauch, versucht sich aufzurichten, aber die Bewegungen sind schwach und unbeholfen. Nach 45 Minuten fangen die Erscheinungen an, nachzulassen, und nach 1 Stunde ist das Thier vollkommen munter.

Am anderen Tage ist der Harn blut- und eiweisshaltig.

Das Thier stirbt 1 Stunde nach der fünften Injection. Die Athmungsbewegungen wurden immer schwächer, bis sie endlich ganz aufhörten. Das Herz schlug noch eine Weile, aber trotz der künstlichen Athmung ging das Thier in ein paar Minuten zu Grunde.

Versuch 11.

Einem Kaninchen werden 0,2 Phosphoniumbase subcutan injicirt. Sofort nach der Injection auffallende Athmungsbeschleunigung bis 150 mal in 1 Minute, Luftschnappen. Nach 15 Minuten sind die Hinterbeine ganz paralsirt, mit den Vorderbeinen macht das Thier noch Bewegungen. Die Athmungsbewegungen sehr schwach und unregelmässig. Nach 20 Minuten hören die Athmungsbewegungen auf. Das Herz schlägt noch ungefähr 1 Minute lang nach dem Aufhören der Athmungsbewegungen.

Versuch 12.

Einem Meerschweinchen werden 0,25 Phosphoniumbase in 5procentiger Lösung subcutan injicirt.

Nach 5 Minuten Zittern, flaches und schnelles Athmen. Die Hinterpfoten werden roth. Nach 15 Minuten erste Pareseerscheinungen; das Zittern ist stärker geworden. Athmung sehr flach, 180 in 1 Minute.

Nach 30 Minuten ausgesprochene allgemeine Parese. Das Thier kann sich nicht fortbewegen, rutscht auf dem Bauch und kann die Hinterbeine nicht an sich ziehen, ist sehr unruhig, fährt bei der Berührung auf, wobei das Zittern stärker wird.

Nach 40 Minuten Athmungsparalyse. Luftschnappen. Nach 45 Minuten todt.

Bei der Section: Herz in Diastole, Lungen stark hyperämisch und ödematös.

Bei Hunden scheint die letale Dosis sehr hoch zu sein. Wenigstens treten einigermaassen ausgesprochene Symptome erst nach Dargreichung von 1,0 ein, und selbst 2,5 werden noch vertragen.

Ein Hund, welcher während 2 Wochen täglich bis 0,5 subcutan bekommen hatte, hat für einen näher zu besprechenden Versuch (Versuch 19) eine intravenöse Injection von 3,0 bekommen, worauf er in 15 Minuten starb. Die Vergiftungserscheinungen bestanden in einer centralen Lähmung und starkem Zittern. Der Tod trat durch Athmungsstillstand ein, das Herz schlug noch eine Weile nach dem Aufhören der Athmung.

Was die Wirkung auf die Zusammensetzung des Harnes und auf die anatomische Structur der Organe, welche bei Phosphor so in den Vordergrund treten, anbetrifft, so sind dieselben bei Tetraäthylphosphoniumjodid nur kaum angedeutet. Es treten Albuminurie, Hämaturie und bei den Hunden auch Ikterus ein, die aber nur schwach sind, sonst bietet der Harn nichts Abnormes dar. Die Substanz selbst wird grössentheils unzersetzt ausgeschieden, theils aber zerfällt sie in eine Reihe nicht näher zu bestimmender, phosphorhaltiger Producte, die theils flüchtig, theils nicht flüchtig sind. Alle diese Verhältnisse werden wir noch näher besprechen.

Bei der Section der acut vergifteten Thiere ist ausser dem diastolischen Stillstand des Herzens nichts Abnormes zu bemerken, bei

chronischer Vergiftung treten eigenartige Veränderungen in der Leber und den Nieren ein, die hauptsächlich in einer hydropischen albuminösen Degeneration des Protoplasmas bestehen. Als Beispiel für den Verlauf der chronischen Intoxication mögen zwei folgende Versuche dienen, die an Hunden angestellt worden sind, wie auch der Versuch 10 am Kaninchen.

Versuch 13.

Einem kleinen Hunde werden den 7./III. 0,2 Phosphoniumbase injicirt. Diese Injection hat gar keine Erscheinungen hervorgerufen. Am anderen Tage wieder 0,25 auch symptomlos vertragen. Den 9./III. keine Injection. Den 10./III. 0,35. Den 11./III. 0,5. Nach 5 Minuten Zittern, Abgeschlagenheit. Das Thier sitzt ganz ruhig wie betäubt. Die Bewegungen werden immer mehr und mehr unbeholfen und schwach. Das Thier kann sich nach 30 Minuten nicht aufrichten, liegt auf der Seite, versucht aufzustehen, aber kann es nicht. Herzthätigkeit gesteigert, bis 180 Pulschläge in 1 Minute. Man sieht das Herz sehr stark schlagen. Athmung flach und krampfhaft. 40 mal in 1 Minute.

Nach 1 Stunde liegt das Thier ganz unbeweglich, athmet sehr schwach. Unwillkürliche Defäcation und Harnträufeln.

Nach 2 Stunden hat sich das Thier erholt, die Bewegungen bleiben bis zum Abend paretisch.

Der bis zum anderen Morgen gelassene Harn ist eiweiss- und bluthaltig und sehr dunkel gefärbt. Er enthält sehr viel Phosphoniumbase, die auch in früheren Portionen nachgewiesen werden konnte.

Den 12., 13., 14./III. je 0,25 subcutan injicirt (5 procentige Lösung). Der Harn ist immer sehr dunkel, enthält Blut und Eiweiss. Am 13./III. wird er auch bilirubinhalting.

