

II.

Der Einfluss des Phosphors auf den Organismus.

Eine experimentelle Studie

von

Dr. Georg Wegner,

Assistenten am pathologischen Institut zu Berlin.

(Nach einem am 8. und 15. Novbr. 1871 unter Demonstration der Originalpräparate in der Berliner med. Gesellschaft gehaltenen Vortrage.)

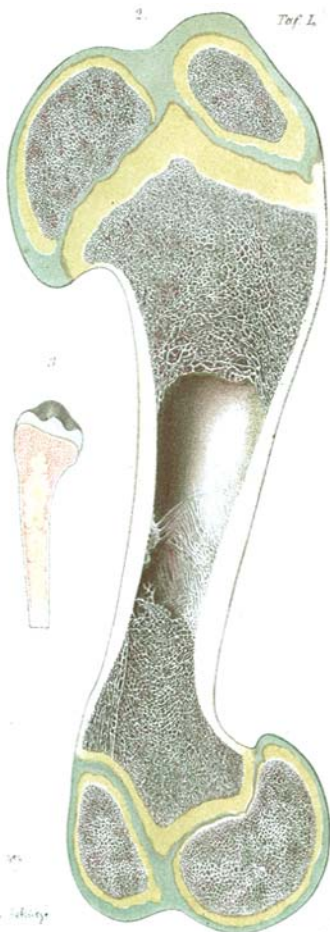
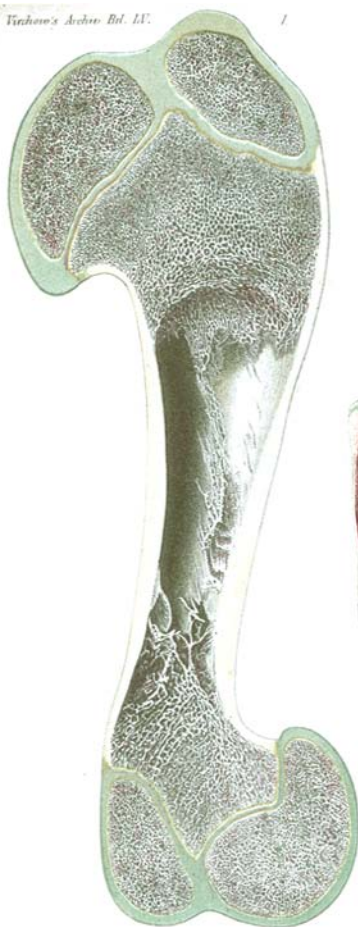
(Hierzu Taf. I—III.)

Das Interesse, das sich in unseren Tagen innerhalb der ärztlichen Kreise an den Phosphor knüpft, bezieht sich wesentlich auf seine toxische Wirkung. Während in der suicidalen Praxis der Männer das gewaltsame Hängen und Schneiden nach wie vor seine dominierende Stellung behauptet, ist beim weiblichen Geschlecht der bis dahin bevorzugten Methode der Beförderung in's Jenseits, dem Wassertode, in der Vergiftung durch Phosphor ein glücklicher Nebenbuhler erstanden. Ein Schluck aus gewohnter Kaffeetasse mit den in dunkler melancholischer Küche dämonisch leuchtenden Streichhölzerkuppen ist leichter gethan, als ein Sprung in's kühle Wasser. Die fast absolut sichere tödtliche Wirkung mit der leichten Zugänglichkeit des Giftes, die Geräuschlosigkeit, mit der dasselbe tief verborgen im Inneren sein oft genug für schmerzlos gehaltenes Zerstörungswerk vollzieht, vor dem das weibliche Schönheitsgefühl nicht zurückzuschrecken braucht, sie sind es, die den Phosphor man kann sagen zum augenblicklichen Modegift, namentlich der unglücklich liebenden oder sonst wie bekümmerten Damenwelt gemacht haben.

Daher die in der Neuzeit so zahlreichen Fälle der forensisch ebenso wichtigen als für die klinisch-anatomische Analyse interessanten Phosphorvergiftungen, von denen ein sentimentaler bayrischer pathologischer Anatom ¹⁾ nach einjährigem Aufenthalt in den Berliner medicinischen Hörsälen nicht umhin kann zu sagen, dass sie in Berlin in „schreckenenerregender“ Weise zunehmen. —

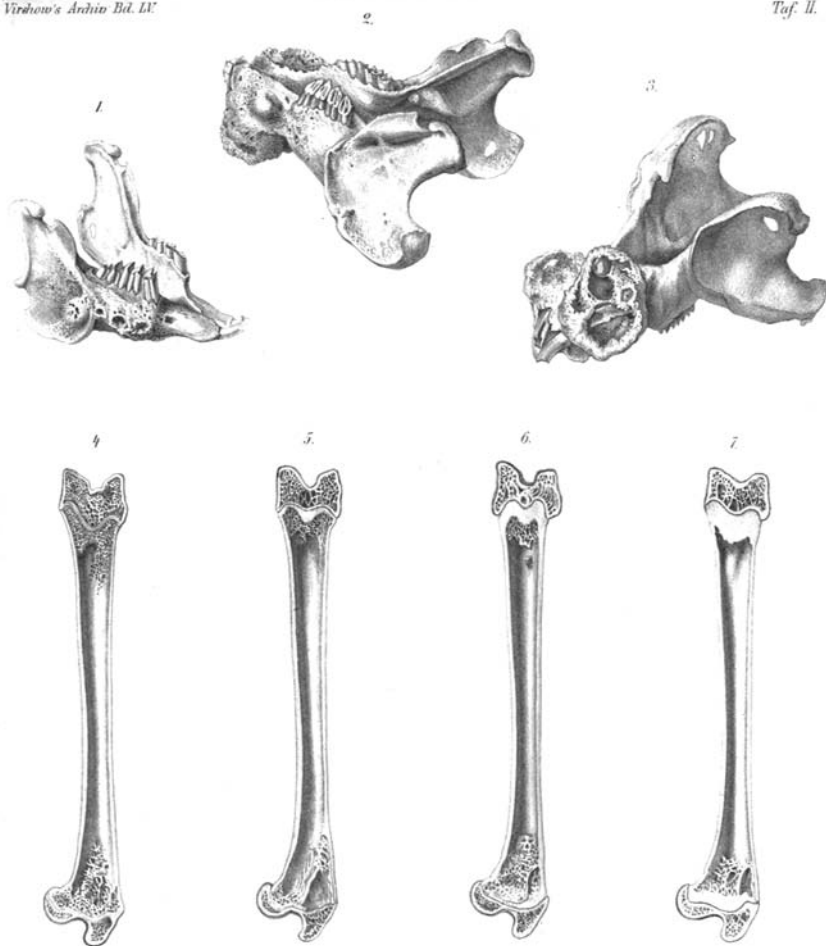
Durch die Thätigkeit einer grösseren Zahl verdienter Forscher sind sowohl die Symptomatologie als auch die anatomischen Vor-

¹⁾ Bair. ärztliches Intelligenzblatt. 1870. No. 31.



1. Diaphysis of femur

2. Epiphysis of femur



A. Böttcher (Berlin)

A. Böttcher (Berlin)

gänge bei der deletären Wirkung des Phosphors festgestellt worden¹⁾; man hat nachgewiesen, dass durch denselben in kürzerer oder längerer Zeit eine fettige Degeneration zunächst der Leber, der Nieren, des Magens, des Herzens weiterhin der willkürlichen Körpermusculatur, des glatten Darmmuskulgewebes, ja auch des Lungenparenchyms bewirkt werde; zahlreiche Hämorrhagien finden sich im ganzen Körper.

Nachdem eine Reihe von acuten Vergiftungen von mir untersucht worden sind, kann ich den bekannten Thatsachen verhältnissmässig wenig Neues hinzufügen, nur einen Punkt möchte ich hervorheben. Es ist nicht das Centralorgan des Circulationsapparates allein, das Herz, welches von der fettigen Degeneration betroffen wird, es werden auch die peripherischen Theile des arteriellen Systems bis zu den mikroskopischen Gefässchen herab ergriffen. Man kann diese fettige Entartung der Gefässwandungen beobachten in allen Organen, am leichtesten im Hirn, im Knorpel, im Knochenmark und in der Leber. Dieser Vorgang wird unter gewöhnlichen Verhältnissen, wo das Krankheitsbild von den schweren Veränderungen der grossen Organe dominirt wird, kaum bemerkt und ist, abgesehen von den im Körper verbreiteten Hämorrhagien, die vielleicht zum grösseren Theile auf sie zurückzuführen sind, in der That auch wohl für das Ganze von untergeordneter Bedeutung. Nur in einem Falle entstehen klinisch wie anatomisch sehr sichtbare Folgen, nemlich, wenn bei einem weiblichen Individuum die Vergiftung kurz vor die Zeit der Menstruation fällt; dann trifft die physiologische Hyperämie der Sexualorgane die durch die fettige Metamorphose in ihrer Widerstandsfähigkeit stark herabgesetzte Gefässwandung, die Blutungen werden stärker, oft so hochgradig, dass eine allgemeine Anämie die Folge ist. Das von der Uteruswandung kommende Blut wird entleert, man findet bei der Autopsie in der Schleimhaut nur eine stärker ausgesprochene hämorrhagische Beschaffenheit; anders in den Ovarien, wo die ungewöhnlich starken Blutungen sogleich keinen Ausweg finden, sondern sich innerhalb des Organes verhalten. Hier bilden sich wirkliche Blutgeschwülste, die, da die Blutung wahrscheinlich nicht ruckweise, sondern mehr allmählich erfolgt, zunächst innerhalb des Eierstockes, den Umfang desselben langsam vergrössernd, bleiben; erst später können sich

¹⁾ Siehe die Literatur bei Husemann: Toxicologie S. 803 u. Supplementband S. 138.

dieselben entweder in das Cavum peritoneaei, oder nach vorhergegangener Anlöthung an das Rectum in dieses entleeren. Die grösste Ausdehnung erreicht der Vorgang, wenn in Folge vorhergegangener Perimetritis sich im Umfang des Uterus und seiner Adnexa stark vascularisirte Bindegewebsmassen gebildet haben: dann erfolgt die Blutung nicht allein in's Ovarium, sondern auch aus den zahlreichen, an sich dünnwandigen, jetzt fettig degenerirten Gefässen des neuen Bindegewebes. Ich hatte im Anfang des Jahres 1870 Gelegenheit in der Berliner geburtshülflichen Gesellschaft die Präparate von vier Fällen zu demonstrieren, wo in Folge von Phosphorvergiftung kirsch- bis faustgrosse Hämatome sich gebildet hatten; in zwei Fällen lagen dieselben innerhalb der Ovarien; in einem Falle war ein Aufbruch nach der Beckenhöhle, im letzten eine Perforation in's Rectum erfolgt ¹⁾).

Während somit unsere Kenntniss von den Veränderungen, wie sie durch die acute Phosphorvergiftung in den verschiedensten Organen hervorgerufen werden, eine ziemlich vollständige ist, so erschöpfend, dass aller Wahrscheinlichkeit nach die nächste Zeit kaum viel Neues zu Tage fördern wird, wissen wir relativ wenig darüber, welche Wirkungen dieser in gewissen Dosen so gefährliche Stoff entfaltet, wenn er längere Zeit, durch Wochen und Monate hindurch, in geringeren nicht direct tödtlichen Gaben dem Körper einverleibt wird.

In den ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts wurde der Phosphor als ein therapeutisches Mittel, von dem man eine sehr bedeutende specifische Wirkung auf das gesammte Nervensystem erwartete, in der Praxis vielfach lange Zeit und wie es scheint auch in nicht unbedeutenden Dosen gegeben; seine Anwendung wurde aber begreiflich nicht soweit getrieben, dass man zu einer exacten anatomischen Untersuchung etwa durch denselben gesetzter Veränderungen hätte gelangen können. Nur klinisch constatirte man einigermaassen sicher, dass nach all zu langem Gebrauch sich eine chronische Gastroenteritis einstelle.

