

Sitzungsberichte

der

mathematisch - physikalischen Classe

der

k. b. Akademie der Wissenschaften

zu München.

Band I. Jahrgang 1871.

München.

Akademische Buchdruckerei von F. Straub.

1871.

In Commission bei G. Franz.

Herr Voit berichtet über eine in seinem Laboratorium von Herrn Dr. Jos. Bauer ausgeführte Untersuchung:

„Ueber den Stoffumsatz bei der Phosphorvergiftung.“

Da die Ansammlung von Fett zu den am häufigsten vorkommenden pathologischen Veränderungen gehört, so ist eine Untersuchung des Ursprungs desselben von nicht geringer Wichtigkeit für das Verständniss vieler pathologischer Processe. Der Phosphor hat bekanntlich die eigenthümliche Wirkung eine akute allgemeine Verfettung im Thierkörper hervorzubringen; es ist daher möglich durch das Studium der dabei stattfindenden Stoffzersetzung über die Erzeugung des Fettes Näheres zu erfahren.

Die neuerdings gemachten Erfahrungen über die Bildung des im normalen Zustande auftretenden Fettes lassen auch Rückschlüsse auf die des krankhaft abgelagerten zu. Wir haben für letzteres allerlei Möglichkeiten.

Das bei der Phosphorvergiftung auftretende Fett könnte erstens aus dem Fette der Nahrung stammen. Es könnte ferner von irgend einem anderen Orte z. B. vom Unterhautzellgewebe aus in die betreffenden Organe infiltrirt werden. Oder es ist in den Zellen aus eiweissartigen Stoffen unter Abspaltung stickstoffhaltiger Zersetzungsprodukte hervorgegangen; dabei ist es möglich, dass die Quantität des zersetzten Eiweisses ganz die normale ist und nur das in gewöhnlicher Menge daraus entstandene Fett nicht weiter oxydirt wird, es ist aber auch denkbar, dass mehr Eiweiss als normal zerfällt und zwar vor Allem das sonst in den Organen fester gebundene, womit dann eine Atrophie des Zellenleibes oder

sogar eine wirkliche Zerstörung der organisirten Gebilde verbunden wäre. Nur in dem letzteren Falle hätte man es mit einem den Bestand der Zelle für immer vernichtenden Processe zu thun, während in den übrigen Fällen die Zellen existenzfähig bleiben, sich ihres in Quantität abnormen Inhaltes wieder entledigen oder den Verlust wieder ersetzen können und höchstens in den äussersten Graden durch den Druck des angesammelten Fettes oder zu grosse Verarmung an Eiweiss zu Grunde gehen.

Wenn sich das Fett bei der Phosphorvergiftung nur deshalb anhäuft, weil das zugeführte oder das auf normale Weise aus dem Eiweiss in der Zelle abgespaltene Fett nicht verbrannt wird, so fehlt aus irgend einem Grunde die gehörige Sauerstoffmenge; so verhält es sich z. B. bei der Fettablagerung bei einem Säufer, bei welchem der Alcohol die Sauerstoffaufnahme in das Blut beeinträchtigt, oder bei ungenügender Blutzufuhr. In diesem Falle dürfen wir bei ungeändertem Eiweissumsatz eine geringere Fettzerstörung und Sauerstoffaufnahme erwarten.

Anders würde sich wohl der Hergang bei der Zerstörung der Zelle gestalten; es ist dann nicht eine Aufspeicherung oder Nichtverbrennung von normal gebildetem Fett in einer sonst gesunden Zelle, sondern es ist der Zellenleib selbst betheiligt, wobei schliesslich die Form der Zelle zu Grunde geht. Ein Beispiel der Art ist der Ausgang der akuten gelben Leberatrophie, welche Erkrankung häufig in kurzer Zeit zu einer bedeutenden Volumenabnahme des Organes führt. Hiebei wird wahrscheinlich mehr Eiweiss als im gesunden Zustande unter sonst gleichen Verhältnissen zerstört; die Sauerstoffaufnahme könnte jedoch unverändert bleiben oder geringer ausfallen als normal.