Am 14./III. haben sich an den letzten Injectionsstellen, wo die 5 procentige Lösung injicirt war, nekrotische Stellen gebildet, die dann exulceriren.

Den 15., 16., 17., 18./III. je 0,3 injicirt. Der Harn wird immer dunkler. Es sind Oedeme am Halse und am Maul eingetreten.

Den 19./III. wird der Hund mit Chloroform getödtet.

Versuch 14.

Eine kleine Hündin bekommt jeden Tag seit 11./III. je 0,3 subcutan.

Seit dem 5. Tage ist eine dunkle Färbung des Urins zu merken, welcher blut- und eiweisshaltig geworden ist. Sonst ist nichts Abnormes im Befinden des Thieres zu bemerken.

Nach 7 Tagen haben sich auch bei diesem Thiere locale brandige Exulcerationen ausgebildet, weshalb 2 Tagen lang keine Injectionen mehr gemacht wurden.

Dann wurden wieder je 0,3 3 Tage lang injicirt und am 14. Tage nach dem Beginn der Injectionen wurde das Thier für Zwecke eines anderen Versuches durch eine intravenöse Injection von 3,0 cem Phosphoniumbase getödtet (vgl. oben).

Die anatomischen und chemischen Ergebnisse dieser Versuche werden wir noch weiter besprechen.

Es sind also an der untersuchten Substanz verschiedene von einander unabhängige Giftwirkungen zu constatiren. Erstens wirkt sie, wenigstens auf die Frösche, curareartig. Zweitens ist auch eine centrale Wirkung nicht in Abrede zu stellen, welche am stärksten bei Säugethieren ausgesprochen ist. Drittens hat sie eine Herzwirkung, welche, wenn auch schwach, doch merklich genug ist. Viertens ruft die Substanz anatomische Veränderungen hervor, wie local so auch in den parenchymatösen Organen.

Die Phosphorwirkung scheint also den Phosphoniumbasen nicht eigen zu sein, wenigstens nicht die charakteristische Einwirkung auf den Stoffwechsel und die Fettmetamorphose im Organismus.

Aber die centrale Lähmung und die Herzwirkung lassen sich doch vielleicht mit den Wirkungen des Phosphors vergleichen und noch mehr mit der Wirkung von Phosphorwasserstoff, welcher nach den Angaben von Brilliant¹⁹⁾ und Boltenstein²⁰⁾ eine ausgeprägte centrale Wirkung hat und auch keine Stoffwechselstörungen verursacht.

Die Herzwirkung von Phosphorwasserstoff soll auch in einer progressiven Abschwächung der Systolen mit dem endgiltigen diastolischen Stillstande bestehen, welcher Einfluss, den Angaben von Loewy²³⁾, Mayer²⁴⁾ und Hauser⁹⁾ nach, auch dem Phosphor selbst zukommt. —

Im Folgenden sollen nunmehr die toxikologischen Eigenschaften unserer Substanz im einzelnen einer eingehenderen Untersuchung unterworfen, sowie auch deren Verhalten im Organismus näher besprochen werden, was infolge der Angabe Selmi's von dem Auftreten organischer Phosphorverbindungen im Harn bei der Phosphorvergiftung ein besonderes Interesse hat.

IV. Die Curarewirkung.

Die Curarewirkung ist bei Tetraäthylphosphoniumjodid ziemlich stark ausgesprochen, wenigstens bei den Fröschen. Bei den Säugethieren wird sie durch die viel stärkere und schneller eintretende Centralwirkung verdeckt, so dass z. B. ein Hund früher sterben kann, als eine Curarewirkung nur angedeutet ist.

Was die eigentliche Curarewirkung anbetrifft, die unsere Substanz mit den Ammoniumbasen und den alkylirten Chinolinderivaten, so z. B. dem Methylstrychnin gemein hat, so ist dieselbe leicht durch den bekannten Cl. Bernard'schen Versuch festzustellen und ist durch folgende Versuchsergebnisse genügend bewiesen.

Versuch 15.

Einem Frosch wird das rechte Bein nach Blosslegung der beiden Nervi ischiadici en masse unterbunden, dann 0,05 Phosphoniumbase subcutan injicirt. Nach 3 Minuten sind die Bewegungen paretisch geworden, nach 5 Minuten vollständige Paralyse, nur die Athmungsbewegungen sind erhalten.

Die Nerven werden beiderseits durchschnitten und faradisch gereizt.

Rollenabstand	Rechtes Bein	Linkes Bein
60 cm	Schwache Contraction	—
45 "	Starke Contraction	—
10 "	Tetanus	Leichte Zuckungen
5 "	"	Schwache Contraction.

Versuch 16.

Dieselbe Anordnung. Erste Paralyseerscheinungen sind nach 3 Minuten eingetreten. Die Athmungsbewegungen dauern noch 20 Minuten fort. Nach 30 Minuten ist die Paralyse vollständig.

Die Nerven werden faradisch gereizt.

Rollenabstand	Rechtes Bein	Linkes Bein
60 cm	—	—
45 "	Schwache Zuckungen	—
30 "	Contraction	—
15 "	Tetanus	—
10 "	"	—
— "	"	—

Versuch 17.

Dieselbe Anordnung. Die Nervenreizung wird erst 1 Stunde nach der Injection vorgenommen.

Rollenabstand	Rechtes Bein	Linkes Bein
60 cm	Contraction	—
45 "	Tetanus	—
30 "	"	—
15 "	"	—
10 "	"	—
— "	"	—

Nach diesen Versuchsergebnissen ist die Curarewirkung nicht zu bezweifeln; zur vollständigen Gewissheit aber wird sie durch folgende Nachprüfung der directen Muskelerregbarkeit.