Ein ausgedehnteres Feld für klinische wie für anatomische Untersuchungen schien sich darzubieten, als mit der Errichtung

¹⁾ Veränderungen am weichen Gewebe des Knochens oder des Knorpels, abgesehen von der Degeneration der Gefässe nach acuter Intoxication, sei es beim Menschen oder bei Thieren, habe ich nicht bemerkt.

der Phosphorzündholzfabriken eine grosse Anzahl von Menschen durch die Art ihrer Erwerbsthätigkeit in die Lage kamen, durch Jahre hindurch während eines grossen Theiles des Tages nolens volens die Dämpfe des Phosphors mit der eingeathmeten Luft und den eingeführten Speisen aufzunehmen. Als Folgen davon stellte sich nach kürzerer oder längerer Zeit zweierlei heraus: einmal mit Gastricismus verbundene Bronchitis mit oder ohne darauf folgende tiefere Läsion der Lunge, Emphysem, Tuberculose, andererseits das berühmte, unter dem Namen Phosphornecrose bekannte Kieferleiden ¹⁾. In Bezug auf den ätiologischen Zusammenhang, namentlich zwischen Phthise der Lungen und Phosphorvergiftung, ist man in neuerer Zeit etwas reservirter geworden, indem man mit Recht darauf hinwies, dass einerseits bei der im Ganzen schlechten Ernährung der Fabrikbevölkerung, im Allgemeinen auch unter denjenigen Arbeitern, die nie etwas mit Phosphor zu thun haben, Lungenphthise eine der verbreitetsten Erkrankungen sei; auf der anderen Seite hat die Beobachtung gelehrt, dass Arbeiter in grosser Zahl lange Zeit Phosphordämpfen ausgesetzt sein können, ohne auch nur im mindesten an ihren Lungen einen schädlichen Einfluss zu erleiden. Immerhin sprechen die Beobachtungen dafür, dass bei bestehender Prädisposition chronische Magen- und Bronchokatarrhe gelegentlich auch mit secundären Lungenleiden durch die Dämpfe angeregt werden können. Dagegen kann man den Zusammenhang zwischen der Kieferperiostitis und den Phosphordämpfen als klinisch vollkommen erwiesen betrachten; vor dem Bestehen der Phosphorzündholzfabriken existirte die betreffende Kieferaffectio nicht, in ihnen wurde sie ausschliesslich gefunden; mit der Einführung geeigneter sanitärer Maassregeln, die mit besserer Ventilation der Fabrikräume, kürzerer Arbeitszeit etc. das Quantum der eingeathmeten Phosphordämpfe auf ein Minimum reducirten, ist sie immer seltener und seltener geworden.

Namentlich dieses interessante Kieferleiden, das seiner Zeit die Chirurgen sehr lebhaft beschäftigte, war es, was Herrn von Bibra veranlasste, sich experimentell mit der Frage zu beschäftigen. Er fütterte lange Zeit Kaninchen mit Phosphor, andere wurden in grosser Zahl durch Monate hindurch in eigens dazu construirten

¹⁾ S. die Literatur in dem weiterhin citirten Werk von v. Bibra und Geist. S. 105 u. 102.

Kästen den Phosphordämpfen ausgesetzt. Die Resultate dieser zahlreichen Versuche, die in dem ersten Theil der von ihm und von Geist verfassten Monographie: „Die Krankheiten der Arbeiter in den Phosphorzündholzfabriken etc.“ Erlangen 1847 — in extenso mitgetheilt werden, waren wenig befriedigend; an den inneren Organen fand man, abgesehen von zufälligen Complicationen, nichts Wesentliches, eine allgemeine Wirkung auf das Knochensystem wurde nicht gesehen ¹⁾. Was das Kieferleiden anlangt, so war auch hier trotz aller angewendeten Mühe das Ergebniss ein vollständig negatives, wenn man es nicht mit Herrn von Bibra wagen will, den Callus, den er nach künstlichen Fracturen des Unterkiefers auch bei den den Phosphordämpfen exponirten Thieren fand, auf im höchsten Grade zweifelhafte Gründe hin ²⁾, als ein Analogon der typischen, spontan entstehenden Phosphorperiostitis hinzustellen.

Auf diesem wenig genügenden Stande wäre unser Wissen über die chronische Wirkung des Phosphors auf den Organismus vielleicht noch für längere Zeit stehen geblieben, wenn nicht im Januar 1871 auf der äusseren Abtheilung der Charité ein Fall vorgekommen wäre, der durch seinen sehr ungewöhnlichen Verlauf den Gedanken wach rief, ob nicht zwischen der Einwirkung der Phosphordämpfe und bösartigen Erkrankungen nicht allein der Kiefer, sondern auch anderer Knochen ein innerer causaler Zusammenhang bestehe.

Der Posamentier Emil Reuter, 18 Jahre alt, aufgenommen den 13. Januar 1871, hatte eine Quetschung des rechten Unterschenkels erlitten, dadurch dass das Rad eines ihn umwerfenden Wagens denselben streifte. Patient ist erst vor kurzem Posamentier geworden, nachdem er vorher von seinem vierten Lebensjahre an in einer Phosphorzündholzfabrik gearbeitet, ohne jedoch irgend welche üble Folgen davon je gespürt zu haben, noch Zeichen derselben in seinem Aeusseren darzubieten; die Untersuchung des Kiefers und der inneren Organe zeigt nichts Abnormes. Im oberen Drittel des rechten Unterschenkels zwei mässig ausgedehnte, nicht bis auf den Knochen reichende Wunden. Als nach Abstossung des Necrotischen dieselben zu granuliren begannen, wurden sie von Nosocomialgangrän befallen; nach Beseitigung derselben durch starke Aetzmittel stellte sich unter hohem Fieber eine ausgedehnte gangrä-

¹⁾ l. c. p. 67, 71.

²⁾ l. c. p. 73.

nöse Periostitis der Tibia ein, das Periost löste sich in weiter Ausdehnung nach oben bis zum Kniegelenk ab, der Knochen rauh. Da eine Heilung nicht zu erwarten, die enorme Eiterung aber, das hohe Fieber und die andauernde Schlaflosigkeit den Patienten aufzureiben drohten, wurde am 4. Februar die Amputatio femoris über den Condylen vorgenommen. Während der Amputation wurde von dem behandelnden Arzt, Herrn Stabsarzt Dr. Pflugmacher, jetzigen Chef der Militärmedicinal-Angelegenheiten des Fürsten von Kischu, die Beobachtung gemacht, dass das Periost an der Stelle der Durchschneidung, obgleich von normaler Dicke und anscheinend intacter Beschaffenheit, ungewöhnlich lose dem Knochen adhärirte und sich auch an dem abgesetzten Stücke des Knochens mit grosser Leichtigkeit bis zu den Condylen zurückstreifen liess. Wegen starken Andrängens des Schaftes gegen die Weichtheile mussten wenige Tage nacher die Nähte entfernt werden; jetzt löste sich das Periost im ganzen Umfang des Schaftes bis zum Trochanter minor hin ab, sank mit den Weichtheilen in Form eines schlaffen trichterförmigen Sackes zurück, so dass der oberflächlich necrotisirende Schaft in der Länge von $\frac{1}{2}$ Fuss frei emporstarzte. Unter fortdauerndem hohen Fieber, irregulären Schüttelfrösten erfolgte unter zunehmendem Collapsus am sechsten Tage nach der Operation der Tod.

Die von mir am 13. Februar ausgeführte Obduction ergab: gangränöse Periostitis des im unteren Drittel amputirten Femur, beginnende corticale und centrale Necrose des Knochens in der Ausdehnung fast des ganzen Schaftes, putride Osteomyelitis, jauchige Thrombophlebitis femoralis, metastatische, zum Theil gangränöse Infarcte der Lungen und der Muskeln der rechten oberen Extremität, Phlebitis der Venen hier, eitriges Exsudat im rechten Schultergelenk, Schwellung der Milz, parenchymatöse Nieren- und Leberentzündung. Nach der Maceration zeigte sich später geringe allgemeine Hyperostose des Schädels, leichte ossificirende Periostitis am Alveolarrande beider Kiefer bei intacten Zähnen, relativ starke osteoporotische Auflagerungsschichten an den Epi- und Apophysen der Extremitätenknochen.

Der rapide maligne Verlauf in diesem bemerkenswerthen Falle hatte etwas sehr Auffallendes: das Trauma stand seiner Intensität nach in durchaus keinem Verhältniss zu der Malignität des sich entwickelnden Prozesses. Nachdem einmal die Thatsache eruirt

war, dass der Patient lange Jahre der Einwirkung von Phosphordämpfen ausgesetzt gewesen war, wurde in dem behandelnden Arzte die Vermuthung rege, ob hier nicht etwas den bösartigen Phosphornecrosen des Kiefers Verwandtes vorläge. Trotzdem dass über constitutionelle Einwirkung des Phosphors auf das allgemeine Knochensystem nichts ¹⁾ bekannt war, konnte man, wenn man überhaupt eine Erklärung für den so ungewöhnlichen Verlauf des Falles suchen wollte, sich dem Gedanken nicht verschliessen, dass doch vielleicht die chronische Einwirkung des Phosphordampfes ebenso wie am Kiefer so an den Röhrenknochen, in den weichen Theilen, Periost, Markgewebe etc. eine Reizung unterhalte und eine grössere Vulnerabilität setze. Man konnte sich vorstellen, dass unter Umständen eine verhältnissmässig geringe Schädlichkeit, ein mässiges Trauma von sehr weitgehenden bösartigen Folgen begleitet sei. Die Vermuthung erschien um so begründeter, als einmal von Herrn Pflugmacher während der Amputation in dem sonst normal aussehenden Periost des Femur eine ungewöhnliche Ablösbarkeit constatirt worden war, andererseits die Section gewisse Veränderungen am Gesamtknochensystem anscheinend demonstrirt hatte.

Wir unternahmen es in Gemeinschaft durch Experimente zu prüfen, ob in der That in Folge chronischer Phosphoreinwirkung ein deletärer Einfluss auf das Knochensystem entstände; wir fütterten Wochen und zum Theil Monate lang Kaninchen mit Phosphor und untersuchten, ob nach spontanen oder willkürlich gesetzten Traumen, später auch künstlichen complicirten Fracturen eine maligne Periostitis sich entwickele. Das Ergebniss der Experimente schien dieser Hypothese keinen factischen Anhaltspunkt zu geben, wir sahen in keinem Falle etwas der Art. Leider musste in dieser Zeit Herr Pflugmacher, zu sehr durch anderweitige Thätigkeit in Anspruch genommen, die Theilnahme an der Untersuchung aufgeben, und musste ich die Experimente allein fortsetzen. Im weiteren Verlaufe derselben ist zwar das gesteckte Endziel, nemlich der Nachweis einer durch Phosphorwirkung gesetzten Vulnerabilität des allgemeinen Knochensystems nicht erreicht worden; doch haben sich dabei eine Reihe von Thatsachen ergeben, die einmal unsere Kenntniss von den durch chronische Phosphoreinwirkung im Organismus angeregten

¹⁾ v. Bibra und Geist, l. c. S. 254.

Vorgänge vermehren, andererseits noch in mancher anderen Hinsicht nicht ohne Interesse, ja nicht ohne prinzipielle Bedeutung sind.

Der anatomisch nachweisbare Einfluss des Stoffes, wenn er in relativ kleiner, nicht über kurz oder lang tödtlicher Dose dem Körper zugeführt wird, erstreckt sich hauptsächlich auf zwei grosse Systeme des Körpers: den Verdauungsapparat, besonders Magen und Leber, und zweitens auf das Knochensystem.

Wirkung auf Magen und Leber.

