

des linken, erreicht der Druckquotient sehr bald nach Infusionsbeginn einen Wert um 1 oder darunter.

Lungenembolie. Die Embolie wurde mit einer Aufschwemmung von Bärlappsaamen vorgenommen. Da die durchschnittliche Größe eines Samens $40\ \mu$ beträgt, ist mit einer weitgehenden Verlegung der Lungenstrombahn zu rechnen. Die Ergebnisse des Versuches zeigt Abb. 5.

Es mußte erwartet werden, daß durch den Verschuß der Lungenstrombahn der linke Ventrikel zunehmend leerläuft. Entsprechend findet sich (Abbildung 5) Abfall des enddiastolischen Druckes des linken Ventrikels gegen 0. Der rechte Ventrikel muß gegen stark erhöhten Widerstand auswerfen. Sein maximal hierbei entwickelter Druck steigt auf über 80 mm Hg. Diese Druckhöhe wird länger als 8 sec aufrecht erhalten, obwohl die Coronardurchblutung abnimmt. Der Füllungsdruck des rechten Ven-

trikels steigt an; später fällt er gering, aber nicht bis auf den Ausgangswert. Der Anstieg ist auf vermehrtes enddiastolisches Volumen zurückzuführen. Zwischen Füllungsdruck und Druckamplitude besteht keine Beziehung. Das spricht dafür, daß außer mechanischen Ursachen extrakardiale, nervöse oder humorale Wirkungen an der systolischen Drucksteigerung beteiligt sind.

Literatur. ¹ BAUERREISEN, E.: *Klin. Wschr.* **1957**, 369. — ² BAUERREISEN, E., H. BÖHME, H. KRUG, U. PEPPER u. L. SCHLICHER: *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **1958** (im Druck). — ³ BLÖMER, H.: *Z. Biol.* **107**, 468 (1955). — ⁴ GUYTON, A. C., G. G. ARMSTRONG and P. L. CHIPLEY: *Amer. J. Physiol.* **184**, 253 (1956). — ⁵ HILD, R., u. L. SICK: *Z. Biol.* **107**, 51 (1955). — ⁶ KRUG, H., u. L. SCHLICHER: *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **1958** (im Druck). — ⁷ REICHEL, H.: *Verh. dtsh. Ges. Kreislforsch.* **1956**, 3. — ⁸ ULLRICH, K. J., G. RIECKER u. K. KRÄMER: *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* **259**, 481 (1954). — ⁹ WAGNER, R., u. E. KAPAL: *Z. Biol.* **104**, 169 (1951).

DIE TRIKRESYLPHOSPHATVERGIFTUNG

Experimentelle Klärung von Problemen der Ätiologie und Pathogenese

Von

DIETRICH HENSCHLER

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg (Vorstand: Prof. Dr. Dr. W. NEUMANN)

Zu Beginn des Jahres 1930 wurden in den USA bei tausenden von Personen eigenartige Lähmungen beobachtet. Infolge des epidemieartigen Auftretens glaubte man anfangs, einer neuen Infektionskrankheit gegenüberzustehen, bis die anamnestiche Durchforschung als auslösendes Moment den Genuß bestimmter Sorten des „Fluid-extract of Jamaica Ginger“ erkennen ließ^{1,2}, das während der Prohibition in großen Mengen konsumiert und ob der großen Nachfrage mit immer neuen, ölähnlichen Ersatzstoffen für die harzartigen, aromatischen Ingwer-Extraktivstoffe verfälscht wurde. Mit nach amtlicher Schätzung³ nicht weniger als 20000 Erkrankungsfällen ging dieses ungewollte Massenexperiment als „ginger palsy“^{4,5} in die Medizingeschichte ein.

SMITH u. Mitarb.⁶⁻¹⁰ fanden in den Schnäpsen etwa 2%, bei einer erneuten Vergiftungswelle etwa 0,5% *Tri-kresylphosphat*, dessen Lähmungswirkung trotz der schon damals umfangreichen technischen Verwendung dieses Stoffes unerkannt geblieben war.

Wenig später wurden in Europa zahlreiche Fälle von „Polyneuritis“ nach Einnahme gewisser *Apiolpräparate* bekannt, die als Abortiva dienen sollten und in denen sehr bald Trikresylphosphat als Verfälschung nachgewiesen wurde¹¹⁻¹³.

Damit erschienen auch ältere Berichte über Lähmungen nach Einnahme von *Kreosotum phosphoricum* in neuem Lichte. Bei der Behandlung von Kreosot mit Phosphorpentoxyd verestert ein Teil des darin enthaltenen Orthokresols zu giftigen Verbindungen. Seit den ersten Berichten von CHAUMIER¹⁴ und LOROT¹⁵ sind bis 1934 mehr als 100 Fälle von Lähmung nach Kreosotphosphat mitgeteilt worden¹⁶⁻²⁶.

Mit der steigenden Verwendung von Trikresylphosphat in der Technik folgten weitere Berichte über Vergiftungen.

Subcutane Einspritzungen von Trikresylphosphat, das versehentlich für Vaselineöl gehalten wurde, lähmten mehrere Patienten²⁷. Die äußerlich ölähnliche Flüssigkeit geriet ver-

sehenlich und fahrlässig, teilweise auch absichtlich, in *Speiseöle* und löste zahlreiche Gruppen- und Massenerkrankungen aus²⁸⁻⁵⁶; ein Fall verlief tödlich⁵⁰. Der Fettmangel während der Kriegs- und Nachkriegszeit verführte viele, denen der Ester zugänglich war, ihn als Brat- und Backöl zu verwenden, wobei vorwiegend „*Torpedoöl*“-Bestände eine Rolle spielten. Trotz entsprechender Warnungen und behördlicher Schutzmaßnahmen ebte die Erkrankungswelle in Deutschland erst mit dem Nachlassen der Fettknappheit ab. Aus Südafrika sind aber auch in neuester Zeit wieder Gruppenerkrankungen mitgeteilt worden⁵⁷.

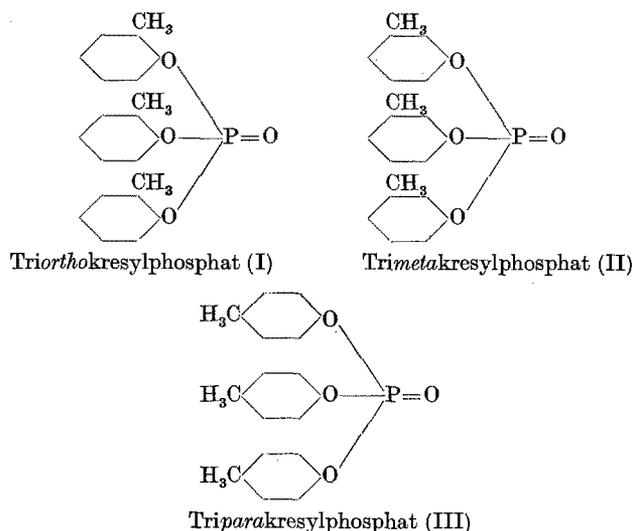
Eine besondere Vergiftungsquelle bildeten seit Ende des letzten Krieges *plastische Kunststoffe*, vor allem Polyvinylchlorid, denen als *Weichmacher* Trikresylphosphat zugesetzt worden war.

Fette und Fettlösemittel vermögen den Ester relativ leicht aus derartigen Plastikmassen herauszulösen. Durch unachtsamen Umgang mit Gebrauchsgegenständen kam er mit Nahrungsmitteln in Kontakt und wurde per os, wiederholt auch durch die Haut aufgenommen⁵⁸⁻⁶⁴. Eine beträchtliche Anzahl von Erkrankungen^{66, 65-75} traten überwiegend bei der Kunststoffertigung und -verarbeitung auf und verliefen bei chronischer Giftaufnahme unter etwas abgewandelten Symptomen^{69, 76}. Die meisten Vergiftungen durch trikresylphosphathaltige Kunststoffe wurden in Ostdeutschland beobachtet.

Wir konnten in einer systematischen toxikologischen Analyse der Wirkung von Trikresylphosphaten verschiedener Zusammensetzung überraschende Zusammenhänge aufdecken, die eine Revision der herkömmlichen Auffassung von der Toxizität solcher Verbindungen fordern und zugleich auch bislang offene Fragen der Ätiologie und Pathogenese dieser Vergiftung klären.

I. Beziehungen der Toxizität von Trikresylphosphat zum Gehalt an Orthokresol

Tri-kresylphosphat $[C_6H_4(CH_3)O]_3PO$ entsteht durch Umsetzung von Phosphoroxychlorid ($POCl_2$) mit technischem Kresol, das ein Gemisch der 3 Isomeren Ortho-, Meta- und Parakresol darstellt. Die ersten Untersucher der Giftwirkung von Trikresylphosphat⁶⁻¹⁰ nahmen an, bei der Synthese entstünden die drei isomeren Triester der Orthophosphorsäure (Formeln I—III).



Da im Tierversuch nur mit der Triorthoverbindung (I) ein der menschlichen Vergiftung ähnliches Symptombild erzeugt werden konnte, bildete sich die Meinung, die Toxicität eines technischen Trikresylphosphates entspreche seinem Gehalt an Triorthokresylphosphat bzw. die Giftigkeit gehe dem Orthokresolanteil parallel.

In Wirklichkeit liefert ein Gemisch von Ortho-, Meta- und Parakresol mit Phosphoroxchlorid neben den genannten 3 Isomeren (Formeln I, II, III) noch *Mischester* der Orthophosphorsäure mit *verschiedenen* Kresylradikalen (vgl. Formeln IV—X, S. 666).

Diese Möglichkeit wurde schon von GROSS u. GROSS⁷⁷ erkannt. Einzelne dieser Mischester waren sogar bereits beschrieben worden⁷⁸. GROSS u. GROSSE untersuchten jedoch nur die leicht zu gewinnenden, reinen Triester (I, II, III). Sie nahmen dabei an, die verschiedenen Mischester würden je nach dem Gehalt an der einen oder anderen Komponente ähnlich wie die reinen Isomeren wirken bzw. in ihrer Wirkung zwischen diesen stehen.

Wir werden jedoch zu zeigen haben, daß bei Trikresylphosphaten die Beziehungen zwischen Toxicität und Gehalt an Orthokresol in Wirklichkeit ganz anders liegen.

a) Methodik

Die allgemein üblichen Methoden zur Ermittlung der Giftigkeit von Stoffen sind bei der Prüfung von Trikresylphosphaten nicht ohne weiteres anwendbar. Verschiedene Tierarten reagieren ganz unterschiedlich auf die Zufuhr von Triarylphosphaten. Diesem Umstand ist vielfach nicht Rechnung getragen worden.

Man muß bestrebt sein, zur Aufklärung der Giftwirkung diejenige Species heranzuziehen, bei der die Erscheinungen denen der Vergiftung des Menschen am meisten ähneln. Schon SMITH, ENGEL u. STOHLMAN¹⁰ haben aber klar herausgestellt, daß im vorliegenden Falle keines der allgemein benutzten Laboratoriumstiere ein in diesem Sinne ideales Versuchsobjekt ist.

Nagetiere erkranken durch Trikresylphosphat ganz uncharakteristisch; Ratten vertragen selbst hohe Dosen ohne Krankheitszeichen^{10,80}. Mäuse erkranken regelmäßig am Verdauungstrakt, entwickeln aber nur gelegentlich leichtere Paresen der Läufe ohne die beim Menschen typische Latenzzeit⁸¹, ähnlich verhalten sich Kaninchen^{10,77,89}. Versuche zum Nachweis von Orthotrikresylphosphat in Kunststoffen, die mit Kaninchen^{82,83} und Mäusen⁸⁴ angestellt worden sind, erscheinen daher von vornherein als problematisch.

Ein der menschlichen Vergiftung weitgehend ähnliches Erscheinungsbild läßt sich an *Katzen* und übrigens auch bei *Tigern* erzeugen⁸⁵. Vor allem sind nach Applikation gewisser Präparate die im neueren klinischen Schrifttum verzeichneten Sphincterinsuffizienzen zu beobachten, Symptome, die für die Auswertung unserer Versuche erhebliche Bedeutung erlangt haben.

Auch bei *Hühnern* erzeugt Trikresylphosphat ein ähnliches Vergiftungsbild; insbesondere wird bei dieser Tierart konstant ein von der Dosierung abhängiges erscheinungsfreies Intervall zwischen Giftaufnahme und Einsetzen von Lähmungen beobachtet.

Das Nervensystem des Huhns ist im Zusammenhang mit Arbeiten über die Lähmungen bei Thiaminmangel eingehender untersucht worden^{86,87}, die dabei gefundenen Veränderungen sind nahezu identisch mit den durch Triorthokresylphosphat ausgelösten Schäden⁸⁸⁻⁹¹. Hühner gelten daher besonders in neueren Untersuchungen über Lähmungswirkungen von Phosphorsäureestern als bestgeeignete Versuchstiere^{89,91-93}. Wir können dem nur unter Vorbehalten beistimmen. Triphenylphosphat ist z. B. an Hühnern wirkungslos*, lähmt aber Katzen unter etwas anderen Erscheinungen als Triorthokresylphosphat¹⁰; solche Beobachtungen sind für unsere Fragestellung besonders wichtig, wie später noch zu erörtern sein wird. Ferner werden beim Huhn nach oraler Verabfolgung von Trikresylphosphat kaum Magen-Darmerscheinungen beobachtet, die beim Menschen wenn nicht regelmäßig, so doch in der Mehrzahl der Fälle — mehr oder weniger stark ausgeprägt — anamnestisch nachzuweisen sind.

Wir benutzten für große Versuchsserien Hühner, nachdem wir uns durch Überprüfung der wichtigsten Vertreter unserer Stoffklasse an einer kleineren Anzahl Katzen überzeugt hatten, daß die Dosis-Wirkungsbeziehungen für beide Tierarten übereinstimmen. Dabei wurden hinreichende Tierzahlen eingesetzt, die eine einwandfreie Bestimmung der Wirkungsschwelle gestatteten.

