

V.

Die Wirkung des Phosphors auf den Fötus.

(Aus dem pathologischen Institut zu Berlin.)

Von Igacushi Moritzi Miura aus Japan.

Die acute Phosphorvergiftung, zum Zwecke des Selbstmordes unternommen, kommt bekanntlich nicht selten vor (nach Lewin's Statistik bei 40,9 pCt. aller Selbstmörder, dies. Archiv Bd. 21. S. 506), und zwar bei Frauen häufiger, als bei Männern (unter 18 Fällen bei 10 Frauen). Unter den Frauen sind ziemlich häufig (unehelich) Schwangere. Obgleich die acute Phosphorvergiftung vielfach klinisch, pathologisch-anatomisch und experimentell untersucht und sehr genau beschrieben worden ist, so hat man sich bis jetzt nicht eingehend mit der Frage beschäftigt, ob der von der schwangeren Frau aufgenommene Phosphor in den Fötus übergeht oder nicht. Aus diesem Grunde hat Herr Geheimrath Virchow mich beauftragt, diese Frage experimentell zu bearbeiten. Für die vielfachen Unterstützungen und die fortlaufende Controle meiner Untersuchungen bin ich Herrn Prof. Virchow zu grösstem Dank verpflichtet. Bevor ich zu der Schilderung meiner einzelnen Versuche übergehe, habe ich Folgendes zu bemerken:

1. Den Phosphor habe ich in flüssiger Form als Phosphoröl (0,5 pCt.) angewendet und zwar in kleinen getheilten Dosen, weil sonst das Thier entweder abortirt oder eher stirbt, als ausgeprägte pathologische Veränderungen in ihm auftreten.

2. Zum Experiment habe ich jedesmal je zwei hochträchtige Kaninchen oder Meerschweinchen verwendet, denen ich etwa 2 Tage lang die Nahrung entzog; das eine von beiden habe ich dann mit Phosphoröl mittelst eines elastischen Katheters gefüttert, während das andere einfach weiter hungerte. Nach dem Verlauf bestimmter Stunden wurden beide gleichzeitig durch Injection von Morphium in die V. jug. ext. getötet und beide parallel untersucht.

3. Die Organe sowohl des Mutterthiers, als auch des Fötus wurden theils ganz frisch, theils nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit untersucht.

Im Folgenden will ich kurz die einzelnen Versuchsresultate mittheilen.

I. Versuch.

Ein grosses, hochträchtiges Kaninchen von gutem Ernährungszustande bekam am Morgen des 22. December 1883 nach zweitägigem Hungern 4,0 g Phosphoröl (also 0,02 Phosphor) und am 23. Abends wieder 20 gtt. Phosphoröl. Am 24. stellte sich bei ihm starke Dyspnoe ein. Am Abend des selben Tages wurde das Thier getötet.

A. Mutterthier.

Im subcutanen Gewebe der linken Brustseite fand sich eine ausgedehnte Blutung; keine icterische Färbung. Die Musculatur zeigt makroskopisch nicht bedeutende Abweichung von der Norm, aber mikroskopisch ganz deutliches Auftreten von Fetttröpfchen in den Muskelfasern, besonders in den Kau-, Augen- und Brustmuskeln. Die Muskelfasern sind meist mässig vergrössert, mit feinen, stark lichtbrechenden Körnchen gefüllt (hie und da trifft man im Gesichtsfeld normale Muskelfasern), durch Essigsäure und Natronlauge treten diese Körnchen deutlicher hervor, durch Osmiumsäure färben sie sich bräunlich.

Schädelhöhle. Die Sinus mit vielem Blut angefüllt. Die Hirnhäute zeigen keine Spur von Hämorrhagien; keine icterische Färbung; die Hirnsubstanz blutreicher und feuchter als normal. Mikroskopisch sieht man unversehrte Ganglienzellen, nicht fettig entartete Gefässe mit stärkerer Blutfüllung.

Brusthöhle. Das Herz stark dilatirt, Peri- und Endocardium unversehrt, die Musculatur grauröthlich. Mikroskopisch sieht man in grosser Ausdehnung fettig entartete Muskelfasern, die sich gegen Reagentien wie die anderen Muskeln verhalten. Die Lungen blutarm.