Bringt man Kaninchen, Katzen, oder Hunden fortgesetzt längere Zeit minimale Dosen von Phosphor bei, so zwar, dass man dieselben entweder in Form von künstlich erzeugten Dämpfen einathmen oder dass man den Phosphor eingeschlossen in irgend welche indifferente Substanz als Pille direct in den Oesophagus gelangen lässt, so sieht man kaum einen Einfluss desselben; die Thiere fressen nach wie vor, nähren sich gut, befinden sich anscheinend vollkommen wohl und die Untersuchung von Magen und Leber zeigt nichts Abnormes ¹⁾. Steigert man die Dosis langsam aber stetig, so dass keine acute oder subacute Intoxication entsteht ²⁾, so treten sehr bemerkenswerthe Veränderungen auf. Zunächst am Magen: die Schleimhaut wird hyperämisch, schwillt an, hier und da bilden sich Hämorrhagien, wirkliche hämorrhagische Infarcte, später namentlich auf der Höhe der natürlichen Falten grubchenartige flache Geschwüre, deren schmutzig brauner Rand und Grund ihre Genese anzeigt. Weiterhin nach monatelanger Reizung wird die Mucosa um das Doppelte und Dreifache des Normalen verdickt, indurirt, von rauchig grauer bis brauner diffuser Färbung, die namentlich am Fundus am ausgesprochensten ist. Das Mikroskop zeigt dann massenhaftes Pigment in Form schwarzbrauner Körnchen in das Gewebe eingelagert, die Drüsen verlängert, das im gesunden Zustande kaum nachzuweisende interstitielle Bindegewebe in dicken breiten Zügen entwickelt.

Hand in Hand damit gehen Alterationen in der Structur der Leber. Während bei der acuten Intoxication hauptsächlich die Leberzellen betroffen werden, ist hier das Object der Einwirkung

¹⁾ Derartige minimale Quantitäten genügen schon, wie wir später sehen werden, um am Knochensystem sehr palpable Veränderungen herbeizuführen.

²⁾ Man kann bei dieser langsamen Steigerung es zu sehr hohen Dosen bringen, die ohne diese allmähliche Gewöhnung baldigen Tod zur Folge haben würden.

das interstitielle Gewebe ¹⁾). Innerhalb des im Ganzen angeschwollenen und sich härter anführenden Organes entsteht in dem die portalen Gefässe tragenden Bindegewebe und um diese herum eine intensive zellige Wucherung, weiterhin entwickelt sich aus den jungen Zellen ein derbes faseriges Bindegewebe in einer mehr oder weniger breiten Lage in der Peripherie der Acini. Die peripherisch gelegene Zone der Leberzellen geht durch fettige Metamorphose zu Grunde, in dem grössten Theile des Acinus sind die Zellen icterisch gefärbt, offenbar in Folge des Druckes, den das neu sich entwickelnde proliferirende Gewebe auf die abführenden mit den portalen Verzweigungen verlaufenden Gallengefässe ausübt. Kurz es entsteht eine interstitielle Hepatitis in optima forma ²⁾); der Ausgang derselben, wie er sich nach monatelangen relativ sehr hohen Dosen Phosphor bildet, ist sachlich immer gleich, nemlich Atrophie, der Form nach ein dreifacher, entweder glatte Induration des Organes, oder eine Form der Atrophie, wie sie beim Menschen in Folge von Lues sich gelegentlich findet, ein Hepar lobatum mit zahlreichen tief gehenden, das Organ stark deformirenden Narbenzügen oder endlich die typische Granularatrophie, die klassische Cirrhose der Leber (Taf. III. Fig. 1); in allen diesen Fällen ist chronischer Icterus vorhanden. Kommt es zu der letztgenannten Form der Atrophie der Leber, so finden sich regelmässig ausgesprochen diejenigen secundären Störungen, die aus der menschlichen Pathologie bekannt sind, venöse Hyperämie der Magen- und Darmschleimhaut, indurative Vergrösserung der Milz; schliesslich gehen die Thiere an Ascites und Hydrothorax zu Grunde.

Ich will dabei bemerken, dass es leichter ist, diese schweren Organerkrankungen herbeizuführen bei der Application des Giftes per Oesophagum, die eine genaue methodische Steigerung der Dose gestattet, als bei der Entwicklung von Dämpfen, wo eine einigermaassen genaue Dosirung wenigstens bei so einfachen Vorrichtungen, wie sie mir zugänglich waren, immerhin etwas Precäres ist. Bei letzterer Einwirkung concurrirt übrigens auch Reizung der Bronchien; namentlich anfänglich findet sich constant acute Bronchitis,

¹⁾ Bei protrahirten acuten Vergiftungsfällen sind Anfänge dieses Processes bereits beobachtet worden, siehe Wyss in diesem Archiv Bd. XXXII. S. 232.

²⁾ Ich habe es für unnöthig erachtet, besondere mikroskopische Abbildungen zu geben, weil der bei den Thieren sich abspielende Prozess, dem von dem Menschen her genugsam bekannten, vollkommen gleiche Bilder liefert.

an der namentlich die so empfindlichen Kaninchen oft genug zu Grunde gehen, doch auch daran gewöhnen sich die Thiere allmählich relativ leicht. Secundäre Affectionen des Lungengewebes, Pneumonie oder Pleuritis habe ich unter diesen Umständen nicht häufiger vorgefunden als sie unter gewöhnlichen Verhältnissen beobachtet werden; Tuberculose habe ich nie gesehen, so dass mir eine spezifische Wirkung der Phosphordämpfe auf das eigentliche Lungengewebe zum Mindesten weder experimentell noch klinisch bewiesen erscheint.

Derjenige Körpertheil, auf den der Phosphor zweitens eine hervorragende Einwirkung ausübt, ist der Knochenapparat.

Wirkungen auf das Knochensystem.

Hier muss man von vornherein eine Scheidung machen zwischen denjenigen Fällen, wo die Dämpfe des Phosphors in mehr oder weniger erheblicher Concentration direct mit dem Periost eines Knochens in Berührung kommen, oder wo minimale Quantitäten des Phosphors in Substanz (wahrscheinlich in Dampfform) in's Blut aufgenommen, mit demselben in relativ grosser Verdünnung circuliren und vermittelst des Gefässsystems in einen mehr indirecten Contact mit dem Knochengewebe gebracht werden. Den ersteren Vorgang will ich, obgleich der Ausdruck nicht ganz correct ist, der Kürze halber als directe örtliche,* den letzteren als indirecte allgemeine Einwirkung bezeichnen.

Directe örtliche Einwirkung der Phosphordämpfe auf das Periost.

Bringt man Kaninchen während einer Anzahl von Wochen und Monaten in eine mit Phosphordämpfen geschwängerte Atmosphäre ¹⁾, so gewöhnen sich dieselben, nachdem die ersten Bronchialreizungen vorüber, wie erwähnt, leicht an die schädliche Luft; an den macerirten Schädelknochen sieht man nichts Abnormes bis auf ganz feine

¹⁾ Ich sperrte die Thiere zu diesem Zwecke in einen durch Gazefenster verdeckten, von Luftzug möglichst freien, durch Latten begrenzten Raum, in den ich alle Tage mehrere Stücke reinen Phosphors warf, oder Oleum phosphoratum ausgoss, so dass jederzeit ein deutlicher Phosphorgeruch vorhanden war.

eben noch sichtbare osteophytäre Periostauflagerungen an den die Nasenhöhle begrenzenden Knochen. Bei einer sehr geringen Minorität derselben entsteht meist ohne ersichtliche äusserliche Veranlassung eine Anschwellung am Unter- oder Oberkiefer, der Knochen treibt sich auf, die Weichtheile schwellen durch ausgedehnte käsige Infiltration oft monströs an, die Athmung wird erschwert, das Kau-geschäft genirt. Immer weiter schreitet die Verdickung des Knochens, die Spannung der bretthart gewordenen Weichtheile, bis schliesslich die Bewegung der Kiefer ganz unmöglich wird und das Thier an Inanition zu Grunde geht. Während man sonst bei Kaninchen, wenn der Tod in Folge einer acuten oder chronischen Erkrankung erfolgt, im Tractus intestinalis immer relativ grosse Speisemengen vorfindet, da das Thier wie kaum ein anderes bis zu seinem Tode einen beneidenswerthen Appetit entwickelt, so zeigt sich hier der Magen und der grösste Theil des Darmkanals vollständig leer, höchstens etwas schleimiges Secret in demselben, die Thiere verhungern eben factisch. Nach dem Abziehen oder noch besser nach dem Abfaulen der äusserst fest adhärennten käsig infiltrirten Weichtheile sieht man an der Oberfläche des Kiefers vom Alveolarrand meist ausgehende, sich weithin erstreckende oft kolossal dicke Knochenauflagerungen, von meist sehr dichter Beschaffenheit, die bis zum Winkel des Unterkiefers innen und aussen, sitzt die Affection am Oberkiefer, bis zum Nasen-, Thrän- und Stirnbein gehen; trichterförmige mit käsigem Exsudat gefüllte Knochengeschwüre mit kraterartig aufgeworfenen Rändern, oberflächliche oder tiefere partielle Necrose des alten Knochens, oft genug mit sammt den neugebildeten Osteophyten: mit anderen Worten die von der Beobachtung am Menschen her genugsam bekannte Kieferperiostitis mit massenhafter Knochenneubildung und Necrose (Taf. II. Fig. 1, 2, 3).

Wenn es bei den Kaninchen nicht zu der bei den Menschen so häufig beobachteten Totalnecrose des ganzen Kiefers kommt, so liegt der Grund dazu nicht in einer essentiellen Verschiedenheit des ganzen Processes, sondern ist offenbar darin zu suchen, dass die örtliche Entwicklung beim Kaninchen nicht diejenige Höhe erreichen kann, wie beim Menschen: bei der käsigen, festen Beschaffenheit des Exsudates und der Unmöglichkeit der Entleerung desselben tritt in Folge der Spannung der Weichtheile frühzeitig Verhinderung der Nahrungsaufnahme und damit Inanition ein. Bei den Menschen

ist das eitrige Exsudat flüssiger Natur, schafft sich eventuell selbst Abfluss oder wird durch Einschreiten der Kunst entfernt; eventuell kommt künstliche Ernährung zur Hilfe und so hat der Prozess beliebig Zeit mit relativ geringem Schaden für den Gesamtorganismus sich zu entwickeln. Bei dem Kaninchen erfolgt der Tod unter besagten Umständen in 5—10 Wochen, während die chronische Phosphorperiostitis der Kieferknochen beim Menschen sich bekanntlich über viele Jahre erstrecken kann.

Der Umstand, dass bei den Arbeitern in Zündholzfabriken ebenso wie bei den Versuchsthiere es immer nur eine ganz geringe Zahl von Individuen ist, die unter gleichen schädlichen Allgemeinverhältnissen vegetirend der Kieferaffection unterliegt, ist kaum anders zu erklären, als wenn man im Einzelfalle noch ein besonderes persönliches Causalmoment annimmt. In der That hat die klinische Beobachtung für die Mehrzahl der Fälle beim Menschen Caries der Zähne als Atrium der Einwirkung des reizenden Stoffes mit grosser Wahrscheinlichkeit nachgewiesen; in den wenigen Fällen, wo dieselbe fehlte, muss man eine traumatische Verletzung respective Entblössung des Periostes als Gelegenheitsursache annehmen. Auch bei meinen Versuchen ist in einem Falle der Prozess wahrscheinlich von einem schadhafte Schneidezahn des Unterkiefers ausgegangen, (Taf. II. Fig. 3); für die Mehrzahl war etwas Abnormes an den Zähnen nicht aufzufinden, abgesehen davon, dass einzelne derselben durch die perialveoläre Periostitis secundär soweit gelockert waren, dass sie leicht herausfielen, oder durch circumscriphte Necrose des Knochens in situ mit einem Kieferstück gelegentlich abgestossen wurden. Für diese Fälle muss man auf die erwähnte Hypothese einer, durch die Function des Kiefers, ebenso wie seine, Traumen so leicht ausgesetzte Lage ja leicht erklärliche gelegentliche Verletzung des Periosts recurriren, um so mehr als das Experiment dieselbe bestätigt. Excidirt man einer Anzahl Kaninchen an der Innenseite des Kiefers kleine Stückchen Schleimhaut, so dass das Periost frei liegt, so heilen solche Defecte unter gewöhnlichen Verhältnissen durch Granulationen schnell zu; setzt man derartige Thiere Phosphordämpfen aus, so entwickelt sich von dieser kleinen circumscriphten Stelle her constant eine weitgreifende käsige ossificirende Periostitis mit theilweiser Necrose von vollkommen typischer Art. Durch diesen Versuch ist, meine ich, erwiesen, dass von einer unbedeutenden

Periostverletzung aus, wie sie gelegentlich entstehen mag, eine Phosphorperiostitis in der That zu Stande kommen kann.