Versuch 18.

Ein Frosch wird auf dieselbe Weise wie in den Versuchen 15, 16 und 17 operirt und mit 0,05 Phosphoniumbase vergiftet. Nachdem vollständige Unerregbarkeit des nicht isolirten Beines bei faradischer Nervenreizung eingetreten ist, wird beiderseits der Musc. sartorius excidirt und auf einem Uhrglas direct mit faradischem Strome gereizt. Es ist gar kein Unterschied bei den beiden Muskeln zu bemerken. Sie contrahiren sich beim Abstand der Rollen, von 27 cm angefangen.

Bei Säugethieren ist, wie schon gesagt, eine derartige Wirkung nicht zu constatiren. Selbst bei totaler Lähmung nach dem Aufhören der Athmungsbewegungen ist die Erregbarkeit der Nervenendigungen noch vollständig erhalten, wie es aus dem folgenden Versuchsprotokolle zu sehen ist.

Versuch 19.

Einem Hunde wird 3,0 cem Phosphoniumbase in 2 procentiger Lösung in die Vena saphena injicirt. Nach 2 Minuten sind schon die Bewegungen paretisch geworden, nach 5 Minuten sind ausgesprochene Narkoseerscheinungen eingetreten. Zu dieser Zeit wird der N. ischiadicus blossgelegt und einer faradischen Reizung unterworfen. Muskelcontractionen treten beim Rollenabstand von 37 cm ein, und die Erregbarkeit hat sich bis zum Tode des Thieres, welcher in 15 Minuten eintrat, nicht im geringsten vermindert.

Dieses Resultat lässt sich vielleicht durch nicht genügend lange Gifteinwirkung erklären, da auch bei Fröschen eine vollständige Lähmung erst nach einer halben Stunde einzutreten pflegt. Da aber die centralen Lähmungserscheinungen das Thier viel früher tödten, so kommt die Curarewirkung auch nicht zur Entwicklung.

V. Die Centralwirkung.

Die Centralwirkung fällt dagegen bei den Säugethieren viel mehr als bei den Fröschen auf. Schon aus den Vergiftungsversuchen ist es zu sehen, dass die Thiere, welche eine genügend starke Dosis Phosphoniumbase erhalten haben, betäubt und abgeschlagen sind, und bei grösseren Dosen tritt constant ein vollständiger Verlust des Bewusstseins ein. Die Reflexe, welche im Anfange verstärkt zu sein pflegen, verschwinden auf der Höhe der Intoxication vollständig.

Die Centralwirkung ist auch bei den Fröschen nicht schwer zu constatiren, wo sie aber durch Curarewirkung bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung verdeckt wird, und nur durch doppelseitiges Erlahmen der Hinterbeine bei dem Cl. Bernard'schen Versuch angedeutet ist. Um dieselbe zweifellos festzustellen, ist es nothwendig, die Curarewirkung auszuschalten, was ich auf folgende Weise erreicht habe.

Bei einem Reflexfrosche (die Durchschneidung des Halsmarkes ist vor 24 Stunden vorgenommen worden) wird durch Resection des Os coccygis die Aorta descendens blossgelegt und oberhalb der Bifurcation unterbunden. Bei einem solchen Thiere ist also die gesamte Musculatur der Hinterextremitäten ausserhalb der Giftwirkung gesetzt.

Ein derartig präparierter Frosch wird dann auf einem Haken frei aufgehängt und nach Türk-Setschenoff¹³⁾ mit 10procentiger Schwefelsäure auf die Dauer der Reflexzeit untersucht. Es hat sich immer eine Verlangsamung, dann ein vollständiges Verschwinden der Reflexe constatiren lassen, was die folgenden 3 Versuche illustriren mögen.

Versuch 20.

Ein Reflexfrosch auf die besprochene Weise operirt.

Vor der Injection beträgt die Reflexzeit etwa 1". Nach Injection von 0,02 Phosphoniumbase in den Bauchlymphsack

nach	5 Minuten	10"
"	10	" 10"
"	20	" 27"
"	30	" 40"

Nach 1 Stunde keine Reflexbewegungen. Herz schlägt noch ziemlich gut. Bei mechanischer Reizung des N. ischiadicus (in der Rückenwunde) Zuckung im Beine.

Versuch 21.

Dieselbe Anordnung.

Vor der Injection Reflexzeit etwa 1". Nach der Injection von 0,05 Phosphoniumbase

nach	5 Minuten	20"
"	20	" 32"
"	40	" keine Reflexe.

Versuch 22.

Dieselbe Anordnung.

Vor der Injection Reflexzeit 1". Nach der Injection von 0,05 Phosphoniumbase

nach	5 Minuten	15"
"	20	" 25"

Nach 1 Stunde keine Reflexe mehr. Herz schlägt noch ziemlich stark.

VI. Herzwirkung.

Die Herzwirkung des Tetraäthylphosphoniumjodids ist, wie gesagt, nicht besonders stark ausgesprochen und zeigt vor allem im Gegensatz zu den meisten Ammoniumbasen wenig Aehnlichkeit mit der des Muscarins. Die Base ist eher dem Phosphor und Phosphorwasserstoff in ihrer Wirkung ähnlich.

Bei den Fröschen wird sehr lange fast gar kein Einfluss auf den Herzrhythmus gefunden, die Systolen werden aber immer schwächer, und endlich steht das Herz in Diastole still, was folgende Versuche illustriren können.

Versuch 23.

Ein Frosch wird durch Decapitation und Zerstörung des Rückenmarkes immobilisirt. Das Herz durch Sternumresection blossgelegt. Vor der Vergiftung (5 Zählungen) 20 Herzschläge in 1 Minute.