Bauchhöhle. Milz von normaler Grösse, Farbe und Consistenz.

Nieren. Kapsel leicht abziehbar, nicht vergrössert, blass; bei der mikroskopischen Untersuchung sieht man die Epithelien besonders der gewundenen Harnkanälchen fettig metamorphosirt.

Der Magen enthält wenige dünne Contenta von schmutzig brauner Farbe. Die Mucosa ist opak grau, etwas geschwollen, mit einer dicken Schleimlage bedeckt, keine Blutextravasate, keine Erosionen. Die Labdrüsenzellen sind vergrössert (etwa um $\frac{1}{3}$ der Norm), stark getrübt. Durch Zusatz von Essigsäure wird diese Trübung zwar schwächer, verschwindet aber nicht ganz, ebenso bei Natronlauge. Durch Osmiumsäure sind darin Fetttröpfchen nachweisbar.

Duodenum und sonstige Gedärme erscheinen intact. Der Inhalt des ganzen Dünndarms ist gallig gefärbt.

Leber beträchtlich vergrössert, derb, blassgelblich, blutarm. Mikroskopisch zeigen die geschwollenen, mehr rundlichen als polygonalen Leberzellen

starke fettige Veränderung, die überall im peripherischen und centralen Theil des Läppchens gleichmässig verbreitet ist; keine interstitielle Wucherung, noch Bindegewebzunahme. Die Gallenblase schlaff, mit spärlicher dünner Galle gefüllt. Die Harnblase enthält wenig Harn, frei von Eiweiss und Gallenfarbstoff. Im Uterus sind 4 Fötus enthalten, von denen 3 leben.

B. Fötus.

Jeder Fötus durchschnittlich von 14 cm Länge.

Folgende Untersuchung wird an den drei lebendig erhaltenen Föten vorgenommen:

Keine icterische Färbung der Körperoberfläche. Die Musculatur erscheint bei der makroskopischen Betrachtung nicht verändert, mikroskopisch dagegen sind mässig fettig metamorphosirte Muskelfasern sichtbar.

Bei der Eröffnung der Schädelhöhle findet man starke Füllung der Sinus. Pia äusserst blutreich. An der Schnittfläche der feuchten weichen Hirnsubstanz sieht man zahlreiche Blutpunkte, nirgends Hämorrhagien; mikroskopisch ausser starker Füllung der Capillaren nichts Pathologisches zu finden.

Brust. Herz: rechter Vorhof und rechte Kammer stark mit dunklem Blut angefüllt, links weniger; die Musculatur viel blasser als bei dem normalen Fötus; Endo- und Pericardium von normalem Aussehen, die Klappen intact. Die mikroskopische Betrachtung zeigt mässige Verfettung der Herz-muskelfasern, anscheinend rechts stärker als links. Die Lungen luft-leer, blass.

Bauchhöhle. Die Milz zeigt keinen Unterschied von der normalen.

Nieren haben fast normale Farbe, Grösse und Consistenz. Mikroskopisch deutlich nachweisbare fettige Metamorphose der Harnkanälchenepithelien.

Der Magen enthält wenige dünne schmutzig grüne Flüssigkeit; er ist schlaff, keine wahrnehmbare Schwellung der Schleimhaut, keine hämorrhagischen Stellen. Mikroskopisch zeigen die Labdrüsenzellen genau dasselbe Bild wie die des Mutterthiers.

Die Leber besitzt fast normale Consistenz, ist aber viel grösser und blassgelblich gefärbt. Hier ist unter allen Organen des Fötus, wie beim Mutterthier, die Fettmetamorphose am intensivsten, — ein Umstand, der bei den folgenden Versuchen immer wiederkehrt.

Im Folgenden will ich nur die Besonderheiten jedes Versuches hervorheben, weil die Befunde mit geringerem Unterschiede immer dieselben waren.

II. Versuch, 5. Januar 1884.

Ein grosses, weisses Meerschweinchen in der letzten Zeit der Gravidität; innerhalb 2 Tagen werden 6,0 g Phosphoröl einverleibt. Am 3. Tage Abends wurde das Thier durch Morphiuminjection in die V. jugul. getötet.

