

Ueber die Beziehungen der Leber- und Blutveränderungen bei Phosphorvergiftung zur Autolyse.¹⁾

Von

Dr. Martin Jacoby aus Berlin.

(Aus dem physiologisch-chemischen Institut zu Strassburg. Neue Folge Nr. 35.)

(Der Redaction zugegangen am 20. Juni 1900.)

In der vorangehenden Arbeit habe ich im Anschluss an Untersuchungen über Leberfermente die experimentell begründete Anschauung ausgesprochen, dass speciell auch die autolytische Fermentwirkung der Leber, wie sie Salkowski entdeckt hat, und die in der betreffenden Arbeit weiter verfolgt wurde, eine normale Function der Leberzellen darstellt. Die Versuche über das Verhalten der Leber bei Phosphorvergiftung, über die in dieser Arbeit berichtet werden soll, wurden ursprünglich lediglich in der Absicht unternommen, weitere Stützen für diese Annahme zu gewinnen.

Salkowski hat bereits darauf aufmerksam gemacht, dass bei der Autodigestion der Leber dieselben Produkte gebildet werden (Leucin und Tyrosin), wie man sie in der Leber, im Blut und im Harn bei der acuten gelben Leberatrophie kennen gelernt hat.

Einen derartigen Befund wird man so deuten dürfen, dass sich bei der acuten Leberatrophie ein Vorgang in der Leber vollzieht, welcher mit dem bei der Autolyse nachgewiesenen identisch ist oder ihm mindestens sehr nahe steht. Der gleiche Schluss liegt betreffs des Vorgangs bei der Phosphorvergiftung auf der Hand.

¹⁾ Ausgeführt mit Unterstützung der Gräfin Bose-Stiftung.

Von dem Vorkommen von Leucin und Tyrosin in der erkrankten Leber musste man sich jedoch zunächst durch eigene Versuche überzeugen, da viele bereits vorliegende positive Befunde von Leucin und Tyrosin in der Leber ohne Rücksicht auf bakterielle Einwirkungen, sicherlich die meisten, wenn nicht alle, ohne Kenntniss der Autolyse erhoben worden sind und Irrthümer daher wohl möglich waren. Auch ist a priori eigentlich zu erwarten, dass man selbst bei massenhafter Bildung von Leucin und Tyrosin in der Leber nichts davon findet, weil diese diffusiblen Stoffe mit Leichtigkeit vom Blut fortgeschafft werden.

Ich habe nun bei mit Phosphor vergifteten Hunden mehrfach Leucin und Tyrosin in der Leber gefunden; in diesen Fällen wurde die Leber der Thiere in der Agonie entnommen. Zwei Hunde, die früher getödtet wurden, boten zwar bereits das typische anatomische Bild der Phosphorleber dar, aber man konnte kein Leucin und Tyrosin nachweisen. Es ist wahrscheinlich, dass, so lange noch eine ungestörte Circulation besteht, die Amidosäuren aus der Leber herausgeschafft werden. In normaler frischer Hunde- oder Rindsleber wurden niemals, auch wenn grosse Quantitäten verarbeitet wurden, Leucin und Tyrosin oder überhaupt Amidosäuren gefunden.

Daneben wurde in den Lebern von Phosphorhunden die Stickstoffvertheilung untersucht, wie es in der vorigen Arbeit für normale Verhältnisse beschrieben worden ist. Dabei ergab sich, dass der Amidstickstoff und zwar namentlich der direkt als Ammoniak mit Magnesia austreibbare gegen die Norm stark vermehrt ist. Das äussert sich am deutlichsten, wenn man die Organe der Selbstverdauung überlässt.

Im Folgenden stelle ich unter Fortlassung der übrigen Werthe eine Anzahl Daten für den direkt austreibbaren Stickstoff zusammen. Die betreffenden Versuche sind alle unter gleichen Bedingungen angestellt. Die Dauer der Autolyse beträgt stets 14 Tage.

Direkt austreibbarer Stickstoff in Procenten des Gesamtstickstoffs:

A.