Ein Tropfen 1procentiger Lösung wird auf das Herz gebracht.

Nach	1 Minute	10 Schläge
"	3 Minuten	20 "
"	5 "	22 "
"	8 "	22 "
"	10 "	21 "

Neuer Gifftropfen:

Nach	17 "	22 "
"	35 "	23 "
"	60 "	22 "

Versuch 24.

Dieselbe Anordnung.

Vor der Vergiftung 28 Schläge in 1 Minute.

Nach der Vergiftung:

Nach	1 Minute	22 Schläge
"	2 Minuten	22 "
"	3 "	22 "
"	17 "	22 "
"	30 "	20 "
"	60 "	Tod.

Versuch 25.

Herz am Kronecker'schen Apparat angebracht.

Mit Kochsalzlösung 23 Schläge in 1 Minute.

Mit 1procentiger Phosphoniumbase in Kochsalzlösung:

Nach	1 Minute	22 Schläge
"	5 Minuten	22 "
"	15 "	21 "
"	20 "	21 "
"	30 "	Tod.

Versuch 26.

Blossgelegtes Froschherz. Das Thier nicht besonders präparirt.

Vor der Vergiftung:

1 Minute nach der Operation	34 Schläge
2 Minuten " " "	34 "
3 " " " "	35 "
5 " " " "	35 "
7 " " " "	35 "

Betupfen mit 5procentiger Lösung der Phosphoniumbase.

1 Minute nach der Vergiftung	34 Schläge
2 Minuten " " "	35 "
5 " " " "	35 "
7 " " " "	35 "

Application von Phosphoniumbase in Substanz:

3 Minuten nach der Application	35 Schläge
5 " " " "	36 "
7 " " " "	35 "
10 " " " "	35 "

Nach 35 Minuten sind systolische Contractionen nur in den Vorhöfen zu merken, und dann steht das Herz still.

Versuch 27.

Einem Frosch werden 0,005 Phosphoniumbase subcutan injicirt. Nach 5 Minuten totale Paralyse. Sternumresection. Das Herz schlägt normal, 37 mal in 1 Minute.

Der Herzrhythmus bleibt also fast gar nicht beeinflusst und nur mit dem Sinken der Herzthätigkeit werden die Schläge etwas seltener. Die Paralyse des Herzens fängt gewöhnlich mit dem Ventrikel an, und die Vorhöfe bleiben noch lange Zeit erregbar. Selbst bei vollständig stillstehendem Herzen gelingt es, durch mechanische Reizung einzelne Contractionen hervorzurufen.

Das Auffälligste ist aber die ziemlich stark herabgesetzte Kraft des Herzens. Die systolischen Contractionen werden schon sehr bald viel schwächer, als in der Norm, und erreichen ihr Minimum noch lange, bevor am Rhythmus sich Veränderungen einstellen.

Als Beispiel können folgende Versuche dienen.

Versuch 28.

Ein Froschherz wird am William'schen Apparat befestigt.

I. Bei Durchströmung mit verdünntem Kaninchenblut:

Systolische Schwankungen 12—15 mm

Rhythmus 22 Schläge in 1 Minute.

II. Bei Durchströmung mit demselben Blute, dem 1 procentige Phosphoniumbase zugesetzt ist.

	Systolische Schwankungen	Rhythmus
1 Minute	12—15 mm	23 Schläge
5 Minuten	10—13 "	23 "
8 "	9—11 "	22 "
10 "	9—11 "	22 "
15 "	8—10 "	22 "
20 "	5—7 "	21 "
25 "	3—4 "	22 "
30 "	3—4 "	22 "
35 "	3—4 "	22 "
40 "	2½—3 "	22 "
60 "	2—2½ "	16 "
70 "	keine Pulsationen mehr.	

Versuch 29.

Dieselbe Anordnung.

I. Bei Durchströmung mit verdünntem Kaninchenblut.

	Systolische Schwankungen	Rhythmus
	14—17 mm	28 Schläge
Zusatz von 1 procentiger Phosphoniumsäure.		
5 Minuten	10—12 mm	28 "
10 "	8—11 "	27 "
20 "	5—7 "	24 "
25 "	5—7 "	26 "
40 "	3—3 $\frac{1}{2}$ "	24 "
60 "	keine Pulsation mehr.	

Bei Säugethieren scheint die Wirkung der toxischen Dosen mit einer centralen Lähmung des Gefäßcentrums verbunden zu sein. Dafür spricht wenigstens eine sehr schnelle und starke Drucksenkung in den Arterien, die von einer Verlangsamung des Herzrhythmus und der Verkleinerung der systolischen Elevationen begleitet wird, wie es aus dem folgenden Versuchsprotokolle zu sehen ist.

Versuch 30.

Einem Kaninchen wird 0,2 Phosphoniumbase in die Vena jugularis injicirt. Blutdruck in Carotis gemessen.

	Blutdruck	Rhythmus	Systol. Schwankungen
Vor der Vergiftung	43 mm	96 Schläge	3 mm
Nach der Vergiftung			
$\frac{1}{2}$ Minute	39 "	64 "	3 $\frac{1}{2}$ "
1 "	35 "	56 "	2 "
1 $\frac{1}{4}$ "	24 "	40 "	2 "
3 Minuten	15 "	52 "	1 "
4 "	9 "	52 "	1 "
5 "	1 "	48 "	$\frac{1}{2}$ "
5 $\frac{1}{2}$ "	— "	— "	— "

Daraus ist zu sehen, dass auch beim Säugethiere die Beeinflussung der systolischen Druckschwankungen eine bei weiterem grössere ist, als die des Rhythmus.