Um über möglichst *homogene Tiergruppen* zu verfügen, bezogen wir aus einheitlichen Brutansätzen einer Geflügel-farm jeweils 60—110 gleichaltrige Junghennen von 600—800 g (reinerassige, rebhuhnfarbige Italiener), die bei Versuchsbeginn 12—14 Wochen alt waren. Einzelne schwächliche Tiere wurden ausgemerzt. Nach Auftreten von Lähmungen wurden die betroffenen Tiere abgesondert. Einige unspezifische Todesfälle durch eine Art Kannibalismus starker Tiere an schwächeren und geschädigten ließen sich nicht vermeiden.

Die Hühner erhielten die ausnahmslos flüssigen Esterpräparate mit 1 Vol (bei sehr kleinen Mengen zwecks genauer Dosierung mit 3 Vol) Olivenöl vermischt, in Gelatine-kapseln von 0,5 und 0,75 cm³ abgefüllt, einmalig in den Kropf. Hohe Dosen (mehr als 4 Kapseln) wurden auf zwei, ganz selten auf drei aufeinanderfolgende Tage verteilt. Die *Dosierung* wurde in annähernd geometrischer Reihe abgestuft, einige Ausnahmen sollten der genaueren Bestimmung der Schwellendosis dienen. Nachdem in Vorversuchen an einzelnen Tieren die Wirkungsschwelle orientierend ermittelt worden war, erhielten innerhalb einer Reihe jeweils zwei, in einigen Fällen 3 Hühner die gleiche Dosis. Bei jedem Versuchsansatz blieben einige Tiere unbehandelt und dienten als Kontrollen, da hin und wieder bei Hühnern epidemische Spontanlähmung beobachtet wird.

Katzen, die Trikresylphosphat vom Verdauungstrakt aus nur unsicher und nicht vollständig resorbieren¹⁰, bekamen die gleichen Mischungen in jeweils 2 Depots in die Schenkelmuskulatur gespritzt.

Täglich wurde jedes Huhn einzeln zum Stehen und intensiven Laufen angehalten, ein Beobachter diktierte ohne Kenntnis der Vorbehandlung den jeweiligen Befund. Den Grad der Paralyse kennzeichneten wir nach der aus Abb. 1 ersichtlichen Skala.

Bei Katzen sind leichtere Grade von Schwäche nicht ohne weiteres zu erkennen. Wir ließen die Tiere einen langen Korridor mit glatten Steinfliesen entlanglaufen; beim Fehlen eines Haltes für die Krallen werden nach anhaltendem Zwange zum Laufen auch geringe Unsicherheiten offenbar.

Das umfangreiche *Versuchsprogramm* bedingte mehrere getrennte Ansätze. Da die Empfindlichkeit der einzelnen Tierchargen gegenüber Trikresylphosphat etwas schwankte (Jahreszeit? Früher-nahrung?), ließen wir innerhalb einer homogenen Tierlieferung immer eine Reihe mit einem Esterpräparat mitlaufen, dessen Wirkungsstärke gegenüber einem Standardpräparat (Triorthokresylphosphat) von einem früheren Versuchsansatz her bekannt war. Bei der Gesamtauswertung der Versuche lassen sich also die in den einzelnen Versuchsreihen gefundenen absoluten Schwellendosen nicht unmittelbar miteinander in Beziehung setzen, dagegen kann die Toxicität aller Präparate in Relativzahlen ausgedrückt werden, wenn die Toxicität der stärkstwirksamen Probe als Einheit gesetzt wird.

* HIERHOLZER, NOETZEL u. SCHMIDT⁸⁴ lassen diese Tatsache unberücksichtigt; wir werden an anderer Stelle auf die Beurteilung von Triphenylphosphat zurückkommen.

b) Wirkungsstärke technischer Trikresylphosphate älterer und neuer Fertigung

Für den Vergleich der Toxizität technischer Trikresylphosphate mit der von reinem Triorthokresylphosphat waren vor allem Präparate des Typs heranzuziehen, der höchstwahrscheinlich für die im klinischen Schrifttum mitgeteilten Vergiftungen verantwortlich zu machen ist.

In Deutschland hat zur Herstellung von technischem Trikresylphosphat meist ein Aromatengemisch gedient, das zur Hauptsache aus wechselnden Anteilen der drei isomeren Kresole bestand und als Rohkresol DAB 4 M oder Trikresol handelsüblich ist; der Gehalt an Orthokresol variiert in der

o-Kresol im Aromatenanteil sich auf höchstens 3% der der Triorthoverbindung belaufen.

Die verwendeten Präparate* sind mit den zugehörigen Analysendaten in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Die Ergebnisse der Versuche an 156 Hühnern und 21 Katzen sind in Abb. 1 zusammengestellt.

In einigen Reihen ist bei den Hühnern eine gewisse Streuung zu beobachten; sie war bei oraler Verabfolgung eines protrahiert wirkenden Giftes ohnehin zu erwarten und hält sich hier in Grenzen, die die Beurteilung von Wirkungsschwellen nicht wesentlich beeinflussen. Die Schwere der Lähmungen geht innerhalb einer Reihe in etwa der Dosierung parallel; das Auftreten der ersten Erscheinungen schwankte zwischen dem 8. und 15. Tag nach der Giftaufnahme und war bei

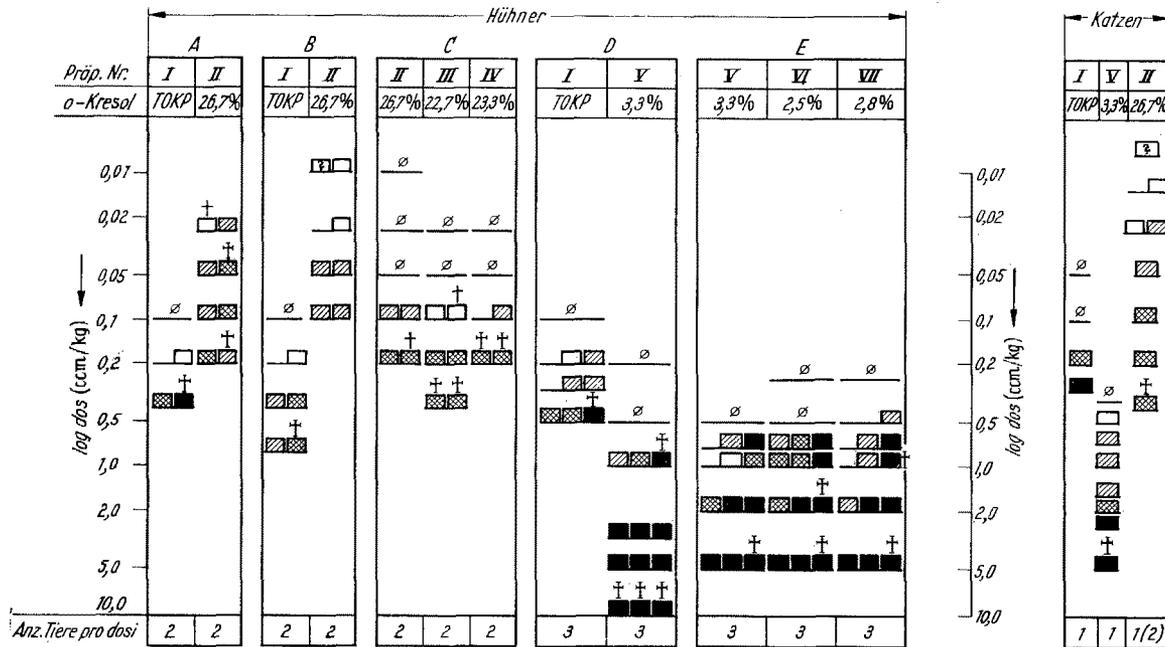


Abb. 1. Toxizitätsprüfung verschiedener Trikresylphosphate an Hühnern und Katzen, Versuchsplan und Ergebnisse. — A, B... E: jeweils ein geschlossener Ansatz. Für jedes Tier ein Kästchen, Schattierung entsprechend der Schwere der Erscheinungen: □ leichte, aber deutliche Unsicherheit beim Gang; ▨ Schwäche der Läufe; ▩ schwere Schwäche; ■ komplette Lähmung; † Tod nach progredienter Lähmung an Atemparalyse; †† Tod aus unspezifischer Ursache

Regel — je nach Provenienz und Aufarbeitung — zwischen 25 und 40%. Daneben sind noch Kresolhomologe (Phenol, Dimethylphenole, Äthylphenole usw.) in geringen Prozentsätzen vorhanden. Trikresylphosphate aus Kresolgemischen dieser Art sollten auf Grund der oben erwähnten herkömmlichen Auffassung etwa 1/3 der Toxizität des Triorthoesters aufweisen. Nach der gleichen Literaturmeinung sollte die Giftigkeit moderner, orthokresolarmer Präparate mit 3%

Hühnern ungefähr, bei Katzen genau von der applizierten Menge abhängig.

Überraschenderweise hat Triorthokresylphosphat (Präp. Nr. I) in Versuch A nur rund 10% der Wirkung eines technischen Produktes (Präp. Nr. II) mit 26,7% Orthokresol. Wegen der entscheidenden Bedeutung dieses Befundes wurde die vergleichende Bestimmung der Toxizität dieser beiden Proben in Versuch B mit dem gleichen Ergebnis wiederholt; die Relation hat sich in einem späteren Ansatz erneut bestätigt (vgl. Abb. 3). Andere technische Estergemische mit ähnlichen Orthokresolgehalten wie Präp. Nr. II sind etwa gleich stark wirksam (Versuch C), das Muster mit dem geringsten Inhaltswert an Orthokresol (Präp. Nr. III) fällt entsprechend etwas ab; die Tiere dieser Versuchsreihe reagierten wesentlich weniger empfindlich als die übrigen Chargen.

Die Trikresylphosphate mit Orthokresolwerten um 3% (Präp.-Nr. V, VI, VII) besitzen gleiche, aber wesentlich schwächere Wirkung (Versuch E); die Toxizität der Triorthoverbindung ist im Vergleich dazu (Versuch D) etwa 3—5fach höher.

Die Ergebnisse an Katzen stehen in vollem Einklang mit den an Hühnern erhobenen Befunden.

* Der Farbwerke Hoechst AG sei für die freundliche Überlassung aller Proben und die Ausführung von Analysen gedankt.

Tabelle 1

Nr.	Präparat	Gehalte im Aromatenanteil*			
		o-Kresol %	m-Kresol %	p-Kresol %	Phenol %
I	Triorthokresylphosphat, rein	98**	0—0,2	0,5	1,7
II	Trikresylphosphat, technisches Produkt aus Rohkresol DAB 4 M	26,7	34,9	15,8	1,9
III	desgl.	22,7	37,6	17,3	4,0
IV	desgl.	23,3	30,7	13,2	6,5
V	Trikresylphosphat, modernes Handelsprodukt	3,3	58,3	29,2	1,0
VI	desgl.	2,5	40,4	28,3	1,0
VII	desgl.	2,8	***	***	***

* Nach totaler Verseifung des Esterpräparates chromatographisch²⁵ bestimmt als % Triarylphosphat, Mol 363 (Trikresylphosphat) bzw. Mol 326 (Triphenylphosphat).

** Berechnet durch Abzug der ultrarotspektrometrisch ermittelten Phenol-, m- und p-Kresolanteile.

*** Nicht bestimmt.

Ganz überraschend besitzen danach *technische Trikresylphosphate* aus Rohkresol DAB 4 M mit rund 30% Orthokresolgehalt, wie sie bis vor einigen Jahren in der Technik vorwiegend Verwendung fanden, rund die 10fache Toxicität des reinen Triorthokresylphosphates. Präparate dieser Art sind aber mit hoher Wahrscheinlichkeit für die während der Kriegs- und Nachkriegsjahre in Deutschland beobachteten Vergiftungsfälle verantwortlich.

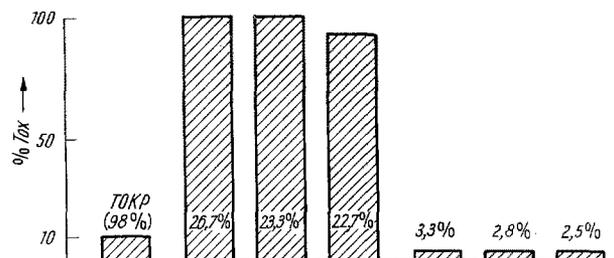


Abb. 2. Relative Toxicität von Trikresylphosphaten mit wechselnden Anteilen an Orthokresol

Die Toxicität *moderner Handelspräparate* mit stark vermindertem Gehalt an Orthokresol (rund 3%) beläuft sich entgegen der Erwartung noch auf ein Drittel der von Triorthokresylphosphat. Dagegen ist ihre Wirksamkeit gegenüber jenen hochtoxischen Produkten mit rund 30% Orthokresol auf etwa den 30. Teil herabgesetzt.