Dass die Periostitis am Kiefer mit allen ihren Folgen nicht eine auf Allgemeinwirkung des Phosphors beruhende, sondern durch den örtlichen Zutritt der reizenden Dämpfe bewirkte Affection ist, geht daraus hervor, dass ich bei den zahlreichen über Monate fortgesetzten Fütterungsversuchen mit Phosphor, wo doch die occasionalen traumatischen Ursachen dieselben sein mussten, niemals Gelegenheit hatte, weder an den Kiefern noch an anderen Knochen maligne Periostaffectionen zu beobachten. Ja noch mehr: Legt man im Laufe der Phosphorfütterung in der oben erwähnten Weise am Kiefer das Periost bloß, so heilen die Wunden, wofern die Thiere in normaler Luft leben, in derselben Weise schnell zu wie unter gewöhnlichen Verhältnissen.

Demnach scheint es wahrscheinlich, dass die Phosphordämpfe bei directer Berührung einen specifisch reizenden Einfluss auf das Periost ausüben. Wenn dem so ist, so lässt sich unter geeigneten Verhältnissen auch an anderen Knochen etwas Analoges erwarten. Auch dies wird durch den Versuch bestätigt. Legt man an der inneren breiten Fläche der Tibia beim Kaninchen durch Incision und partielle Excision der bedeckenden Weichtheile das Periost in grösserer Ausdehnung frei, und unterhält man diesen Zustand mehrere Wochen dadurch, dass man die zur Verwachsung geneigten Theile immer wieder von Neuem auseinander zerrt, so entsteht unter gewöhnlichen Verhältnissen eine unbedeutende oberflächliche ossificirende Periostitis der Tibia in der Ausdehnung der Wunde, deren Producte übrigens vergänglich sind, nach Vernarbung durch Resorption schnell schwinden. Bringt man gleich behandelte Thiere dagegen unter den Einfluss der Phosphordämpfe, so producirt das intensiv gereizte Periost sehr viel massenhaftere und dabei dichtere ossificirende Lagen auf der Oberfläche; es entsteht eine ungleich beträchtlichere dickere Hyperostose und wunderbar genug eine Hyperostose, deren Knochenmassen einen stabilen Charakter haben, sich Monate nach der Heilung noch unverändert erhalten ¹⁾.

¹⁾ Vielleicht hängt dies damit zusammen, dass die unter dem Einfluss des Phosphordampfes gebildete Knochensubstanz von vornherein eine sehr viel dichtere, gefässarme fast sklerotische Beschaffenheit hat, während auch bei Kaninchen das gewöhnliche Osteophyt sehr locker, von weiten Gefässräumen durchzogen und daher leichter resorbirbar ist.

Wenn die durch Phosphordämpfe erzeugte künstliche Periostitis an der Tibia nicht den käsigen, ulcerösen Verlauf nimmt wie die am Kiefer, so finde ich dies dadurch erklärlich, dass im ersten Falle die reizende Substanz nicht in so innige Berührung mit dem Periost kommt, wie am Kiefer. An einer Extremität, so sehr auch das Periost freiliegt, streicht die mit den schädlichen Stoffen geschwängerte Atmosphäre immerhin an den wunden Theilen nur vorbei; dieselben sind obendrein durch die immer vorhandene Lage von Secret relativ geschützt, während bei dem Kiefer, durch die Vorgänge sowohl bei der Athmung als bei der Mastication die schädliche Substanz direct mit relativ grosser Vehemenz immer und immer wieder an die gereizte Stelle herangeführt, gewissermaassen in sie hineingepresst wird.

Durch die angeführten Beobachtungen ist es, glaube ich, wahrscheinlich gemacht, dass die Phosphorperiostitis beim Menschen wie beim Thiere, nicht wie man früher gewollt hat ¹⁾, aufzufassen ist als Ausdruck eines constitutionellen Leidens, einer Dyscrasie, sondern als rein örtliche Erkrankung, bedingt durch den local reizenden Einfluss der Phosphordämpfe. Dieselben wirken überall, wo sie mit dem Periost in directen Contact kommen, irritirend auf dasselbe ein; die Irritation hält sich in den Grenzen formativer Vorgänge, es entsteht reine ossificirende Periostitis, wo die Dämpfe relativ wenig concentrirt herankommen; sie wird zugleich eitriger maligner Natur mit allen Folgen dieser Steigerung, wo dieselben wie am Kiefer in grösserer Masse und mit erheblicherer Kraft in das Gewebe eindringen.

Allgemeine Einwirkung des Phosphors auf das Knochensystem.

Gibt man einem Kaninchen, Hunde, Katze oder Huhn ganz minimale Dosen in Pillenform, Dosen die so gering sind, dass sie, wie oben erwähnt, keinerlei Störungen an Magen und Leber hervorrufen ²⁾, oder lässt man dieselben eine in mässigem Grade mit

¹⁾ Wie Lorinser sich ausdrückt: Reflex des durch den Phosphor erzeugten Allgemeinleidens auf einzelne Knochen, von Bibra und Geist l. c. S. 249.

²⁾ Ich habe neugeborenen Kaninchen ohne irgend welchen Schaden Phosphor in angemessener Quantität gegeben mit ausgesprochener Wirkung auf die Knochen, und bei bestem Befinden dieser so empfindlichen Thiere.

Phosphordämpfen geschwängerte Luft einathmen, so findet man bei genauer Untersuchung des Knochensystems nach verhältnissmässig kurzer Zeit ¹⁾ Veränderungen mehr oder weniger bedeutender Art, die sich in verschiedener Weise präsentiren, je nachdem der Versuch an einem wachsenden oder an einem ausgewachsenen Thiere angestellt wird. Am leichtesten zu sehen, und bei grösseren Thieren fast handgreiflich sind dieselben bei wachsenden Individuen. Zur Erklärung des Folgenden will ich beiläufig bemerken, dass ich bei der Darstellung und Deutung der nachfolgenden Thatsachen in Bezug auf die Theorie des Knochenwachsthum ausgehe von dem Standpunkt, wie er im Wesentlichen gewonnen ist durch die Experimente von John Hunter, Duhamel und Flourens einerseits, die histologischen Untersuchungen von Kölliker, Virchow und Heinrich Müller andererseits. Durch die neuesten Beobachtungen von Hueter, Volkmann, J. Wolff und Ruge erscheint es als wahrscheinlich, dass auch die interstitielle Expansion des Knochengewebes bis zu einem gewissen Grade an dem allgemeinen Wachsthum der Knochen Antheil hat; den extremen Ansichten über das Knochenwachsthum, wie sie Herr Wolff auf Grund der Beobachtungen Herrmann Meyer's über die Architectonik der spongiösen Substanz gewisser Röhrenknochen und deren ebenso überraschenden als schlagenden mechanischen Interpretation Seitens des Prof. Culmann aufgebaut hat, pflichte ich nicht bei ²⁾.

- ¹⁾ Bei schnellwachsenden jungen Kaninchen bereits nach etwa 10 Tagen, bei langsamer erfolgendem Wachsthum nach etwa 3 Wochen deutlich bemerkbar.
- ²⁾ Herr Wolff hat bei der Discussion des betreffenden Vortrages in der Berliner medicin. Gesellschaft an mich die Frage gerichtet, wie ich mir nach der Hunter-Flourens'schen Theorie die Constanz gewisser Structurverhältnisse am Femur erkläre. Ich fühle mich im Augenblick nicht so kurzlebig, dass ich, wie es leider dem verstorbenen Schweigger-Seydel passirte (s. Centralblatt für die med. Wissenschaften 1871. No. 35. S. 559), in dieser Frage ein Malum omen meines herannahenden Todes fühlen sollte; ich hoffe, dass die Parzen mir meinen Lebensfaden noch so lange spinnen werden, dass ich über kurz oder lang bei der Auseinandersetzung gewisser pathologischer Wachsthumsvorgänge an den Knochen auf die Beantwortung dieser Frage ex professo werde eingehen können, die mit der Darstellung der Wirkung des Phosphors auf den Organismus nur in relativ losem Zusammenhang steht.

Unter dem Einfluss der Phosphorfütterung wird an allen den Stellen, wo sich aus Knorpel physiologisch spongiöse Knochensubstanz entwickelt, statt dieser normalen weitmaschigen, viel rothes Markgewebe enthaltenden Knochensubstanz, ein Gewebe erzeugt, dass bei der Betrachtung mit blossem Auge wie die Knochenmasse an der Rinde der Röhrenknochen vollkommen gleichmässig, solide und compact erscheint. Man sieht den Vorgang also an den Epi- und Apophysen der Röhrenknochen, an den Wirbeln inclusive der Schädelwirbel, an den Rippen, an der Scapula, am Becken, an den Fuss- und Handwurzelknochen etc. Am instructivsten erscheint der Längsschnitt eines grösseren Röhrenknochens; namentlich an dem in der Abbildung (Taf. I. Fig. 2) wiedergegebenen Humerus eines Kalbes, das mir durch die Liberalität des Directors der hiesigen Thierarzneischule Herrn Geheimraths Gerlach, zu seinem durch 8 Wochen fortgesetzten Fütterungsversuche zur Disposition gestellt wurde. Man sieht hier von dem Intermediärknorpel der oberen Epiphyse nach unten hin sich erstreckend eine sehr hohe, von dem unteren Intermediärknorpel nach oben gehend, am Kopfe, dem Tuberculum maius, und an der unteren Epiphyse überall im ganzen Umfange an der Knorpelknochengrenze eine schmale Zone eines anscheinend vollkommen compacten Knochengewebes, dessen Fremdartigkeit verglichen mit den normalen Verhältnissen (Taf. I. Fig. 1) sofort in die Augen springt (vergleiche hierzu die Abbildungen von den Kaninchenknochen Taf. II. Fig. 4, 5, 6, 7). Die Schichten entsprechen in ihrer Höhe ungefähr dem, was unter normalen Verhältnissen in Form von gewöhnlicher Spongiosa vom Knorpel aus entwickelt worden wäre. Die vor Beginn der Fütterung bereits gebildete spongiöse Knochenmasse bleibt vollkommen unverändert. Die absolute Höhe der entwickelten, um kurz zu sprechen, Phosphorschicht ist an den beiden Epiphysen je eines Röhrenknochens nicht gleich; sie ist verschieden je nach der Wachstumsenergie der beiden Intermediärknorpel, wie ich dies für normale und pathologische Vorgänge bei Rachitis, Syphilis etc.¹⁾ nachgewiesen habe. So, um ein Beispiel anzuführen, ist die Phosphorschicht ziemlich gleich hoch an beiden Enden der Tibia, am unteren Ende des Radius und der Ulna ist sie sehr hoch, an der oberen Epiphyse dieser Knochen sehr unbedeutend; bei dem

¹⁾ Dieses Archiv Bd. L. S. 321.

Humerus ist die obere Epiphyse mehr betheiligt, die untere tritt zurück etc. etc.

Die Substanz der Phosphorschicht zeigt sich bei mikroskopischer Untersuchung als wirklicher wohl gebildeter Knochen (Taf. III. Fig. 2); die grossen Markräume sind reducirt bis zur gewöhnlichen Weite der Haversischen Kanäle der compacten Knochensubstanz, um dieselben eine Andeutung von lamellärer Schichtung des Gewebes. Der Entwicklungsmodus aus dem Knorpel ist derselbe wie gewöhnlich, nur mit dem Unterschiede, dass der bei weitem grösste Theil der proliferirten Knorpelzellen nicht in Markzellen, sondern in Knochenkörperchen umgewandelt wird, die ihrerseits das gewöhnliche Quantum Intercellularsubstanz abscheiden.

Setzt man die Fütterung mit Phosphor weiter fort, so wird von dem Intermediärknorpel an den Röhrenknochen immer weiter verdichtete Knochenmasse apponirt, während die vorhandene, vor der Fütterung gebildete spongiöse Substanz nach dem physiologischen Gesetz immer mehr eingeschmolzen und zur Bildung der Markhöhle aufgezehrt wird. So sieht man in einer gewissen Zeit, die je nach der Wachsthumsschnelligkeit verschieden ist, die gesammte normale spongiöse Knochensubstanz an den Enden der Diaphysen ersetzt durch die compacte, solide Knochenmasse.

