

Beiträge zur Kenntniss der Einwirkung von Phosphor und von arseniger Säure auf den thierischen Organismus.

Von

T. Araki.

(Der Redaction zugegangen am 30. Mai 1892.)

Durch die in drei Mittheilungen¹⁾ geschilderten Untersuchungen über die Wirkungen des Sauerstoffmangels auf den Gehalt des Harns an Eiweiss, Zucker und Milchsäure ist von mir der Nachweis erbracht, dass so weit als diese Untersuchungen reichen, der Uebertritt dieser Substanzen in den Harn als eine Folge des Sauerstoffmangels erscheint, gleichgiltig ob in der einen oder anderen Weise der Sauerstoffmangel herbeigeführt war. Dass bei der Phosphorvergiftung Ausscheidung von Milchsäure und von Eiweiss im Harne eintreten kann, ist durch ältere und neuere Beobachtungen festgestellt. Wenn nun auch bei dieser Vergiftung eine Reihe ziemlich constanter Veränderungen, die besonders die Leber betreffen, als recht specifische Einwirkungen des Giftes gefunden sind, schien es doch von Interesse, nach dieser Seite hin zu untersuchen, ob die Ausscheidung von Eiweiss und Milchsäure auch hier als eine Folge des Sauerstoffmangels anzusehen ist, oder ob andere Ursachen bei dieser Vergiftung zur Wirkung kommen. Ein einheitliches Bild der Einwirkung des Phosphors kann bis jetzt noch nicht entworfen werden, mindestens drei verschiedene Wirkungen treten ohne genügenden erkennbaren Zusammenhang neben einander oder vielmehr nach einander

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. 15, S. 335 u. 546, Bd. 16, S. 453.
Zeitschrift für physiologische Chemie. XVII.

auf, nämlich 1. stärkere oder schwächere Lähmung des Herzens, 2. die Lebererkrankung (Fettinfiltration, Icterus), 3. die Einwirkung auf die Knochen. Die Zerstörung der Blutkörperchen, offenbar im Zusammenhange mit dem Erscheinen des Icterus, ist in ihren Ursachen unbekannt. Die Ausscheidung der Milchsäure hat man versucht, mit der Lebererkrankung im Zusammenhang aufzufassen. Der Phosphor vom Unterhautbindegewebe oder vom Darne her aufgenommen wird durch das Blut als Dampf den verschiedenen Organen zugetragen; eine directe Einwirkung auf das Blut ist nicht beobachtet.

Da der Gedanke nahe liegt, dass eine Aenderung der Bestandtheile des Blutes durch den Phosphordampf doch herbeigeführt werden könne, habe ich zunächst einige Versuche bezüglich des Verhaltens der rothen Blutkörperchen gegen Phosphor angestellt.

Am 25. Mai 1891, 1 Uhr, wurden einige Stückchen in eine mit verdünnter wässriger Blutlösung gefüllte Flasche gebracht und unter Abschluss der Luft in einer Temperatur von 38—40° gehalten. Zur Controle wurde gleichzeitig eine andere Flasche mit der gleichen Blutlösung gefüllt und ohne Phosphorzusatz bei der gleichen Temperatur gelassen. Die beiden Flaschen wurden von Zeit zu Zeit mit dem Spectroscopie untersucht, ob die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins noch sichtbar waren. 4 Uhr 20 Min. wurde die Blutlösung in der zweiten Flasche dunkel und es fand sich jetzt nur ein breiter Absorptionsstreif im Spectrum, während die Lösung in der ersten Flasche noch schöne hellrothe Färbung und die zwei Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins zeigte. 6 Uhr 20 Min. nahm die Blutlösung in der ersten Flasche erst eine dunkelpurpurrothe Färbung an und es vereinigten sich die zwei Absorptionsstreifen zu einem breiten Streifen.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass die rothen Blutkörperchen den locker gebundenen Sauerstoff durch Fäulniss langsamer bei Gegenwart als bei Abwesenheit von Phosphor verlieren.

Nun war es denkbar, dass die rothen Blutkörperchen ihre Fähigkeit einbüßen, Sauerstoff einerseits locker zu binden

und andererseits leicht abzugeben, wenn sie mit Phosphor behandelt werden.

Eine Portion frisches defibrinirtes Rindsblut wurde mit einigen Phosphorstückchen und Luft geschüttelt, stehen gelassen und wieder geschüttelt, dann in den Recipienten der Quecksilberpumpe nach völligem Evacuiren desselben einfließen gelassen. Das Blut wurde sofort venös gefärbt und gab ebenso leicht und reichlich den locker gebundenen Sauerstoff ab, als bei Abwesenheit von Phosphor.

Auch hinsichtlich des Verhaltens zu Wasserstoffhyperoxyd zeigte defibrinirtes Blut bei Gegenwart von Phosphor keine Aenderung. Das Wasserstoffhyperoxyd wird unter Entwicklung indifferenten Sauerstoffs zersetzt, während die rothen Blutkörperchen unverändert bleiben.

Eine bestimmte Einwirkung des Phosphordampfes auf die rothen Blutkörperchen und ihr Verhalten gegen Sauerstoff wurde sonach nicht gefunden.

Ueber die Ansichten verschiedener Autoren¹⁾ betreffend eine Ozonbildung im Blute oder in den Organen durch den Phosphor kann wohl hier um so leichter hinweggegangen werden, als keine Beobachtungen vorliegen, die für die Bildung von Ozon sprächen. Jedenfalls müsste durch Ozon Methämoglobin im Blute gebildet werden, dies ist in Wirklichkeit nicht der Fall. Blut von Thieren, welche mit Phosphor vergiftet sind, kann im Dunkeln leuchten und hierdurch die Anwesenheit des Phosphordampfes erkennen lassen, ohne dass die geringste Spur von Methämoglobin zu finden ist.

Von besonderer Wichtigkeit für das Verständniss der Phosphorvergiftung scheinen die Beobachtungen von Storch, Bauer, Fränkel, Cazeneuve, aus denen hervorgeht, dass bei dieser Vergiftung die Stickstoff-, Schwefelsäure- und Phosphorsäureausscheidung im Harne steigt und zugleich die Sauerstoffaufnahme der Thiere für die Zeiteinheit sinkt. Es sind dies bekanntlich die Erscheinungen des Sauerstoffmangels. Hinsichtlich der Ursachen eines solchen Sauerstoffmangels sind

¹⁾ Schultzen, Riess u. Gubler, Annalen d. Charité-Krankenhauses, Bd. XV; Bullet. gén. de thérapeut., 1873, Livr. 9 et 10.

die Angaben von Storch, Bauer, Fränkel und Röhmann und die Resultate der Untersuchungen von H. Meyer von Interesse. Die ersteren bezeugen eine erst langsamere, dann stärkere Zersetzung der Blutkörperchen, die letzteren eine schwächere oder stärkere Lähmung der Herzaction als Wirkung des Phosphors.

Mangel an Sauerstoff konnte nun auf Grundlage der bezeichneten Untersuchungen hervorgerufen sein 1. durch Lähmung oder Schwächung der Herzthätigkeit; 2. durch starke Verminderung der rothen Blutkörperchen; 3. durch Aufhebung oder Verminderung einer der Leber vindicirten Fähigkeit, bestimmte Oxydationsprocesse auszuführen.

Um über Zusammengehörigkeit und causale Verkettung der einzelnen Stoffwechseländerungen ein weiteres Urtheil zu gewinnen, habe ich die folgenden Versuche ausgeführt. Zu diesen Versuchen wurden gut ernährte Kaninchen und Hunde verwendet. Der Phosphor wurde nach der Vorschrift von H. Meyer 1 Theil in 100 Theilen Olivenöl aufgelöst und den Versuchsthieren unter die Haut gebracht.

I. Versuche an Kaninchen.

1. Versuch. 20. Mai 1891.

Einem Kaninchen wurde 0,01 gr. Phosphor in Oelemulsion unter die Haut gebracht. Nach der Injection zeigte es zunächst nichts Abnormes. Am folgenden Tage erhielt es wieder 0,01 gr. Phosphor subcutan. 24 Stunden nach der zweiten Injection wurde es todt gefunden. Der Urin wurde immer auf Eiweiss, Zucker, Milchsäure und Leucin und Tyrosin untersucht.

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Milchsaures Zink.
21. Mai	71 ebcm.	alkalisch	fehlt	fehlt
22. »	88 »	»	»	0,37 gr.