Ueber das Verhalten der im Harn ausgeschiedenen Zersetzungsprodukte haben in neuerer Zeit namentlich Schultzen und Riess treffliche Untersuchungen angestellt

und dadurch unsere Kenntnisse über die Vorgänge bei der Phosphorvergiftung wesentlich erweitert.

Bei schweren Fällen, welche lethalen Ausgang hatten, fanden sie ein Sinken des Harnstoffgehaltes bis auf minimale Mengen und an Stelle desselben andere, sonst nicht vorhandene stickstoffhaltige Materien, namentlich in Alcohol unlösliche peptonähnliche Substanzen und in grosser Quantität in Alcohol lösliche Extraktivstoffe neben ansehnlichen Mengen von Fleischmilchsäure. In leichteren Fällen, bei denen Besserung eintrat, war beim Menschen noch viel Harnstoff, aber nichts von den genannten abnormen Stoffen nachzuweisen; beim Hunde war auch bei tödtlichem Ausgange bis ans Ende viel Harnstoff im Harn vorhanden und jene abnormen Bestandtheile, bis auf geringe Mengen Milchsäure in einzelnen Fällen, nicht zugegen.

Aus diesen Thatsachen schliessen Schultzen und Riess, dass bei der Phosphorvergiftung in Folge unvollkommener Oxydation die normale Spaltung der Albuminate und der stickstofffreien Stoffe nicht immer bis zu Harnstoff einerseits und Kohlensäure und Wasser anderseits vorschreitet, sondern bei höheren Zwischenstufen stehen bleibt, so dass bei stärkeren Vergiftungserscheinungen der Harnstoff aus dem Harn beinahe vollständig verschwindet und statt seiner andere stickstoffhaltige Produkte auftreten, und das Fett unverbrannt im Körper sich anhäuft.

So wichtige Aufschlüsse aber auch die Untersuchung der qualitativen Veränderungen der Harnbestandtheile ergab, so wird doch erst die quantitative Bestimmung, vor Allem das Studium der Grösse der Eiweiss- und Fettzersetzung und der Sauerstoffaufnahme uns einen weiteren Einblick in die Processe bei der Phosphorvergiftung und die Entstehung des Fettes dabei verschaffen.

Ein Versuch der Art an einem todtkranken Menschen lässt sich kaum ausführen, namentlich weil sich nicht ent-

scheiden lässt, ob in dem Momente der Phosphorwirkung eine Zu- oder Abnahme der Stickstoffausscheidung gegenüber dem normalen Zustande eingetreten ist; man ist daher auf den Versuch am Thier angewiesen.

Eine derartige für unsere Frage bedeutungsvolle Arbeit wurde vor einigen Jahren unter Panum's Leitung von O. Storch an einem Hunde ausgeführt. Der Phosphor wurde dem Thiere dargereicht, als nach siebentägigem Hunger die nach Liebig's Titrimethode bestimmte Ausscheidungsgrösse des Harnstoffs gleichmässig geworden war; der Erfolg war eine beträchtliche Steigerung der Harnstoffmenge. Der Verfasser ist daher der Ansicht, dass der Phosphor auf die Gewebe als Reiz wirkt, wodurch vor Allem deren Albuminate zerstört würden.

Bauer hat den Versuch von Storch wiederholt, da man aus der Titrirung mit salpetersaurem Quecksilberoxyd nicht in allen Fällen auf die Menge des Harnstoffs oder Stickstoffs im Harn schliessen darf, besonders wenn andere Stoffe im Harn vorhanden sein können, welche mit salpetersaurem Quecksilberoxyd unlösliche Verbindungen eingehen, und da eine Bestätigung der von ihm gemachten Angabe von Wichtigkeit schien.