Atropin hebt die Phosphoniumwirkung nicht auf, was auch gegen eine Annahme von Muscarinwirkung spricht.

Versuch 31.

Einem Frosche wird 0,05 Phosphoniumbase subcutan injicirt. Nach 1 Stunde Sternumresection. Herz schlägt sehr schwach, 17 mal in 1 Minute. Ein Tropfen Atropinsulfat in $\frac{1}{4}$ procentiger Lösung ruft weder im Rhythmus, noch der Kraft der Herzcontraction Veränderungen hervor.

Versuch 32.

Einem Frosche wird 0,05 Phosphoniumbase subcutan injicirt. Nach 2 $\frac{1}{2}$ Stunden Sternumresection. Herz steht still in Diastole. Bei mechanischer Reizung macht es noch Contractionen. Application von 2 Tropfen $\frac{1}{4}$ procentiger Lösung von Atropinsulfat ist ohne Einfluss geblieben.

Versuch 33.

Ein Frosch wird mit 0,0005 Atropinsulfat und dann mit 0,005 Phosphoniumbase vergiftet. Nach 5 Minuten erste Paralyseerscheinungen. Nach 3 Stunden wird das Sternum resectirt, das Herz steht in Diastole still und antwortet auf mechanische Reizungen mit einzelnen Contractionen.

VII. Anatomische Veränderungen.

Bei acuter Vergiftung sind bei der Section ausser dem Aufblähen der Lunge und dem diastolischen Herzstillstande beim Frosche und localen Hämorrhagien und Lungenödem bei den Säugethieren weder makro-, noch mikroskopisch Veränderungen zu constatiren. Dagegen sind bei den chronischen Vergiftungen beim Kaninchen und beim Hunde sehr weitgehende Veränderungen in dem Aussehen und dem Bau der Leber und der Niere zu finden.

Wir wollen erst die Folgen einer acuten Vergiftung beim Frosche besprechen. Die Thiere werden gewöhnlich auf dem Rücken liegend mit halb ausgestreckten Extremitäten gefunden. Die Todtenstarre pflegt nur sehr langsam und unvollständig einzutreten. Der Leib ist meist sehr stark aufgebläht, was je nach dem Verlaufe der Vergiftung mehr oder weniger ausgeprägt ist. Am stärksten ist diese Blähung im Falle einer Vergiftung mit der eben tödtlichen Dosis, wobei die Paralyse nur sehr langsam weiter fortschreitet. Beim Eröffnen des Leibes sieht man die Lungen ad maximum gebläht. Diese Erscheinung ist folgendermaassen zu erklären. Die Athmungsbewegungen, welche die Inspiration bewirken, die, wie bekannt, beim Frosche im Luftschlucken besteht, werden, wie aus den Protokollen 1—9 zu sehen ist, zuletzt paralytisch, wobei also eine ziemlich starke Inspiration bei ungenügender Expiration zu Stande kommt und die Lunge mit Luft überfüllt wird.

Ausser den aufgeblähten Lungen ist eine sehr dunkle Färbung der Leber zu erwähnen, wofür vielleicht eine abnorme Blutfüllung als Ursache angeführt werden kann. Mikroskopisch war in der Leber keine Veränderung zu finden.

Als eigentliche Giftwirkung der Phosphoniumbase sind noch die manchmal (bei grösseren Concentrationen) sehr beträchtlichen Subcutanblutungen zu erwähnen, welche am stärksten in dem Lymphsacke ausgesprochen sind, wo die Injection stattfand, aber auch an anderen Stellen durchaus nicht fehlen.

Bei den acut vergifteten Säugethieren ist, wie gesagt, an der Injectionsstelle immer eine mehr oder minder starke Hämorrhagie zu finden, die besonders stark bei grösseren Concentrationen der Sub-

stanz ist. Die Bauchorgane und vor allem die Leber erscheinen sehr blutreich und cyanotisch, die Lunge stark blutgefüllt und gewöhnlich etwas ödematös, das Herz in diastolischem Stillstande, das Blut ungewöhnlich dunkel.

Bei der chronischen Vergiftung ist die Leber sehr weich und bröcklig, sehr dunkel gefärbt und mit zahlreichen lichteren Punkten durchsetzt, die beim Hunde einen etwas gelblichen Ton haben. Die Milz ist vergrößert und weich. Darm, Magen, Lungen und Herz unverändert. Die Nieren sehr anämisch, mit stark hervortretender Grenzscheidungs- und trüber, gelblich gefärbter Rinde, die hier und da kleine Blutungen zeigt. Muskeln und periphere Nerven unverändert.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe, welche in Formalin, Sublimat und Flemming'schem Gemisch fixirt und mit Hämatoxylin-Eosin und Safranin gefärbt waren, wurde folgendes gefunden:

1. Organe des Kaninchens vom Versuch 10, welches 5 Injectionen der Phosphoniumbase (im ganzen 0,258 g Substanz) überstand.

Herz, Darm, Lunge — normal.

Leber. Der mittlere Theil der Acini hebt sich schon bei makroskopischer Betrachtung von den Randpartien ab, da er viel bleicher ist.

Bei makroskopischer Untersuchung wird das Protoplasma der um die V. centralis liegenden Zellen in eine schaumige Masse verwandelt gefunden, wobei die Kerne der Zellen vollständig gut erhalten sind und nur hier und da beginnende Chromatolyseerscheinungen zeigen. Diese Protoplasmaveränderung, die ich für eine ausgesprochene hydropische Degeneration halte, ist an einem jeden Acinus zu finden. Fettdegeneration ist in der Leber an Osmiumsäurepräparaten nicht zu finden.