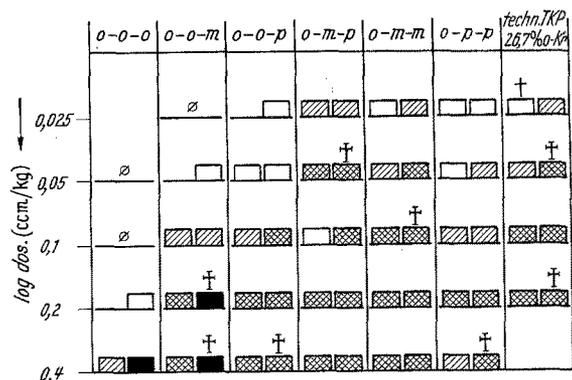


Abb. 3. Toxicitätsprüfung isomerer Trikresylphosphate in einheitlichem Ansatz an Hühnern; Monoorthoester (o-m-p, o-m-m, o-p-p); Diorthoester (o-o-m, o-o-p); Triorthoester (o-o-o). Zum Vergleich ein technisches Trikresylphosphat mit 26,7% o-Kresol (Präp. Nr. II, vgl. Tabelle 1). Symbole wie Abb. 1

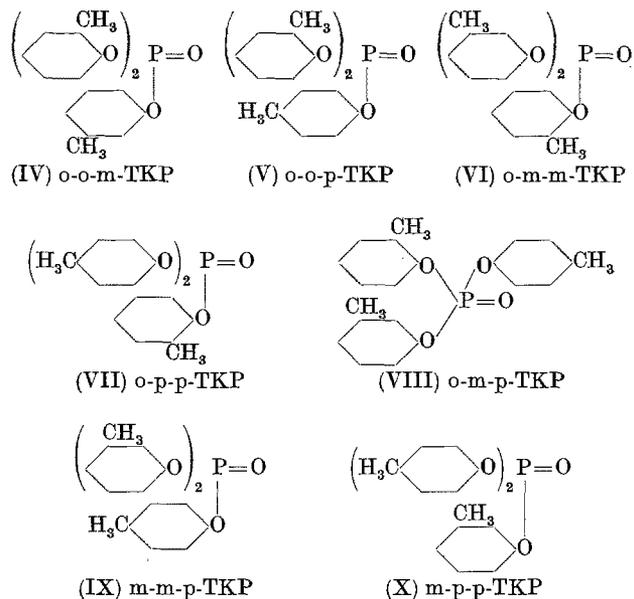
Wie schon erwähnt, gestattet es unsere Versuchsanordnung, die Toxicität aller Präparate in Prozent der Wirkung der stärksten wirksamen Probe auszudrücken. Die Zusammenhänge, über die wir schon kurz berichtet haben⁹⁶, sind übersichtlich in Abb. 2 dargestellt.

Entgegen der herkömmlichen Ansicht besteht zwischen Orthokresolgehalt und Wirkungsstärke keine Parallelität. Vielmehr nimmt die Toxicität, wenn man vom Triorthokresylphosphat ausgeht, mit fallendem Gehalt an Orthokresol zu, erreicht bei mittleren Werten ein Maximum und unterschreitet erst bei sehr niedrigen Gehalten die der reinen Triortho-Verbindung; von Orthokresol freie Trikresylphosphate sind sehr wahrscheinlich ungiftig.

c) Wirkungsstärken isomerer Mischtrikresylphosphate

Zur Klärung der Zusammenhänge zwischen Toxicität und Konfiguration von Trikresylphosphat-

mischestern prüften wir gemeinsam mit BAYER⁹⁷ alle isomeren Trikresylphosphorsäuren (vgl. Formeln I—III sowie IV—X) in gleicher Versuchsanordnung an Hühnern.



Die Verbindungen IV—X sind sämtlich ölig-flüssig. Sie wurden systematisch über die Monokresyldichloride und Dikresylmonochloride aufgebaut*. Die analytischen Daten und die Siedepunkte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2

Formel	Bezeichnung	Gehalte im Aromatenanteil*				Kp 8 · 10 ⁻¹ ***
		o-Kresol %	m-Kresol %	p-Kresol %	Phenol %	
I	o-o-o-TKP	98**	0—0,2	0,5	1,7	196 —196,5
IV	o-o-m-TKP	61	33,5	0,5	2,5	193,5—199
V	o-o-p-TKP	63	0,3	31,0	4,0	204,5—205
VI	o-m-m-TKP	31,6	64,5	1,2	2,5	204 —204,5
VII	o-p-p-TKP	28,8	0	64,0	2,0	208,5—209
VIII	o-m-p-TKP	30,5	29,0	30,2	1,0	209,5—210
IX	m-m-p-TKP	0,2	64,0	32,0	0,5	211 —211,5
X	m-p-p-TKP	0,2	30,5	64,0	2,0	214 —215

* Berechnet als % Trikresylphosphat (Mol 368) bzw. Triphenylphosphat (Mol 326) nach chromatographischer Bestimmung der versetzten Kresole⁹⁸.

** Berechnet durch Abzug der ultrarotspektrophotometrisch ermittelten Phenol-, m- und p-Kresolanteile (Dimethylphenole waren nicht enthalten).

*** Bestimmt in einer speziellen Glasapparatur mit kurzem Destillationsweg. Druckmessung mit thermoelektrischem Ionisationsmanometer. Der Siedepunkt für o-o-o-TKP stimmt genau überein mit dem nach einem Diagramm von BURROWS⁹⁹ ermittelten Wert.

Sämtliche Präparate wurden in einem geschlossenen Ansatz an ein einheitliches Tierkollektiv verabreicht; zum Vergleich wurde ein hochtoxisches Esterpräparat mit rund 30% Orthokresolgehalt (Präp. Nr. II, vgl. Tabelle 1) mitgeführt.

Die Ergebnisse an 82 Hühnern zeigt Abb. 3, Lähmungswirkung haben nur Mischester mit Orthokresylradikalen. Die o-m-m-, o-p-p- und o-m-p-Phosphate (im folgenden als Monoorthoester bezeichnet) sind die stärksten wirksamen Verbindungen. Geringe Unterschiede bestehen in der Reihenfolge o-m-p->o-m-m->o-p-p-Kresylphosphat. Die durchschnittliche Toxicität aller 3 Ester entspricht der eines technischen Estergemisches mit 26,7% Orthokresolgehalt. Die Isomeren mit 2 Orthokresylresten (Diorthoester)

* Die Farbwerke Hoechst AG stellte auch diese sämtlichen Mischester her und analysierte sie; für das freundliche Eingehen auf alle unsere präparativen Wünsche sei auch an dieser Stelle gedankt.

fallen dagegen deutlich ab. Die o-o-p-Verbindung ist stärker wirksam als o-o-m-TKP, im Durchschnitt sind beide etwa *halb so stark* wie die Monoorthoester. Für die Triorthoester errechnet sich nur $\frac{1}{10}$ der Toxizität der hochwirksamen Monoorthoester. Ein Vergleich von Triorthokresylphosphat mit dem technischen Esterpräparat (Orthokresolgehalt 26,7%) bestätigt das schon bei der ersten Versuchsreihe mit 1:10 ermittelte Wirkungsverhältnis (vgl. S. 666). Die Mischester ohne Orthokresylradikale (m-m-p- und m-p-p-Kresylphosphat) werden in Dosen von 2,5 cm³/kg erscheinungsfrei vertragen.

Die o-o-o-, o-o-p- und o-p-p-Ester sind neuerdings von HINE u. Mitarb.⁹² auf Lähmungswirkung untersucht worden, ohne daß die Wirkungsschwellen genau ermittelt wurden; sie schienen sich nicht wesentlich zu unterscheiden. Dieser scheinbare Widerspruch zu unseren Ergebnissen dürfte darin seine Erklärung finden, daß die genannten Autoren kein einheitliches Tiermaterial verwendeten. Vielleicht sind die beiden geprüften Mischester o-o-p-TKP und o-p-p-TKP auch nicht — wie es bei uns der Fall ist — durch systematischen Aufbau, sondern aus entsprechenden Kresolgemischen dargestellt worden; die Mitteilung bringt leider weder diesbezügliche Angaben noch analytische Unterlagen.

Schon SMITH u. Mitarb.¹⁰ konnten zeigen, daß die spezifische Lähmungswirkung weder der Orthophosphorsäure (und der phosphorigen Säure) noch dem Orthokresol allein zukommt; als wirksames Prinzip könne daher nur die Molekülgruppierung P-O-C₆H₄·CH₃ gelten.

Unsere Befunde stehen in gewissem Widerspruch zu dieser Theorie, nach der die Gruppierung P-O-C₆H₄·CH₃ das allein maßgebende Prinzip wäre; denn dann sollte die Wirkungsstärke in der Reihenfolge

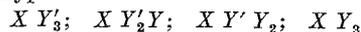
Monoorthoester < Diorthoester < Triorthoester
mit der Häufung der Gruppierung ansteigen.

Die Kenntnis der Wirkungsstärken aller isomeren Trikresylphosphate bietet aber die Möglichkeit, die Ursachen der überraschenden Toxizitätsunterschiede technischer Esterpräparate mit verschiedenen Gehalten an Orthokresol aufzuklären.

d) Orthokresolanteil und Toxizität

Bei der Veresterung von Orthophosphorsäure mit Gemischen der drei isomeren Kresole können zehn isomere Trikresylphosphate (Formeln I—X) entstehen. Da nur die Ester mit Orthokresylresten Lähmungen erzeugen und der Grad ihrer paralytischen Wirkung von der Anzahl o-Kresylgruppen im Molekül abhängt, interessieren die jeweiligen Anteile dieser toxischen Isomeren in einem Estergemisch mit bekanntem Gehalt an gebundenem Orthokresol. Die Berechnung dieser Anteile ist möglich, wenn die isomeren Kresole in bezug auf ihre hier interessierenden chemischen Eigenschaften (Estergleichgewichte) gleichwertig sind, d.h. bei der Veresterung sich gegenseitig nicht beeinflussen.

Wenn 2 Substanzen: X (Orthophosphorsäure) und Y (Kresol) so miteinander reagieren, daß eine Einheit X drei Einheiten Y aufnimmt und ein Teil von Y (Y' = Orthokresol) besonders ausgezeichnet ist, so können Verbindungen entstehen vom Typus



Ist n = Anzahl der belegbaren Plätze von X, k = Anzahl der durch Y' belegten Plätze, so gilt für die gebildeten Verbindungen allgemein die Formel

$$X Y_{n-k} Y'^k \quad (1)$$

Ist ferner q = Anteil von Y' (o-Kresol) in Y ($q = \frac{Y'}{Y}$), so

ist bei völlig statistischer Verteilung die Wahrscheinlichkeit für die Bildung solcher Verbindungen allgemein gegeben durch

$$w_k = \binom{n}{k} \cdot q^k (1 - q)^{n-k} \quad (2)$$

Für Monoorthoester (X Y₂ Y'):

$$w_1 = 3q - 6q^2 + 3q^3 \quad (3)$$

Für Diorthoester (X Y Y'₂):

$$w_2 = 3q^2 - 3q^3 \quad (4)$$

Für den Triorthoester (X Y'₃):

$$w_3 = q^3 \quad (5)$$

Die aus den Wahrscheinlichkeitsfunktionen (3), (4) und (5) errechneten Verteilungskurven für variable o-Kresolgehalte sind in Abb. 4 aufgezeichnet. Bei niederen Orthokresolgehalten überwiegen Monoorthoester, in mittleren und höheren Bereichen Diorthoester, in höchsten schließlich

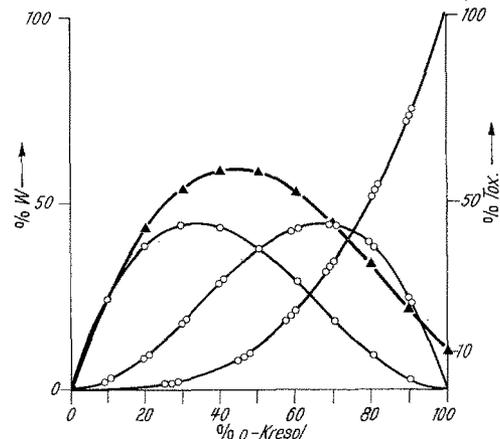


Abb. 4. Statistische Verteilung der o-Kresol enthaltenden Ester und hypothetische Toxizität im Gesamtpräparat. —○—○— Monoorthoester; —□—□— Diorthoester; —△—△— Triorthoester; —▲—▲— hypothetische Gesamttoxizität

der Triorthoester, der bei reinem o-Kresol im Ausgangsgemisch (q = 1) definitionsgemäß zu 100% vorliegt.

Die Maxima der Verteilungskurven, d.h. jene Prozentsätze an o-Kresol, bei denen maximale Anteile der jeweiligen Verbindungen vorliegen, werden, da $w = f(q)$, bestimmt durch

$$\frac{dw}{dq} = w' = 0.$$

Danach ist der zu erwartende Anteil an Diorthoestern am höchsten bei $66\frac{2}{3}\%$, der an Monoorthoestern bei $33\frac{1}{3}\%$ o-Kresol im Gesamtkresol; das ist aber jener Bereich, in den die Orthogehalte der hochtoxischen technischen Produkte fallen, die den meisten, im deutschen Schrifttum der Kriegs- und Nachkriegsjahre mitgeteilten Vergiftungen zugrunde liegen. Wir werden diese bedeutsame Tatsache später noch belegen.

Aus den ermittelten Verteilungskurven für orthokresylhaltige Phosphate läßt sich rein rechnerisch bestimmen, welche Toxizität von Trikresylphosphaten mit wechselnden Orthokresolgehalten zu erwarten wäre.

Unter der Voraussetzung, daß alle in der Estermischung vorliegenden Verbindungen additiv wirken, ergibt sich die Beziehung zwischen Gesamttoxizität und Orthokresolgehalt aus der Superposition der 3 Wahrscheinlichkeitsfunktionen. Dabei gilt die Toxizität der Monoorthoester als 100%, der Diorthoester 50%, des Triorthoesters als 10%. Mit Hilfe von Gleichung (3), (4) und (5) ergibt sich damit die Gesamttoxizität

$$T = 3q - 6q^2 + 3q^3 + \frac{3}{2}q^2 - \frac{3}{2}q^3 + \frac{1}{10}q^3 \quad (6)$$

$$= \frac{16}{10}q^3 - \frac{9}{2}q^2 + 3q$$

Die aus Gleichung (6) berechnete Toxizitätskurve ist in Abb. 5 über die Verteilungskurven gezeichnet. Ihr Maximum errechnet sich ($\frac{dT}{dq} = 0$) zu 43,4% o-Kresol im Gesamtkresol.