	Vor der Autolyse	Nach der Autolyse	Zunahme
1. Normaler Hund	0.42 %	8.39 %	7.97 %
2. „ „	1.13 %	5.63 %	4.50 %

B.

	Vor der Autolyse	Nach der Autolyse	Zunahme
1. Tod 36 Stunden nach Phosphorvergiftung. Keine typische Leber	0.56 %	13.06 %	12.50 %
2. Typische Phosphorleber	1.7 %	29.9 %	28.2 %
3. „ „	9.53 %	38.33 %	28.8 %

Diese Befunde zeigen, dass die Phosphorleber schon im lebenden Thier eine Veränderung erfährt (Auftreten von Leucin und Tyrosin, Vermehrung des leicht austreibbaren Stickstoffs, wie sie einem autolytischen Process entspricht. Die Vermuthung, dass es sich um einen sehr ähnlichen, wenn nicht identischen Vorgang handelt, findet eine Stütze darin, dass die Phosphorlebern bei der Autolyse, wie die eben angeführten Versuche zeigen, eine besonders starke autolytische Ammoniakbildung aufweisen.

Ueberdies wurde bei diesen Versuchen ein sehr eigen-
thümliches Verhalten direkt beobachtet. Wenn man 100 g normale, gehackte Hundeleber mit einigen 100 ccm. Toluolwasser zusammen im Brutschrank stehen lässt, so geht zwar allmählich Lebersubstanz in Lösung, aber es bleibt doch, wenigstens für längere Zeit, der grösste Theil des Organbreies ungelöst. Verfährt man ebenso mit Phosphorleber, so kann man bereits in etwa 12 Stunden, spätestens in 24 Stunden bemerken, dass die Hauptmasse der Leber in Lösung gegangen ist und nur ein unbedeutender Bodensatz zurückbleibt.

Diese Erscheinung, die auffälliger ist, als ich es schildern kann, lässt sich nicht gut zahlenmässig durch Vergleich der verdauten Eiweissmengen in normaler und in Phosphorleber wiedergeben: anscheinend spielen da noch andere Dinge mit.

Es wurde geprüft, wieviel Eiweiss in der normalen Leber und gleichzeitig in einer Phosphorleber während 24 Stunden verdaut wird, weil für einen so kurzen Zeitraum der makroskopische Unterschied am auffallendsten war.

Es betrug der Eiweissstickstoff in Procenten des Gesamtstickstoffs:

	Vor der Autolyse	Nach der Autolyse	Abnahme	Abnahme in Proc. des Eiweiss- stickstoffs
Phosphorleber	81,5 %	59,3 %	22,2 %	27,2 %
Normal	89,7 %	71,8 %	17,9 %	20,0 %

Da die vorstehenden Versuche eine Steigerung der proteolytischen Vorgänge in der Phosphorleber sichergestellt haben, die eventuell auf eine Vermehrung des betreffenden Fermentes bezogen werden könnte, wurde zunächst geprüft, ob im Uebrigen die fermentativen Vorgänge in der Leber nachweisbar verändert sind.

Weil die Lösungen bei der Autolyse sich dunkel färben, wurde untersucht, ob vielleicht eine «Tyrosinase» vorhanden ist, ein Ferment, das ja Tyrosin in einen missfarbigen dunklen Körper überführt. Jedoch wurde eine Veränderung dieser Art an zugesetztem Tyrosin weder unter dem Einfluss der normalen, noch der Phosphorleber beobachtet.

In Betreff der Aldehydase wurde festgestellt, dass sie der Phosphorleber nicht fehlt.

Ferner wurde untersucht, ob die Anwesenheit von kleinen Mengen Phosphor die Wirkung des proteolytischen Fermentes steigert.

Hauser¹⁾ hat den Einfluss zugesetzten Phosphors auf einige Fermente und synthetische Vorgänge untersucht, aber

¹⁾ Archiv f. experim. Pathol., Bd. 36.

nur eine Störung der Hippursäuresynthese in der Niere durch Phosphor nachweisen können. In ähnlichen — vielleicht nicht genügend variirten Versuchen — habe ich auf Zunahme der Ammoniakbildung durch Zusatz von Phosphor zu Leberfermentlösungen geachtet, aber keine gefunden.

