

Ueber den Verlauf der Phosphorsäureausscheidung beim Hunger

Von

Fr. N. Schulz und Dr. J. Mainzer.

Aus der chem. Abtheilung des physiol. Instituts zu Jena.

Der Redaction zugegangen am 8. Februar 1901.

Vor einiger Zeit hat der eine von uns auf Grund einer Reihe von Stickstoffbilanzversuchen die Ansicht vertreten, dass der Verlauf des Eiweissumsatzes bei absoluter Nahrungsentziehung nicht in dem gewöhnlich angenommenen Maasse von den stickstofffreien «Reservestoffen» des betreffenden Thieres abhängig sei.¹⁾ Insbesondere bezog sich diese Meinung auf die intensive Steigerung des Eiweissumsatzes kurze Zeit vor dem Tode, welche man für gewöhnlich als durch das Verschwinden des Reservefettes bedingt ansieht. Im Gegensatz zu dieser geläufigen Anschauung wurde als Ursache der prä-mortalen Steigerung des Eiweissumsatzes ein rapides Absterben von Körperzellen angesprochen, durch deren Tod grössere Mengen eines dem Nahrungseiweiss äquivalenten Materials in die Circulation gelangen könnten.

Zur weiteren Begründung dieser Theorie, die von mehreren Seiten aus einer experimentellen Prüfung zugänglich erscheint, wurde zunächst neben dem Stickstoffumsatz der Phosphorumsatz mit in den Bereich der Betrachtung gezogen.

Ueber den Phosphorsäurestoffwechsel unter normalen und pathologischen Verhältnissen liegt ein zusammenfassendes

¹⁾ Fr. N. Schulz, Ueber das Wesen der prä-mortalen Stickstoffsteigerung. Münchener med. Wochenschrift 1899.

Derselbe, Beiträge zur Kenntniss des Stoffwechsels bei unzureichender Ernährung. Pflüger's Archiv, 1899, Bd. 76, S. 379—410.

Referat von P. Bergell¹⁾ vor, auf welches zur Vermeidung einer Wiederholung des dort Gesagten hinsichtlich der Litteratur im Wesentlichen verwiesen werden soll.

Der Gedanke, der den im Nachfolgenden mitzutheilenden Versuchen zu Grunde lag, ist folgender: Das Eiweiss des Protoplasmas ist, wenn nicht ausschliesslich, so doch zum grossen Theil mit phosphorhaltigen Complexen verbunden. Die Menge dieses mit Eiweiss verbundenen Phosphors ist besonders gross in dem als Kern differenzirten Theil der Zelle, der als ganz besonders wichtig für die Lebensthätigkeit gilt, also voraussichtlich vom hungernden Organismus am meisten geschont wird. Die Richtigkeit dieser Annahme ist durch das Experiment bestätigt. Nemser²⁾ fand bei Mäusen, dass beim Hunger die Nucleine zwar eingeschmolzen werden, aber in geringerem Ausmaasse als die übrigen Bestandtheile der Zelle. Es fand also bei Hungerthieren ein relativer Zuwachs an Gesamt- und Nucleinphosphorsäure statt, der recht beträchtlich war. Wenn nun in der That ein rapides Absterben von relativ phosphorreichen Zellresten vor dem Hungertode eintritt, so besteht die Möglichkeit, dass das Verhältniss des ausgeschiedenen Stickstoffs zum ausgeschiedenen Phosphor sich mit dem Eintritt der prämortalen Stickstoffsteigerung zu Gunsten des Phosphors wesentlich verändern wird.

Da, soweit wir die Litteratur übersehen können, Hungerversuche mit gleichzeitiger Bestimmung des ausgeschiedenen Stickstoffs und Phosphor bis zum Eintritt der prämortalen Steigerung des Eiweissumsatzes nicht vorliegen, sahen wir uns zum Anstellen einiger derartiger Versuche veranlasst.³⁾ Es

1) Peter Bergell, Fortschritte der Medicin, 1898, Bd. 16, S. 1—18.

2) G. M. Nemser, Maly's Jahresbericht, 1899, S. 661.