Wir liessen einen grossen Hund hungern und bestimmten täglich den gesammten Stickstoffgehalt des Harns durch Verbrennen mit Natronkalk und führten daneben auch die Titrirung mit dem Quecksilbersalz aus. Als die Stickstoffausscheidung im Harn während mehrerer Tage constant geblieben war, erhielt der Hund den Phosphor in Form einer Paste in kleinen Dosen zugeführt, um so lange als möglich den Tod durch Vergiftung hinauszuziehen.

Nachdem alle Erscheinungen der Phosphorvergiftung eingetreten waren, ging das Thier am achten Tage nach dem Einbringen der ersten Dosis des Giftes zu Grunde. Unter dem Einflusse des Phosphors war vor Allem eine sehr ansehn-

liche Zunahme der Stickstoffausscheidung oder der Eiweisszersetzung nachzuweisen, Hand in Hand gehend mit der Intensität der Vergiftungserscheinungen; dieselbe betrug im Maximum das 3fache der vorher ohne den Phosphor vorhandenen. Da aus dem Harn bis zum letzten Tage grosse Harnstoffkuchen auskrystallisirten und andere abnorme Bestandtheile nicht aufzufinden waren, so war der Stickstoff des Harns wohl zum weitaus grössten Theile wie normal in dem Harnstoff enthalten. Es ist namentlich noch hervorzuheben, dass weder Leucin noch Tyrosin im Harn nach Phosphorvergiftung, wie schon Schultzen und Riess angegeben haben, zugegen sind, im Gegensatze zur gelben Leberatrophie, wo diese Stoffe in reichlicher Menge sich finden. Jedoch gelang es die Anwesenheit derselben in der Leber, in dem Herzmuskel und auch in dem Blute darzuthun.

Die Untersuchung der gasförmigen Zersetzungsprodukte bei einem gegen 4 Kilo schweren Hunde im kleinen Respirationsapparate, ergab am dritten Hungertage nach Beibringung von Phosphor eine um 47% geringere Kohlensäureausscheidung gegenüber dem zweiten Hungertage, und eine um 45% geringere Sauerstoffaufnahme.

Nach diesen Alterationen des Stoffumsatzes lässt sich jetzt die Anhäufung von Fett in den Organen bei der Phosphorvergiftung leicht erklären.

Es ist bei der Phosphorvergiftung nicht nur eine unvollkommene Oxydation vorhanden, die das Fett unzerstört lässt, sondern es ist auch der Eiweisszerfall ein ansehnlich grösserer als normal. Die stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukte werden beim Hunde und in leichteren Fällen beim Menschen wie normal bis zu Harnstoff verwandelt; in schwereren Fällen beim Menschen findet diese völlige Umwandlung nicht statt, sondern sie schreitet nur bis zu einer gewissen Stufe vor, so dass höhere stickstoffhaltige Stoffe der regressiven Metamorphose ausgeschieden werden. Es ist höchst wahrschein-

lich, dass zu den ersten Spaltungsprodukten des Eiweisses Leucin (vielleicht auch Tyrosin) gehört, welches nach den Untersuchungen von Schultzen und Nencki im Thierleib in Harnstoff übergeht, und welches man auch in Zellenmassen, zu denen wenig Sauerstoff gelangt, findet, wie z. B. im Eiter oder in der Hefe. Da sich bei der Phosphorvergiftung diese Stoffe nicht im Harn, wohl aber in einzelnen Organen vorfinden, so ist dabei noch die Möglichkeit der weiteren Veränderung derselben im Körper gegeben.