2. Versuch. 24. Mai 1891.

Ein Kaninchen bekam 0,02 gr. Phosphor subcutan eingespritzt. Nach der Injection schien es ganz normal. Am

anderen Morgen war es todt. Aus der Blase wurden 73 ccm. Urin gewonnen. Der Urin reagirte neutral, enthielt ein wenig Eiweiss. Aus dem Aetherextracte wurden 0,226 gr. milchsaures Zink dargestellt. Leucin und Tyrosin waren nicht mit Sicherheit nachgewiesen.

Wie die oben erwähnten Versuche zeigen, ist es mir niemals gelungen, Spuren von Zucker im Harn nachzuweisen, während Milchsäure vorhanden war.

Wenn anzunehmen ist, dass, wie Schultzen und Riess sagen, in Folge der Phosphorvergiftung die Glycogen- und Zuckerbildung im Organismus aufhört, so muss auch der Harn von einem mit Phosphor vergifteten Thiere immer zuckerfrei bleiben, selbst wenn es mit CO vergiftet wird. Dies veranlasst mich, einen besonderen Versuch auszuführen.

3. Versuch. 27. Mai 1891.

Ein Kaninchen erhielt 0,01 gr. Phosphor unter die Haut eingespritzt. Am folgenden Tage wurde das Thier mit CO-Gas vergiftet, starb aber schon bald in Folge der Einathmung dieses Gases.

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchsaures Zink.
27. Mai	82 ccm.	alkalisch	fehlt	fehlt	fehlt
28. »	42 »	»	vorhanden	»	0,17 gr.

4. Versuch. 31. October 1891.

Einem grossen Kaninchen wurde eine kleine Portion Blut aus einem Gefässe des Ohres entnommen, um den Hämoglobingehalt zu bestimmen; dann wurde 0,03 gr. Phosphor unter die Haut gebracht. Am 1. November befand das Thier sich ganz wohl und frass mit gutem Appetite.

Der gelassene Urin ergab alkalische Reaction, enthielt keine Spur von Zucker und Eiweiss und gab Gmelin's Bili-rubinreaction nicht. In dem Aetherextracte fand sich keine Milchsäure. Am 2. November wurde das Thier todt gefunden. 82 ccm. Urin, der aus der Blase entleert war, reagirte sauer, enthielt gar keinen Zucker, wohl aber Eiweiss in bedeutender

Menge. Aus dem Aetherextracte wurden 0,301 gr. milchsaures Zink dargestellt.

Section. Bei Eröffnung der Bauchhöhle wurde starker Phosphorgeruch wahrgenommen. Starke Verfettung der Leber. Nieren und Milz sehr hyperämisch, aber sonst normal. Das Blut im Herzen war vollkommen geronnen. Am Fundus des Magens fand sich ein kleines Geschwür. Dünndarm leer, blass, starke Gefässinjection. Dickdarm, Colon descendens mit eingedickten Fäcalmassen gefüllt.

5. Versuch. 2. November 1891.

Um 10 Uhr Vorm. wurde einem Kaninchen eine kleine Portion Blut entzogen und gleich 0,03 gr. Phosphor in Oel-emulsion unter die Haut eingespritzt. Nach der Einspritzung befand sich das Thier ganz wohl und frass gut. Am 3. November lieferte es 117 ccm. Urin, der alkalisch reagierte und ein wenig Eiweiss enthielt. Am 4. November war das Thier todt. 60 ccm. Urin, welcher Eiweiss in reichlicher Menge enthielt und vollkommen frei von Gallenfarbstoff war, wurden aus der Blase gewonnen.

Section. Starke Fettinfiltration der Leber. Unter dem Mikroskope zeigten sich die Leberzellen zum Theil mit grossen glänzenden Fetttropfen erfüllt, auch zahlreiche freie Fetttropfen schwammen im Präparate.

Der Magen war mit braun-schwärzlicher breiiger Masse gefüllt und seine Schleimhaut blass und zerreisslich. Die Mesenterialgefässe waren stark mit Blut gefüllt, nirgends Hämorrhagien. Im oberen Theil des Dünndarmes war bräunlichgelbe Flüssigkeit, weiter unten und im Dickdarm eingedickte Kothmassen. Darmschleimhaut blass.

Das Herz normal gross, enthielt unvollkommen geronnenes Blut. Milz ziemlich stark vergrössert; es floss eine dunkelrothe Flüssigkeit von der Schnittfläche. Nieren gross; auf der Schnittfläche erschien die Rinde derb und die Marksubstanz gelbröthlich. Mikroskopisch zeigte sich in den Epithelzellen der Harncanäle ziemlich starke Verfettung.

6. Versuch. 10. November 1891.

Einem Kaninchen von 2200 gr. Körpergewicht wurde eine kleine Portion Blut aus einem Gefässe des Ohres entnommen und dann 0,04 gr. Phosphor subcutan injicirt. Am 11. November gab das Thier 85 cbcm. Urin, welcher Eiweiss in bedeutender Menge enthielt. Aus dem Aetherextracte wurden 0,427 gr. milchsaures Zink gewonnen. Am 12. November war das Thier todt. Aus der Blase wurden 70 cbcm. Urin entleert. In diesem Urin fand sich Eiweiss in reichlicher Menge, während Zucker und Gallenfarbstoff sich nicht nachweisen liessen. 0,477 gr. milchsaures Zink in dem Aetherextracte.

Sectionsbefund war ganz derselbe wie im 4. und 5. Versuche.

Die Ergebnisse der Versuche zeigt folgende Tabelle:

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Milchsaures Zink.	Versuch.	Bemerkungen.
21. V.	71 cbcm.	alkal.	fehlt	fehlt	I	
22. »	88 »	do.	do.	0,37 gr.		
25. »	73 »	neutr.	vorh.	0,226 gr.	II	
27. »	82 »	alkal.	fehlt	fehlt	III	
28. »	42 »	do.	vorh.	0,17 gr.		
1. XI.	100 »	do.	fehlt	fehlt	IV	
2. »	82 »	sauer	vorh.	0,301 gr.		12,81% Hämogl. im Blute nach dem Tode.
3. »	117 »	alkal.	do.	fehlt	V	12,97% Hämogl. vor der Vergiftung.
4. »	60 »	do.	do.	do.		12,72% Hämogl. nach dem Tode.
11. »	85 »	—	reichl.	0,427 gr.	VI	12,31% Hämogl. v. d. Vergift.
12. »	70 »	--	do.	0,477 »		12,24% Hämogl. n. d. Vergift.

Die Resultate der geschilderten Versuche ergeben, dass der Hämoglobingehalt des in den lebenden Gefässen circulirenden Blutes durch den Phosphor gar nicht geändert ist, wenn der Tod kurze Zeit nach Einführung des Phosphors erfolgt, während die Organe, wie Leber und Nieren, bereits sehr stark erkrankt gefunden werden.

Im Harn wurden Eiweiss und Milchsäure alsbald gefunden. Trotz der sorgfältigen Untersuchung war keine Spur von den übrigen abnormen Bestandtheilen, welche von ver-

schiedenen Autoren schon angegeben waren, wie Leucin, Tyrosin und Oxymandelsäure, im Harne nachzuweisen.

Ich reihe an die erwähnten Versuche noch einige andere an, welche an Kaninchen mit geringer Dosis Phosphor an- gestellt waren und einige interessante Resultate lieferten.

7. Versuch. 13. November 1891.

Um 9 Uhr Vorm. wurde eine kleine Portion Blut einem Kaninchen von 1920 gr. Körpergewicht entnommen und dann 0,01 gr. Phosphor unter die Haut eingespritzt. 14. November wog das Thier 1892 gr. und befand sich ganz wohl. Aus der Blase wurden 100 cbcm. Urin ausgepresst, der keine abnormen Bestandtheile enthielt. 15. November 1870 gr. Körpergewicht. Das Thier zeigte nichts Abnormes. Der Urin enthielt keine Spur von Zucker und Gallenfarbstoff, wohl aber Eiweiss in reichlicher Menge. Keine Milchsäure im Aetherextracte. 16. November 1860 gr. Körpergewicht. Das Thier sah ganz normal aus und frass mit gutem Appetite. Eiweiss war im Urin vorhanden. 0,468 gr. milchsaures Zink aus dem Aether- extracte. 17. November 1850 gr. Körpergewicht. Der gelassene Urin reducirte sehr stark alkalische Kupferlösung und gab schöne gelbe Krystalle von Phenylglycosazon durch Kochen mit essigsauerm Natron und salzsaurem Phenylhydrazin. 0,224 gr. milchsaures Zink aus dem Aetherextracte. 18. November 1650 gr. Körpergewicht. Im Urin wurden Zucker und Eiweiss mit voller Sicherheit nachgewiesen. Im Blute wurde 10,17% Hämoglobin gefunden. 19. November. Das Thier wog 1420 gr. Der Urin enthielt Zucker und Eiweiss. 0,331 gr. milchsaures Zink aus dem Aetherextracte. Um 4 Uhr Nachm. legte sich das Thier hin und respirirte sehr langsam und tief. In dem aus einem Gefässe des Ohres entnommenen Blute wurde 9,28% Hämoglobin gefunden. 6 Uhr 20 Min. war es todt.