3) Der Hungerversuch von Bidder u. Schmidt an der Katze (Verdauungssäfte und Stoffwechsel, 1852), sowie die Versuche von Falck an Hunden (Beiträge zur Physiol., Pharm. u. Hygiene, 1885) sind soweit uns bekannt die einzigen, in welchen die ausgeschiedene P_2O_5 bis zum Hungertode bestimmt wurde. Auffallender Weise verliefen aber gerade diese Versuche (4 an der Zahl), ohne dass eine intensive prämortale Steigerung des Eiweissumsatzes stattfand, sind also für den vorliegenden Zweck nicht verwerthbar.

wurden drei Versuche an Kaninchen und ein Versuch am Hunde unternommen. Da nur grosse Differenzen im Verhältniss N:P als beweisend für unsere theoretischen Ueberlegungen hätten in Betracht kommen können, so wurde auf eine absolut genaue Abgrenzung der einzelnen Tagesportionen verzichtet: ebenso wurde von einer Analyse des Hungerkothes abgesehen, dessen Vertheilung auf die einzelnen Hungertage ausserdem nur mit Willkür möglich gewesen wäre. Die Thiere wurden in einen Stoffwechsellkäfig gesetzt und jeden Mittag um 12 Uhr der in der untergesetzten Schale vorhandene Harn entnommen. Bei jeder Entnahme von Harn wurde der Käfig ausgespült und das Spülwasser mit dem Harn vereinigt. Die Kaninchen wurden bis zur Entleerung der Hauptmasse des von der vorgegangenen Nahrung herrührenden Kothes (3—4 Tage) durch einen dichten Drahtmaulkorb am Fressen ihres Kothes verhindert, um zu verhüten, dass nachträglich Nahrungsphosphor in die Circulation hereingerathe.

Versuch I.

Tag	Ausgeschiedener N	Ausgeschiedene P ₂ O ₅	N:P ₂ O ₅
1.	1.12	0.18	6.2
2.	1.15	0.25	4.6
3.	1.19	0.25	4.7
4.	1.54	0.31	5.0
5.	1.12	0.25	4.5
6.	1.17	0.25	4.7
7.	2.05	0.39	5.3
8.	2.00	0.33	6.0
9.	2.03	0.32	6.3
10.	2.70	0.42	6.4
11.	1.54	0.32	4.8

Das Thier starb einige Stunden vor Ablauf des 11. Versuchstages.

Der Stickstoff wurde in diesem und den nachfolgenden Versuchen nach Kjeldahl bestimmt, die P_2O_5 mit Urannitrat titriert, unter Benutzung von Cochenille als Indicator.

Versuch II. Kaninchen (weiblich):

Versuchstag	Ausgeschie- dener N	Ausgeschie- dene P_2O_5	N : P_2O_5
1.	1.025	0.48	2.1
2.	0.907	0.19	4.8
3.	1.126	0.25	4.5
4.	1.126	0.25	4.5
5.	0.922	0.16	5.7
6.	0.953	0.18	5.3
7.	1.899	0.26	7.3
8.	1.969	0.34	5.2
9.	2.841	0.57	4.9
10.	1.703	0.23	7.4

Der 10. Versuchstag erstreckte sich nur über 12 Stunden.

Versuch III. Kaninchen (weiblich):

Versuchstag	Ausgeschie- dener N	Ausgeschie- dene P_2O_5	N : P_2O_5
1.	1.42	0.34	4.2
2.	1.42	0.34	4.2
3.	1.43	0.29	4.9
4.	1.43	0.29	4.9
5.	1.43	0.29	4.9
6.	1.20	0.21	5.7
7.	2.37	0.40	5.9
8.	2.37	0.40	5.9
9.	2.79	0.53	5.2
10.	2.94	0.55	5.3

Das Thier starb 1 Stunde vor Beendigung des 10. Versuchstages.

Versuch IV. Hündin.

Das Versuchsthier war ein sehr gut genährter Terrier mit stark entwickeltem Panniculus adiposus. Das Thier starb einige Stunden nach Beendigung des 20. Tages.