Niere. Medullarsubstanz unverändert. In der Corticalsubstanz fällt die starke Blutfüllung einzelner Glomeruli auf. Auch ist in der Mehrzahl der Glomeruluskapseln geronnenes Eiweiss zu finden. Die gewundenen Kanälchen sind grösstentheils gut erhalten, aber an einzelnen Stellen sind die Zellen ebenso vacuolär degenerirt, wie in der Leber. Auch hier sind die Kerne gut erhalten geblieben.

2. Organe des Hundes vom Versuche 13, welchem im ganzen 2,9 g Phosphoniumbase während 12 Tagen injicirt waren.

Wie schon erwähnt, zeigen nur Leber und Niere Veränderungen.

Leber: Die hydropische Degeneration ist viel schwächer als

beim Kaninchen ausgesprochen, so dass die erkrankten Zellen von den gesunden sich nur wenig unterscheiden. Die Gallencapillaren sind mit Galle ziemlich stark erfüllt, welche an den am stärksten degenerirten Stellen auch in grösserer Quantität zu finden ist. Kerne überall gut erhalten.

Niere: Zeigt dieselben Veränderungen wie beim Kaninchen, nur sind sie viel stärker ausgesprochen. Viele Zellen sind nicht nur hydropisch, sondern auch einer Coagulationsnekrose verfallen, und an mehreren Kernen der anscheinend gesunden Zellen sind deutliche Chromatolyseerscheinungen zu sehen. Glomeruli stark bluthaltig, auch in den Bowman'schen Kapseln ist Blut zu finden.

Die Medullarsubstanz ist an einigen Stellen fettig entartet.

3. Die Organe des Hundes vom Versuche 14, welcher erst während 10 Tage 2,4 g Phosphoniumbase erhielt und dann durch intravenöse Injection von 3,0 g getödtet wurde.

Es sind nur Leber und Niere untersucht.

Leber: Zeigt im grossen und ganzen die schon beschriebenen Veränderungen, nur ist die hydropische Degeneration, sowie auch die Füllung der Gallencapillaren mit Galle ein wenig stärker ausgesprochen.

Niere: Weniger als im Versuche 13 afficirt, so dass nur sehr wenig nekrotische Zellen zu finden sind. Medullarsubstanz ziemlich stark fettig infiltrirt.

Diese Veränderungen, so verschieden sie auch von den durch Phosphor verursachten sind, lassen doch vermuthen, dass die Protoplasmawirkung auch diesen organischen Verbindungen eigen ist. Da aber die Fettentartung fast vollständig fehlt — die Verfettung der Medullarsubstanz der Niere kommt, wie bekannt, auch bei gesunden Hunden nicht selten vor —, so ist diese Protoplasmawirkung eher mit der einer caustischen Substanz des chromsauren Kali zum Beispiel zu vergleichen, als mit der tiefen Stoffwechselstörung der Phosphorvergiftung. Dafür spricht auch der Umstand, dass die Veränderungen nur an der Applicationsstelle (der schon besprochenen Blutungen und Geschwüre) und an den Excretionsorganen zu finden sind.

Höchst auffallend ist, dass das Herz bei chronischer Phosphoniumbasenvergiftung gar nicht afficirt ist, und dass auch die Nerven scheinbar intact bleiben, welcher Umstand für unsere Substanz, sowie auch für alle Curaregifte wohl einer eingehenden Untersuchung werth ist.

VIII. Das Verhalten im Organismus.

Es bleibt noch das Verhalten der untersuchten Substanz im Organismus zu besprechen.

Schon einige Stunden nach der Injection wird die Substanz im Harne, leicht erkennbar durch Jodjodkaliumlösung, aufgefunden, mit welcher sie eine voluminöse rothbraune Fällung giebt. Diese Reaction ist im Kaninchenharn sehr exact, im Hundeharn dagegen wird sie durch Anwesenheit von unterschwefliger Säure verdeckt, durch welche Substanz Jod gebunden wird, so dass ein Niederschlag erst nach dem Zusetzen eines Ueberschusses von Reagens entsteht. Aber wie im Hunde-, so auch im Kaninchenharn zeigt dieser Niederschlag ein von der wässerigen Lösung abweichendes Verhalten, da er sich allmählich wieder auflöst, was sonst nicht der Fall ist.

Die Eigenschaften unserer Substanz machen die genaue Bestimmung eines Gallenfarbstoffgehaltes sehr misslich, da alle dazu anwendbaren Reagenzien: Jod, Salpetersäure, Chromsäure, diese voluminöse Fällung geben. Deswegen war ich gezwungen, erst die Farbstoffe mit Chloroform zu extrahiren und dann erst die Proben vorzunehmen.

Da also die qualitativen Reactionen auch im Harne positiv ausfielen, so hielt ich es für wichtig, eine Wiederdarstellung der Substanz aus dem Harne vorzunehmen.

Hierbei hat es sich aber erwiesen, dass unsere Substanz sehr leicht zersetzlich ist. So habe ich eine ganze Reihe der Fällungsmethoden als unbrauchbar gefunden, so z. B. die Bleifällung (mit neutralem und basisch essigsaurem Blei) und die Silberfällung. Als beste Methode hat sich die folgende bewährt.

Fällung des Harnes nach starkem Ansäuern mit HCl durch Phosphorwolframsäure. Zersetzung des gründlich gewaschenen Niederschlages (dem Washwasser muss immer etwas Phosphorwolframsäure zugesetzt werden, damit nicht ein Wiederauflösen des Niederschlages stattfindet) mit Barythydrat in Substanz. Extrahiren mit Alkohol, Eindampfen des Alkoholextractes auf ein kleines Volum, Fällung mit 3 Volumina-Aether. Der abfiltrirte Niederschlag wird in absolutem Alkohol gelöst und umkrystallisirt. Da die reine Base nur schwer krystallisirt, so war dieselbe in einigen Versuchen in Tetraäthylphosphoniumsulfat übergeführt, wozu das Alkoholextract der mit Baryt zerriebenen Phosphorwolframsäurefällung mit Schwefelsäure versetzt wurde. Das Sulfat der Base krystallisirt sehr leicht.