Section. Bei der Betrachtung mit unbewaffnetem Auge erschien die Leber ganz normal; mikroskopisch wurde auch gar keine Verfettung gefunden. Nieren von normaler Grösse. Die Kapsel trennte sich sehr leicht. Die Rinde war blass, die Marksubstanz roth. Bei der mikroskopischen Untersuchung

fund man keine Fettdegeneration, sondern nur Trübung der Epithelien. Magen, Darm, Lungen und Herz ganz normal.

Die Resultate sind in der folgenden Tabelle übersichtlich zusammengestellt.

Der Hämoglobingehalt wurde nach Hoppe-Seyler'schem Verfahren mit der colorimetrischen Doppelpipette¹⁾ bestimmt.

Datum.	Körpergewicht.	Hämoglobin.	Urinmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchsaures Zink.
13. XI.	1920 gr.	13,11%	—	—	—	—	—
14.	1892 »	—	100 chem.	alkal.	fehlt	fehlt	fehlt
15.	1870 »	—	260 »	»	vorhand.	»	»
16.	1860 »	—	160 »	»	»	»	0,468 gr.
17.	1850 »	—	95 »	»	»	vorhand.	0,224 »
18.	1650 »	10,17%	120 »	sauer	»	»	—
19.	1420 »	9,28%	120 »	»	»	»	0,331 gr.

8. Versuch. 26. November 1891.

Einem grossen Kaninchen von 1750 gr. Körpergewicht wurde eine kleine Portion Blut entzogen, dann 0,01 gr. Phosphor in Oeemulsion unter die Haut eingespritzt. 27. November. Das Thier befand sich scheinbar ganz wohl und frass mit gutem Appetite. Der Urin enthielt nur ein wenig Eiweiss, sonst keine Spur von abnormen Bestandtheilen. 1650 gr. Körpergewicht. 28. November. Das Thier wog 1650 gr. und schien ganz normal. Im Urin war Eiweiss in reichlicher Menge vorhanden, aber vollkommen frei von Zucker und Gallenfarbstoffe. Aus dem Aetherextracte wurden 0,248 gr. milchsaures Zink dargestellt. 29. November. 1500 gr. Körpergewicht. Das Thier befand sich ganz normal, aber frass gar nichts. Der Urin reducirte sehr stark alkalische Kupferlösung und enthielt viel Eiweiss. Die Menge des gewonnenen Zinklactates betrug 0,256 gr. 30. November. Das Thier wog 1410 gr. Im Urin wurden mit voller Sicherheit Eiweiss und Zucker nachgewiesen. 1. December 1400 gr. Körpergewicht. 10,18% Hämoglobin wurde im Blute gefunden. Zucker liess sich nicht mehr im

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XVI, S. 505.

Urin nachweisen, während Eiweiss noch in reichlicher Menge vorhanden war. 0,11 gr. Zinklactat aus dem Aetherextracte. Um 3 Uhr Nachm. war das Thier todt.

Sectionsergebnisse sind folgende: Fettgewebe am ganzen Körper sehr sparsam. Das Herz war mit einem dunkelrothen, halbflüssigen Blute gefüllt. Lungen, Magen und Darm zeigten nichts Besonderes. Leber normal gross. Verfettung war nicht deutlich. Nieren zeigten nur Trübung der Epithelien, aber keine deutliche Fettdegeneration.

Datum.	Körpergewicht.	Hämoglobin.	Urinmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Zucker.	Milchsaures Zink.
26. XI.	1750 gr.	12,79 %	—	—	—	—	—
27. »	1650 »	—	80 cbcm.	alkal.	vorh.	fehlt	fehlt
28. »	1650 »	—	180 »	»	»	»	0,248 gr.
29. »	1500 »	—	200 »	sauer	»	vorh.	0,256 »
30. »	1410 »	—	100 »	»	»	»	fehlt
1. XII.	1400 »	10,18 %	30 »	»	»	fehlt	0,11 gr.

Die mitgetheilten Experimente ergeben unzweifelhaft, dass die rothen Blutkörperchen durch die Einführung des Phosphors in den Organismus nicht unerheblich zerstört worden waren, wenn die Quantität des eingegebenen Phosphors nicht zu gross war und der Tod nicht zu rasch erfolgte. Uebereinstimmend mit diesem Befunde sind die Beobachtungen von Cutler und Bradford (citirt im Centralblatt für medicinische Wissenschaft, 1879, S. 258). Sie zählten bei einem Gesunden 3311984 rothe und 4737 weisse Blutkörperchen (1 : 690). Er erhielt 0,01 gr. Phosphor 3mal täglich steigend bis zu 0,06 gr. Als diese Dosis Diarrhöe und Erbrechen hervorgerufen hatte, wurde der Phosphor für 3 Tage ausgesetzt und dann 0,01 gr. 3mal täglich continuirlich gegeben. Am 25. Tage nach der ersten Darreichung des Phosphors zählten sie 2789240 rothe und 6431 weisse Blutkörperchen (1 : 433); einige Wochen nach der Aussetzung des Phosphors dagegen wieder 3249600 rothe und 5757 weisse Blutkörperchen (1 : 564).

Im Urin wurden Eiweiss und Milchsäure sehr oft nachgewiesen. Aus 7. und 8. Versuchen sei es als bemerkenswerth

hervorgehoben, dass der Zucker, wenn auch nicht constant und nur in geringer Menge, im Harne ausgeschieden war. Es sind bis jetzt nur zwei Beobachtungen von Phosphorvergiftung bekannt, in denen das Vorkommen des Zuckers im Harne erwähnt war. Es betrifft dies einen Fall von Bollinger¹⁾ aus der Bamberger'schen Klinik und einen von Huber²⁾ aus der medizinischen Klinik in Zürich, in dem sich geringe Mengen von Zucker im Harne fanden und mit voller Sicherheit nachgewiesen waren.

Trotz der sorgfältigen Prüfung gelang es mir niemals, eine Spur von Gallenfarbstoff ausfindig zu machen. Dies ist ein wesentlicher Unterschied zwischen den Vergiftungssymptomen bei Menschen und Hunden einerseits und bei Kaninchen andererseits.

Die anatomischen Veränderungen in den sämtlichen Organen sind fast dieselben wie bei Hunden, welche weiter unten geschildert werden sollen.

II. Versuche an Hunden.

Als Versuchsthiere dienten immer gut ernährte Hunde. Das Phosphor wurde dem Thiere stets unter die Haut beigebracht. Vor der Einspritzung des Phosphors wurde jedesmal eine kleine Portion Blut dem Thiere entnommen und dessen Hämoglobingehalt bestimmt. Sobald allgemeine Vergiftungssymptome auftraten, wurde wieder eine kleine Portion Blut entzogen und dessen Hämoglobingehalt mit dem vorher bestimmten verglichen.

Was die Nahrung betrifft, so wurden die Thiere hauptsächlich mit Pferdefleisch gefüttert, manchmal auch mit Milch, wenn sie Fleischkost verweigerten.

Der Urin wurde meistens aus dem Kasten aufgefangen, der jeden Morgen gründlich gereinigt wurde, und oft auch vermittelst Katheter entleert, wenn die Thiere selbst nicht mehr ihre Blase entleeren konnten. Nachdem der aufgefangene Urin auf Eiweiss, Zucker und Gallenfarbstoff geprüft war, wurde er gewöhnlich zur Darstellung der Milchsäure verwendet.

¹⁾ Archiv für klinische Medicin, Bd. 12, S. 23.

²⁾ Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. 14, S. 490.

9. Versuch. 22. Mai 1891.

Ein Hund von 9250 gr. Körpergewicht erhielt 0,04 gr. Phosphor in Oelemulsion unter die Haut. Am folgenden Tage wurde ihm 0,03 gr. Phosphor subcutan injicirt. Am anderen Morgen wurde er todt gefunden.

Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Milchsaures Zink.
23. V.	95 ebem.	sauer	fehlt	fehlt
24. „	50 „	„	„	0,04 gr.

Der letztere Urin gab Biuretreaction.

10. Versuch. 2. Juni 1891.

Ein Hund von 5200 gr. Körpergewicht bekam 0,01 gr. Phosphor unter die Haut. Am folgenden Tage wurde er mit CO-Gas vergiftet. Nach der Vergiftung dauerte 2 Tage lang Zuckerausscheidung im Urine. Am 6. Juni wurde 0,02 gr. Phosphor wieder ihm unter die Haut beigebracht, da der Zucker sich nicht mehr im Harne nachweisen liess. 24 Stunden nach der zweiten Injection gab er einen dunkel gefärbten Urin, welcher schöne Gmelin'sche Reaction zeigte. Das Thier zeigte nun eine unzweifelhafte, icterische Verfärbung an Skleren und Rachenschleimhaut. Am 8. wurde das Thier wieder mit CO vergiftet; der Urin war vollkommen frei von Zucker. Die übrigen Ergebnisse dieses Versuches zeigt folgende Tabelle.

Die ätherischen Rückstände aus Urin vom 9. bis 16. wurden zur Darstellung der Gallensäuren verwendet.

Datum.	Urinmenge.	Re-action	Eiweiss.	Zucker.	Gallenfarbstoff.	Milchsaures Zink.	
2. VI.	—	—	—	—	—	—	0,01 gr. P.
3. „	180 ebem.	sauer	vorh.	vorh.	fehlt	0,779 gr.	CO-Vergift.
4. „	301 „	„	fehlt	„	„	fehlt	
5. „	594 „	„	„	„	„	„	
6. „	240 „	„	„	fehlt	„	„	0,02 gr. P.
7. „	160 „	„	„	„	vorh.	0,201 gr.	
8. „	255 „	„	vorh.	„	„	0,820 „	CO-Vergift.
9. „	274 „	„	„	„	„	0,060 „	
10. 11. VI.	480 „	„	fehlt	„	„	fehlt	
12. 12. „	430 „	„	„	„	„	„	
14. 15. 16. VI.	664 „	„	„	„	„	„	

11. Versuch. 4. November 1891.

Einem Hunde von 7840 gr. Körpergewicht wurde eine kleine Portion Blut entnommen, dann 0,03 gr. Phosphor unter die Haut eingespritzt. Am 5. November befand er sich ganz wohl. Der Urin zeigte nichts Abnormes. Am 6. November fand ein kleines Geschwür sich am Rande des Maules, in Folge dessen das Thier keine feste Nahrung fressen konnte. Der Hund wurde daher während 6 Tagen ausschliesslich mit Milch gefüttert. Im Harne deutlich Gallenpigment, viel Eiweiss, keine Spur von Zucker. 7. November. Das Thier wog 7580 gr. und war nicht mehr so lustig wie sonst. Der Urin zeigte sehr schöne Gmelin'sche Reaction und enthielt viel Eiweiss. 0,241 gr. milchsaures Zink aus dem Aetherextracte von Urin. Im Blute wurde 12,71% Hämoglobin gefunden. 8. November. 7570 gr. Körpergewicht. 0,03 gr. Phosphor wurde ihm wieder unter die Haut injicirt. Folgende 2 Tage war er ganz munter und soff Milch mit gutem Appetite. Starke icterische Verfärbung an Skleren und Gaumenschleimhaut. Der Urin zeigte immer deutliche Gmelin'sche Reaction und enthielt ein wenig Eiweiss. Im Aetherextracte war Milchsäure constant vorhanden. 11. November. Er hatte in der Nacht erbrochen und erbrach noch des Morgens; er nahm nur Wasser und erbrach auch dies nach einigen Minuten. Der Urin enthielt Gallenpigment und ein wenig Eiweiss. Leider wurde dieser Urin nicht auf Milchsäure untersucht. 12. November. Er befand sich besser, aber frass noch gar nichts. Der Urin färbte sich intensiv gelb und Gmelin'sche Reaction ergab deutlichen grünen Ring über dem violetten und rothen. Eiweiss war noch vorhanden, wenn auch sehr gering. Aus dem Aetherextracte wurde 0,621 gr. milchsaures Zink dargestellt. Von 13. bis 25. November wurde der tägliche Urin auf Milchsäure immer mit negativem Resultate geprüft, während Gallenfarbstoff constant vorhanden war. 25. November. Er bekam 0,03 gr. Phosphor wieder unter die Haut. 13,24% Hämoglobin wurde im Blute gefunden. 27. November. Er war sehr elend, frass gar nichts, soff sehr gierig Wasser; ungefähr 20 Minuten nach dem Saufen erbrach er alles. Intensive Gelbfärbung an den Skleren. Der Urin

war sehr hochgradig icterisch; enthielt etwas Eiweiss. 0,578 gr. milchsaures Zink aus dem Aetherextracte. 28. November wurde er todt gefunden.

Sectionsergebnisse sind folgende: Unterhautgewebe mit Hämorrhagien durchgesetzt. Körpermuskeln gelbroth. Das Herz war mit flüssigem Blute gefüllt, sonst makroskopisch normal. Leber vergrössert. Oberfläche und Schnittfläche safran-gelb. Gallenblase enthielt eine spärliche Menge Galle. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich die Acini gleichmässig mit grossen Fetttropfen erfüllt; deutliche Zellconturen waren nirgend mehr aufzufinden. Beide Nieren normal gross; Oberfläche sehr blass. In feinen Schnitten fanden sich stellenweise kleine Fetttropfen in einer Einlagerung. Mageninhalt war eine bräunlichschwarze Flüssigkeit. Schleimhaut getrübt, aber kein Substanzverlust. Das Mesenterium enthielt viel Ecchymosen. Im Duodenum schwarze theerartige Flüssigkeit; Gallengang durchgängig; im Dickdarm eingedichtete Kothmassen; Darmschleimhaut sehr blass, enthielt viel Ecchymosen.

Die Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Datum.	Körpergewicht.	Futter.	Hämoglobin.	Urinmenge.	Re-action.	Eiweiss.	Gallenfarbstoff.	Milchsaures Zink.	Phosphordosis.
	gr.	Pferdefl. gr.	°	cbcm.					
4. XI.	7840	500	14,4	—	—	—	—	—	0,03 gr. P.
5. »	7830	»	—	150	sauer	fehlt	fehlt	fehlt	
6. »	7600	—	—	274	»	vorh.	vorh.	»	
		Milch cbcm.							
7. »	7580	315	12,71	245	»	»	»	0,241 gr.	0,03 gr. P.
8. »	7570	500	—	281	»	»	»	0,300 »	
9. »	7120	»	—	295	»	»	»	0,672 »	
10. »	6810	»	—	130	»	»	»	0,091 »	
11. »	6510	—	—	200	»	»	»	—	
12. »	6600	—	—	220	»	»	»	0,621 gr.	
		Fleisch gr.							
13. »	6500	380	—	213	»	»	»	fehlt	
14. »	6500	441	—	225	»	»	»	»	
15. »	7000	500	—	248	»	»	»	»	
16. »	7250	»	—	295	»	fehlt	»	»	
17. »	7260	»	—	340	»	»	»	»	

Datum.	Körpergewicht.	Futter.	Hämoglobin.	Urinmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Gallenfarbstoff.	Milchsaures Zink.	Phosphordosis.
	gr.	Fleisch gr.	„	cbcm.					
18. XI.	7510	500	—	370	sauer	fehlt	vorh.	fehlt	
19. »	7610	»	—	360	»	»	»	»	
20. »	7600	»	—	380	»	»	»	»	
21. »	7620	»	—	400	»	»	»	»	
22. »	7630	»	—	420	»	»	»	»	
23. »	7700	»	—	450	»	»	»	»	
24. »	7720	»	—	430	»	»	»	»	
25. »	7810	»	13,24	420	»	»	»	»	0,03 gr. P.
26. »	7410	—	—	300	»	vorh.	»	0,612 gr.	
27. »	6810	—	12,12	72	»	»	»	0,579 »	
28. »	—	—	9,2 aus dem Herz	50	»	»	»	—	

12. Versuch. 8. December 1891.

Ein Hund von 11600 gr. Körpergewicht bekam 0,03 gr. Phosphor unter die Haut. Vor der Injection wurde 14,88% Hämoglobin im Blute gefunden. 9. December. Er war ganz munter und frass mit gutem Appetite. Der Harn zeigte gar keine Abnormität. Vom 10. bis 12. befand er sich ganz wohl. Kein Gallenpigment, kein Eiweiss, keine Milchsäure im Harne. 12. December. Eine kleine Portion Blut wurde ihm entnommen und dann 0,04 gr. Phosphor unter die Haut beigebracht. Im Blute wurde 14,47% Hämoglobin gefunden. Der Urin zeigte nur schwache Gmelin'sche Reaction, sonst nichts Abnormes. 14. December. 0,03 gr. Phosphor wurde ihm subcutan injicirt. 15. December. Er hatte in der Nacht alles erbrochen, was er am Abend gefressen hatte. Der Urin färbte sich intensiv icterisch und enthielt etwas Eiweiss. 16. December. An den Skleren zeigte sich eine deutliche, icterische Verfärbung. Der Urin war sehr dunkel, gab schöne Gmelin'sche Reaction und enthielt viel Eiweiss; 0,336 gr. milchsaures Zink aus dem Aetherextracte. 17. December. Im Blute wurde 12,46% Hämoglobin gefunden. Der Urin enthielt noch viel Gallenpigment und Eiweiss. Vom 18. bis 28. wurde ausser Gallenfarbstoff gar kein abnormer Bestandtheil im Urin nachgewiesen.