Versuchstag	Ausgeschie- dener N in g	Ausgeschie- dene P ₂ O ₅ in g	N : P ₂ O ₅
1.	—	—	—
2.	—	—	—
3.	4.00	0.97	4.1
4.	—	—	—
5.	3.72	0.83	4.5
6.	—	—	—
7.	3.13	0.65	4.8
8.	3.76	0.85	4.4
9.	—	—	—
10.	5.14	1.10	4.7
11.	2.28	0.50	4.6
12.	2.93	0.52	5.6
13.	—	—	—
14.	5.99	0.95	6.3
15.	4.34	0.69	6.3
16.	3.62	0.56	6.5
17.	3.93	0.66	6.0
18.	5.13	0.82	6.3
19.	6.86	1.23	5.6
20.	7.14	1.18	6.0

Dieser Versuch verliert an Uebersichtlichkeit dadurch, dass die Harnentleerung namentlich in der ersten Zeit sehr unregelmässig war. Trotzdem geht aus den gefundenen Zahlen hervor, dass der Verlauf des Eiweissumsatzes etwas von dem gewöhnlichen Schema abweicht. Es ist keinesfalls in den ersten Tagen das übliche langsame Abfallen des Eiweissumsatzes unter der Nachwirkung der vorangegangenen Ernährung mit Eiweiss zu beobachten, sondern der Versuch setzt offenbar mit einem Minimum des Eiweissumsatzes ein. Wahrscheinlich hat das Versuchsthier vor dem Beginn des Versuches eine eiweissarme, fett- und kohlehydratreiche Kost bekommen. Ein besseres Bild lässt sich aus nachfolgender Tabelle gewinnen, in der Versuchstag 1—7, sowie 8—15 zusammengezogen sind.

Versuchs- tag	Ausgeschiedener N in g pro die	Ausgeschiedene P ₂ O ₅ in g pro die	N : P ₂ O ₅
1.—7.	1.55	0.35	4.7
8.—15.	3.05	0.58	5.3
16.	3.62	0.56	6.5
17.	3.93	0.66	6.0
18.	5.13	0.82	6.3
19.	6.86	1.23	5.6
20.	7.14	1.18	6.0

Vor der Besprechung der mitgetheilten Versuche sei ganz besonders hervorgehoben, dass bei allen 4 Versuchsthieren trotz der sehr ausgesprochenen prämortalen Steigerung des Eiweissumsatzes das makroskopisch sichtbare Fettgewebe durchaus nicht völlig verschwunden war. Namentlich der zu dem einen Versuche benutzte Hund hatte noch einen nicht unbeträchtlichen Panniculus adiposus. Unter diesen Umständen wurde auf eine quantitative Fettbestimmung in den Organen der Versuchsthier verzichtet. Aus diesen Beobachtungen erhellt aufs Neue, dass zur Zeit des Eintretens der prämortalen Stickstoffsteigerung von einem absoluten Fettmangel keine Rede sein kann, sondern höchstens von einem relativen.¹⁾

Wenden wir uns nun zur genaueren Betrachtung der Versuchsreihen, speciell zu der Frage, inwieweit dieselben sich zur Stützung der Eingangs erwähnten Theorie verwerthen lassen.

Die im Harn zur Ausscheidung gelangende Phosphorsäure stammt einmal von den anorganischen Phosphaten (der Nahrung und der Knochen etc.), andererseits von organisch gebundenem Phosphor der verschiedenartigsten Körper (Lecithin, Nuclein etc.), verdankt also physiologisch durchaus verschiedenen Bestandtheilen des Organismus ihren Ursprung. Hierdurch wird die Verwerthung der für die ausgeschiedene P₂O₅ gefundenen Zahlen ausserordentlich erschwert. Auch bei

¹⁾ Näheres s. bei Schulz. l. c.