Diese höchste, erreichbare Toxizität läge demnach (vgl. Abb. 4) etwa 6fach über der des Triorthoesters. Tatsächlich fanden wir aber technische Estergemische mit rund 30% o-Kresol 10fach stärker wirksam als die Triorthoester. Dies erklärt sich wahrscheinlich in erster Linie damit, daß bei der Veresterung von Kresol mit Phosphoroxchlorid das Orthoisomere infolge sterischer Hinderung weniger leicht gebunden wird als Meta- und Parakresol; entsprechende Analysen der Ausgangskresole und Phosphate bestätigen dies. Es wird damit auch die Bildung von Tri- und Diorthoestern zurückgedrängt zugunsten der Monoorthoester. Ferner besteht die Möglichkeit, daß Kresolhomologe (Phenol, Dimethylphenole, Äthylphenole usw.), die in technischen Kresolen in geringen Anteilen vorkommen, teilweise Mischester bilden, welche noch

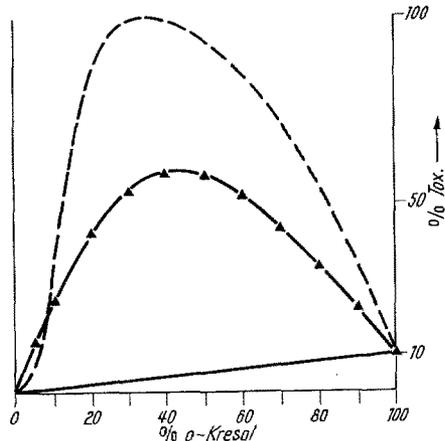


Abb. 5. Toxizität von Trikresylphosphatgemischen bei wechselnden Anteilen an Orthokresol. — — tatsächliche Toxizitätskurve; —▲—▲— hypothetische Kurve bei rein statistischer Verteilung der o-kresylhaltigen Mischester (vgl. Abb. 4); — hypothetische Toxizität nach herkömmlicher Auffassung (proportional zum Gehalt an Orthokresol)

toxischer sind als die Mono-o-di-(m, p)kresylester. In beiden Fällen resultiert eine Steigerung der Toxizität vor allem in mittleren und niederen Orthokresolbereichen sowie eine Verschiebung des Toxizitätsgipfels gegen niedrigere Werte (nahe 30% o-Kresol), so daß die in Abb. 5 dargestellte Kurve (gestrichelt) abgeschätzt werden kann; gesichert sind dabei die Werte über 100, 25—30 sowie über 3% o-Kresol.

Bei diesen niedrigen Orthogehalten unterschreitet die tatsächliche Toxizität die hypothetischen Werte. Wahrscheinlich kommen bei solchen relativ wenig giftigen Gemischen, die bei der Bestimmung der Wirkungsschwellen hoch dosiert werden müssen, Entgiftungsmechanismen stärker zur Geltung.

Die Ergebnisse unserer Tierversuche zwingen zugleich zur Revision der bisher üblichen Beurteilung klinischer Vergiftungsfälle. Bei der Berechnung der für den Menschen toxischen Dosis legte man bisher die in einem Präparat enthaltene Menge Orthokresol zugrunde und bezog diese auf Triorthokresylphosphat, in der Meinung, daß die gebundenen Anteile an Meta- und Parakresol ohne Einfluß auf die Toxizität des Gesamtpräparates seien. Da aber die vorhandenen Meta- und Paraisomeren die Bildung von Monoortho- und Diorthoestern bedingen und die Toxizität dieser Mischester, wie wir zeigen konnten, weit über der von Triorthokresylphosphat liegt, wird die alte Umrechnungsart, die erst kürzlich wieder zu einer falschen Angabe der toxischen Grenzdosis führte⁹⁴, hinfällig. Bei einer Massenvergiftung errechnete STAEHELIN³⁰ als für den Erwachsenen minimal toxische Dosis 0,12—0,15 g Triorthokresylphosphat. Tatsächlich handelte es sich aber, wie er ausdrücklich anführt (vgl. auch ISELIN¹⁰⁰), um 0,5 g technisches Trikresylphosphat mit etwa 30—40% o-Kresol im Gesamt-

kresol; als toxische Grenzdosis müssen demnach 0,5 g eines solchen Präparates gelten.

Ein Vergleich mit den in unseren Tierversuchen ermittelten Wirkungsschwellen (vgl. Abb. 1) zeigt, daß bei Hühnern und Katzen als kleinste Menge etwa 12 mg/kg eines technischen Trikresylphosphates mit rund 30% Orthokresol im Aromatenanteil noch Lähmungen bzw. Schwäche der hinteren Extremitäten ausgelöst haben. Die Schwellendosen für Mensch und Tier stehen damit in guter Übereinstimmung. Wir werden auf diese wichtige Koinzidenz bei der Beurteilung moderner Trikresylphosphate zurückkommen¹⁵⁴.

Nichtsdestoweniger ist bei eventuellen künftigen Vergiftungen durch Trikresylphosphat die chemische Analyse der zugrunde liegenden Estermischungen zu fordern. Es ist jedoch nicht länger statthaft, einen gefundenen Anteil an Orthokresol auf Triorthokresylphosphat zu beziehen. Bei der Beurteilung der aufgenommenen Giftmenge ist vielmehr entscheidend die Dosis an Gesamt-Trikresylphosphat und gleichzeitig deren Gehalt an Orthokresol. Die Berücksichtigung der von uns tierexperimentell ermittelten Beziehungen zwischen Toxizität und Orthokresolgehalt wird dann Rückschlüsse gestatten auf Dosis-Wirkungsbeziehungen beim Menschen.

e) Symptomatische und histologische Unterschiede bei Vergiftung durch verschiedene Trikresylphosphate

Im Verlaufe unserer Versuche fiel auf, daß reines Triorthokresylphosphat an Hühnern und Katzen nur schlaffe Lähmungen auslöst. Dagegen erzeugen technische Mischpräparate, die im Kresolanteil nur 30% o-Kresol enthalten, sowie Isomere vom Mischestertypus vorwiegend spastische Paresen; bei Katzen imponierten dazu noch ausgeprägte Sphincterlähmungen. Es war anzunehmen, daß die beiden Typen von Trikresylphosphat das Nervensystem in unterschiedlicher Weise befallen. Wir haben daher von einigen Tieren Gehirn, Rückenmark und Teile der peripheren Nerven asserviert, um der Frage nach differenten Wirkungsarten mit histologischer Technik nachzugehen.

Die Hühner wurden, wenn sie an Atemlähmung starben, möglichst rasch nach dem Tode präpariert, andernfalls wurden nach Betäubung mit Pernoceton Gehirn und Rückenmark von dorsal her entfernt. Die Organe fixierte man in 5% iger Formalinlösung. Präparate in Paraffineinbettung, Schnittdicke 10 μ . Die Nervenzellen stellten wir mit der Gallocyaninfärbung nach EINARSON dar, die Achsencylinder mit der Silberimprägnationsmethode in der Modifikation von GLEES u. MARSLAND¹⁰¹. Fettig degenerierte Markscheiden wurden mit MARCHIS Osmiumsäuremethode kenntlich gemacht.

Die bei Hühnern durch Triorthokresylphosphat ausgelösten feingeweblichen Schäden am Nervensystem sind erstmals von SMITH u. LILLIE⁹, dann auch von BROUWER¹⁰² studiert worden. Systematische Untersuchungen liegen aus neuerer Zeit vor von BARNES u. DENZ⁸⁹ sowie von CAVANAGH⁹⁰. Am schwersten betroffen sind Markscheiden und zugehörige Achsencylinder der peripheren Nerven, am stärksten in den distalen Abschnitten; nach proximal wird das Ausmaß der Schäden zunehmend geringer. Achsencylinder und Markscheide erleiden gleichzeitig Veränderungen im Sinne der Wallerschen Degeneration^{90,91}. Nach hohen Dosen sind am Rückenmark 3 Leitungsbahnen befallen: 1. das Analogon zum Gollischen Strang der Säuger, 2. ein seitlicher gelegener Trakt entsprechend der spino-cerebellaren Bahn und 3. der ventrale Trakt; er entspricht sehr wahrscheinlich der Pyramidenbahn des Menschen, entspringt aber nicht im Cortex, sondern vermutlich in einer Schaltstelle im Mittelhirn⁹⁰. Vorwiegend sind die langen Fasern mit starkem Myelinmantel befallen, die Läsionen massieren sich in den cervicalen und lumbalen Intumeszenzen. Die degenerierten Fasern der spino-cerebellaren Bahn sind bis ins Kleinhirn zu verfolgen, vereinzelt

werden ausgefallene Fasern auch im Mittelhirn und im vestibulocochlearen System angetroffen. Die motorischen Zellen im Rückenmark sind nicht regelmäßig und dann nur leicht verändert, eine mäßige Chromatolyse wird erst nach Wochen manifest und unterscheidet sich nicht von der nach Nervdurchtrennungen. Fettkörnchen im Cytoplasma werden hin und wieder gefunden^{9, 90}.

Bezüglich Art und Lokalisation der Läsionen am Nervensystem stimmen unsere Beobachtungen mit den Befunden der genannten Voruntersucher überein. Bei den meisten der schwerer betroffenen Tiere fanden wir zudem mehr oder weniger stark ausgeprägte Zeichen von Schädigungen an vielen Palisadenzellen im Kleinhirn mit Schwund von Kern- und Golgiapparat, Verdämmerung des Zelleibes sowie Neuronophagie; ein Befund, der bislang nicht beschrieben wurde, aber nicht verwundert, da ja die Fasern der spinocerebellaren Bahn geschädigt sind und dem Kleinhirn gerade bei Vögeln eine überaus große Bedeutung für die motorische Koordination zukommt.

Deutliche *Unterschiede* zeigten sich aber in der Verteilung der Schäden für reines *Triorthokresylphosphat* auf der einen und für jene hochtoxischen *technischen Trikresylphosphate* mit rund 30% *Orthogehalt* auf der anderen Seite. Die quantitative Auswertung (Tabelle 3) ergab für die durch *Triortho-*

Tabelle 3. Verteilung der Schäden im Nervensystem von Hühnern nach Vergiftung mit verschiedenen Trikresylphosphaten

Tier-Nr.	Präparat	Dosis (cm ³ /kg)	Intervall (Tage)	Lähmungs-lauer (Tage)	Cervical-mark	Lumbal-mark	Nervus ischiad.
1	TOKP	0,4	11	17	(+)	+	++++
2	TOKP	0,6	9	19	+	+	+++
3	TOKP	0,8	9	19	+(+)	++	++++
4	techn. TKP	26,7% o-Kr.	10	18	+++	++++	+
5	desgl.	0,2	7	28	++++	+++	+(+)
6	o-m-p-TKP	0,05	6	27	++	++	(+)
7	o-m-p-TKP	0,2	6	27	+++	+++	+
8	o-o-m-TKP	0,1	11	21	+++	++	(+)
9	o-o-m-TKP	0,4	6	27	++++	++	+

kresylphosphat gelähmten Tiere vorwiegenden Befall der *peripheren Nerven* bei nur relativ geringen Schäden an den zentralen Bahnen. Bei den Hühnern, die durch *technische Trikresylphosphate* mit rund 30% o-Kresolanteil vergiftet worden waren, finden sich dagegen nur gelegentlich geschädigte Fasern in peripheren Nerven, das *Rückenmark* weist aber schwere Degenerationen auf. Diese unterscheiden sich auch qualitativ deutlich von den bei *Triorthokresylphosphat* beobachteten: Während bei der Vergiftung durch den *Triorthoester* die degenerierten Fasern sich auf die drei genannten Bahnen beschränken und gewissermaßen als definierten Systemen angehörig erkennbar sind, erscheinen die betroffenen Fasern bei durch *technische Trikresylphosphate* vergifteten Tieren über die ganze weiße Substanz diffus verstreut, eine Zuordnung zu bestimmten Strängen ist nicht möglich. Art und Verteilung der Schäden durch *Mischester* (Tiere Nr. 6—9. Tabelle 3) entsprechen den durch *technische Trikresylphosphatgemische* erzeugten.

Über die Ursachen des unterschiedlichen Befalles durch verschiedene *Trikresylphosphate* läßt sich eine Aussage derzeit noch ebensowenig machen wie über den feineren Wirkungsmechanismus selbst. Die Frage nach dem Substrat der *Trikresylphosphatwirkung* schien wenigstens teilweise geklärt,

als BLOCH¹⁰³ die Hemmung von Serumcholinesterase durch *Triorthokresylphosphat* aufdeckte und EARL u. THOMPSON^{103a} die Aktivität der *Pseudocholinesterase* in den Nervenseiden nach Vergiftung mit dieser Substanz praktisch aufgehoben fanden. Die darauf gegründete Hypothese wurde schon erschüttert durch die Mitteilung von MENDEL u. MYERS⁹⁰, daß Ratten trotz vollständiger Hemmung der *Pseudocholinesterase* des Gehirns durch *Triorthokresylphosphat* nicht gelähmt werden; der vermutete Zusammenhang zwischen *Pseudocholinesterase* und *Lähmungswirkung* wurde vollends unhaltbar, als BARNES u. DENZ⁸⁹ zeigen konnten, daß unter einer großen Zahl von *Phosphorsäureestern*, die gleichermaßen auf *Cholinesterasen* wirken, nur 3 Vertreter die typische *protrahierte Lähmung* auslösen (außer *Triorthokresylphosphat* noch *Diisopropylfluorophosphat* und *Bis-monoisopropylaminofluorophosphinoxyd*). Unsere Untersuchungen über Beziehungen zwischen Struktur und *Lähmungswirkung* zeigen — besonders im Hinblick auf die dargelegten qualitativen Unterschiede im Wirkungsbild — eher noch größere Schwierigkeiten auf, das Problem des Mechanismus der *Lähmung* durch diese Stoffklasse zu lösen.