Dass es sich bei der Phosphorvergiftung um eine Steigerung des autolytischen Spaltungsvorganges handelt, wird dadurch besonders deutlich, dass sich entsprechende Veränderungen auch am Blut nachweisen lassen.

Zunächst konnte mehrfach die alte Beobachtung, dass auf der Höhe der Vergiftung das Blut häufig völlig ungerinnbar angetroffen wird, bestätigt werden. Man kann solches Blut lange Zeit auf Eis aufheben, ohne dass es äusserlich Veränderungen zeigt. Nur setzen sich allmählich die Blutkörperchen ab.

Ebenso wurden häufig an den verschiedenen Organen die so oft beschriebenen starken Blutungen constatirt, unter anderem auch in der Leber. Diese Leberblutungen hat nach Aufrecht¹⁾ Frerichs bei acuter gelber Atrophie zuerst beobachtet: Aufrecht hält sie für hochgradig und häufig.

Ferner konnten wir feststellen, dass Phosphorblut nicht nur unter Umständen ungerinnbar ist, sondern auch im Stande, Gerinnsel zu lösen.

Einem mit Phosphor vergifteten Hunde wurde, bevor die Vergiftungserscheinungen auf der Höhe angelangt waren, aus einer kleinen Arterie Blut entnommen, welches noch gut gerinnbar war. Die kleine Arterie wurde nicht unterbunden, das Blut gerann spontan. Zwei Tage später blutete das Thier aus der alten Arterienwunde. Jetzt wurde ihm aus einer anderen Arterie 160 ccm. Blut entnommen, das nunmehr völlig ungerinnbar war. Offenbar hatte sich der Thrombus der ersten Gefässwunde wieder gelöst.

In zwei darauf hin geprüften Fällen konnte in dem un-

1) Aufrecht, Leberatrophie und Lebercirrhose, in Eulenburger Realencyclopädie, III. Aufl.

gerinnbaren Phosphorblut kein Fibrinogen mit Hilfe der Ammonsulfatfractionirung nachgewiesen werden, während bei Gerinnungshemmung durch Witte-Pepton oder Blutegelextract Fibrinogen immer im Blut angetroffen wurde. Das Fehlen des Fibrinogens im Phosphorblut, das schon von Corin und Ansiaux¹⁾ beobachtet wurde, genügt allein, um die Ungerinnbarkeit zu erklären.

Fügte man zu dem Phosphorblut normales Blut, so trat zunächst völlige Gerinnung des Gemisches ein, dann aber allmählich wieder Lösung der Gerinnsel, die schon in einigen Stunden sehr deutlich war und dann weiter fortschritt.

Injicirte man grössere Mengen ungeronnenen Phosphorblutes einem Hunde intravenös, so trat eine ganz vorübergehende, aber deutliche Verminderung der Gerinnbarkeit des Blutes auf, die allerdings nur unbedeutend im Verhältniss zu der Wirkung von injicirtem Witte-Pepton bei demselben Thier war.

Diese Befunde am Phosphorblut, deren genauere Analyse noch Gegenstand weiterer Untersuchungen sein muss, haben im Rahmen dieser Arbeit insofern Interesse, als sie sich neben der Lebererkrankung finden. Bedenkt man, dass das proteolytische Ferment der Leber das Globulin (incl. des Fibrinogens) zum Verschwinden bringt,²⁾ nicht aber das Albumin, so liegt die Vermuthung nahe, dass das Verschwinden des Fibrinogens auf die Wirkung des auch in der Leber wirksamen Fermentes zu beziehen ist.

Ob dieses Ferment mit jenem der normalen Autolyse identisch ist und nur bei Phosphorvergiftung (acuter gelber Leberatrophy) aus noch nicht bekannten Gründen sehr reichlich gebildet wird, ob es nicht eventuell einer Secundärinfection durch Bakterien entstammt und das Leben der inficirenden Organismen überdauert, ob es nicht endlich von einer noch unbekanntem Bildungsstätte her dem Blute und der Leber zugeführt wird, ist zur Zeit nicht zu übersehen.