Geht die Fütterung jetzt noch weiter, so unterliegt auch die abweichend gebildete Knochensubstanz dem physiologischen Gesetz der Einschmelzung zur Markhöhle: Die ältesten am meisten nach dem Centrum vorgeschobenen Lagen werden wieder rareficirt und schliesslich in rothes Markgewebe umgewandelt. Man kann also auf diesem Wege wenigstens beim Kaninchen und beim Hunde eine vollkommene Solidität der Röhrenknochen, eine Obstruction der Markhöhle durch compacte Knochenmasse nicht erreichen.

Richtet man die Phosphorfütterung mit Intervallen der Abstinenz ein, so finden sich vom Intermediärknorpel ausgehend abwechselnde Schichten verdichteter compacter und gewöhnlicher weitmaschiger Substanz ¹⁾).

Erreicht das Versuchsthier innerhalb der continuirlichen Fütterungszeit das Ende des epiphysären Längenwachstums, so erhält

¹⁾ Auf diese für die Theorie des Knochenwachstums wichtigen Versuche komme ich bei einer späteren Besprechung derselben in extenso zurück.

sich zunächst die gebildete, verdichtete Substanz an Stelle der mässigen; ob dieselbe nach längerer Zeit noch wieder rarefiziert wird, steht dahin.

Im Prinzip gleich, obgleich nicht so leicht erkennbar, ist die Modification der periostealen das Dickenwachsthum hauptsächlich liefernden Appositionsvorgänge. Dem blossen Auge erscheint der in der Zeit der Phosphorfütterung vom Periost her entwickelte Knochen dem gewöhnlichen ziemlich gleich; das Mikroskop weist jedoch nach, dass eine auf Kosten der Gefässräume der Haversischen Kanäle verdichtete Knochenmasse angelagert wird. Erstreckt sich übrigens die Fütterung über eine beträchtlichere Zeit, namentlich mit relativ starken Dosen, so wird, wie es scheint, auch die vor der Fütterung bereits gebildete Rindensubstanz der Röhrenknochen in ähnlicher Weise secundär sklerosirt, wie die während der Zeit seiner Einwirkung neu gebildete. Durch lange fortgesetzte Anwendung grosser Dosen gelangt man so zu einer ziemlich beträchtlichen Verengerung der Haversischen Kanäle in toto, nie jedoch, soweit ich gesehen, zum vollkommenen Verschluss derselben. Kaum ist es nöthig zu erwähnen, dass ein ähnliches Verhältniss stattfindet bei dem Wachsthum der platten Knochen vom Periost und von dem histologischen Aequivalent desselben, der Nahtsubstanz aus.

Zwei schwierige Fragen stellen sich hier dem Beobachter: Erstens, welches ist das Endresultat einer frühzeitig, vielleicht von Geburt an begonnenen und durch lange Zeit hindurch eventuell bis zum Schluss des Wachsthums fortgesetzten Fütterung? Erreicht der im Ganzen jedenfalls aus verdichteter Knochensubstanz bestehende Knochen die normale Länge und Dicke, die ihm unter gewöhnlichen Verhältnissen prädestinirt war, oder wird er länger oder kürzer resp. dicker oder dünner? Zweitens: wird das Wachsthum, abgesehen von der grösseren Dichtigkeit innerhalb derselben räumlichen Entwicklung, im Ganzen beschleunigt oder verlangsamt d. h. innerhalb der gleichen Zeit im Verhältniss zum normalen mehr oder weniger in der Länge und in der Dicke abgelagert?

Die Lösung beider Fragen ist mit ausserordentlich grossen, fast unüberwindlichen Schwierigkeiten verknüpft. Da ein idealer Maassstab für das jedem Knochen vorgeschriebene Wachsthum nicht existirt und man es einem Knochen leider nicht ansehen kann, wie lang und wie dick er physiologisch zu werden, wie schnell

zu wachsen er bestimmt ist, so ist man im Einzelfalle auf Vergleiche mit anderen Individuen angewiesen. Nun sind aber bei den gewöhnlichen Versuchsthieren grade so wie beim Menschen, ganz abgesehen von pathologischen etwa einwirkenden Umständen, die Schwankungen der physiologischen Breite bei den einzelnen Racen, den verschiedenen Familien, ja innerhalb derselben Familie bei den einzelnen Individuen, so erhebliche, dass vergleichende Einzelbeobachtungen nur mit äusserster Vorsicht aufzunehmen, die Resultate von grösseren Beobachtungsreihen nur dann als einigermaassen beweiskräftig zu verwerthen sind, wenn die Reihen in der That ein wirklich bedeutendes Material umfassen und die Mittelwerthe mit möglichster Circumspection angestellter Einzelbeobachtungen eine gewisse Constanz erreichen. Man müsste grosse Heerden z. B. von Gänsen nehmen und die Hälfte der Thiere mit kleinen Gaben Phosphor bald von der Geburt bis zur Vollendung des Wachsthums füttern, die andere Hälfte unter gewöhnlichen Verhältnissen aufwachsen lassen. Dann müsste ein Vergleich der Mittelwerthe wohl ein endgültiges Urtheil darüber zulassen, ob in der That ein Mehr im Ganzen erreicht wird, d. h. ob die Knochen schliesslich absolut länger und dicker werden, oder ob innerhalb einer gewissen Zeit ein Plus producirt wird, d. h. ob die Knochen schneller wachsen.

Ich habe es versucht, Experimente in kleinerem Maassstabe nach dieser Richtung hin anzustellen. Ich nahm bei Hunden und bei Kaninchen von an Zahl bedeutenderen Würfen, nachdem die Thiere ein gewisses Alter erreicht hatten, so dass sich zukünftige beträchtlichere Individualitätsverschiedenheiten, wenigstens in der Anlage bereits offenbaren mussten, eine grössere Anzahl. Die eine Hälfte derselben bekam kleine Dosen Phosphor, die andere wuchs unter sonst übrigens gleichen Aussenverhältnissen ohne dieselben auf. Ueber diesen Versuchen hat leider ein gewisser Unstern gewaltet, in keinem konnte der Vergleich bis zu Ende durchgeführt werden. Durch Zufall, der an sich eigenthümlich genug ist, gingen fast regelmässig diejenigen Thiere, denen das Mittel nicht gereicht wurde, an allerlei intercurrenten Krankheiten zu Grunde. Ich kann daher keinerlei auf exacte Messungen gegründete Resultate angeben, nur von einem Eindruck kann ich sprechen, den die vergleichende Beobachtung der Entwicklung der betreffenden Thier-

reihen machte. Mir ebenso, wie unbetheiligten mit der Pflege der Thiere betrauten Individuen schien es, ich sage ausdrücklich schien es, als ob die mit Phosphor behandelten Thiere im Grossen und Ganzen sich kräftiger entwickelten, als ob das Knochensystem und mit ihm die Musculatur ein erheblicheres Wachsthum darböten. Danach möchte es scheinen, als ob in der That das Wachsthum in der Zeit beschleunigt wird; ob schliesslich ein absolut höheres Maass erreicht wird, bleibt zweifelhaft.

Die theoretische Frage, ob man durch consequenten Gebrauch des Phosphors, vielleicht in diätetischer Form mit der Nahrung, von Jugend an und vielleicht durch Generationen hindurch fortgesetzt Riesenformen erzeugen kann, oder ob man durch prämatüre Consumption des Epiphysenknorpels, die vielleicht in Folge der temporären Ueberproduction eintritt, zur Entwicklung von Zwergformen gelangen kann, muss vorläufig unentschieden bleiben.

Für die Längenentwicklung des Knochens muss ich mich im Augenblick mit diesen nicht über den Zweifel erhabenen Beobachtungen begnügen: etwas Sichreres lässt sich über das Dickenwachsthum sagen. Vergleicht man Röhrenknochen von wachsenden Thieren, die Monate lang Phosphor bekommen, mit gleich langen normaler Thiere, so zeigt sich bei gleichem Umfange eine grössere Dicke der Knochenschale der Diaphyse auf Kosten der Weite der Markhöhle. Es scheint also, dass unter dem Einfluss der Phosphorfütterung eine nicht so vollständige Resorption der inneren Schichten stattfindet wie normal. Es bleibt ein gewisses Quantum der am meisten central gelegenen, die Markhöhle unmittelbar begrenzenden compacten Knochensubstanz stehen, statt in weiches Markgewebe umgewandelt zu werden, so dass dadurch der Raum der Markhöhle enger, der Markeylinder dünner, die Knochenschale dicker wird. In gleicher Weise erscheinen die platten Knochen am Schädel im Verhältniss zu ihrem Umfange dicker.

Gibt man Phosphor in kleinen Dosen den Thieren, nachdem das Wachsthum der Knochen vollendet ist, so wird das spongiöse Gewebe an den Epiphysen, den Wirbeln etc. wohl etwas dichter, die Knochenbälkchen und Plättchen wohl etwas breiter und dicker, ohne dass es jedoch je zu einer auch nur annähernden Sklerose der Spongiosa käme, wie wir sie an den neu angesetzten Lagen bei wachsenden Thieren beobachtet haben. Auch die compacte Sub-

stanz, sowohl der langen als auch der platten Knochen, wird durch Verengung der Gefässkanäle dichter. Wie das in den Maschen der Spongiosa und das im Umfange der Gefässe in den Haversischen Kanälen befindliche Markgewebe, theilweise in Knochen übergeht, so geht auch in Folge andauernder Fütterung mit grossen Gaben Phosphor ein Theil des die grossen Markhöhlen ausfüllenden Markgewebes den ossificatorischen Prozess ein; und zwar sind dies die peripherischen Lagen, die verknöchern, so dass bei gleichbleibendem Umfange der Knochen die Markhöhle enger, die compacte Rinde durch innen angelagerte neue Schichten dicker wird. Es hat dieser Vorgang nichts Auffallendes, nachdem durch viele ältere Beobachtungen aus der Pathologie und in neuester Zeit durch die gelungenen Transplantationsversuche die Ossificationsfähigkeit des rothen Markes auch für normale Verhältnisse nachgewiesen ist. Diese nachträgliche Ossification desselben bei erwachsenen Thieren, die bei Kaninchen wenigstens ein gewisses geringes Maass nicht überschreitet, geschieht in einem sehr in die Augen fallenden und wirklich überraschenden Maasse bei Hühnern. Hier gelingt es durch über Monate fortgesetzte Fütterung schliesslich eine factische Verschlussung der ursprünglichen Markhöhle durch wirkliche Knochensubstanz zu erreichen, einen wirklich soliden Knochen zu bilden, der fortan auf den Namen Röhrenknochen nur mehr historisch Anspruch hat ¹⁾. Interessant ist es hier zu bemerken, dass dieser Prozess der totalen Obstruction an den verschiedenen Röhrenknochen nicht in derselben Zeit abläuft. Zu einer Zeit, wo die Tibia schon vollkommen solide ist, existirt noch ein Rudiment der Markhöhle im Femur, eine relativ weite, obgleich absolut bereits beträchtlich verengerte am Humerus. Die Reihenfolge ist hier: Die Fusswurzelknochen, Tibia, Vorderarmknochen, Femur, Humerus. Hypertrophirt die Musculatur der Extremität nicht im Verhältniss zu der wachsenden Schwere der Knochen, so bekommt der Gang der Thiere etwas sehr Eigenthümliches: er wird unbeholfen, schwerfällig, aus der leicht schreitenden Bewegung wird eine mehr plump tappende; wollen die Thiere schneller vorwärts, so springen sie mehr in ziemlich plumper Weise.

¹⁾ Zugleich bilden sich regelmässig bei Hühnern ossificirende Auflagerungsschichten aussen auf der Oberfläche der Knochen. Man erreicht dasselbe am sichersten, wenn die Thiere zugleich kalkfreies Futter bekommen.

Es ist wie ein laienhafter Beobachter sich ausdrückte, als hätten sie Blei an den Füßen.