28. December. Der Gehalt des Blutes an Hämoglobin war 12,57%. Nach der Bestimmung des Hämoglobins bekam er 0,03 gr. Phosphor. 29. December. Der Urin ergab sehr schöne Gmelin'sche Reaction, war aber vollkommen frei von Eiweiss. Aus dem Aetherextracte von demselben Urin wurde 0,529 gr. milchsaures Zink dargestellt. 30. December. Er frass gar nichts, soff nur Wasser, erbrach dies wieder. Im Harne trat Gallenfarbstoff neben Eiweiss auf. Vom 1. bis 4. Januar 1892 hielt sich Gallenfarbstoff constant im Urin, während Milchsäure und Eiweiss nicht nachzuweisen waren. 4. Januar. Eine kleine Portion Blut wurde ihm entnommen und 0,02 gr. Phosphor verabreicht. 10,2% Hämoglobingehalt. 5. Januar. Das Befinden des Thieres war sehr schlecht, es frass gar nichts, war matt und lag ruhig im Käfig. Im Urin wurde Eiweiss in reichlicher Menge neben Gallenfarbstoff nachgewiesen; aus dem Aetherextracte wurde auch Milchsäure dargestellt. 6. Januar. Der Hund war sehr niedergeschlagen und erbrach bräunlich-schwarze Masse. Gallenpigment, Eiweiss und Milchsäure waren im Urin vorhanden. 7. Januar. Im Blute wurde 9,32% Hämoglobin gefunden. Erbrechen schwarzer Massen. Der durch Katheter entleerte Urin war sehr dunkel gefärbt und enthielt viel Eiweiss. Das aus dem Aetherextracte gewonnene Zinklactat war ziemlich reichlich. 8. Januar wurde der Hund tödt im Käfig gefunden.

Die Sectionsergebnisse sind folgende: Bei der makroskopischen Beobachtung erschien die Leber total verändert. Oberfläche glatt, grau, ein deutliches Bild der Verfettung. Beide Nieren normal, gross und derb, im Ganzen blass. Auf dem Durchschnitte traten in der Substantia corticalis sehr zahlreiche radiär verlaufende weisse Streifen hervor, welche verfettete gerade Harncanäle zu sein schienen. Im Herzen wurde das Blut ganz flüssig gefunden. Das Pericardium enthielt Ecchymosen. Der Magen war mit einer schmutzig dunkelrothen Masse gefüllt. In der Schleimhaut fanden sich zahlreiche Ecchymosen, aber kein Substanzverlust. Der Darm war mit kleinen punktförmigen Ecchymosen durchsetzt. Das Mesenterium zeigte nur Injection der Gefässe.

Die sämtlichen Resultate werden durch folgende Tabelle veranschaulicht:

Datum.	Körpergewicht.	Futter.	Hämoglobin.	Urinmenge.	Reaction.	Eiweiss.	Gallenfarbstoff.	Milchsaures Zink.	Phosphordosis.
	gr.	Pferdefl. gr.	‰	cbcm.					
8. XII.	11600	500	14,88	—	sauer	—	—	—	0,03 gr. P.
9.	11610	»	—	420	»	fehlt	fehlt	fehlt	
10.	10950	»	—	430	»	»	»	»	
11.	11400	»	—	360	»	»	»	»	
12.	10990	»	14,47	500	»	»	»	»	0,04 gr. P.
13.	10600	»	—	550	»	»	vorh.	»	
14.	10370	»	—	600	»	»	»	»	0,03 gr. P.
15.	10000	—	—	450	»	vorh.	»	»	
16.	10000	—	—	320	»	»	»	0,336 gr.	
17.	9982	340	12,46	400	»	»	»	0,244 »	
18.	10050	500	—	540	»	fehlt	»	fehlt	
19.	10250	»	—	640	»	»	»	»	
20.	10330	»	—	650	»	»	»	»	
21.	10200	»	—	500	»	»	»	»	
22.	10100	»	—	550	»	»	»	»	
23.	10250	»	—	520	»	»	»	»	
24.	10200	»	—	520	»	»	»	»	
25.	10200	»	—	600	»	»	»	»	
26.	10160	»	—	580	»	»	»	»	
27.	10180	»	—	580	»	»	»	»	
28.	10250	»	12,57	580	»	»	»	»	0,03 gr. P.
29.	10000	—	—	420	»	»	»	0,529 gr.	
30.	9910	—	—	400	»	vorh.	»	0,469 »	
31.	9800	500	—	—	»	—	—	—	
1. I.	9700	»	—	300	»	fehlt	vorh.	fehlt	
2.	9760	»	—	320	»	»	»	»	
3.	9820	»	—	400	»	»	»	»	
4.	9791	»	10,20	370	»	»	»	»	0,02 gr. P.
5.	9310	—	—	250	»	vorh.	»	0,782 gr.	
6.	8920	—	—	120	»	»	»	0,588 »	
7.	8640	—	9,32	80	»	»	»	0,479 »	
8.	—	—	—	—	—	—	—	—	

Die Urinportionen wurden zur Darstellung der in ihnen etwa enthaltenen Gallensäuren erst mit neutralem, dann mit basischem Bleiacetate und etwas Ammoniak gefällt, der Niederschlag mit Alkohol ausgekocht und heiss filtrirt, aus dem

Verdampfungsrückstände des Alkoholauszuges mit Natriumcarbonat die Natriumverbindungen der Gallensäuren gewonnen.

Um die Eigenschaften der dargestellten Gallensäuren näher zu untersuchen, wurden 3 Portionen von gallensaurem Natron in einen Kolben zusammengebracht und 24 Stunden mit Barytwasser gekocht. Die alkalische Flüssigkeit wurde darauf mit CO_2 gesättigt und heiss filtrirt. Nach starkem Ansäuern mit Salzsäure wurde die ausgeschiedene Cholalsäure abfiltrirt und mit Wasser gut ausgewaschen, das Filtrat bis zur Trockne verdunstet und der Rückstand mit Alkohol extrahirt. Hierbei würde etwa vorhandenes salzsaures Glycocol in die Lösung übergegangen sein, während Taurin und Chlorbaryum auf dem Filter zurückblieben. Der Rückstand wurde wieder in wenig Wasser aufgelöst und das Baryum mit H_2SO_4 vorsichtig gefällt. Die von Baryumsulfat befreite Flüssigkeit auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand mit Alkohol behandelt, Taurin durch frisch gefälltes Quecksilberoxyd gefällt und durch H_2S wieder von Quecksilber getrennt.

Da in den nach oben geschildertem Verfahren dargestellten Zersetzungsproducten keine Spur von Glycocol nachzuweisen war, so ist es nicht zweifelhaft, dass die Hundeharne nur Taurocholsäure enthielten.

Die gewonnene Cholalsäure wurde in Alkohol aufgelöst und ihr Drehungsvermögen mit dem Soleil'schen Apparate bestimmt.

11,389 cem. Inhalt des Rohres.

3,15 Skalatheile beobachteter Drehung.

0,378 gr. Substanz bei 110°C . getrocknet.

$(\alpha)_D = +32,62^\circ$.

Die Cholalsäure wurde wieder in die Baryumverbindung übergeführt und der Analyse unterworfen.