II. Epikritische Betrachtung von Trikresylphosphatvergiftungen anhand der neuen toxikologischen Erkenntnisse

Die Auffassung über das Wesen der *Trikresylphosphatvergiftung* hat seit etwa 10 Jahren eine Wandlung erfahren. Während von den amerikanischen „Ingwer“-Erkrankungen und den „Apiol“-Vergiftungen rein periphere Lähmungen berichtet werden, betonen neuere deutsche Arbeiten eine überwiegende Beteiligung des zentralen Neurons. Wir haben das klinische Schrifttum kritisch gesichtet, da unsere neuen Erkenntnisse über die Toxizität von *Trikresylphosphaten* (s. I.) eine Klärung strittiger Fragen versprochen.

Über die Erscheinungen des ersten Vergiftungsstadiums, wobei wir auf frühere Übersichten^{44, 58, 71, 135} verweisen können, herrscht weitgehend Übereinstimmung. Bezüglich einiger sehr wesentlicher Symptome, vor allem aber hinsichtlich des weiteren Verlaufs der Erkrankung gehen die Schilderungen aus verschiedenen Vergiftungswellen auffallend auseinander.

a) Unterschiede im klinischen Bild

Die Zeichen *verminderter Durchblutung* an den betroffenen Extremitäten: Cyanose, herabgesetzte Hauttemperatur, Kältegefühl, kalter Schweiß und Parästhesien werden in neueren deutschen Arbeiten über „Torpedoöl“- und „Igelit“-Vergiftungen ganz besonders betont^{30, 33, 38, 44, 58, 71}.

PARNTZKE⁵⁸ spricht von „massiv naß-riefenden Füßen“. Die tropischen Störungen gehören nach SCHEID⁴⁴ „zu den konstantesten und ... hartnäckigsten Symptomen ...“; bei STAEHELINS³⁰ Fällen waren sie regelmäßig vorhanden. Demgegenüber werden solche vasomotorischen Symptome von amerikanischen Autoren trotz der viel größeren Zahl beobachteter Fälle nur ganz vereinzelt erwähnt¹⁰⁴, in zusammenfassenden Darstellungen wird von milden tropischen Störungen gesprochen^{4, 5}. In den Berichten über „Apiol“-Vergiftungen fanden wir nur die Angabe von GEITHNER¹⁰⁵, der für einen Fall Kältegefühl in den Beinen vermerkt; KASTAN¹⁰⁶ fand die Haut in Aussehen und Beschaffenheit durchaus normal.

Auffallend häufig wurden bei den Erkrankungen der letzten Jahre durch *Trikresylphosphate* vom Typ des „Torpedoöls“ *Blasenstörungen* gesehen.

SCHEID⁴⁴ beschreibt sie für $\frac{1}{3}$ seiner etwa 100 Fälle, PARNTZKE⁵⁸ bei 10% von 125 Fällen; bei schwerem Befall können sie jahrelang bestehen bleiben⁴⁴. Von den 80 Erkrankten STAEHELINS³⁰ wurde bei 24 Inkontinenz registriert, ein schwer Vergifteter von MERTENS⁷¹ Fällen litt 4 Wochen an Blasen-

Mastdarmlähmungen. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen werden entsprechende Symptome von den meisten Autoren der „ginger paralysis“ nicht erwähnt; WEBER³ spricht in einer kritischen Rückschau von „little or no involvement“ der Sphinkteren, KIELEY u. RICH⁴ fanden Störungen nur bei 16 von 201 Fällen, KIDD u. LANGWORTHY⁵ betonen in ihrer Übersicht, daß keine Inkontinenz von Stuhl und Urin beobachtet worden sei. Bei der Durchsicht der Apioi-Literatur fanden wir keine Angaben über Störungen von seiten der Blase oder des Mastdarms.

Augenfällige Unterschiede zwischen den schon ange deuteten Vergiftungstypen erbringt die Suche nach *Liquorveränderungen*.

Abweichungen von der Norm wurden bei den bis 1934 bekannt gewordenen „Apioi“-Fällen (soweit daraufhin untersucht) nicht festgestellt¹³⁵; alle 11 Fälle von TER BRAAK u. CARILLO¹⁰⁸ hatten normale Liquorbefunde. Größere Untersuchungen wurden bei den Erkrankungen in Amerika angestellt: Von 120 durchgeführten Punktionen ergaben nur zwei eine positive Globulinreaktion^{4,109}; in einigen Berichten werden leichte Globulinvermehrung und Zellanstieg (bis 11 im mm³) erwähnt, gewöhnlich war der Liquor aber normal⁵. Ganz anders lauten die Befunde der neueren deutschen Autoren: MERTENS⁷¹ fand bei sechs von acht untersuchten Fällen eine unspezifische Eiweißvermehrung, SCHEID⁴⁴ eine leicht positive Pandy-Reaktion in 1/3 seiner über 100 Kranken bei stets normalen Zellwerten, PARNITZKE⁵⁸ bei 42% von 125 Patienten eine leichte, uncharakteristische Eiweißvermehrung. Die Veränderungen persistieren lange Zeit und werden auch nach 2 Jahren noch festgestellt⁷¹.

Ganz besonders wichtig für unsere Betrachtung ist der *weitere Verlauf* der Krankheit.

Die schlaffen Lähmungen bilden sich bei den leichten Fällen in wenigen Monaten, bei schwerer Erkrankung in 1—2 Jahren, selten noch später, weitgehend zurück. Die Remission erfolgt in genau umgekehrter Reihenfolge wie der Befall.

Leichtere Vergiftungen durch „Torpedoöl“, „Igelit“, Maschinengewehröl und andere technische Trikresylphosphate, wie sie in den Kriegs- und Nachkriegsjahren in Deutschland hergestellt wurden, heilten in der Regel funktionell ganz aus. Bei der überwiegenden Mehrzahl der schwereren Fälle dieser Gruppe entwickelten sich aber nach oder gleichzeitig mit dem Schwinden der schlaffen Lähmungen *spastische Paresen* zunächst der proximalen Extremitätenabschnitte, später auch der Unterschenkel und Unterarme. Die Kniereflexe, die auf der Höhe des Lähmungsstadiums vielfach abgeschwächt, vereinzelt ganz erloschen waren, zeigten nun eine Steigerung und lösten in ausgeprägten Fällen Adduktorenspasmen aus, häufig waren auch Fußkloni zu provozieren. Der Gang wurde ausgesprochen spastisch, die Beine wurden „scherenförmig“ fortbewegt. Ein gesteigerter Patellarsehnenreflex, oft auch Achillessehnenreflex imponierte selbst in leichteren Fällen noch nach Jahren als bleibendes Symptom⁴⁴.

Die spastischen Paresen, die prognostisch wesentlich ungünstiger zu werten sind als die schlaffen Lähmungen, weisen auf eine *Mitbeteiligung des zentralen Neurons*.

Die eigentlichen Pyramidenzeichen können dabei fehlen. Die spinale Schädigung soll bereits im Frühstadium gleichlaufend mit dem Befall der peripheren motorischen Fasern statthaben, da keine Progredienz der Spastik über mehrere Jahre hin beobachtet wurde, die bei sekundär degenerativen Prozessen im Zentralorgan zu erwarten wäre. In der Tat sah man bei solchen Fällen schon frühzeitig, d. h. nach wenigen Wochen, faszikuläre und fibrilläre Zuckungen auch an nicht gelähmten Muskelgruppen (SCHEID⁴⁴). Auch WALTHARD¹¹⁰ berichtet über nach seiner Meinung „pseudo-spastische“ Symptome schon während der ersten Wochen nach der Vergiftung. Durch die motorischen Ausfälle in den peripheren Nerven soll die Schädigung des Zentralorgans überdeckt werden; erst beim Schwinden der schlaffen Lähmungen, die relativ gute Rückbildungstendenz zeigen, würden dann spastische Zeichen manifest (SCHEID⁴⁴, MERTENS⁷¹, PARNITZKE⁵⁸).

Dieser „Symptomwandel“ (PARNITZKE) ist, worauf die neueren Autoren mit Recht hinweisen, schon bei amerikanischen Nachuntersuchungen von etlichen Fällen der „ginger paralysis“ festgestellt worden^{3,107,109}.

Man übersieht allerdings, daß dabei nur die aller schwersten Fälle, die in Siechenhäusern verblieben, erfaßt werden konnten.

Die Nachuntersucher selbst räumen ein, es bestünde der Eindruck, daß nur eine Minderzahl der Opfer von 1930/31 mit so schweren Restsymptomen behaftet seien; indessen fehlt es leider an exakten Zahlenangaben, die bei der Nachforschung in sozial niederen Volksschichten wohl auch schwer zu erhalten sind. Es gibt jedoch neben den weiter oben schon angeführten Unterschieden genügend Hinweise, die einen im Vergleich zu den „Torpedoöl“-Vergiftungen abgewandelten Verlauf der „ginger paralysis“ wahrscheinlich machen. Die frühen Berichte der amerikanischen Autoren erstrecken sich teilweise immerhin auf eine Beobachtungszeit bis zu 1 1/2 Jahren. Trotzdem wurden nur ganz vereinzelt Anzeichen einer Beteiligung des zentralen Neurons gesehen¹¹¹.

ARING¹⁰⁷ gibt einen ausführlichen Bericht über eine Vergiftung, die sich erst 7 Jahre nach der großen Erkrankungs-welle durch Ingwerschnaps ereignete, mit Anzeichen einer Beteiligung der zentralen Bahnen; der Patient hatte allerdings eine sehr große Menge aufgenommen. Legt man die Angaben von SMITH u. Mitarb.^{7,8} zugrunde, daß die Schnäpse 2% des Esters enthielten, so nahm der Mann mit 8 US-Unzen rund 6 g Trikresylphosphat zu sich.

Gesteigerte Kniereflexe beobachtete man bei den amerikanischen Vergiftungen nur gelegentlich¹⁰⁷. In ihrem Sammelreferat berichten KIDD u. LANGWORTHY nach Beobachtung der Kranken über 18 Monate nichts von spastischen Erscheinungen. WEBER³, der 6 Jahre nach der Vergiftungswelle 35 Schwere-erkrankte nachuntersuchen konnte, kennzeichnet in seiner eingehenden Studie die Erscheinungen der ersten Jahre als „predominantly that of a flaccid paralysis“; bei der Durchsicht seiner Krankengeschichten, die alle sehr schwere Fälle betreffen, wird offenbar, daß sich der Wechsel von schlaffer Lähmung zu spastischen Erscheinungen bei diesen Fällen erst nach mehreren Jahren vollzogen haben muß, sie waren teilweise bis zu 2 Jahren bettlägerig.

PARNITZKE⁵⁸ hingegen berichtet über Vergiftungen durch Trikresylphosphate vom Typ des „Torpedoöls“, daß — allgemein — die schlaffe Lähmung nach etwa 9—10 Monaten schwand. SCHEID⁴⁴ beschreibt Spannen und Strammen in den Oberschenkelmuskeln und Spontankloni bereits in den ersten Wochen und Monaten nach der Vergiftung.

Die Berichte über die „Apioi“-Lähmungen^{105,106,108,112-134} schließlich lassen kaum Andeutungen über spastische Erscheinungen erkennen. Als Ausnahme muß ein von WUTTE¹²⁵ mitgeteilter Fall gelten, bei dem nach 2 Jahren ein als medulläre Schädigung gedeuteter Fußklonus bestand; von seinerzeitigen Autoren ist ein ätiologischer Zusammenhang bestritten worden¹³⁵. Die schlaffen Lähmungen sind in vielen Fällen nach 1—1 1/2 Jahren ausgeheilt, auch bei Schwere-erkrankten bildeten sich später die motorischen Funktionen wieder gut aus, ohne durch spastische Restsymptome überlagert zu sein, wie ein einschlägiger Fall von JAGDHOLD¹³⁵ besonders deutlich macht. Nachuntersuchungen nach 3 Jahren¹³⁶ bestätigten die schon früher geäußerten Vermutungen über eine quoad sanationem günstige Prognose. Berichte über das weitere Schicksal der Patientinnen fehlen, angeblich, weil seinerzeit — nach vermeintlicher Aufklärung der Ätiologie der Erkrankung — die „weiteren Verläufe offenbar wenig Interesse gefunden haben“ (SCHEID⁴⁴). Dem ist entgegenzuhalten, daß man wohl — ebenso wie später bei den „Torpedoöl“-Vergiftungen — Gelegenheit genommen hätte, derart auffallende Befunde kund zu tun, wenn sie wirklich vorgelegen hätten.

Die Lähmungen nach Kreosotphosphat, Ingwerschnaps und „Apioi“ sind früher als „toxische Polyneuritis“ gedeutet worden. Demgegenüber betonen neuere Autoren auf Grund der bei Lähmungen durch „Torpedoöl“ sicher vorhandenen Beteiligung zentraler Bahnen, die Auffassung einer „toxischen Polyneuritis“ sei ganz allgemein für das Krankheitsbild der Trikresylphosphatvergiftung nicht mehr aufrechtzuerhalten (SCHEID⁴⁴, MERTENS⁷¹, PARNITZKE⁵⁸). In einer Übersicht aus jüngster Zeit weist aber SCHELLER¹³⁷ auf die noch nicht aufgeklärte Diskrepanz zwischen Apioilähmungen auf der einen, Torpedoöl- und Ingwerschnaps-Lähmungen auf der anderen Seite hin.