Um zu erfahren, ob in Folge der Phosphorfütterung eine Veränderung in der chemischen Zusammensetzung eintritt, sind von Herrn Cand. med. Gad einige Analysen von normalen Knochen und solcher von Thieren, denen Phosphor gegeben worden ist, gemacht worden, von denen ich eine Anzahl beifüge.

	CO ₂	PO ₅	Anorgan. Substanz.	Organ.
I. Normaler Hund, Radius	4,08	28,51	72,90	27,10
II. Normaler Hund, Humerus	3,67	28,50	70,27	29,73
III. Normaler Hund, Humerus	3,47	28,70	70,98	29,02
IV. Hund, Femur, Phosphor 25. Mai bis 30. Spt. 1871	3,47	28,44	69,73	30,27
V. Hund, Femur, Phosphor 16. Juli bis 6. Oct. 1871	4,23	28,41	71,43	28,57
VI. Normales Kalb, Femur, compacte Substanz .	3,67	29,35	72,73	27,27
VII. Kalb, Femur, comp. Subst., Phosphor 8 Wochen	4,01	29,38	73,52	26,48
VIII. Phosphorkalb, dichteste Schicht der Spongiosa	3,18	30,77	74,11	25,89
IX. Phosphorkalb, losere Schicht der Spongiosa .	3,22	30,06	72,65	27,35

Die Betrachtung der Analysen ergibt, dass die Zusammensetzung der Knochen von mit Phosphor gefütterten Thieren nicht wesentlich abweicht von der normalen, weder in Bezug auf das Verhältniss der anorganischen zur organischen Substanz, noch etwa durch ein Ueberwiegen der phosphorsauren Salze. Besonders wichtig ist der Vergleich der Analyse VII und VIII: die von dem Gewöhnlichen anscheinend so verschiedene Phosphorschicht weicht in ihrer chemischen Zusammensetzung nicht von normaler Spongiosa ab.

Nachdem auf diese Weise nachgewiesen war, welchen tief eingreifenden Einfluss der Phosphor auf das normale Knochenwachsthum und noch später auf den ausgewachsenen Knochen beim Thier ¹⁾ ausübe, lag es nahe, die Aufmerksamkeit darauf zu richten, ob und wie eventuell die Vorgänge bei der pathologischen Osteogenese durch die Mitwirkung dieser Substanz modificirt würden. Es waren hier in's Auge zu fassen zunächst die auf wahrscheinlich constitutioneller Grundlage beruhenden Störungen der allgemeinen Knochenentwicklung bei Osteomalacie und Rachitis, in zweiter Linie

¹⁾ Ich bin in der Lage gewesen, die vollkommene Analogie der Vorgänge beim Menschen, wenn auch nur in den Anfängen, constatiren zu können, an einem Kinde, das an chronischer Bronchopneumonie und allgemeiner Scrophulose leidend zur Section kam, nachdem es wegen schwächerer Entwicklung des Knochensystems 2½ Monate kleine Dosen von Phosphor bekommen hatte.

die an eine gewisse Oertlichkeit gebundenen Anomalien der osteoplastischen Prozesse, wie bei Caries, Fracturen, subperiostealen Resectionen und Periosttransplantationen.

In Bezug auf die Osteomalacie kann ich aus Mangel an Material zu Versuchen, da in unseren Gegenden diese Krankheit bei Hausthieren kaum vorkommt, nichts aussagen; vielleicht dürften in Zukunft Versuche mit dem Mittel gemacht werden an denjenigen Orten, wo wie z. B. in gewissen Theilen von Bayern und Holland die Osteomalacie eine endemische Krankheit der Rinder ist, um so mehr als man der Krankheit bis dahin vollkommen rathlos gegenüber steht und nicht umhin kann ihre grosse national-ökonomische Bedeutung für die betreffenden Landstrecken anzuerkennen.

Wenn für Beobachtungen über Osteomalacie Berlin kaum der Ort sein dürfte, so strömt hier eine um so ergiebigere Quelle für jeden, der Studien über Rachitis und mit derselben zusammenhängende Vorgänge zu machen wünscht.

Kaum ist wohl irgend wo anders diese Krankheit mehr verbreitet, als unter den die Bevölkerung der Kinderspitäler liefernden Sprösslingen des berliner Proletariats. Wenn hier die Beobachtung eben so leicht, wie das Material reichlich wäre, so müsste man schnell zur Entscheidung gelangen. Indessen sind die Schwierigkeiten der Observation hier in der That nicht geringe. Um das Maass derselben nur einigermaassen anzudeuten, will ich mich eines Bildes bedienen. Es ist gewiss nicht leicht die Wellensysteme zu studiren, die ein in ein stehendes Wasser mit spiegelglatter Oberfläche geworfener Stein in demselben hervorruft; wer jedoch möchte es wagen, den Wellengang zu analysiren, wenn derselbe Steinwurf dasselbe nun aber von einem Strudel, einem Wirbel, einem Orkan wildbewegte Wasser trifft, deren mechanische Gesetze wir nicht kennen? Schon das normale Knochenwachsthum bietet so verwickelte Verhältnisse, dass trotz sehr ausgedehnter Untersuchungen zahlreicher bewährter Forscher mit Messer, Säge und Mikroskop noch nicht in allen Punkten Einigung erreicht ist. Um so weniger darf derjenige die Schwierigkeiten seiner Aufgabe unterschätzen, der es unternimmt in dem bunten Chaos von Linien, wie sie gerade bei der Rachitis erscheinen, in dem Wirrwarr von Knorpel und Knochen, osteoidem und rothem Markgewebe, verkalktem Knorpel und Bindegewebe dem rothen Faden nachzugehen, den ein an sich

auch noch so mächtiger therapeutischer Einfluss hineinzeichnet. Dazu kommt, dass, da die Rachitis ja spontan heilbar, bei der Beurtheilung der durch den Phosphor vielleicht modificirten rachitischen Vorgänge auch diese Möglichkeit ihre Berücksichtigung finden muss. Man sieht: Schwierigkeiten in Hülle und Fülle, wenigstens für den exacten anatomischen Nachweis, so gross, dass ich für meine Person, nachdem ich eine gewisse Zahl von rachitischen Knochen untersucht habe, auf deren Entwicklung der Phosphor allerdings nur kurze Zeit mit eingewirkt hatte, mich für jetzt für völlig ausser Stande halte über die Sache ein Urtheil zu fällen und die Lösung der Frage über den Einfluss des Phosphors auf die Rachitis der Zukunft anheim geben muss.

Ueber die Wirkungen des Phosphors auf cariöse Prozesse fehlt es mir vollständig an Beobachtungen.

Dagegen kann ich ein um so sichrerer begründetes Urtheil abgeben über die durch das Mittel hervorgebrachte Modification der Knochenentwicklung bei Fracturen, subperiostealen Resectionen und Periosttransplantationen, die ja sämmtlich der Experimentation leicht zugänglich sind. Für alle diese Fälle kann ich das Resultat zahlreicher Versuche kurz dahin zusammenfassen, dass das traumatisch gereizte Periost unter dem Einfluss des Phosphors reichlichere und dichtere, solidere Knochensubstanz producirt; namentlich bei Fracturen erreicht der Callus eine vollständig elfenbeinerne Beschaffenheit. Auch hier möchte ich bei der Schwierigkeit ganz exacter Vergleiche die Frage nicht endgültig entscheiden, ob auch zeitlich die Knochenneubildung beschleunigt wird; immerhin bekam ich namentlich bei Resectionen den Eindruck, dass die Entwicklung des neuen Gewebes bei Phosphorwirkung erheblich schneller geschah, als unter gewöhnlichen Verhältnissen ¹⁾.

Theorie der chronischen Phosphorwirkung.

Schon frühzeitig haben die Forscher, die sich mit dem Studium der Symptomatologie und der anatomischen Veränderungen bei der acuten Phosphorintoxication beschäftigt haben, die Frage sich vor-

¹⁾ Beispielsweise anführen will ich, dass bei einem Kaninchen, dem ein Drittel der Tibia subperiosteal reseziert war, in fünf Wochen, bei einem Hunde, dem über die Hälfte des Radius mit Schonung des Periostes, in sieben Wochen eine totale Regeneration stattgefunden hat.

gelegt, welches ist in letzter Instanz derjenige Stoff, der die so deletäre Wirkung auf die Organe ausübt. Nach zahlreichen zu diesem Zweck angestellten mehr oder weniger beweiskräftigen Experimenten und der lange Zeit hin und her geführten Discussion darüber stellt sich nach der lichtvollen kritischen Auseinandersetzung von Husemann ¹⁾ als das wahrscheinlichste heraus, dass wir es wahrscheinlich bei der sogenannten Phosphorvergiftung mit sehr complexen Vorgängen zu thun haben; es kommen in Betracht, aber wahrscheinlich nur in untergeordnetem Maasse die Oxydationsproducte des Phosphors, die sich bereits im Magen und Darm und zum Theil innerhalb des Blutes bilden, die phosphorige und die Phosphorsäure, hauptsächlich beruht die Wirkung jedoch auf dem in Dampfform im Blut und in den Organen befindlichen Phosphor und vielleicht auf dem in geringer Menge im Blute gelösten Phosphorwasserstoff; zur Bildung des letzteren aus dem in den Magen eingeführten Phosphor sind nach den Untersuchungen von Dybkowsky im Darm die geeigneten Verhältnisse gegeben.

Stellen sich der Entscheidung dieser theoretischen Frage schon bei der acuten Intoxication so erhebliche Schwierigkeiten entgegen, wie es die so ausgedehnte über diese Sache vorhandene Literatur und die so überaus zahlreichen Versuche zeigen, so dürfte die Erledigung derselben für die chronische Phosphorvergiftung für den Augenblick fast unlösbar erscheinen. Bei der Einführung des Phosphors in den Magen, der im Moment wenigstens allein bekannten Methode der Application, die sich längere Zeit ohne grössere störende Inconvenienzen durchführen lässt, bilden sich, abgesehen von der Lösung des Phosphors in Dampfform, jedenfalls eine ganze Reihe von verschiedenen Verbindungen, phosphorige Säure, Phosphorsäure, Phosphorwasserstoff, phosphorige und phosphorsaure Salze etc., die wir wahrscheinlich nicht einmal alle kennen, geschweige, dass wir ihre Umsetzungen und Wirkungen nach der Resorption isolirt zu verfolgen in der Lage wären; eine Methode andererseits, die in Frage kommenden Stoffe durch lange Zeit fortgesetzt direct und rein in's Blut zu injiciren, kennen wir vorläufig nicht ²⁾. Ohne

¹⁾ Cfr. Husemann l. c. S. 144.

²⁾ Ich habe subcutane Injectionen der verschiedenen Verbindungen versucht; bei Kaninchen kommt es sofort zur Bildung käsiger Herde, beim Hunde zu

daher die Beantwortung der Frage im rein theoretischen Sinne irgend wie zu präjudiciren, formuliren wir dieselbe, glaube ich, zweckmässiger und vom praktischen Standpunkte aus genügend in der Weise: Welche der genannten Verbindungen des Phosphors ist es, die in den Magen längere Zeit eingeführt die oben auseinander gesetzten Wirkungen auf den Magen, die Leber und das gesammte Knochensystem ausübt, ist es der Phosphor in Substanz, ist es die phosphorige Säure, die Phosphorsäure oder der Phosphorwasserstoff. Der letztgenannte Körper wird bekanntlich wahrscheinlich schon im Magen und Darmkanal, jedenfalls unmittelbar nach seiner Aufnahme in's Blut zu phosphoriger resp. Phosphorsäure oxydirt und es reduciren sich demgemäss die in Frage kommenden Stoffe auf die phosphorige Säure, die Phosphorsäure und den Phosphor in Substanz, dessen Resorptionsfähigkeit als solcher ja hinlänglich nachgewiesen ist ¹⁾.