Dieselbe ergab für Cholalsäure folgende Zahlen:

- I. 0,25 gr. Substanz bei 110°C . getrocknet gaben 0,551 gr. CO_2 und 0,188 gr. H_2O , entsprechend 60,00% C und 8,32% H.
- II. 0,17 gr. Substanz bei 110°C . getrocknet gaben 0,375 gr. CO_2 und 0,134 gr. H_2O , entsprechend 60,11% C und 8,7% H.

	Berechnet:	Gefunden:	
		I.	II.
C	60,54	60,00	60,11
H	8,22	8,32	8,70
Ba	14,40	13,40	13,94

Die Abweichung im Kohlenstoffgehalte ist wahrscheinlich auf Verunreinigung zurückzuführen.

Das gereinigte Taurin wurde mit einer Mischung von kohlensaurem Natron und salpetersaurem Natron in einer Platinschale bis zum Verschwinden der Kohle vorsichtig geglüht, die Masse nach dem Erkalten in Wasser gelöst, im Becherglas mit Salzsäure übersättigt und Chlorbaryumlösung tropfenweise so lange zugefügt, bis kein Niederschlag mehr entstand.

Aus dem gewonnenen Baryumsulfat wurde der Schwefelgehalt des Taurins berechnet.

0,093 gr. Taurin gaben 0,1674 gr. $\text{BaSO}_4 = 0,023$ gr. S.

	Berechnet:	Gefunden:
S	25,6%	24,73%

Da mir nach Bestimmung des Schwefels keine genügende Menge der Substanz mehr zur Ausführung der zweiten Analyse zu Gebote stand, musste ich mich mit diesem Resultate begnügen, welches allerdings eine erhebliche Abweichung im gefundenen Schwefelgehalte gegenüber dem berechneten ergibt. Die mikroskopische Untersuchung der Krystalle ergab völlige Uebereinstimmung der Formen mit Taurin aus Rindergalle gewonnen.

Als ein wesentlicher Unterschied von den Vergiftungserscheinungen, die bei Hunden und bei Kaninchen beobachtet worden sind, ist Icterus hervorzuheben, welcher bei Kaninchen niemals, dagegen bei Hunden meistens in hohem Grade aufgetreten war. Stadelmann¹⁾ gibt an, dass die Kaninchen bei Arsenwasserstoffvergiftung viel schwerer und in geringerem Grade Gewebsicterus bekommen, als Hunde und Katzen. Worin die Ursache für diesen Unterschied liegt, ist ohne Weiteres nicht zu erklären.

¹⁾ Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. XVI, S. 254.

Es scheint vor längerer Zeit schon Schultzen und Riess¹⁾ gelungen zu sein, im Urine von mit Phosphor vergifteten Menschen Gallensäuren nachzuweisen. Da aber keine weitere Angabe in ihrer Arbeit zu finden ist, als folgende: «Die Bleifällung enthielt reichliche Menge von Gallensäuren, welche daraus nach der bekannten Methode durch Alkohol, Verdunsten mit kohlensaurem Natron und abermalige Extraction mit absolutem Alkohol dargestellt wurde», so müssen wir annehmen, dass sie gar keine Analyse mit den von ihnen dargestellten Gallensäuren ausgeführt, sondern nur das alkoholische Extract mit Pettenkofer'scher Reaction geprüft hatten.

Feltz und Ritter²⁾ fanden in ihren an Hunden angestellten Versuchen, dass bei der Antimon-, arsenigen Säure- und Phosphorvergiftung Gallensäuren und Gallenfarbstoff im Harn ausgeschieden waren. Zum Nachweise der Gallensäuren hatten sie nur Pettenkofer'sche Reaction benutzt.

Es sind verschiedene Substanzen bekannt, die die Pettenkofer'sche Reaction geben, z. B. Eiweiss, Oelsäure, Amylalkohol, Morphin, gewisse Concentration von Cholesterin u. s. w. Selbst wenn der Harn von Hunden und von Menschen vollkommen frei von oben genannten Substanzen ist, gibt diese Reaction doch kein zuverlässiges Resultat, weil, wie Makay³⁾ angibt, der normale Harn bei der Anstellung der Pettenkofer'schen Reaction dieselbe Farbe zeigt, wie der mit Gallensäuren versetzte. Um die Gallensäuren sicher nachzuweisen, ist es sonach erforderlich, dass die Säuren dargestellt und ihre Zersetzungsproducte untersucht werden.

Von den übrigen gesuchten abnormen Bestandtheilen fand sich Eiweiss sehr häufig und manchmal in ziemlich grossen Quantitäten, Gallenpigment dagegen constant; Milchsäure wurde in nicht unerheblicher Menge sehr oft nachgewiesen.

Das Blut war nach dem Tode im Herzen halbflüssig oder flüssig gefunden worden und dessen Hämoglobingehalt war schon während des Lebens beträchtlich vermindert.

1) Annalen d. Charité-Krankenhauses, Bd. XV, S. 43.

2) Journal d'anatomie et de la physiologie; 1876, p. 91.

3) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XIX, S. 278.

Wie es schon von verschiedenen Autoren beschrieben worden ist, habe ich auch in diesen Versuchen die Verfettungen der Leber und oft auch der Nieren bei der Section gefunden.

II. Arsenige Säurevergiftung.

Wie die geschilderten Versuchsreihen beweisen, ist es unzweifelhaft, dass die Einführung des Phosphors in den Organismus die Ausscheidung der Milchsäure zur Folge hat. In Anbetracht der Aehnlichkeit von chemischer Eigenschaft und der physiologischen Wirkung des Arsens lag es nahe, zu untersuchen, ob bei einem Thier nach Eingabe des Arsens Milchsäure im Harne nachzuweisen ist.

Die Untersuchungen, welche von H. Meyer¹⁾ über die Alkaleszenz des Blutes angestellt waren, hatten zur Beobachtung geführt, dass unter dem Einflusse der arsenigen Säure das arterielle Blut einen sehr niedrigen Gehalt an Kohlensäure zeigt und im Blute der vergifteten Thiere stets eine abnorme Säure vorhanden war, die nach seiner Analyse Gährungsmilchsäure sein musste. Da aber er niemals den Urin auf Milchsäure geprüft hatte, ist es von Interesse, aus dem Urine von einem mit arseniger Säure vergifteten Thiere Milchsäure darzustellen und deren Eigenschaft genau zu studiren.

Zu den Symptomen der Arsenvergiftung ist Icterus gezählt, welcher besonders bei Hunden leicht zu beobachten ist. Nun liegt die Möglichkeit hier auch vor, Gallensäuren aus Harn darzustellen. Zu diesem Zwecke hatten Feltz und Ritter²⁾ schon Hunde mit arseniger Säure und arsenigsaurem Natron vergiftet und deren Urine mit der Pettenkofer'schen Reaction auf Gallensäuren untersucht. Wenn die Pettenkofer'sche Reaction kein zuverlässiges Resultat liefert, wie oben geschildert ist, und daher die Versuche von Feltz und Ritter keine Beweiskraft für das Vorkommen der Gallensäuren im Harne haben, so ist es nicht überflüssig, in dieser Richtung eine eingehende Untersuchung auszuführen.

¹⁾ Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XIV, S. 340.

²⁾ A. a. O.

Die vorliegenden Versuche wurden an Kaninchen und an Hunden angestellt. Die arsenige Säure wurde Kaninchen entweder durch Schlundsonde in den Magen eingeführt oder direct unter die Haut eingespritzt; dagegen bei Hunden wurde sie meistens in Fleisch eingewickelt gegeben.

I. Versuche an Kaninchen.

13. Versuch. 5. December 1891.

Einem grossen Kaninchen wurde 0,02 gr. arseniger Säure in Wasser gelöst mit Schlundsonde in den Magen eingeführt. 5 Stunden nach Eingabe entleerte das Thier sehr viel flüssige Kothmasse und frass gar nichts. Am folgenden Tag war es sehr matt und ging unter Diarrhöe zu Grunde. Aus der Blase wurden 30 ccm. Urin gewonnen, welcher sehr sauer reagirte und Eiweiss in reichlicher Menge enthielt. Aus dem Aether-extracte wurde Milchsäure als Zinksalz dargestellt.

Section. Starke Verfettung der Leber und der Nieren. Die Mucosa des Magens war mit kleinen Ecchymosen durchsetzt.

14. Versuch. 10. December 1891.

Einem Kaninchen wurde 0,02 gr. arseniger Säure durch Schlundsonde in den Magen geführt. 6 Stunden nach der Eingabe fing Diarrhöe an aufzutreten. Am anderen Morgen wurde der Urin aus der Blase ausgedrückt, welcher Eiweiss und Gallenfarbstoff enthielt. Auch Milchsäure wurde aus dem Aetherextracte dargestellt. Das Befinden des Thieres war sehr schlecht, es hatte keinen Appetit, konnte nicht mehr springen. Icteriche Verfärbung war nicht zu constatiren. Am 12. wurde es im Käfig todt gefunden.