1) Vierteljahrschrift f. gerichtl. Medicin, 1894, cit. nach Maly's Jahresb.

2) Siehe darüber die vorangehende Arbeit S. 167.

Doch sei nur kurz hervorgehoben, dass eine ganze Reihe der bei Phosphorvergiftung charakteristischen Erscheinungen, Leber- und Blutveränderungen, Arrosion der Gefässe, vielleicht auch der Fetttransport sich durch eine Veränderung der fermentativen Vorgänge erklären lässt.

Dass die Analogie der Phosphorvergiftung mit der acuten Leberatrophie durch den an der Leber gemachten Befund noch augenfälliger wird, bedarf kaum der Erwähnung. Dabei ist die mehrfach angedeutete Beziehung der Phosphorvergiftung zu fermentartigen Vorgängen zum ersten Mal sicher darge-
gethan.

Schultzen und Riess¹⁾ vergleichen den Phosphor mit einem Ferment in der Art seiner Wirkung.

Nasse²⁾ hält die Verfolgung von Fermentprocessen bei Anwesenheit von Phosphor und ähnlichen Stoffen für dringend geboten, da er die bisherigen Erklärungsversuche der Wirkung von Phosphor für einseitig hält.

Quincke³⁾ äussert sich, nachdem er die bisherigen Anschauungen über die Entstehung der acuten Leberatrophie besprochen hat, in seinem kürzlich erschienenen Handbuch der Lebererkrankungen folgendermassen:

Schliesslich möchte ich selbst auf eine bisher nicht erwogene Möglichkeit der Entstehung hinweisen: Die Gemeinsamkeit der Ausführungsgänge von Leber und Pankreas in ihrem letzten Ende lässt es als möglich erscheinen, dass bei Verschluss der gemeinsamen Mündung in den Darm das Pankreassecret in die Gallenwege gelangt und dass das Trypsin so seine verdauenden Wirkungen auf die Leberzellen entfalten kann in denjenigen Theilen der Drüse, wo es bis zu den Capillaren vorgedrungen ist. Ob diese Hypothese für gewisse

1) Charité-Annalen XV, 1869 (nicht im Original zugänglich).

2) Nasse, Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskelsubstanz, Leipzig 1882.

3) Quincke und Hoppe-Seyler. Krankheiten der Leber in Nothnagel's Handbuch.

Fälle berechtigt ist, wird nur eine darauf gerichtete Untersuchung in jedem Falle entscheiden können.

Von Interesse ist ferner, dass Petry¹⁾ in malignen Geschwülsten autolytische Veränderungen im Sinne von Sal-kowski beschrieben hat.

Schliesslich sei noch angeführt, dass pathologisch-anatomisch das Auftreten von Vacuolen und Verminderung der protoplasmatischen Bestandtheile der Leber bei Phosphorvergiftung besonders hervorgehoben wird. Ziegler und Obolonsky²⁾ kommen auf Grund von Thierversuchen zu dem Schluss, dass eine Zelldeneration besteht, welche man wohl am ehesten als einen hydropischen Zustand, verbunden mit einer Verminderung der protoplasmatischen Bestandtheile der Zelle, ansehen kann.

Nachdem nunmehr durch die vorliegende Arbeit festgestellt ist, dass Aenderungen der Fermentprocesse im Organismus eine bedeutsame Rolle in der Pathologie der Phosphorvergiftung spielen, wird man versuchen müssen, diese Phosphorwirkung in ihren einzelnen Etappen zu analysiren. Sodann werden fernere Untersuchungen die in dieser Arbeit bereits gestreifte, sehr naheliegende Beziehung zu der Pathogenese der Infectionskrankheiten ins Auge fassen müssen, eine Perspective für weitere Forschung, die hier nur angedeutet werden kann.

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. XXVII, Heft 4 und 5, 1899.

2) Beiträge zur pathol. Anatomie, 1888.