Das rein dargestellte Salz giebt alle die Reactionen, die wir an der zu den Versuchen verwendeten Substanz kennen gelernt haben.

Die Angaben von Selmi²²⁾ liessen aber vermuthen, das unsere Substanz wenigstens theilweise im Organismus sich zersetzt. Wie bekannt, hat Selmi bei Phosphorvergiftung im Harn eine ganze Reihe von organischen Phosphorverbindungen gefunden, welchen er eine hohe pathogenetische Wichtigkeit beimisst. Wenn derartige Verbindungen aus dem Element selbst im Organismus entstehen können, so darf man wohl annehmen, dass sie in noch grösserem Maassstabe bei Phosphoniumvergiftung entstehen, wo der Weg zur Synthese ein viel kürzerer ist.

Deswegen hielt ich es für lohnend, die Selmi'sche Untersuchungsmethode auch am Harne meiner Versuchsthiere zu prüfen.

Selmi hat beim Phosphorharn folgende Eigenschaften gefunden: Der Harn lässt beim Stehen Phosphorwasserstoff oder irgend welche andere Phosphorverbindung entweichen, welche die Silberreaction giebt. Durch Baryt lässt sich eine Substanz niederschlagen, welche mit Wasserstoff in statu nascendi Phosphorwasserstoff giebt.

Alkohol extrahirt aus dem mit Baryt ausgefällten Harne, flüchtige Phosphorverbindungen, die in Aether unlöslich sind.

Durch Chloroform lässt sich im späteren Verlaufe der Vergiftung auch noch eine nicht flüchtige, phosphorhaltige Base extrahiren. Aehnliche Thatsachen haben auch Pesci und Stroppo²²⁾ festgestellt.

Bei Anwendung dieser Untersuchungsmethoden auf den Phosphoniumharn bin ich zu folgenden Resultaten gekommen:

Beim Stehen entweicht dem Harn Phosphorwasserstoff nicht, wohl aber ein Körper, welcher dem Geruch nach dem Triäthylphosphin sehr ähnlich ist.

Beim Durchleiten von Wasserstoff, welcher durch Einwirkung des mit Schwefelsäure versetzten Harn auf Zinkstaub entsteht, durch eine Silbernitratlösung bildet sich ein reichlicher, schwarzbrauner Niederschlag, in welchem sich Phosphor nachweisen lässt. (Molybdänsaures Ammon und Magnesiareaction nach Schmelzen mit Soda und Salpeter.) Das Tetraäthylphosphoniumjodid zersetzt sich durch Wasserstoff in statu nascendi nicht.

Der reingewaschene Barytniederschlag giebt bei der Bearbeitung mit Zinkstaub und Schwefelsäure ebenfalls eine Phosphorreaction mit Silbernitrat. Das Alkoholextract des mit Baryt ausgefällten Harnes wird im CO₂-Strome destillirt. Der wässrige Rückstand giebt die Reactionen der Phosphoniumbase, die, wie bekannt, nicht

flüchtig ist. Im Destillat lässt sich Phosphor nachweisen. *) Das mit CO_2 entweichende Gas wurde aus der Vorlage in eine Waschflasche mit Silbernitratlösung geleitet. Es ist keine Schwarzfärbung eingetreten, was bei der Phosphorvergiftung nach den Angaben von Selmi eintreten soll.

Das stark alkalische Alkoholdestillat wird mit Schwefelsäure stark angesäuert und nochmals destilliert. Das neue Destillat ist phosphorfrei. Durch Chloroform lässt sich keine phosphorhaltige Substanz aus dem Harne extrahieren. Wir konnten also wenigstens drei phosphorhaltige Substanzen in dem Harne der mit Phosphoniumbase vergifteten Thiere nachweisen, die unter normalen Bedingungen nicht vorkommen.

1. Die Phosphoniumbase selbst.

2. Die Verbindung, welche mit Baryt einen unlöslichen Niederschlag giebt. (Untere Oxydationsstufen des Phosphors oder die Phosphinsäuren?)

3. Eine flüchtige Base, die mit Schwefelsäure ein nicht flüchtiges Salz giebt.

Die letzten 2 Substanzen sind leider in so kleinen Quantitäten verbunden, dass von einer Reindarstellung nicht die Rede sein konnte. Es war aber von Wichtigkeit, zu entscheiden, ob diese flüchtige Base im Harne präexistirt, oder ob sie auf irgend welche Weise aus dem Tetraäthylphosphonium während der Bearbeitung entsteht. Zu diesem Zwecke habe ich noch folgenden Versuch gemacht. Der Harn wurde mit Salzsäure und einem Ueberschuss von Phosphorwolframsäure versetzt, der Niederschlag auf die schon beschriebene Weise auf Tetraäthylphosphonium verarbeitet. **), das saure Filtrat aber mit NaOH versetzt und einer Destillation im CO_2 -Strome unterworfen. Es hat sich im Destillat eine in Wasser unlösliche Substanz abgeschieden, welche zuerst wie Oel auf der Oberfläche schwamm, dann aber zu kleinen Krusten sich verdichtete. Diese Substanz war stark phosphorhaltig.