Die Sectionsergebnisse waren ganz dieselben, wie im 13. Versuche.

15. Versuch. 18. December 1891.

Ein grosses Kaninchen erhielt 0,02 gr. arseniger Säure unter die Haut. Am anderen Morgen trat Diarrhöe auf und das Thier frass gar nichts. Der Urin enthielt etwas Eiweiss und Milchsäure. Am 20. war es todt. Der Urin, der aus der Blase entleert wurde, zeigte sehr schöne Gmelin'sche

Reaction. Leider war die Quantität des Urins zu gering, Milchsäure darzustellen.

Sectionsbefund wie in den beiden vorangehenden Versuchen. Fettdegeneration der Leber und der Nieren. Das Herz enthielt gut geronnenes Blut. Im Pericardium war keine Ecchymosirung zu constatiren. Magen- und Darmschleimhaut ecchymosirt, aber kein Substanzverlust.

Ver- such.	Datum.	Urinmenge.	Reaction.	Elweiss.	Gallen- farbstoff.	Milch- saurer Zink.	Arsendosis.
13.	5. XII.	—	—	—	—	—	0,02 gr. As_2O_3 in den Magen.
	6. »	30 cbcm.	sauer	vorh.	?	0,086 gr.	
14.	10. »	—	—	—	—	—	Desgleichen.
	11. »	80 cbcm.	neutral	vorh.	vorh.	0,366 gr.	
15.	12. »	50 »	»	»	—	0,176 »	0,02 gr. As_2O_3 unter die Haut.
	18. »	—	—	—	—	—	
	19. »	120 cbcm.	neutral	vorh.	fehlt	0,390 gr.	
	20. »	20 »	sauer	»	vorh.	—	

Die gewonnenen Zinksalzmengen wurden vereinigt und mit Thierkohle gereinigt. Das gereinigte Zinksalz zeigte die charakteristischen Krystallformen des milchsauren Zinks. Die Lösung des Zinksalzes, 0,325 gr. in 30 cbcm. H_2O aufgelöst, zeigte bei der Untersuchung mit dem Soleil'schen Apparate keine Drehung. Leider musste ich wegen des Mangels an Material darauf verzichten, das Drehungsvermögen der freien Milchsäure zu prüfen. Die übrigen Eigenschaften des Zinksalzes weichen ganz ab von denjenigen des Zinklactates, welches zuerst von H. Meyer¹⁾ im Blut von dem mit As_2O_3 vergifteten Hunde gefunden und genau untersucht worden ist. Die Krystalle lösten sich ziemlich leicht in kaltem Wasser und waren sogar nicht unlöslich in Alkohol, selbst absolutem. Die Krystallwasser- und Zinkbestimmungen ergaben folgende Zahlen:

I. 0,3 gr. Substanz bei $110^\circ C.$ getrocknet verlor 0,039 gr. $H_2O = 13\% H_2O.$

II. 0,241 gr. Substanz bei $110^\circ C.$ getrocknet verlor 0,032 gr. $H_2O = 13,28\% H_2O.$

	I.	II.
H_2O	13%	13,28%

¹⁾ A. a. O.

I. 0,261 gr. wasserfreies Salz mit Schwefel im Wasserstoffstrome verbrannt lieferte 0,103 gr. $ZnS = 0,069$ gr. Zn.

Berechnet:	Gefunden:
26,74%	26,43%

II. 0,209 gr. wasserfreier Substanz lieferte 0,083 gr. $ZnS = 0,0556$ gr. Zn.

Berechnet:	Gefunden:
26,74%	26,60%

Aus den erwähnten Beobachtungen ist es ersichtlich, dass die aus dem Urine von dem mit arseniger Säure vergifteten Kaninchen dargestellte Säure weder Fleischmilchsäure noch Gährungsmilchsäure allein war, sondern ein Gemisch beider Säuren. Wenn es nicht unwahrscheinlich sei, dass bei der genannten Vergiftung zunächst Gährungsmilchsäure im Blute gebildet und dieselbe dann in anderen Organen erst in die active Form umgewandelt wird, wie H. Meyer¹⁾ behauptete, so wäre die Möglichkeit auch nicht ausgeschlossen, dass beide Säuren gleichzeitig im Urine auftreten. Da bekanntlich Fleischmilchsäure sehr schwach auf die Polarisationssebene wirkt, ist es gar nicht auffallend, dass ein Gemisch beider Säuren je nach der Menge der activen Säure besonders schwer Drehung erkennen lässt.

Wislicenus²⁾ hatte angegeben, dass die Milchsäure des Fleisches ein Gemisch zweier verschiedener Säuren ist, von welchen die eine, die Hauptmenge bildende, die Schwingungsebene des polarisirten Lichtes nach rechts dreht und gut krystallisirende Salze bildet, während die der zweiten in weit geringerer Menge auftretenden Säure nur ein sehr geringes Krystallisationsvermögen besitzen.

Die Veränderungen der Organe sind beinahe dieselben, wie bei der Phosphorvergiftung. Als einziger Unterschied ist es hervorzuheben, dass Gallenfarbstoff oft im Urine nachgewiesen wurde, wenn auch Icterus in den Geweben nicht zu constatiren war.

II. Versuche an Hunden.

16. Versuch. 21. Januar 1892.

Einem grossen Hunde von 18700 gr. Körpergewicht wurde 0,035 gr. arseniger Säure in Substanz, in Fleisch gewickelt,

¹⁾ A. a. O.

²⁾ Annalen der Chemie u. Pharmacie, Bd. 167, 1873.

gegeben. Vom 22. Februar bis 17. Februar wurde fast jeden Tag arsenige Säure dem Thiere beigebracht und dessen Urin immer auf Eiweiss, Gallenfarbstoff und Milchsäure geprüft. Da das Thier enorm grosse Dosis von arseniger Säure aushielt, so habe ich seinen Koth mit Salzsäure extrahirt und in das Extract Schwefelwasserstoff eingeleitet, wobei ein gelber Niederschlag in reichlicher Menge entstand. Dieser gelbe Niederschlag war nichts anderes als Arsensulfid, welches bewies, dass die eingegebene arsenige Säure grösstentheils durch den Darmcanal mit den Kothmassen ausgeschieden war.

Die gesammten Resultate ergeben sich aus folgender Tabelle:

Datum.	Ein- nahme d. As ₂ O ₃ .	Futter.	Urinmenge.	Re- action.	Spec. Gew.	Eiweiss.	Gallen- farb- stoff.	Milch- saurer Zink.
		Pferdefleisch						
21. I.	0,035 gr.	500 gr.	—	—	—	—	—	—
22. »	0,053 »	»	630 cbcm.	sauer	1,041	fehlt	fehlt	fehlt
23. »	0,090 »	»	760 »	«	1,040	»	»	»
24. »	0,128 »	»	800 »	»	1,037	»	»	»
25. »	0,186 »	»	690 »	»	1,040	»	»	»
26. »	0,110 »	»	600 »	»	1,041	vorh.	vorh.	»
27. »	—	»	500 »	»	1,040	»	»	»
28. »	0,118 gr.	erbrochen	500 »	»	1,041	fehlt	»	0,041 gr.
29. »	—	»	520 »	»	1,045	»	»	0,022 »
30. »	0,253 gr.	500 gr.	580 »	»	1,047	»	»	fehlt
31. »	0,185 »	»	570 »	»	1,049	»	»	»
1. II.	0,268 »	erbrochen	590 »	»	1,047	»	»	»
2. »	0,260 »	»	620 »	»	1,047	»	»	»
3. »	0,270 »	500 gr.	680 »	»	1,044	»	»	»
4. »	0,300 »	»	460 »	»	1,030	»	»	»
5. »	0,400 »	»	640 »	»	1,040	»	»	»
6. »	0,520 »	»	600 »	»	1,045	»	»	»
7. »	—	»	570 »	»	1,050	»	»	»
8. »	0,829 gr.	»	460 »	»	1,051	vorh.	»	0,199 gr.
9. »	0,947 »	erbrochen	420 »	»	1,054	»	»	0,462 gr.
10. »	1,000 »	»	400 »	»	1,057	»	»	
11. »	1,100 »	»	430 »	»	1,055	»	»	
12. »	—	»	320 »	»	1,058	»	»	
13. »	—	»	200 »	»	1,056	»	»	0,324 gr.
14. »	0,841 gr.	360 gr.	360 »	»	1,055	»	»	
15. »	0,960 »	200 »	520 »	»	1,055	»	»	
16. »	—	320 »	640 »	»	1,048	»	»	
17. »	—	—	600 »	»	1,048	»	»	

Das Thier befindet sich noch ganz wohl.