In diesem Falle traten alle Veränderungen, wie bei dem Kaninchen, nur in schwächerem Grade hervor; zu bemerken ist jedoch, dass Blutungen in den Papillarmuskeln des linken Ventrikels beim Mutterthier bestanden,

dass die Gallenblase wenig gefüllt, der Duct. choled. durchgängig, das Duodenum intact, kein Zeichen von Icterus vorhanden war.

Am Magen der zwei im Uterus lebend erhaltenen Fötus fanden sich dieselben mikroskopischen Veränderungen wie im vorigen Falle.

III. Versuch, 11. Januar 1884.

Das Mutterthier erlag $3\frac{1}{2}$ Tage nach der ersten Phosphoraufnahme. Intrauterin fanden sich drei Fötus.

Die pathologisch-anatomischen Befunde dieses Falles sind mit denen der beiden vorigen Fälle fast übereinstimmend, aber in höherem Grade entwickelt. Diesmal fand ich beim Mutterthier die mit starker Schleimmasse überzogene röthlich gefärbte Magenschleimhaut mit zahlreichen, kleinen Ecchymosen durchsetzt, die Leberzellen, Nierenepithelien und Herzmuskeln stark fettig entartet. Von den Fötus habe ich mikroskopisch blos Leber, Nieren, Herz- und Körpermusculatur untersucht und ein ganz ähnliches Resultat bekommen, wie in den vorigen Fällen. Die mit grünlicher Flüssigkeit gefüllten Mägen der Fötus waren sehr schlaff, schon cadaverös gefärbt. Sie sind vermutlich viel früher gestorben als das Mutterthier.

IV. Versuch, 17. Januar.

Ein mittelgrosses Kaninchen, welches innerhalb 2 Tagen 2 Dosen von 0,015 Phosphor bekommen hatte, lebte beinahe 4 Tage lang: Tod durch Morphium; 3 Fötus im Uterus lebend gefunden.

In diesem Falle waren die Veränderungen im Mutterthier fast gleich stark wie beim III. Versuche; sehr ausgedehnte subpericardiale Blutung an der vorderen Fläche des stark fettig veränderten Herzens und im Unterhautfettgewebe des Halses.

Von dem Befunde bei einem der drei Fötus ist bemerkenswerth, dass hier nicht blos jene Gastroadenitis, sondern auch zahlreiche punktförmige Blutflecke in der Magenschleimhaut aufgetreten waren. Mikroskopisch zeigte sich im Lumen der Drüsenschläuche zwischen stark vergrösserten und getrübten Drüsenzellen extravasirtes Blut, das stellenweise bis zur Oberfläche der Schleimhaut vordrang, sowie Extravasate in der Submucosa.

Bei den Controlthieren wurde von allen diesen Veränderungen nichts gefunden.

Es sei hier gestattet eine kurze Epikrisis meiner Fälle zu geben:

Die zuerst von Lewin (l. c.) festgestellte Thatsache, dass die Verfettung der Leber des Menschen bei der acuten Phosphorvergiftung ein sehr häufiger Befund sei, bezweifelt man jetzt nicht mehr. In meinen Versuchen fand ich ganz regelmässig in der Leber (und zwar hier am stärksten im Vergleich mit den anderen Organen) fettige Entartung der Zellen, wenn nicht das Thier vor Ablauf von 30—40 Stunden starb, nachdem es mit

Phosphor gefüttert war. Beim Fötus verhielt sich die Sache ganz ebenso; hier ist die Veränderung der Leber ganz deutlich, aber nicht so weit vorgeschritten wie beim Mutterthier.

Dass gerade die Leber immer am stärksten afficirt wird, würde sich dadurch erklären, dass die sämmtliche Giftmasse bei dem Fötus durch die Nabelvenen und bei der Mutter durch die Pfortader, falls das Gift vom Verdauungskanal aufgenommen wird, zuerst der Leber zugeführt wird, um von da aus in den kleinen und dann in den grossen Kreislauf zu gelangen. Die Leber ist also dem schädlichen Einfluss des Giftes zuerst und am meisten ausgesetzt. Dazu kommt noch der Umstand, dass die Leber die Fähigkeit besitzt, verschiedene (von der Magen- und Darmwand aufgenommene) im Blut circulirende chemische Substanzen zurückzuhalten.