Ein ähnliches Stehenbleiben der Zersetzung auf einer höheren Stufe führt zu der Ablagerung von Fett, das ebenfalls ein normales Zersetzungsprodukt des Eiweisses ist und in pathologischen Fällen in den Muskeln, oder den Nierenepithelien, oder der Leber aus infiltrirtem cirkulirendem Eiweiss oder aus in der Zelle schon befindlichen Organeiweiss da entsteht, wo man es später findet. Dass bei der Phosphorvergiftung das in den Organen in Menge vorhandene Fett wirklich aus dem Eiweiss hervorgegangen ist, lässt sich mit aller Bestimmtheit behaupten. Es kann nicht direkt aus der Nahrung herrühren, oder als solches aus irgend einem anderen Organe eingewandert und infiltrirt sein, denn das Thier hatte, als es den Phosphor erhielt, zwölf Tage lang gehungert, zu welcher Zeit das mit unbewaffnetem Auge sichtbare Fett z. B. im Unterhautzellgewebe oder in der Bauchhöhle beinahe vollständig verschwunden ist. Im Anfange der Erkrankung bleibt wahrscheinlich nur das aus der normalen Eiweisszersetzung stammende Fett unoxydirt, später sammelt sich immer mehr Fett an, da dann durch die vergrösserte Eiweisszerstörung mehr Fett als normal erzeugt wird.

Der erste Zerfall des Eiweisses ist, wie ich schon öfter betont habe, ziemlich unabhängig von der Zufuhr des Sauerstoffs; auch hier nimmt trotz starker Abnahme der Sauerstoffaufnahme die Eiweisszersetzung sehr zu. Erst die Produkte dieses Zerfalles gehen bei weiterer Veränderung unter Sauer-

stoffaufnahme in sauerstoffreichere Verbindungen über; sie bleiben als solche bestehen und zum Theil im Körper liegen, wenn der Sauerstoff zu ihrer Umwandlung fehlt. Es ist bis jetzt weder anzugeben, wodurch der Phosphor die Steigerung der Eiweisszersetzung bewirkt, durch welche viel Fett erzeugt wird, noch wodurch er die Sauerstoffaufnahme hemmt, die das Liegenbleiben des Fettes zur Folge hat; im normalen Zustande besteht kein solches Missverhältniss zwischen Zersetzung und der Sauerstoffbindung, es wird meist so viel Sauerstoff aufgenommen, um die in Zerlegung befindlichen Stoffe bis in die letzten Endprodukte zu verwandeln. Man könnte an eine Einwirkung des Phosphors auf die Blutkörperchen denken; wir waren aber bis jetzt nicht im Stande eine Veränderung derselben durch den Phosphor, eine Auflösung derselben oder eine Ueberführung von Hämoglobin ins Plasma nachzuweisen.

Eine noch so massenhafte Eiweisszersetzung hätte jedoch nicht viel zu bedeuten, wenn sie an dem von der Nahrung herrührenden Vorrathe des cirkulirenden Eiweisses stattfinden würde; ich habe häufig, selbst beim Hunger an den ersten Tagen, eine Zersetzung in solcher Ausdehnung beobachtet. Die vermehrte Zersetzung bei der Phosphorvergiftung findet jedoch offenbar auch an dem sonst in den Organen abgelagerten und fester gebundenen Eiweiss statt, welches diese Organe constituirt, denn am 13. Hungertage, wo der Hund die erste Dosis Phosphor erhielt, ist nach meinen Beobachtungen der Vorrath des cirkulirenden Eiweisses längst verzehrt und der Körper lebt auf Kosten seines Organeiwisses, das täglich in gewisser Menge in Circulation geräth und zerfällt. Bei langem Hunger kann der Körper aber auch von diesem Organeiwiss den grössten Theil verlieren, ohne dass die Zellen leistungsunfähig sind, sie funktionieren vielmehr immer noch fort und können durch Zufuhr von Substanz sich wieder völlig erholen. Die reichliche

Eiweisszersetzung bei der Phosphorvergiftung würde also erst dann von Gefahr werden, wenn dabei zugleich der Zusammenhalt der Stoffe der organisirten Theile aufgehoben und dadurch die Thätigkeit der Zellen unterbrochen würde.