Gibt man Kaninchen längere Zeit hindurch grössere Dosen phosphoriger, oder Phosphorsäure, Dosen, die ein sehr Vielfaches der stärksten von mir angewendeten Phosphorquantitäten betragen, so wird namentlich durch die Phosphorsäure, in etwas geringerem Grade durch die phosphorige eine ziemlich heftige Reizung der Schleimhaut des Digestionstractus angeregt; dieselbe ist aber wesentlich secretorischer Natur, die Drüsen schwellen an, die zelligen Elemente derselben vermehren sich, es entstehen mehr oder weniger profuse Diarrhöen. Unbetheiligt bleibt jedoch das interstitielle Gewebe, es tritt auch bei sehr langem Gebrauch beträchtlicher Dosen

Eiterungen mit allen ihren störenden Folgen, so dass ich diese Methode bald aufzugeben gezwungen wurde.

- ¹⁾ Beiläufig will ich bemerken, dass ich zahlreiche und lange Zeit fortgesetzte Fütterungs-Versuche sowohl mit amorphem Phosphor als auch mit phosphorsaurem Kalk gemacht habe. Beide Stoffe werden von Kaninchen ohne den geringsten Schaden in beliebig grossen Dosen ertragen, aber eben auch ohne jeden Erfolg. Sie gehen anscheinend unverändert durch den Darmkanal hindurch, ohne auch nur die geringste Wirkung auf Magen, Leber oder den Knochenapparat zu äussern. Wenn ich daher für die beiden Substanzen eine wirkliche Reizwirkung auf das Knochengewebe nicht zugeben kann, so halte ich es doch immerhin für indicirt bei Störungen des Knochenwachstums, Fracturen etc., den phosphorsauren Kalk in angemessenen Quantitäten dem Organismus zuzuführen, um demselben namentlich das nothwendige Alkali in hinreichender Menge zur Disposition zu stellen.

nicht die beschriebene indurative Verdickung der Magenschleimhaut ein. Veränderungen an der Leber habe ich danach niemals beobachtet, weder die Drüsenelemente noch das interstitielle Gewebe wird je betheiligt. Daraus folgt, dass für die Wirkung auf den Magen und die Leber, wie sie in der dargestellten Weise namentlich nach grösseren Dosen von Phosphor hervortritt, der Phosphor als solcher wesentlich anzuschuldigen ist.

Für den Einfluss auf das Knochensystem liegt die Sache etwas anders. Es ist hier nicht zu verkennen, dass relativ kleine Dosen von phosphoriger und von Phosphorsäure ohne erheblichen Effect bleiben, ganz grosse Gaben, die das 800—1000fache der von mir angewendeten Phosphordosen betragen, in der That eine Verdichtung der in der Zeit der Fütterung bei wachsenden Thieren neu entwickelten Knochensubstanz zur Folge haben. Vergleicht man jedoch die relativen Quantitäten der phosphorigen und der Phosphorsäure einerseits, des Phosphors andererseits, so kann keine Rede davon sein, die eclatante Knochenwirkung ganz minimaler Dosen des letzteren auf die aus demselben gebildeten Oxydationsproducte zurückzuführen. Dosen dieser Oxydationsproducte, die ihrem Atomgewicht nach der angewendeten wirksamen Phosphorquantität entsprechen würden, haben eben so gut wie gar keine Wirkung auf das Knochengewebe. Wenn daher auch principiell einzuräumen ist, dass die phosphorige eben so wie die Phosphorsäure einen gewissen, übrigens geringen befördernden Einfluss auf die Knochenbildung hat, so kann doch darüber kein Zweifel sein, dass bei der so überaus intensiven Einwirkung ganz minimaler Mengen von Phosphor die Hauptsache auf den Phosphor als solchen kommt.

Eine weitere Frage wirft sich für die Deutung der Verhältnisse am Knochensystem auf: Ist es ein directer formativer Reiz specifischer Art, den der im Blute wahrscheinlich in Dampfform circulirende Phosphor auf die osteogenen Gewebe ausübt, oder ist die so abundante Knochenentwicklung mehr auf indirectem Wege durch seine Zufuhr veranlasst. Um das, was ich unter dem indirecten Wege verstehe, klar zu machen, will ich eine analoge Thatsache aus der Pathologie anführen. Wenn in Folge der Entwicklung zahlreicher weicher, die harte Knochensubstanz verdrängender Geschwülste im Knochensystem eine grosse Quantität anorganischer Salze resorbiert werden und im Blute circuliren, so entledigt sich die Blutmasse

des unbequemen Ueberschusses derselben dadurch, dass sie dieselben in anderen Geweben vielleicht nur temporär deponirt, so in den Lungen, dem Magen und an einem dritten nicht sehr zweckmässig gewählten Orte, den Nieren; es entstehen so die sog. Kalkmetastasen dieser Organe ¹⁾. Demnach ist die Vorstellung gewiss zulässig, dass etwas Aehnliches geschehen könnte, wenn durch andauernde Zufuhr von Phosphor in Folge der Oxydation desselben, die phosphorsauren Salze im Blute soweit vermehrt werden, dass die Nieren- resp. Darmsecretion zur Ausscheidung des Ueberflusses nicht mehr ausreichen. Man könnte sich denken, dass die allgemeine Oekonomie, statt sie in mehr oder weniger unentbehrlichen Organen zu deponiren, die Bildung eines neuen Gewebes in der nöthigen Quantität anregt, in dem die überflüssigen und lästigen Stoffe in ebenso unschädlicher als bequemer Weise aufgespeichert würden; das wäre dann das massenhaft neu producirt Knochengewebe und der ganze Vorgang der indirecte Weg, den ich meine.

Diese Auffassung, die, so weit ich sehe, nichts Unzulässiges hat, ist jedoch wahrscheinlich nicht richtig aus folgenden Gründen: Bei jungen Kalbsknochen erhalten sich mehr als bei anderen Säugethieren, die aussen am Periost neu abgelagerten Schichten verhältnissmässig lange weich, osteoid; tritt eine Ueberladung des Blutes mit phosphorsauren Salzen ein, so sollte man meinen, der Organismus sollte sich beeilen, dieselben in dem dazu geeigneten fertigen Gewebe zu deponiren. Das ist aber nicht der Fall. Der Vergleich der Knochen meines mit Phosphor gefütterten Kalbes mit denen normaler Thiere lehrt, dass eher ein Mehr von neuen Schichten sich im weichen Zustande eine gewisse Zeit lang erhält.

Es liesse sich ferner, wenn man die letztere Ansicht festhält, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit erwarten, dass nach längerer Phosphorfütterung sowohl die vorher gebildeten, als auch namentlich die unter dem Einfluss derselben entwickelten Knochentheile, erstere durch secundäre Vorgänge, letztere in Folge einer Modification der Bildung selbst einen grösseren Gehalt an anorganischen Bestandtheilen enthielten, dass gegenüber der Norm eine Abweichung der quantitativen Zusammensetzung zu Gunsten der anorganischen Substanz stattfände. Die chemischen Analysen ergeben, dass dem nicht so ist, dass, abgesehen von gewissen geringen Schwankungen,

¹⁾ Virchow, Cellularpathologie. 4. Aufl. S. 252.

die nicht immer zu Gunsten der anorganischen Substanz sind, die Zusammensetzung der Phosphorknochen nach dieser Richtung eine normale ist.

Endlich das Hauptargument gegen die Theorie der auf indirectem Wege erfolgenden Knochenerzeugung ist folgendes: Verhindert man während der Phosphorfütterung auf künstlichem Wege das thatsächliche Zustandekommen einer Ueberladung des Blutes mit phosphorsauren Salzen, ja setzt man den Gehalt des Blutes an diesen Theilen unter die Norm herab, so tritt doch trotzdem eine Ueberproduction nicht von Knochen, wohl aber von seinem histologischen Aequivalent, von osteoidem Gewebe ein. Ich habe zu diesem Zweck Monate hindurch jungen wachsenden Hühnern ausgewaschenes Futter und destillirtes Wasser gegeben; bekanntlich genügt diese äusserst herabgesetzte Zufuhr von anorganischen Massen nach den Untersuchungen von Chossat, um das feste Knochengewebe in weiches zu verwandeln, die Knochen dünn, weich, brüchig zu machen. Verbindet man mit diesem Regime zugleich die Phosphorfütterung, so entwickelt sich an den Epiphysen in sehr evidenter Weise dieselbe abnorm dichte Knochensubstanz, wie sie früher beschrieben, nur mit dem Unterschiede, dass es nicht wirklich harter Knochen, sondern ungemein dichtes osteoides Gewebe ist. Macht man Fracturen, so entsteht ebenso ein überaus reichlicher dichter Callus, aber wieder nicht von harter wirklich knöcherner Beschaffenheit, sondern von osteoider und zum Theil knorpeliger Natur. Bei dem unter diesen Verhältnissen vorhandenen wirklichen Mangel an anorganischen Salzen ist, meine ich, der Beweis geliefert, dass nicht ihr Ueberschuss im Blute es sein kann, der den Organismus zur Production des massenhaften Knochengewebes zwingt, sondern es muss zusammengehalten mit den früher erwähnten Thatsachen der Phosphor selbst als diejenige Substanz erscheinen, die einen specifischen formativen Reiz auf die osteogenen Gewebe ausübt.

Äusserst interessant ist es, dass unter dem gleichzeitigen Einfluss der Phosphorfütterung und der Entziehung anorganischer Substanzen, namentlich des Kalkes, der Wachsthumsmodus der Knochen eine Aenderung erfährt, die auf das vollkommenste dem entspricht, was wir beim Menschen als Rachitis zu bezeichnen gewöhnt sind. (Taf. **III**. Fig. 3 u. 4). Man sieht bei einem Vergleich mit dem da-

neben stehenden normalen Knochen an dem als Beispiel gewählten oberen Ende der Tibia ¹⁾ eines jungen Huhnes die ausserordentlich hohe von zahlreichen weiten Markräumen durchzogene gallertig, durchscheinende gewucherte Knorpelmasse; in sie greift sehr unregelmässig in wellig-hügeligen Linien ein die Zone der Kalkinfiltration, die übrigens an sich sehr unvollkommen ist. An der Stelle, wo sich ausgebildete, weitmaschige spongiöse Knochensubstanz bilden sollte, existirt ein ganz ungewöhnlich dichtes osteoides Gewebe; die mikroskopische Untersuchung weist dann noch des Genaueren nach, wie alle diese Vorgänge auf das bunteste durch einander gehen, kurz wir haben die Rachitis, wie sie im Buche steht. Die Verhältnisse, unter denen diese künstliche Rachitis entsteht, ist eine nicht unwillkommene Bestätigung für die Theorie, welche eine genaue Beobachtung des Prozesses bereits ergeben hatte, dass nemlich die Rachitis bedingt wird durch zwei Factoren: einmal eine unzureichende Quantität von anorganischen Salzen im Blute, sei es, dass dieselben in unzureichender Menge aufgenommen oder excessiv ausgeschieden werden, und andererseits durch einen constitutionellen auf die osteogenen Gewebe einwirkenden Reiz.

Ziehen wir die Summe aus den bis hierher erwähnten Einzelerfahrungen, so lässt sich für die chronische Wirkung des Phosphors auf den Organismus folgendes Gesamtbild entwerfen. Der Phosphor wirkt in kleinsten Dosen wahrscheinlich gelöst im Blute circulirend auf die osteogenen Gewebe als ein specifischer formativer Reiz; örtlich in Form von Dämpfen auf das freiliegende Periost geleitet ruft er in mässiger Concentration ossificirende Periostitis hervor. Wirken die Dämpfe sehr energisch ein, so wird der Reiz so stark, dass neben den ossificirenden Vorgängen Eiterung entsteht. In sehr viel grösseren Dosen angewendet, sei es in Dämpfen, sei es per Oesophagum, tritt, während die Einwirkung auf das Knochensystem nicht über ein gewisses Maass hinausgeht, sein Einfluss auf den Digestionsapparat in den Vordergrund. Das interstitielle Bindegewebe der Leber und des Magens wird irritirt, es

¹⁾ Es braucht kaum erwähnt zu werden, dass sich analoge Verhältnisse zeigen an allen anderen Knochen überall da, wo aus Knorpel Knochen wird. Die Vorgänge an dem Periost zeigen eine analoge Beschaffenheit, nur nicht, wenigstens soweit ich bis jetzt gesehen habe, in gleicher Intensität wie sie oft genug bei Menschen zur Beobachtung kommen.

entsteht chronische indurative Gastritis und chronische interstitielle Hepatitis mit Icterus und Schwund der Lebersubstanz; Endglied derselben ist Atrophie der Leber, sei es glatte oder lobuläre oder die klassische Granularatrophie, die sogenannte Cirrhose¹⁾.