Wir möchten in Verfolgung der dargelegten Unterschiede der klinischen Erscheinungen *drei große Gruppen von Trikresylphosphatvergiftungen* abgrenzen: 1. Lähmungen durch gewisse Apiolpräparate mit Befall ganz vorwiegend der peripheren Bahnen, 2. Lähmungen durch Trikresylphosphate vom Typ des „Torpedooils“, worunter unter anderem auch „Igelitvergiftungen“ und die Schweizer Gruppenvergiftung zu rechnen sind, mit deutlichen Zeichen einer Beteiligung auch des zentralen Neurons. Zwischen beide wären 3. die Ingwerschnaps-Lähmungen einzuordnen, bei denen zentrale Beteiligung nur in besonders schweren Fällen, insgesamt also weniger ausgeprägt, vorgelegen hat.

b) *Ätiologische und pathogenetische Besonderheiten verschiedener Vergiftungswellen durch Trikresylphosphat*

Wie wir oben zeigen konnten, bestehen bei Hühnern signifikante Unterschiede sowohl im Vergiftungsbild als auch in histologischen Befunden in dem Sinne, daß reines Triorthokresylphosphat vorwiegend am peripheren motorischen Neuron angreift und schlaffe Lähmungen erzeugt, technische Trikresylphosphate mit überwiegenderem Gehalt an Monoorthokresylestern dagegen bei geringerer Schädigung der peripheren Nerven vor allem die langen Bahnen des Rückenmarks befallen und spastische Paresen auslösen. Sehr wahrscheinlich haben ähnliche Unterschiede bei den verschiedenen Vergiftungswellen vorgelegen, wenn auch vielleicht nicht so scharf abgegrenzt wie in unseren Tierversuchen.

Die beim Tier aufgefundenen Schäden können natürlich nur unter Vorbehalten zu den Erkrankungen des Menschen in Beziehung gesetzt werden. Eine vergleichende Analyse der Schäden am Nervensystem der Tiere und des Menschen gestaltet sich auch insofern schwierig, als nur wenige Berichte über meist pathologisch-anatomisch unvollständig durchsuchte Fälle von Trikresylphosphatvergiftung vorliegen.

Außer den erwarteten Schäden an Muskulatur und peripheren Nerven fanden SMITH u. LILLIE⁹ neben einigen anderen Autoren¹³⁸⁻¹⁴¹ bei einzelnen, während der „ginger epidemy“ Erkrankten, aber durch andere Ursachen Verstorbenen fettige Degeneration in der weißen Substanz des Rückenmarks, ohne dabei nähere Angaben über die Lokalisation zu machen. ARING¹⁰⁷ konnte 36 Fälle nach mehreren Jahren systematisch untersuchen und fand stärkere Veränderungen im lateralen Pyramidenstrang und im Gollischen Strang sowie verdickte Leptomeningen und beträchtliche Schäden an den Zellen der Vorder- und Seitenhörner; meist fanden sich die Zeichen der Thrombangiitis obliterans. Da bei nahezu allen von ihm untersuchten Fällen die Krankheit mehrere Jahre bestanden hatte, ist die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Veränderungen an Gefäßen und nervalen Elementen nicht sicher zu beantworten. — Einmal fanden sich auch Veränderungen an den Zellen im Nucleus dentatus des Kleinhirns¹⁴², in einem Einzelfall 8 Jahre nach einer „Speiseölvergiftung“ Erweichung im Linsenkern und Spongiose der Hirnrinde¹⁴³; im Hinblick auf die klinischen Symptome bei Trikresylphosphatvergiftung erscheint hier ein ursächlicher Zusammenhang als fraglich.

Sichere Hinweise für unsere Hypothese, daß den verschiedenen Vergiftungswellen chemisch differente Trikresylphosphate zugrunde gelegen haben, lassen sich aus diesen spärlichen Angaben nicht ziehen. Für die „Apol“-Lähmungen liegen pathologisch-anatomische Befunde überhaupt nicht vor, ebensowenig von „Torpedooil“-Erkrankungen. Man muß fernerhin im Auge behalten, daß die von ARING¹⁰⁷ untersuchten Fälle besonders schwere Vergiftungen durch Ingwerschnaps erlitten hatten und mithin nicht als repräsentativer Querschnitt gewertet werden können.

Entscheidend scheint uns, daß überhaupt Unterschiede in der Wirkung verschiedener Trikresylphosphate bestehen. Es soll nun versucht werden,

anhand der experimentell gewonnenen Erkenntnisse, zugänglicher Literaturangaben und eigener Nachforschungen die Zusammenhänge zwischen Lähmungstypen und den zugrunde liegenden Trikresylphosphaten abzuklären.

1. *Lähmungen durch Kreosotphosphat.*

Die „Polyneuritiden“ nach therapeutischer Verabfolgung von Kreosotum phosphoricum traten vorwiegend als Gruppenvergiftungen auf.

HUET²⁰ berichtet anlässlich der Erkrankung von 7 Lungenpatienten in Haarlem, das verwendete Medikament habe nach einer chemischen Analyse statt der geforderten 20—25% Phosphat (als P₂O₅) nur 12,5% enthalten, sei schwer verseifbar gewesen und der Siedebereich habe weit über dem vorgeschriebenen von 190—203° gelegen.

Wir sind der Frage nachgegangen, welche toxische Komponente im Kreosotphosphat vorgelegen haben kann, indem wir ein solches Präparat nach einer alten Vorschrift¹⁴⁴ darstellten und es ebenso wie die anfallende Restfraktion chemisch und tierexperimentell überprüften.

125 g offizinelles Kreosot wurden unter ständigem Rühren schrittweise mit 35 g Phosphorpentoxyd und 5 g Natrium versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Std lang weitergerührt und anschließend fraktioniert destilliert. Der Hauptanteil ging zwischen 190—202° als klare, nichtwasserlösliche Flüssigkeit über; ab 212° folgte eine zweite, mit der ersten nicht mischbare, schwach gelbliche Fraktion von mehr öligem Beschaffenheit. Bei weiterer Destillation stieg die Siedetemperatur kontinuierlich bis 250° an, wahrscheinlich fanden in der Destillierblase weitere Umsetzungen statt; die beiden gewonnenen Fraktionen wurden getrennt in Äthanol gelöst und mit Wasser gefällt.

In der ersten, zwischen 190 und 202° übergegangenen Fraktion, die bei der genannten Arbeitsweise das Medikament Kreosotphosphat repräsentieren sollte, war nach Vergleichen mit Magnesia mit der sehr empfindlichen Molybdatreaktion kein Phosphat nachweisbar. Wir ließen uns diesen bedeutsamen Befund auch von pharmazeutischer Seite bestätigen*. Zur Prüfung auf Lähmungswirkung erhielten 2 Hühner je 5 g/kg, aufgeteilt auf 10 aufeinanderfolgende Tage; außer kurz dauernden Zeichen einer lokalen Reizung der Schleimhäute in Kropf und Speiseröhre blieben die Tiere über 4 Wochen erscheinungsfrei. Die zweite, höher siedende Fraktion enthielt 1,44% Phosphat (als P₂O₅ berechnet; Bestimmung nach WURZSCHMITT¹⁴⁵). Wir verfütterten an 2 Hühner 1 bzw. 3 g/kg dieser Probe, worauf sie prompt 12 bzw. 9 Tage nach der letzten Verabfolgung mit spastischen Paresen erkrankten.

Diese Beobachtungen lassen die Ätiologie der Lähmungen durch Kreosotphosphat in ganz anderem Lichte erscheinen. Vermutlich ist das Mittel außer von größeren Firmen hin und wieder auch in der Offizin hergestellt worden (vgl. HUET). Dabei mag hier und da die Destillation unsachgemäß geleitet worden sein, so daß ein Teil der toxischen, hochsiedenden Fraktion in das Präparat geriet.

Ähnliches vermutete auch MARTINIUS¹⁴⁶, der erkannt zu haben glaubte, daß das äußerst schwer flüchtige Triorthokresylphosphat beim genauen Einhalten der Vorschrift zur Bereitung von Kreosotum phosphoricum gar nicht ins Medikament gelangen kann. Nach unseren bisherigen Ausführungen kann aber der Triorthoester bei solchen Reaktionen nicht oder höchstens in verschwindend geringen Anteilen entstehen, vielmehr bilden sich Mischester, die neben anderen Phenolderivaten auch Orthokresylradikale enthalten können. Die Angabe von TIEFFENEAU¹⁴⁷, in Kreosotphosphaten könnten bis zu 15% Triorthokresylphosphat vorkommen — sie ist in vielen späteren Arbeiten zitiert worden — ist analytisch nicht belegt, also anscheinend als rein spekulativ zu werten. Der Gehalt solcher Präparate an orthokresylsubstituierten Phosphorsäureestern kann kaum hoch gewesen sein. Wir fanden

* Herrn Dr. Lüst, Pharmazeutisches Institut der Universität Würzburg, sei für die freundlicherweise übernommene Darstellung eines analogen Präparates und die Durchführung einer Analyse auf Phosphat gedankt.

in unserer zweiten Fraktion nur 1,44% P_2O_5 ; rechnet man um auf Monoorthokresylphosphate, so wäre deren Anteil (bezogen auf Mol Trikresylphosphat) maximal etwa 7,5% im Gesamtpräparat. Eine Bestätigung für die Richtigkeit dieser Überlegung sehen wir in den Angaben über die bei solchen Vergiftungen tatsächlich aufgenommenen Mengen; bei den Fällen von HÜRER waren bis zu 120 g Kreosotphosphat in kurzen Zeiträumen verbraucht worden.

2. „Ginger paralysis“.

Wir haben den bei den amerikanischen Ingwerschnaps-Erkrankungen beobachteten Lähmungstypus auf Grund der vorliegenden klinischen Berichte hypothetisch zwischen die „Apiol“-Lähmungen und die „Torpedoölvergiftungen“ eingeordnet. Die Beteiligung der zentralen motorischen Bahnen ist nur in den schweren Fällen dieser Vergiftungswelle nachgewiesen worden. Ein Vergleich mit unseren tierexperimentellen Befunden läßt vermuten, daß diesen Vergiftungen ein Trikresylphosphat zugrunde gelegen hat, das zwischen die von uns eingehend geprüften Präparate (reines Triorthokresylphosphat und technische Produkte mit 25—30% o-Kresol) zu setzen wäre, also einen hohen Anteil an Orthokresol enthalten haben müßte. Tatsächlich fand nach Mitteilungen des technischen Schrifttums in den USA ein technisches *Triorthokresylphosphat* als Weichmacher von Celluloid und Lacken Verwendung.

Schon lange vor Bekanntwerden der Giftwirkungen des Triorthoesters wird in einschlägigen Arbeiten und Patentschriften von „tri-o-tolyl phosphate“ als Campherersatzmittel gesprochen¹⁴⁸. Nun wird man für derartige technische Produkte sehr wahrscheinlich kein reines Orthokresol hergestellt haben, dessen Bereitung sehr kostspielig ist; das benützte Ausgangsmaterial dürfte noch die Isomeren und Homologen des Orthokresols in gewissen Anteilen enthalten haben.

Wir fanden beim Literaturstudium einige in diese Richtung deutende, für unser Problem wichtige Angaben. SMITH u. Mitarb.⁶⁻¹⁰ benutzten für ihre ersten tierexperimentellen Untersuchungen über die Ätiologie der „ginger paralysis“ ein „technisches Triorthokresylphosphat“. KIDD u. LANGWORTHY⁵ sagen in einem Sammelreferat über die Ingwerschnaps-Erkrankungen, es sei in den USA ein technisches Trikresylphosphat unter der Bezeichnung „Lindol“ oder „Lyndol“ handelsüblich gewesen, das hauptsächlich aus Triorthokresylphosphat bestanden habe mit nur geringen Prozentsätzen an Meta- und Paraverbindungen. Nach Bekanntwerden der Lähmungswirkung der Triorthoester seien die ungiftigen Meta- und Paraester zur Herstellung von „Lindol“ verwendet worden. Ein „Lindol“ war nach SAMPSON³² auch die Ursache der Erkrankungen der Jahre 1937/38 in Durban. Nach einer „sorgfältigen Analyse“ soll ein verunreinigtes Sojabohnenöl, das für die Massenvergiftung verantwortlich war, „0,28% Trikresylphosphate“ enthalten haben, die „aus den 3 Isomeren bestanden in folgenden Anteilen: Triortho- 58,2%, Tripara- 23,7% und Trimeta- 18,1%“.

Nach diesen Berichten hat in den giftigen Ingwerschnapsen höchstwahrscheinlich ein Trikresylphosphat mit hohem Gehalt an Orthokresol, mithin auch an Triorthoester vorgelegen. Solche Präparate erzeugen nach unseren heutigen Ausführungen vorwiegend periphere Lähmungen. In Übereinstimmung damit werden spastische Symptome bei den Betroffenen der Erkrankungswelle in Durban selbst bei einer Beobachtungszeit von über 3 Jahren nicht erwähnt³².

3. „Apiol“-Lähmungen.

Muster von Apiol, die nachweislich Lähmungen hervorgerufen hatten, sollen 28—50% Triorthokresylphosphat aufgewiesen haben; in den Mitteilungen wird ausdrücklich betont, es habe sich nach der chemischen Untersuchung um *Triorthokresylphosphat* gehandelt¹¹⁻¹³. Danach scheint unsere Hypothese gesichert, daß in den giftigen Apiolsorten entsprechend dem klinischen Bild und der Wirkung im Tierversuch

ein reines oder nahezu reines Triorthokresylphosphat vorgelegen habe.

Die kritische Durchsicht jener analytischen Arbeiten zeigt aber, daß man wohl den Phosphorsäuregehalt quantitativ ermittelt, Kresol jedoch nur mit qualitativen Methoden nachgewiesen hat; insbesondere hat man auf das Vorliegen von Orthokresol nur auf Grund einer positiven Melzerschen Probe geschlossen^{11,12}, eine quantitative Orthokresolbestimmung ist nicht durchgeführt worden, anscheinend auch keine Prüfung auf das Vorhandensein der meta- und para-Isomeren.