Einige haben gesagt, bei der Phosphorvergiftung käme eine solche eigentliche Degeneration der Organe mit Zerfall der Zellen nicht vor, höchstens führe die Ausdehnung der Zellen durch die allmähliche Ansammlung des Fettes sekundär zu einer Berstung und zum Untergang; die eigentliche Degeneration der Organe mit Zerfall, wie sie z. B. bei der akuten Leberatrophie stattfindet, wäre dagegen eine durch Entzündung veranlasste Destruction der Organtheile. Für diese Trennung schien die bei Phosphorvergiftung häufig beobachtete enorme Volumenzunahme der Leber mit durch Fetttröpfchen weit aufgeblähten Zellen zu sprechen, während die akut atrophirte Leber meist zu einem kleinen Lappen, aus einem Detritus von Körnchen und Tröpfchen bestehend, zusammengeschrumpft ist; auch das für die letztere Krankheit charakteristische Auftreten von Leucin und Tyrosin im Harn schien einen Unterschied anzuzeigen.

Dennoch ist es mir wahrscheinlich, dass es sich dabei nur um quantitative und nicht um qualitative Differenzen handelt. Man ist häufig nicht im Stande, mikroskopisch einen Unterschied zwischen der Phosphorleber und der atrophischen wahrzunehmen. Auch bei der akuten Atrophie ist anfangs die Leber etwas vergrössert, der Process führt nur meist so rasch zum Zerfall, dass keine Zeit für die Ansammlung grösserer Fettmengen bleibt. Die Phosphorleber wird ferner nicht selten verkleinert gefunden; meistens ist aber der Process weniger intensiv und es ist die Zeit gegeben, das unterdessen in die Leber infiltrirte Eiweiss in Fett umzuwandeln und das Organ zu vergrössern, bis der Zerfall der Zelle eintritt. Auch in den Produkten des Stoffumsatzes lässt sich ein Uebergang darthun, seit man weiss, dass

Leucin und Tyrosin, die für die akute Atrophie pathognostisch schienen, sich in den Organen bei der Phosphorvergiftung vorfinden.

Man muss jedoch gestehen, dass es leicht zu Missverständnissen führt, wenn man die ersten Anfänge der Fettablagerung bis zu den Vorgängen, die zur gänzlichen Zerstörung der Zellen führen, unter dem Namen der fettigen Degeneration zusammenfasst. Es ist sehr schwer zu sagen, wo hier das Physiologische aufhört und das Pathologische anfängt, denn das Entstehen des Fettes in den fettig entarteten Theilen ist keinesfalls, wie man früher geglaubt hat, etwas Pathologisches, sondern es wird das Fett stets auf die gleiche Weise wie normal in ihnen erzeugt, pathologisch ist nur die Nichtzerstörung oder die zu reichliche Bildung desselben. Es ist etwas bedenklich, schon von einem Degenerationsprozesse zu reden, wenn es sich vorläufig um nichts weiter handelt als um eine Nichtoxydation eines auf völlig normale Weise gebildeten Zersetzungsproduktes. Zum allgemeinen Verständniss wäre es nicht überflüssig, für die verschiedenen Stadien besondere Bezeichnungen zu gebrauchen, zudem dieselben wahrscheinlich mit einer etwas verschiedenen Entstehungsweise des Fettes zusammenfallen. Anfangs wird das Fett wohl in normaler Menge aus dem Vorrathe des circulirenden Eiweisses hervorgehen, später wie beim Hunger aus dem fester gebundenen Organeiwiss, und schliesslich bei intensiver Erkrankung auch aus dem geformten Eiweiss, wodurch der Bestand der Zelle für immer zerstört wird. Ich hoffe, dass die Kenntniss der angegebenen verschiedenen Möglichkeiten der Bildungsweise des Fettes, welche innig zusammenhängt mit der Intensität und Gefahr des Prozesses dazu beiträgt, eine tiefere Einsicht in die pathologischen Vorgänge bei der sogenannten Fettdegeneration zu gewinnen.

Herr Dr. Bauer wird demnächst in der Zeitschrift für Biologie eingehender über seine Untersuchung berichten.