Die vorstehenden Beobachtungen haben gezeigt, dass man mit geringen Dosen Phosphor, die in keiner Weise einen schädlichen Einfluss auf den Gesamtorganismus ausüben, eine erhebliche Anregung und Förderung der Knochenbildung erzielen kann. Bei dem Mangel jedweden inneren bekannten Mittels, das im Stande ist die osteoplastischen Vorgänge zu grösserer Energie anzuregen, wird die Therapie ihr Augenmerk auf den Phosphor zu richten haben. Nach den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen erscheint die Anwendung des Phosphors geboten bei im Ganzen schwächerer Entwicklung des Knochensystems bei Kindern, bei Fracturen (Pseudarthrosen) subperiostealen Resektionen und Periosttransplantationen. Für die Osteomalacie stehen mir keine positiven Beobachtungen zu Gebote, und muss ich hier vom rein theoretischen Standpunkte aus urtheilen. Wenn das Wesen der Osteomalacie darin besteht, dass aus dem ursprünglich harten Knochengewebe durch Wucherung der zelligen Elemente desselben eine überwiegend weiche und deshalb für die physiologischen Zwecke des Knochens unbrauchbare Substanz geliefert wird, so muss vom theoretischen Standpunkte aus in dem Phosphor ein wahres Antidot dieser Krankheit gesehen werden, denn der Grundzug der Phosphorwirkung ist eben der, dass in Folge eines durch denselben hervorgerufenen Reizes aus weichen osteogenen Geweben sich abnorm dichter, harter Knochen bildet.

Anders liegt die Sache bei der Rachitis. Theoretisch betrachtet ist es nicht gerade sonderlich wahrscheinlich, dass in dem Phosphor das Heilmittel der Krankheit gefunden ist. Auch hier fehlen zur Zeit directe Beobachtungen und müssen wir es hier vollkommen der empirischen Erfahrung der Zukunft anheimstellen zu entscheiden, ob dieser Stoff bei seiner an sich starken Einwirkung auf das Knochengewebe mächtig genug sein wird, sei es eine stärkere Auf-

¹⁾ Die Wirkung des Phosphors, sowohl die deletäre sehr grosser Dosen auf Niere, Herz, Leber, als auch die das Knochenwachsthum reizende findet statt durch das Blut eines tragenden Kaninchens auf die im Uterus befindlichen Jungen, nicht aber vermittelt der Milch der Mutter auf säugende junge Thiere.

nahme der anorganischen Salze in's Blut anzuregen, oder die allzureichliche Ausscheidung derselben zu verhindern und ihre rechtzeitige Ablagerung in die osteogenen Gewebe in gehöriger Quantität zu bewirken. Auf alle Fälle glaube ich wird man den Versuch mit dem Mittel machen müssen, da zur Zeit wenigstens ein anderes aussichtsreicheres nicht bekannt ist.

Im Allgemeinen wird es sich für die therapeutische Anwendung mehr empfehlen, sich des Phosphors in Substanz zu bedienen als der phosphorigen und der Phosphorsäure; denn die beiden letzten Präparate, wenn sie irgend eine erhebliche Wirkung entfalten sollen, müssen in Dosen angewendet werden, die den Digestionsapparat wenigstens beim Thier in hohem Grade beeinträchtigen.

Wenn die vorstehenden experimentellen Untersuchungen einen gewissen Werth haben für die specielle Pathologie, insofern als sie uns einen genaueren Einblick gewähren in die Vorgänge, wie sie im Organismus angeregt werden durch die länger dauernde Einwirkung eines in der Industrie verwendeten und wenigstens früher als Heilmittel gebrauchten Stoffes, insofern als sie durch die künstliche Erzeugung zweier eben so viel besprochenen als interessanter Krankheiten, der Lebercirrhose und der Rachitis, die Bestätigung currenter Theorien geliefert haben, insofern als sie spezifische Beziehungen eines gewissen Stoffes zu gewissen Geweben gelehrt haben, aus denen die Therapie dereinst vielleicht Nutzen zu ziehen in der Lage sein wird, so ist glaube ich diesen Untersuchungen auch für die allgemeine Physiologie und Pathologie eine nicht geringere principielle Bedeutung zuzumessen. Zunächst ist die Klasse derjenigen interessanten Körper, denen wir spezifische Affinitäten zu gewissen Geweben des Körpers zuerkennen, wie das Quecksilber, das Jodkalium, eine Reihe organischer Alkaloide wie Atropin, Curarin, Digitalin etc. etc. durch den Phosphor um eines vermehrt worden. Ferner liegen hier, wie ich meine, exacte, überzeugende, jeden Augenblick zu wiederholende experimentelle Beobachtungen vor, die den Nachweis liefern, dass ein und derselbe Stoff in verschiedener Quantität und verschieden lange Zeit angewendet total differente Wirkungen auf den thierischen Organismus äussern kann. Die älteren Beobachtungen haben gelehrt, dass der Phosphor in grosser Dosis auf gewisse Gewebe, nemlich die specifischen Parenchymelemente der Leber, der Nieren des Magens und der Musculatur

einen äusserst intensiven peracuten Reiz ausübt, so stark, dass in kürzester Frist eine fettige Degeneration eine Necrobiose derselben die Folge ist; wir haben jetzt gesehen, dass derselbe Stoff in geringerer Quantität dem Organismus einverleibt, während die erstgenannten Theile vollkommen immun bleiben, eine Reizwirkung ausübt auf ganz andere Gewebsarten, auf die osteogenen Substanzen, auf das interstitielle Gewebe des Magens und der Leber: ein Reiz, der sich nicht nach der degenerativen, sondern wesentlich nach der formativen Richtung hin entwickelt. Während dort Untergang, ist hier bleibende Neubildung die Folge. Mag die wahre Ursache dieses so tiefgreifenden Unterschiedes in der Wirkung verschiedener Dosen des Phosphors nun darin liegen, dass wirklich ungleich grosse Quantitäten desselben im Blute anwesend in der That einen an sich verschiedenen Effect haben, oder derselbe darin beruhen, dass bei der Zufuhr einer grösseren oder kleineren Menge der Substanz zum Blute verschiedene Resorptions- und Umsetzungsbedingungen gegeben sind, so zwar, dass dem zufolge differente Umsetzungsproducte auch zur Wirkung gelangen, immerhin ist die Thatsache dieser fundamentalen Differenz der Vorgänge für die theoretische wie für die praktische Betrachtung von einschneidender Bedeutung. Ich glaube in diesen Beobachtungen ist der Hinweis gegeben darauf, auch andere Stoffe, deren gewaltige toxische Wirkung in grossen Dosen bekannt ist, wie Jod, Arsen, die grosse Zahl der giftigen organischen Verbindungen nach dieser Richtung hin zu untersuchen, und ich zweifle nicht, dass Experimente mit Sachkenntniss, Sorgfalt und Geduld angestellt, unsere positiven Kenntnisse um manche neue Thatsache bereichern, unsere theoretischen Anschauungen klären und auch der Therapie hier und da eine neue Handhabe des Handelns liefern werden.

Nachtrag.

Sollte Jemand in der Lage sein, diese Versuche zu irgend welchem Zwecke nachmachen zu wollen, so glaube ich ihm die Sache sehr zu erleichtern, wenn ich nachträglich noch Einiges über die Dosirung hinzufüge. Die fast homöopathische Dosis, welche zur Modificirung des Knochenwachsthums genügt, ist für ein halb-

wüchsiges Kaninchen 0,0015 Gramme Phosphor als einmalige tägliche Gabe. Junge Hühner und ausgewachsene Kaninchen, bei denen man z. B. den Einfluss auf die Callusbildung studiren will, bekommen das Doppelte. Ausgewachsene Hühner ertragen mit Leichtigkeit das Vielfache dieser Dosis. Hunde und Katzen sind relativ sehr empfindlich gegen den Phosphor. Es empfiehlt sich, wenn der Versuch über Monate ausgedehnt werden soll, in allen Fällen langsam die Gabe bis auf etwa das Doppelte zu steigern, da die Thiere sich relativ leicht an das Gift gewöhnen. Will man die irritative Wirkung auf Magen und Leber erreichen, so beginnt man am besten mit ganz kleinen Dosen und steigert stetig und relativ rasch. Von grosser Wichtigkeit für die Sicherheit und Gleichmässigkeit des Erfolges ist die Art der Bereitung der Pillen. Bei der gewöhnlichen Methode, den Phosphor zur Pillenmasse zu verreiben, erfolgt nicht, wenigstens so weit ich gesehen habe, eine wirklich gleichmässige Vertheilung der minimalen Quantität des Stoffes auf die einzelnen Pillen; die eine enthält gewöhnlich mehr oder weniger als die andere. Dafür spricht, abgesehen von individueller grösserer Empfindlichkeit einzelner Thiere, die Ungleichheit des Erfolges in einzelnen Fällen, wie ich sie im Anfang bei meinen Experimenten gesehen habe, namentlich eine Reizwirkung auf den Magen, wo sie nicht erwartet werden konnte. Dieselbe hörte ganz auf, als ich mich auf den Rath eines gewiegten Apothekers einer Formel bediente, bei der in der That die höchste Gleichmässigkeit der Vertheilung erreicht wird; dieselbe dürfte sich daher an meisten für weitere Versuche, eventuell auch für die therapeutische Anwendung beim Menschen empfehlen. Das Recept ist folgendes:

Rp.

Phosphori puri	0,03
redige in pulverem subtilissimum ope syripi simpl.	7,5
calefactis et conquassatis usque ad refrigerationem	
adde	

Pulv. rad. Glycirrh.	10,0
- gummi arab.	5,0
- tragacanth.	2,5

M. f. pil. No. 200.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I.

- Fig. 1. Durchschnitt des Humerus eines normalen wachsenden Kalbes.
 Fig. 2. Durchschnitt desselben Knochens an einem Kalbe nach 8wöchentlicher Fütterung mit ganz kleinen Dosen Phosphor. Das rothe Markgewebe durch Ausspritzen entfernt.
 Fig. 3. Halber Durchschnitt der Tibia eines jungen Huhnes.
 Fig. 4. Derselbe von einem anderen Huhn, nach 6wöchentlicher Fütterung mit Phosphor bei gleichzeitiger Entziehung der Kalksalze. Artificielle Rachitis.

Tafel II.

- Fig. 1. Käsig-eitrige Periostitis des Unterkiefers vom Kaninchen nach Einwirkung von Phosphordämpfen.
 Fig. 2 u. 3. Dasselbe von einem anderen Thier, Ansicht von der Seite und von unten.
 Fig. 4. Durchschnitt des Femur eines normalen jungen Kaninchens.
 Fig. 5, 6, 7. Durchschnitte desselben Knochens von verschiedenen Kaninchen, welche 3 Wochen resp. 5, resp. 10 Wochen kleine Dosen Phosphor bekommen haben. Modification des Knochenwachsthums an den Enden der Diaphyse und im Umfang der Epiphysen.

Tafel III.

- Fig. 1. Granularatrophie der Leber von einem Kaninchen nach 4monatlicher Fütterung mit relativ grossen Phosphordosen.
 Fig. 2. Knochen-schliff aus der sklerosirten Schicht an der Epiphyse eines wachsenden, mit Phosphor behandelten Kaninchens.

III.

Ueber Rückbildung des Callus.

Von Dr. Hermann Lossen,
 Privatdocenten der Chirurgie in Heidelberg.

(Hierzu Taf. IV. Fig. 1—9.)

Die anatomische und histologische Untersuchung des Callus ist seit geraumer Zeit ein Lieblingsstudium der Chirurgen und Histologen gewesen, der ersteren, weil gerade die Callusbildung die Regeneration der Gewebe in ihren interessantesten Einzelheiten zeigt, der letzteren, weil in demselben ein Analogon des jugendlichen im Wachsthum begriffenen Knochens gegeben ist.