Die Angaben über den Befund des Magens und des Darms sind sehr verschieden. Munk fand meist nur die Pars pylorica des Magens entzündlich afficirt und ausser kleinen Sugillationen manchmal viele punktförmige, verschorfte Stellen mit gerötheter Schleimhaut umgeben. Lewin constatirte unter 44 Fällen acuter Phosphorvergiftung in 33 Fällen Magenveränderungen verschiedenen Grades, einfache Hyperämie bis Exulceration. Dagegen hob Tüngel hervor (dies. Arch. Bd. 30. S. 207), dass er einen Fall beobachtet habe, wo der Tod bald nach dem Einnehmen des Giftes erfolgte, und bei der Obduction nicht die geringste deutliche Spur einer Entzündung vorhanden war.

In meinen Versuchen habe ich Hyperämie und zahlreiche, kleine Ecchymosen beobachtet, aber ich konnte keine Anäzung oder Geschwüre wahrnehmen. Bei einem Fötus (Versuch III) sah ich nicht unbedeutende Blutung im Magen, welche mit der Phosphorwirkung in Zusammenhang gebracht werden muss. Hier kann natürlich von einer, durch directe Reize oder Anäzung hervorgebrachten Entzündung keine Rede sein, sondern dies muss hervorgerufen sein durch Veränderungen der Gefässwände. Aber ich konnte in diesem Falle fettig degenerirte Gefässse (wie sie von Klebs beobachtet wurden) nicht nachweisen. Es ist ferner nicht unmöglich, dass die Ecchymosen im Magen des Mutterthiers (z. B. in No. III) nicht allemal durch den directen Reiz erzeugt sind. Es spricht der Umstand hiefür, dass in meinen Fällen

Blutung am Magen nur bei solchen Thieren beobachtet wurde, welche nach Einnahme des Giftes noch 3—5 Tage lebten, wo also Veränderungen der Gefässwände zu vermuthen waren. Bei meinen misslungenen Versuchen (wo das Thier nach 10 bis 14 Stunden starb) konnte ich zwar hyperämische Röthung der Magenschleimhaut beobachten, aber keine circumscripte Blutung.

Die regelmässige Affection der Magenschleimhaut bei acuter Phosphorvergiftung ist zuerst von Virchow beschrieben und als Gastroadenitis aufgefasst, von Vetter (dies. Arch. Bd. 53. S. 176), Ebstein (ebend. Bd. 55. S. 476) und Anderen bestätigt worden. Vetter konnte bei einem Hunde, der $\frac{3}{4}$ Tage nach der Vergiftung starb, schon alle Phasen der Labdrüsengeneration beobachten. In meinen Versuchen an Kaninchen und Meerschweinchen trat die fettige Degeneration der Labdrüsenzellen sowohl des Mutterthiers als auch des Fötus erst dann ganz regelmässig und deutlich ein, wenn das Thier nach der Vergiftung noch mindestens $1\frac{1}{2}$ Tage lebte.

Ueber das Vorkommen von Icterus und das Verhalten desselben zu Leber und Duodenum ist sehr viel geschrieben und gestritten. Bei meinen Experimenten war das Duodenum der Thiere immer fast ganz intact (vielleicht deshalb, weil ich das Gift in kleinen getheilten Dosen gegeben hatte) und kein Icterus aufgetreten. Die Gallenblase war meist schlaff, mit wenig Galle gefüllt, der Darminhalt gallig gefärbt. Das könnte ein negativer Beweis dafür sein, dass der Icterus bei Phosphorvergiftung durch die Mitbeteiligung des Duodenums verursacht werde.

Wenn ich zum Schlusse meine Resultate recapitulire, so sind sie der Hauptsache nach folgende:

1. Beim Mutterthier konnte ich das Zustandekommen der acuten fettigen Degeneration an verschiedenen Organen etwa vom 2. Tag (48 Stunden) nach der Vergiftung an sicher und deutlich nachweisen, während geringe Veränderungen gelegentlich schon nach $1\frac{1}{2}$ Tagen wahrnehmbar wurden.

2. Der pathologisch-anatomische Befund im Fötus ist identisch mit dem des Mutterthiers.

Somit kann ich die Frage, ob der Phosphor, welcher vom Mutterthier aufgenommen wird, durch die Placenta in den Fötus übergeht, mit „Ja“ beantworten.