Da von den reinen Triestern nur die Triorthoester Verbindung wirksam ist, hat man unter dem Eindruck der alten Auffassung, wonach in technischen Trikresylphosphaten nur die drei genannten Verbindungen existieren sollten, kurzerhand die analytischen Resultate auf Triorthokresylphosphat bezogen. Die später dann immer wieder zitierten Angaben, in den lähmenden Apiolmustern hätten 28—50% *Triorthokresylphosphat* vorgelegen, sind also nicht stichhaltig begründet.

Trotz eingehender Nachforschungen auch bei amtlichen Stellen und Herstellern von Trikresylphosphat ist es uns nicht gelungen, zuverlässige Unterlagen über die Zusammensetzung jenes Esterpräparates zu beschaffen, das einigen Apiolen beigemischt war. Außer der Übereinstimmung von klinischer Symptomatologie und Tierversuchen mit Triorthokresylphosphat gibt es aber einen weiteren Hinweis dafür, daß es sich sehr wahrscheinlich bei den „Apiol“-Lähmungen um den Triorthoester gehandelt hat. Zu Beginn der 30er Jahre stieg im Zuge der wirtschaftlichen Depression die Nachfrage nach dem Abortivum Apiol stark an, zumal wenig vorher die spezifische Wirkung dieses Präparates klinisch bestätigt worden war¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Der gesteigerte Bedarf war vereinzelt dazu verleitet haben, die Petersilienextraktivstoffe durch einen in bezug auf physikalische Eigenschaften ähnlichen Stoff zu ersetzen; es wäre möglich, daß jemand in dieser Absicht auf das gleichermaßen bläulich opaleszierende, ölige Trikresylphosphat verfallen wäre. Die Stärke der Opaleszenz ist u. a. abhängig vom Gehalt an Orthokresol; es erscheint daher verständlich, daß man zur Verfälschung von Apiol ein Triorthokresylphosphat benutzte.

4. Lähmungen durch Trikresylphosphate vom Typ des „Torpedoöls“

Sichere Unterlagen sind über jene Trikresylphosphate zugänglich, die in Europa, besonders in Deutschland, während der Kriegs- und Nachkriegszeit eine große Zahl von Vergiftungen verursacht haben. Als Ausgangsbasis für ihre Herstellung diente handelsübliches Rohkresol oder Trikresol, dessen o-Kresolgehalt zwischen 25 und 40% schwanken kann.

Der Gruppenvergiftung, über die STAHELIN berichtete, lag ein technisches Phosphat zugrunde, dessen Orthogehalt mit 40% angegeben wird^{30,100}. Das seinerzeit in Bitterfeld hergestellte und in ostdeutschen Weichgelliterzeugnissen verarbeitete Trikresylphosphat enthielt rund 30% o-Kresol im Aromatenanteil, wie übereinstimmend aus amtlichen Stellungnahmen¹⁵² und Analysen⁸² ersichtlich ist. Die Arylphosphate, die dem Torpedoöl beigemischt wurden, sind aus Rohkresol des nämlichen Typs hergestellt worden¹⁵³.

Wir haben anhand einer Analyse der klinischen Erscheinungen und der bei Versuchstieren beobachteten Vergiftungssymptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen sowie durch Sichtung chemischer Unterlagen zeigen können, daß für die beobachteten Trikresylphosphatvergiftungen des Menschen drei verschiedene Vergiftungstypen abgrenzbar sind, denen chemisch differente Trikresylphosphate zugrunde gelegen haben. Je nach dem Gehalt an Orthokresol in einer Estermischung werden neben der Schädigung der peripheren motorischen Fasern die zentralen Bahnen mehr oder weniger stark in den Degenerationsprozeß einbezogen. Am ausgeprägtesten ist dies der Fall bei den Lähmungen durch Trikresyl-

phosphate vom Typ des „Torpedoöls“, die mit einem Gehalt von rund 30% Orthokresol vorwiegend mono-orthosubstituierte Mischester enthalten und im Toxizitätsversuch als vergleichsweise stärkst wirksame Präparate erkannt wurden. Weniger deutlich tritt eine zentrale Beteiligung hervor bei Trikresylphosphaten mit hohen Orthowerten, wie sie in den Ingwerschnapsen enthalten waren; die o-Kresolgehalte lagen nach den zugänglichen Unterlagen wenigstens doppelt so hoch wie in den Phosphaten deutscher Fertigung der Kriegs- und Nachkriegsjahre, der Gehalt an Mischestern war damit wesentlich geringer. Reines oder nahezu reines *Triorthokresylphosphat* endlich erzeugt ganz vorwiegend periphere Lähmung. Obwohl der letzte schlüssige Beweis mangels einschlägiger chemisch-analytischer Unterlagen noch nicht erbracht werden konnte, scheint ein solcher Lähmungstyp bei den „Apiol“-Vergiftungen vorgelegen zu haben. Damit wäre nachträglich ein Argument dafür erbracht, daß SCHALTENBRAND¹¹⁶ (vgl. auch⁵⁸) seinerzeit die „Apiol“-Lähmungen als „elektive Polyneuritis“ kennzeichnete.

Das Krankheitsbild läuft in fast allen einschlägigen Arbeiten, Lehr- und Handbuchdarstellungen als *Triorthokresylphosphat*-Vergiftung. Die dieser Bezeichnung zugrunde liegende Vorstellung ist nunmehr überholt. Wie oben gezeigt wurde, sind die beobachteten Erkrankungen meistens *nicht* durch den *Triorthokresylester* der Phosphorsäure ausgelöst worden, sondern zwar durch relativ hohen Gehalt an Orthokresylresten in den Präparaten, zur Hauptsache aber durch hochgiftige *Monoortho-di(meta, para)*-kresylester entstanden. Da es sich jedoch stets um technische Gemische von *Triphosphaten* isomerer Kresole handelt, sollte man allgemein von *Trikresylphosphat*-Vergiftung sprechen.

Zusammenfassung. Nach der herkömmlichen Auffassung gilt technisches Trikresylphosphat als ein Gemisch der 3 Isomeren Triortho-, Trimeta- und Triparakresylphosphat, seine Toxizität soll dem Gehalt an Triorthoverbindung bzw. Orthokresol entsprechen.

Bei tierexperimenteller vergleichend-toxikologischer Prüfung sind ältere technische Trikresylphosphate mit rund 30% Orthokresol überraschenderweise 10fach toxischer als reines Triorthokresylphosphat, moderne Präparate mit etwa 3% o-Kresol dagegen sind im Vergleich zum Triorthoester 3fach, gegenüber jenen hochtoxischen Estergemischen 30fach schwächer wirksam. Die Toxizität geht demnach dem Orthokresolgehalt nicht parallel.

Entgegen der Literaturmeinung enthalten technische Trikresylphosphate nicht nur die genannten drei einheitlichen Triester, sondern noch sieben isomere Mischester. Als toxisch im Sinne von Lähmungswirkung erweisen sich im Tierversuch nur Trikresylphosphate mit Orthokresylresten. Ihre Toxizität fällt in der Reihenfolge Mono-, Di-, Triorthokresylester im Verhältnis 10 : 5 : 1.

Eine mathematische Analyse der theoretisch möglichen Anteile dieser Mischester in Trikresylphosphaten, die aus Kresolgemischen mit wechselndem Gehalt an Orthokresol bei rein statistischer Verteilung entstehen könnten, liefert die Grundlage zum Verständnis der Toxizitätsunterschiede bei technischen Trikresylphosphaten. Der Gehalt an den stärkst wirksamen Monoorthoestern ist am höchsten bei 33 $\frac{1}{3}$ % o-Kresol, also

in jenem Bereich, in den die Orthokresolgehalte der hochtoxischen technischen Phosphatgemische fallen, die die meisten Vergiftungen der Kriegs- und Nachkriegszeit hervorgerufen haben.

Die neuen Erkenntnisse fordern eine Revision der bisherigen toxikologischen Beurteilung der Trikresylphosphatvergiftung; insbesondere darf die Berechnung minimal toxischer Dosen nicht länger auf Triorthokresylphosphat, sondern nur auf das Gesamtpräparat bezogen werden.

Die vergleichende Betrachtung der klinischen Bilder der Trikresylphosphatvergiftung läßt 3 Vergiftungstypen abgrenzen, die bei den Haupterkrankungswellen beobachtet worden sind: gewisse „Apiol“-Präparate erzeugten ganz vorwiegend periphere Lähmungen ohne nachgewiesene Beteiligung zentraler Bahnen; bei der amerikanischen „ginger epidemy“ ist ein Befall des zentralen Neurons nur in sehr schweren Fällen berichtet worden, Lähmungen aus der Kriegs- und Nachkriegszeit („Torpedoölvergiftungen“, „Igelitvergiftungen“) gehen in der Mehrzahl der mittelschweren und schweren Fälle mit spinaler Schädigung einher.

Der Schluß, es könnten den verschiedenen Vergiftungstypen chemisch differente Trikresylphosphate zugrunde gelegen haben, wird durch eigene Tierversuche gestützt. Technische Trikresylphosphate mit rund 30% Orthokresolanteil sowie orthokresylhaltige Mischester erzeugen an Hühnern und Katzen ganz vorwiegend spastische Erscheinungen, reines Triorthokresylphosphat nur schlaffe Lähmungen. Histologische Untersuchungen bestätigen, daß die beiden Typen von Trikresylphosphaten verschiedene pathogenetische Vorgänge auslösen: Reines Triorthokresylphosphat erzeugt Läsionen vorwiegend an den peripheren Nerven und nur geringgradig an gewissen Bahnsystemen des Rückenmarks; bei den hochtoxischen technischen Trikresylphosphaten findet sich der Schwerpunkt der Schäden im Rückenmark, die peripheren Nerven sind nur wenig befallen.

Diese Erkenntnisse ermöglichen eine neue Deutung der Ätiologie und Pathogenese der verschiedenen Vergiftungswellen. Die „Ingwerschnaps-Lähmungen“ in Amerika sind höchstwahrscheinlich durch technisches Trikresylphosphat mit hohem Orthokresolgehalt entstanden, die in Europa während der Kriegs- und Nachkriegszeit aufgetretenen Vergiftungen dagegen durch Trikresylphosphate mit etwa 30% Orthokresolgehalt, die vorwiegend aus Mischestern bestanden. Den Lähmungen nach Apiolpräparaten hat mit hoher Wahrscheinlichkeit ein nahezu reines Triorthokresylphosphat zugrunde gelegen; bei dieser seinerzeit wohl mit Recht als „motorische Polyneuritis“ bezeichneten Variante der Vergiftung scheinen spastische Erscheinungen nirgends vorgelegen zu haben.

Die therapeutische Anwendung von Kreosotphosphat hat seit der Jahrhundertwende zahlreiche Lähmungen zur Folge gehabt. Eigene Versuche lassen darauf schließen, daß mitunter bei nicht ordnungsgemäßer Bereitung dieses Präparates hochsiedende orthokresylhaltige Phosphorsäureester mit Lähmungseigenschaften in das Medikament gelangt sind.

Auf Grund der hier vorgelegten Ergebnisse sollte nicht länger von Triorthokresylphosphatvergiftung, sondern allgemeiner und treffender nur von Trikresylphosphatvergiftung gesprochen werden.