Es ist also möglich, auch nach dem Entfernen der unzersetzten Base eine flüchtige phosphorhaltige Substanz aus dem Phosphoniumharne darzustellen.

*) Die Oxydation der flüchtigen Verbindungen wurde durch Eindampfen mit rauchender Salpetersäure vorgenommen, wobei die Phosphine zu den nicht flüchtigen Phosphinsäuren oxydirt werden.

**) Ein Controlversuch mit wässriger Lösung zeigte, dass nach der Fällung mit Phosphorwolframsäure (Entfernen des Ueberschusses mit BaCl_2) das Filtrat phosphorfrei ist.

Was die anderen Veränderungen des Harnes im Verlaufe der chronischen Vergiftung anbetrifft, so ist darüber nicht viel zu sagen.

Charakteristische Veränderungen, wie sie für Phosphor bekannt sind, konnte ich nicht nachweisen. Es hat sich, weder eine starke Albumosurie, noch ein Auftreten von Tyrosin und Milchsäure gezeigt. Die einzige pathologische Veränderung bestand in einer ziemlich starken Hämoglobinurie, welche sich am Ende der Vergiftung einstellte, Gallenfarbstoff konnte ich nur beim Hunde und auch da nicht besonders viel finden; übrigens kommt bei diesen Thieren auch unter physiologischen Bedingungen Gallenfarbstoff nicht selten vor. Milchsäure habe ich wiederholt gesucht, aber niemals gefunden.

Der Harn bei Phosphoniumvergiftung hat aber doch eine Besonderheit, das ist seine sehr dunkle Farbe, die von sehr starkem Urobilingehalte abhängig zu sein scheint. Möglich ist es auch, dass diese Verfärbung im directen Zusammenhange mit der Vergiftung steht, da die Lösungen der Phosphoniumbase selbst, in Anwesenheit von organischen Substanzen, sich beim Stehen dunkel färben.

IX. Schluss.

Wir sehen also, dass weder die niederen Oxydationsstufen des Phosphors, noch der Phosphorwasserstoff, noch die organischen Phosphorverbindungen die Wirkung haben, welche dem Phosphor selbst innewohnt. Es ist auch anzunehmen, dass die allotropen Modificationen desselben diese Giftwirkung nicht haben.

Wir sind somit zum Schlusse gezwungen, dass die charakteristische Stoffwechselgiftwirkung dem weissen Phosphor selbst eigen ist und bei den nächststehenden Verbindungen verloren geht. Um aber diese Behauptung über alle Zweifel zu erheben, fehlt, wie gesagt, noch manches, und vor allem ist die Giftigkeit der allotropen Modification — des amorphen Phosphors, sowie auch des Phosphorwasserstoffes eben in dieser Hinsicht noch lange nicht genügend untersucht.

Dass vielleicht andere Phosphorverbindungen, wo der Phosphor anders als in den Phosphinen und Phosphoniumbasen gebunden ist, die aber, wie es scheint, bis jetzt nicht dargestellt worden sind, diese Giftwirkung aufweisen, kann selbstverständlich nicht in Abrede gestellt werden, da wir wissen, dass die Phosphorwirkung noch mehreren anderen Substanzen eigen ist, welche die verschiedenartigste Constitution haben, so z. B. der Giftsubstanz der *Amanita phalloides*, dem ätherischen Oele der *Mentha Pulegium*, dem in den giftigen Lupinen vermutheten Jetrogen.

Was alle diese Substanzen mit einander gemein haben, ob die Erzeugung der Fettdegeneration bei allen denselben Mechanismus hat, bleibt noch den weiteren Untersuchungen überlassen.

Zum Schlusse meiner Arbeit spreche ich Herrn Geheimrath Prof. Dr. Jaffe für die liebenswürdige Aufnahme in sein Laboratorium, sowie Herrn Dr. Ellinger für die gütige Hülfe während meiner Arbeit meinen besten Dank aus.

Königsberg i. P., Mai 1898.

Litteratur.

1. Rabuteau, *Eléments de Toxikologie*.
 2. Dybkowski, Hoppe-Seyler's med. chem. Untersuchungen 1866.
 3. Schuchard, *Zeitschrift f. ration. Medicin.* NF. Bd. VIII.
 4. Leyden und Munk, *Die acute Phosphorvergiftung*. Berlin 1865.
 5. Binz und Schulz, *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. XI, XIV, XVIII.
 6. Gubler, cit. nach V. d. Corput.⁷
 7. V. d. Corput, *Verhandlungen des X. Internationalen Congresses zu Berlin.* Pharmacol. Theil.
 8. Schultzen und Ries, *Charité Annalen* Bd. XV.
 9. Hauser, *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. XXXVI.
 10. Kluge, *Untersuchungen über die Wirkung von Phosphor, nebst Bemerkungen über die Bildung der Peptone im Organismus*. JD. Rostock 1890.
 11. Neumann, *Experimentelle Studien zur Phosphorvergiftung*. JD. Rostock 1886.
 12. Gamgee, cit. nach Schultz.⁵
 13. Kobert, *Lehrbuch der Toxikologie*.
 14. Noë, *Maly's Jahresberichte* 1895.
 15. Lewin, *Toxikologie*, 2. Aufl.
 16. Hoffmann, *Berichte der Deutsch. Chem. Gesellsch.* Bd. IV, S. 207.
 17. Jordan, *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. VIII.
 18. Santesson, *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. XXXV.
 19. Brilliant, *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. XV.
 20. Boltzenstein, *Ueber Phosphorwasserstoff*. JD. Greifswald.
 21. Mayer, *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. XIV.
 22. Selmi, *Archiv d. Pharmacie* Bd. CCXVII.
 23. Loewi, *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.* Bd. XXXVIII.
-