Die ätherischen Rückstände von Urinen von 27. Januar bis 16. Februar wurden vereinigt und zur Darstellung von Gallensäuren verwendet.

17. Versuch. 6. Februar 1892.

Einem grossen Hunde von 7200 gr. Körpergewicht wurde eine kleine Portion Blut entnommen und dann 0,105 gr. As_2O_3 , in Fleisch gewickelt, gegeben. Von 7. bis 21. Februar wurde arsenige Säure, in Fleisch gewickelt, gegeben und von 22. bis 24. unter die Haut beigebracht. 24. Februar 3 Uhr Nachm. wurde das Thier im Kasten todt gefunden.

Zur bequemeren Uebersicht stelle ich die Ergebnisse dieses Versuches in folgender Tabelle zusammen.

Section. Die Leber war stark verfettet, wie bei der Phosphorvergiftung. Die Gallenblase war mit ziemlich viel Galle gefüllt; Gallengang durchgängig. Beide Nieren normal gross und blass. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich in den Epithelzellen der Harncanälchen nur Trübung. Magen- und Darmschleimhäute waren mit vielen Ecchymosen durchsetzt.

Datum.	Einnahme der As_2O_3 .	Futter.	Hämoglobin.	Urinmenge.	Reaction.	Spec. Gew.	Eiweiss.	Gallenfarbstoff.	Milchsaures Zink.
		Pferdefleisch							
6. II.	0,102 gr.	500 gr.	14,87%	—	sauer	—	—	—	—
7. »	0,237 »	»	—	250 ccm.	»	1,055	fehlt	fehlt	fehlt
8. »	0,514 »	»	—	240 »	»	1,056	»	vorh.	»
9. »	0,521 »	erbrochen	—	200 »	»	1,053	vorh.	»	0,669 gr.
10. »	0,500 »	—	—	100 »	»	1,054	»	»	0,580 »
11. »	0,100 »	—	—	130 »	»	1,052	»	»	fehlt
12. »	—	—	—	240 »	»	1,050	fehlt	»	»
13. »	—	280 gr.	14,11%	280 »	»	1,051	»	»	»
14. »	0,240 gr.	500 »	—	295 »	»	1,050	»	»	»
15. »	0,600 »	»	—	300 »	»	1,052	»	»	»
16. »	0,620 »	»	—	270 »	»	1,049	vorh.	»	0,020 gr.
17. »	0,470 »	erbrochen	—	80 »	»	1,032	»	»	0,11 »
18. »	0,630 »	—	—	120 »	»	1,050	»	»	fehlt
19. »	—	200 gr.	—	200 »	»	1,052	»	»	»
20. »	—	500 gr.	13,77%	300 »	»	1,050	»	»	»
21. »	—	»	—	360 »	»	1,054	fehlt	»	»
22. »	0,03 gr. ¹⁾	er frisst nichts	—	390 »	»	1,052	vorh.	»	—
23. »	0,03 »		—	80 »	»	1,032	»	»	»
24. »	Tod	—	—	50 »	»	—	»	»	0,48 gr.

¹⁾ Injection unter die Haut.

Die ätherischen Rückstände von Harnen von 10. bis 24. Februar wurden zur Darstellung der Gallensäuren verwendet.

Die aus dem Harne von beiden Hunden gewonnenen Gallensäuren wurden durch Kochen mit heiss gesättigter Aetz-barytlösung in Cholalsäure und Taurin übergeführt und das Drehungsvermögen der Cholalsäure mit dem Circumpolarisationsapparate bestimmt.

0,3 Skalatheile der beobachteten Drehung.

0,043 gr. = Rückstand v. d. Lösung.

9,35 cem. = Inhalt des Rohres.

$(\alpha)_j = + 34,5^\circ$.

Für eine Verbrennung reichte die Quantität der Cholalsäure nicht hin.

Die in den geschilderten Versuchen erhaltenen Werthe für die im Urin ausgeschiedene Milchsäure, oft schnell in auf einander folgenden Tagen in ihrer Höhe wechselnd oder ganz verschwindend, lassen durchaus keine Beziehung zu den Leberaffectionen erkennen. Die Milchsäure kann im Harne sehr früh erscheinen und steigt in der Menge meist nicht hoch, auch wenn der Tod früh eintritt, kann sehr gesteigert werden durch Combination der Phosphorerkrankung mit Kohlenoxydvergiftung, tritt früher auf als der Icterus und kann verschwinden, während der Icterus noch längere Zeit fortbesteht.

Die Ausscheidung der Milchsäure im Harne von Kaninchen und Hunden bei Phosphorvergiftung ist ganz entschieden nicht hervorgerufen durch Anämie. Der Blutfarbstoffgehalt im Blute der vergifteten Thiere erwies sich bei allen Untersuchungen noch so hoch (obwohl allmälige Abnahme des Procentgehaltes in einigen Versuchen nachgewiesen wurde), dass nur sehr mässige Verringerung sich ergibt, soweit überhaupt eine Abnahme vorhanden war, so dass durch diese Verringerung an sich in keinem Falle eine Milchsäureausscheidung bedingt sein konnte.

Es bleibt sonach keine andere Möglichkeit, als dass die Milchsäureausscheidung hervorgerufen und unterhalten wird durch die Abnahme der Herz-

thätigkeit, welche H. Meyer¹⁾ als eine bereits früh nach geschehener Vergiftung eintretende Folge derselben erwiesen hat. Wird die Blutcirculation wesentlich verlangsamt, so ist die Sauerstoffabgabe des Blutes an die Organe in gleicher Weise vermindert, wie die Sauerstoffaufnahme aus der Luft in die Lunge.

Die Abnahme der Alkaleszenz des Blutes als Folge der Milchsäurebildung und Ausscheidung schliesst sich eng an, ebenso die reichliche Harnstoffbildung. Von den Leberaffectionen kann wohl allein die früh und hochgradig eintretende Fettanhäufung in der Leber als der gleichen Ursache entsprungen aufgefasst werden.

Der Icterus, d. h. der reichliche und andauernde Uebergang von Gallenfarbstoff, auch gar nicht sehr geringe Uebergang von Taurocholsäure beim Hunde in Blut und Harn ist eine Folge der Phosphorvergiftung, die nicht gleich eintritt, einmal zu Stande gekommen lange fortbesteht, unzweifelhaft im Zusammenhange steht mit der Abnahme des Procentgehaltes an Blutfarbstoff im Blute, aber im Uebrigen noch unbekanntem Verhältnissen entspringt.

Glycose zeigt sich selten, aber doch entschieden zuweilen im Harne bei der Phosphorvergiftung. Recht interessant ist das reichliche Erscheinen des Zuckers neben sehr gesteigerter Milchsäureausscheidung in Folge der hinzugefügten Kohlenoxydvergiftung.

Nach diesen Befunden muss der Sauerstoffmangel bei der Phosphorvergiftung des Grades, wie er in obigen Versuchen vorhanden war, als ein mässiger angesehen werden, da die Erscheinungen, die er hervorruft, durch die Kohlenoxydeinwirkung erhebliche Steigerung erfahren.

Auch in verschiedenen Versuchen anderer Herstellung des Sauerstoffmangels, welche ich in meinen früheren Mittheilungen beschrieben habe, ergab sich als Ausdruck geringen Sauerstoffmangels geringe Lactatausscheidung; mit Steigerung des Sauerstoffmangels tritt dann Zunahme der Milchsäureausscheidung und bei gutem Ernährungszustand Glycosurie ein.

¹⁾ Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XIV.

Biuretreaction gab der Urin nur in einem Versuche; Leucin und Tyrosin wurde nie gefunden, sie fehlen bekanntlich auch gewöhnlich im Harne von Menschen bei Phosphorvergiftung.

Die Erscheinungen der Vergiftung mit arseniger Säure schliessen sich an diejenigen der Phosphorvergiftung eng an, sowohl bezüglich der Milchsäure im Harne, als auch in Betreff der langsam sich ausbildenden, dann lange fortbestehenden Leberaffection bei Hunden.

Physiol.-chemisch. Institut zu Strassburg, Mai 1892.