- Literatur.** ¹MILLIS, E. R.: J. Kans. med. Ass. **31**, 359 (1930). — ²GOLDFEIN, E.: J. Okla. St. med. Ass. **23**, 191 (1930). — ³WEBER, M. L.: Med. Bull. Veterans' Adm. (Wash.) **13**, 228 (1937). — ⁴KIELEY, C. E., and M. L. RICH: Publ. Hlth Rep. (Wash.) **47**, 2039 (1932). — ⁵KIDD, J. G., and O. R. LANGWORTHY: Johns Hopk. Hosp. Bull. **52**, 39 (1933). — ⁶SMITH, M. I., E. ELVOVE, P. J. VALAER and G. E. MALLORY: Publ. Hlth Rep. (Wash.) **45**, 1703 (1930). — ⁷SMITH, M. I., E. ELVOVE and W. H. FRAZIER: Publ. Hlth Rep. **45**, 2509 (1930). — ⁸SMITH, M. I., and E. ELVOVE: Publ. Hlth Rep. (Wash.) **46**, 1227 (1931). — ⁹SMITH, M. I., and R. D. LILLIE: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **26**, 976 (1931). — ¹⁰SMITH, M. I., E. W. ENGEL and E. F. STOHLMAN: Publ. Hlth Rep. (Wash.) **47**, 1 (1932). — ¹¹ITALIE, L. VAN, A. HARMSMA u. L. W. VAN ESVELD: Pharm. Weekbl. **68**, 1108 (1931). — ¹²ITALIE, L. VAN: Pharm. Presse **1932**, H. 7. — ¹³ESVELD, L. W. VAN: Pharm. Weekbl. **68**, 1117 (1931). — ¹⁴CHAUMIER, E.: Zit. nach ¹⁵. — ¹⁵LOBOT, H.: Thèse Paris 1899. Zit. nach ¹⁶. — ¹⁶ROGER, H., et M. RECORDIER: Ann. Méd. **35**, 44 (1934). — ¹⁷WERTHEIM SALOMONSON, J. K. A.: Neurol. Zbl. **25**, 434 (1906). — ¹⁸TISON: Zit. nach ¹⁰⁸. — ¹⁹LOWENFELD, L.: Zbl. Nervenheilk. **26**, 237 (1903). — ²⁰HUET, W. G.: Neurol. Zbl. **26**, 60 (1907). — ²¹SANZ, F.: Siglo méd. **1908**. Zit. nach ¹⁰⁸. — ²²JAKSCH, R. v.: Die Vergiftungen, 2. Aufl., S. 362. Wien u. Leipzig 1910. — ²³BERTOLANI, A.: Riv. sper. Freniat. **40**, 113 (1914). — ²⁴BARRÉ: Zit. nach ¹⁶. — ²⁵ROGER, H., u. M. SIMÉON: Zit. nach ¹⁶. — ²⁶LEWIN, L.: Gifte und Vergiftungen 4. Aufl., S. 347. Berlin 1929. — ²⁷MEDNIKJAN, G. A., u. S. A. MISOJAN: Arch. int. Pharmacodyn. **53**, 248 (1936). — ²⁸DEBRÉ, R., et H. BLOC: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **54**, 1726 (1938). — ²⁹KIRK, B. J., et R. LAVOPIERRE: Bull. int. Hyg. Publ. **31**, 1480 (1939). — ³⁰STAHELIN, R.: Schweiz. med. Wschr. **1941**, 1. — ³¹FLÜGEL, F., u. G. CICHON: Nervenarzt **15**, 249 (1942). — ³²SAMPSON, B. F.: S. Afr. med. J. **16**, 1 (1942). — ³³HUMPE, F.: Münch. med. Wschr. **1942**, 448. — ³⁴CREUTZFELDT, H. G., u. G. ORZECZOWSKY: Samml. Vergiftungsf. **12**, C 147, 64 (1942). — ³⁵HEUBNER, W.: Samml. Vergiftungsf. **13**, A 971, 185 (1944). — ³⁶CLAUBERG, K. W.: Dtsch. Ärztl. **1943**, H. 4. — ³⁷GRUNZ, M.: Med. Klin. **1944**, 199. — ³⁸BRAUN, E.: Dtsch. med. Wschr. **1944**, 118. — ³⁹GULLAIN, G., et P. MOLLARET: C. R. Soc. Biol. (Paris) **133**, 76 (1944). — ⁴⁰KRÜGER, S.: Dtsch. med. Wschr. **1947**, 329. — ⁴¹STÖCKMANN, A.: Med. Diss. Göttingen 1945. — ⁴²VOGEL, P.: Dtsch. med. Wschr. **1947**, 500. — ⁴³SEMLER, R., u. H. HIRSCHMANN: Ärztl. Wschr. **1947**, 981. — ⁴⁴SCHIED, W.: Nervenarzt **18**, 56 (1947). — ⁴⁵WIECK, F. C.: Med. Diss. Leipzig 1947. — ⁴⁶WINTER, K.: Med. Diss. Frankfurt 1947. — ⁴⁷KEYSERLINGK, H. v.: Med. Klin. **1947**, 27. — ⁴⁸OERTER, W.: Med. Diss. München 1947. — ⁴⁹KEYSERLINGK, H. v.: Med. Mschr. **1948**, 65. — ⁵⁰SCHMITT, H.: Med. Diss. Heidelberg 1948. — ⁵¹SCHINZ, K.: Med. Diss. Marburg 1948. — ⁵²STIEHLER, K.: Med. Diss. Leipzig 1948. — ⁵³KORTHAUS, D.: Med. Klin. **1949**, 1543. — ⁵⁴SCHULZE, J.: Med. Diss. Marburg 1949. — ⁵⁵QUENSEL, F., u. V. BÖHLAU: Z. ärztl. Fortbild. **44**, 105 (1950). — ⁵⁶PARNITZKE, K. H.: Dtsch. Gesundh.-Wes. **1946**, 666. — Ärztl. Wschr. **1948**, 684. — ⁵⁷SUSSER, M., and Z. STEIN: Brit. J. industr. Med. **14**, 111 (1957). — ⁵⁸PARNITZKE, K. H.: Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.) **4**, 86 (1952). — ⁵⁹ELSAESSER, K. H.: Dtsch. Gesundh.-Wes. **1948**, 168. — ⁶⁰KORTHAUS, D.: Med. Klin. **1949**, 1543. — ⁶¹BILECKI, G., u. E. SCHILF: Dtsch. Z. Nervenheilk. **166**, 45 (1951). — ⁶²KNOLE, A.: Münch. med. Wschr. **1951**, 2297. — ⁶³MIDDENDORF, E.: Samml. Vergiftungsf. **14**, 115 (1952). — ⁶⁴HETTLEB, W., u. K. G. BERGNER: Samml. Vergiftungsf. **14**, 339 (1953). — ⁶⁵GÄRTNER, W., u. K. H. ELSAESSER: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **12**, 1 (1943). — ⁶⁶HUNTER, D., K. M. A. PERRY and R. B. EVANS: Brit. J. industr. Med. **1**, 227 (1944). — ⁶⁷MICHAUD, L.: Bull. Acad. suisse Sci. méd. **1**, 97 (1944). — ⁶⁸KIRCHHEISEN: Berufsgenossensch. **1949**, 31. Zit. nach ⁷⁰. — ⁶⁹BOCK, E., u. V. BOCK: Lék. Listy **7**, 400 (1952). — ⁷⁰GROETSCHHEL, H.: Arch. Toxikol. **15**, 159 (1954). — ⁷¹MERTENS, H. G.: Arch. Psychiatr. Nervenkr. **179**, 458 (1948). — ⁷²STOCKER: Zit. nach ⁷⁰. — ⁷³RODENACKER, G.: Die chemischen Gewerkrankheiten. Leipzig 1953. — ⁷⁴SROKA, K.: Dtsch. Gesundh.-Wes. **1952**, 127. — ⁷⁵BIDSTRUP, P. L., and J. A. BONNELL: Chem. and Ind. **24**, 674 (1954). — ⁷⁶LEONHARD, K.: Nervenarzt **26**, 457 (1955). — ⁷⁷GROSS, E., u. A. GROSSE: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. **168**, 473 (1932). — ⁷⁸Chem. Fabr. Griesheim-Elektron, E.P. 181835. Chem. Zbl. **1922** IV, 946. — ⁷⁹ITALIE, L. VAN, A. HARMSMA u. L. W. VAN ESVELD: Samml. Vergiftungsf. **3**, A 112, 85 (1932). — ⁸⁰MENDEL, B., and D. K. MYERS: Nature (Lond.) **170**, 928 (1952). — ⁸¹HODGE, H. C., and J. H. STERNER: J. Pharmacol. exp. Ther. **79**, 225 (1943). — ⁸²BORGSMANN, W., u. G. A. HUNOLD: Z. Hyg. Infekt.-Kr. **133**, 26 (1951). — ⁸³ALTEVOGT, R.: Arch. Hyg. (Berl.) **137**, 621 (1953). — ⁸⁴SCHNEUMANN, B.: Pharmazie **12**, 160 (1957). — ⁸⁵GROSSMANN, H., u. K. H. PARNITZKE: Psychiat. Neurol. med. Psychol. **4**, 91 (1952). — ⁸⁶SWANK, R. L.: J. exp. Med. **71**, 683 (1940). — ⁸⁷SWANK, R. L., and M. PRADOS: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **47**, 97 (1942). — ⁸⁸ARING, C. D., E. ROSEMAN, M. ROSENBAUM and T. D. SPIES: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **45**, 772 (1941). — ⁸⁹BARNES, J. M., and F. A. DENZ: J. Path. Bact. **65**, 597 (1953). — ⁹⁰CAVANAGH, J. B.: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. **17**, 163 (1954). — ⁹¹FENTON, J. B. C.: J. Path. Bact. **69**, 181 (1955). — ⁹²HLNE, C. H., M. K. DUNLAP, E. G. RICE, M. M. COURSEY, R. M. GROSS and H. H. ANDERSON: J. Pharmacol. exp. Ther. **116**, 227 (1956). — ⁹³DURHAM, W. F., T. B. GAINES and W. J. HAYES: Arch. industr. Hlth **13**, 326 (1956). — ⁹⁴HIERHOLZER, K., H. NOETZEL u. L. SCHMIDT: Arzneimittelforsch. **7**, 385 (1957). — ⁹⁵STOLTFENN, H.: Z. analyt. Chem. **146**, 181 (1955). — ⁹⁶NEUMANN, W., u. D. HENSCHLER: Naturwissenschaften **44**, 329 (1957). — ⁹⁷BAYER, H. H.: Diss. Würzburg. In Vorbereitung. — ⁹⁸BURROWS, G.: J. Soc. chem. Ind. (Lond.) **1946**, 360. — ⁹⁹KALBELEISCH, L.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. **171**, 439 (1933). — ¹⁰⁰ISELIN, E.: Mitt. Lebensmittelunters. **4**, 33 (1949). — ¹⁰¹GLEES, P., and T. A. MARSLAND: J. Physiol. (Lond.) **118**, 51 (1952). — ¹⁰²BROUWER: Ned. T. Geneesk. **1931**, 5064. — ¹⁰³BLOCH, H.: Helv. med. Acta **8**, Suppl. **7**, 15 (1941). — ^{103a}EARL, C. J., and R. H. S. THOMPSON: Brit. J. Pharmacol. **7**, 685 (1952). — ¹⁰⁴MORGAN, H. J.: J. Tenn. med. Ass. **23**, 175 (1930). — ¹⁰⁵GEITHNER, R.: Dtsch. med. Wschr. **1933**, 773. — ¹⁰⁶KASTAN, M.: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 1288. — ¹⁰⁷ARING, C. D.: Brain **65**, 34 (1942). — ¹⁰⁸TER BRAAK, J. W. S., u. R. CARILLO: Dtsch. Z. Nervenheilk. **125**, 86 (1932). — ¹⁰⁹ZELIGS, M. A.: J. nerv. ment. Dis. **77**, 464 (1938). — ¹¹⁰WALTHARD, K. M.: Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **48**, 149 (1941). — ¹¹¹MERRITT, H. H., and M. MOORE: New Engl. J. Med. **203**, 4 (1930). — ¹¹²SCHELLONG: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 602. — ¹¹³HELLMUTH, K., u. R. GRÜN: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 695. — ¹¹⁴MANN, L.: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 734. — ¹¹⁵SCHULZ, J. H.: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 855. — ¹¹⁶SCHALTENBRAND, G.: Dtsch. med. Wschr. **1932**, 994. — ¹¹⁷GUTTMANN, L.: Med. Klin. **1932**, 716. — ¹¹⁸WITTKÉ, J.: Med. Welt **1932**, 916. — ¹¹⁹MANTEY: Z. Krk.pfl. **1932**, 245. — ¹²⁰GEORGI, F.: Arch. Psychiat. Nervenkr. **98**, 285 (1933). — ¹²¹SEIFFERT, J.: Zbl. Gynäk. **57**, 1223 (1933). — ¹²²TER BRAAK, J. S. W.: Ned. T. Geneesk. **1931** I, 2329. — ¹²³BOUWMAN, L., u. J. LOBSTEIN: Ned. T. Geneesk. **1931** I, 2595. — ¹²⁴LONDON, VAN: Geneesk. Gids. **1931**, 505. — ¹²⁵WUITE, J. J.: Ned. T. Geneesk. **1933**, 795. — ¹²⁶STANOJEVIC, L., u. V. VUJIC: Med. Klin. **1931**, 1821. — ¹²⁷RECHNITZ, E.: Münch. med. Wschr. **1932**, 100. — ¹²⁸HERRMANN, M.: Samml. Vergiftungsf. **4**, A 344, 129 (1933). — ¹²⁹NIKOLITICH, A., et I. ALFANDARY: Encéphale **28**, 116 (1933). — ¹³⁰SCHÄCHTER: Zit. nach ⁷¹. — ¹³¹HOROVITZ, F.: Cluj. med. **14**, 152 (1933). Zit. nach Zbl. Neurol. **68**, 783. — ¹³²ROGER, H.: Acad. Méd. **31**, 5. 1932. Zit. nach ¹⁹. — ¹³³GSELL, O., u. F. LÜTHY: Schweiz. med. Wschr. **1932** I, 577. — ¹³⁴DENISON, R., and J. C. JASKIN: J. Amer. med. Ass. **104**, 1812 (1935). — ¹³⁵JAGD-HOLD, H.: Samml. Vergiftungsf. **5**, C 16, 1 (1934). — ¹³⁶NAUMANN, W.: Samml. Vergiftungsf. **8**, A 712, 207 (1937). — ¹³⁷SCHELLER, H.: Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. 5/II, S. 275. Berlin: Springer 1953. — ¹³⁸GOODALE, R. H., and M. B. HUMPHREYS: J. Amer. med. Ass. **96**, 14 (1931). — ¹³⁹VONDERAHE, A. R.: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **25**, 29 (1931). — ¹⁴⁰JETER, H.: J. Amer. med. Ass. **95**, 112 (1930). — ¹⁴¹TURLEY, L. A.: J. Okla. St. med. Ass. **23**, 193 (1930). — ¹⁴²BOWDEN, D. I., L. A. TURLEY and H. A. SHOEMAKER: Amer. J. Publ. Hlth **20**, 1179 (1930). — ¹⁴³GULLAIN, G., I. BERTRAND et J. GODET-GULLAIN: C. R. Acad. Sci. (Paris) **235**, 1073 (1952). — ¹⁴⁴Bericht in Pharm. Zentralh. **1897**, 72. — ¹⁴⁵WURZSCHMITT, B.: Z. analyt. Chem. **129**, 233 (1949). — ¹⁴⁶MARTINIUS, J.: Pharmazie **4**, 67 (1949). — ¹⁴⁷TIFFENEAU, M.: Acad. med. **34**, 121 (1933). — ¹⁴⁸SACHS, A. P., u. O. BYRON: J. industr. engin. Chem. **13**, 893 (1921). — ¹⁴⁹JOACHIMOGLU, G.: Dtsch. med. Wschr. **1926**, 2079. — ¹⁵⁰KOCHMANN, M.: Samml. Vergiftungsf. **2**, B 22, 35 (1931). — ¹⁵¹JAGD-HOLD, H.: Samml. Vergiftungsf. **4**, A 343, 125 (1933). — ¹⁵²BEYER, A.: Dtsch. Gesundh.-Wes. **1948**, 691. — ¹⁵³KRÖGER, E. P., u. W. A. SCHULER: Dtsch. Lebensm.-Rdsch. **1949**, 65. — ¹⁵⁴HENSCHLER, D., Zbl. Arbeitsmed. **1958**, (im Druck).