absoluter Nahrungsentziehung bleibt diese Schwierigkeit bestehen, da auch hier fortwährend anorganische Phosphate der Knochensubstanz in verhältnissmässig beträchtlichen Mengen zum Einschmelzen gelangen und die im Harn auszuschheidende Phosphorsäure vermehren.¹⁾ Die physiologische Verschiedenartigkeit des organisch gebundenen Phosphors ist insofern leichter zu überwinden, da der eine Haupttheil des organisch gebundenen Phosphors, der im Nervensystem eine Rolle spielt, auch beim Hungerthier einen constanten Factor darstellen dürfte. Der andere Haupttheil des organisch gebundenen Phosphors ist in Form von nucleinartigen Substanzen auf die verschiedensten Organe in wechselnden Mengen vertheilt. Da das Zusammenwirken der Thätigkeit der einzelnen Organe bei völliger Nahrungsentziehung wesentlich alterirt ist, so muss auch das Verhältniss der Phosphorsäure zu den anderen Stoffwechselendprodukten dadurch verändert werden und auch in den einzelnen Abschnitten der Hungerperiode verschieden sein, ähnlich wie sich ja schon innerhalb 24 Stunden entsprechend den verschiedenen Tageszeiten Schwankungen in diesem Verhältnisse nachweisen lassen (s. Bergell l. c. S. 3). So zeigen denn auch unsere Versuchsreihen derartige Schwankungen im Quotient $N : P_2O_5$, auf deren Bedeutung gleich noch zurückgekommen werden soll. Die Unterschiede halten sich jedoch innerhalb auffallend enger Grenzen, sodass der Gedanke nahe gelegt wird, dass während der ganzen Hungerzeit die Zellbestandtheile der einzelnen Organe in annähernd gleichen wechselseitigen Mengenverhältnissen zur Einschmelzung gelangen. Der Theil der Versuche, auf den wir unser Augenmerk besonders richteten, die Zeit der prämortalen Steigerung des Eiweissumsatzes, verlief anders, als wir es nach den theoretischen Ueberlegungen erwartet hatten. Es trat keine wesentliche Aenderung in dem Verhältnisse $N : P_2O_5$ ein. Es ist zwar in allen vier Versuchen während der Zeit der prämortalen Steigerung der Stickstoffausscheidung ein zeitweiliges rascheres Ansteigen der P_2O_5 -Ausscheidung zur Beobachtung

1) s. Bergell's Referat. S. 6.

gelangt, sodass $N : P_2O_5$ auf 4,8, 4,9, 5,2, 5,6 sinkt, aber die Differenzen sind doch viel zu geringfügig und vorübergehend, um daraus auf eine principielle Aenderung in der Art des zur Einschmelzung gelangenden Materials, schliessen zu können. Ausserdem ist auch zu berücksichtigen, dass durch Vernachlässigung des ausgeschiedenen Hungerkothes eine wenn auch geringe Fehlerquelle gegeben ist, welche die beobachteten kleinen Differenzen erklären könnte.

Es erhebt sich nun die für uns wichtige Frage, ob durch den im gewissen Sinne negativen Ausfall unserer Versuche irgend eine Entscheidung über das Wesen der prämortalen Stickstoffsteigerung gefällt ist. Dies ist nach unserer Meinung nicht der Fall. Es haben unsere Versuche zunächst wieder eine willkommene Bestätigung der Thatsache gegeben, dass von einer absoluten Fettarmuth oder gar Fettfreiheit als Ursache der prämortalen Stickstoffsteigerung keine Rede sein kann. Es konnte sich also nur um eine relative Fettarmuth handeln in dem Sinne, wie sie der eine von uns früher¹⁾ erörtert hat, um eine Concurrenz zwischen dem allmählich versiegenden, aber immerhin noch vorhandenen Fett und dem noch in reicherer Masse zur Verfügung stehenden Organeiwiss. Diese für ganz extreme, für gewöhnlich wohl nur künstlich darstellbare Fälle bestehende Möglichkeit glauben wir jedoch für unsere Versuche ebenfalls mit Bestimmtheit ausschliessen zu können. Zunächst dürfte von einer Concurrenz zwischen Eiweiss und Fett doch nur dann die Rede sein, wenn das im Panniculus adiposus gewissermassen ausserhalb der Organisation stehende Fett verbraucht ist, was bei allen unseren Versuchsthiern nicht der Fall war.

Sodann handelt es sich um Thiere, die vor dem Beginn des Versuches mit einer Kost ernährt waren, die eiweissarm, dafür reich an stickstofffreien Nährstoffen war, bei denen also die Bedingungen für ein Ueberwiegen des Körpereiwisses gegenüber dem Reservefett möglichst ungünstig waren. Besonders lehrreich in dieser Hinsicht ist der Versuch am Hund.

1) Schulz. l. c. S. 384 u. 409.

Es war mit Absicht ein Thier mit starkem Panniculus adiposus gewählt worden! Der von der Regel abweichende Verlauf des Eiweissumsatzes zeigte ausserdem auf das Deutlichste an, dass gerade das Eiweiss gegenüber dem Fett geschont wurde.

Es bleibt also die Thatsache unbedingt bestehen, dass die gewöhnlich zur Erklärung der prämortalen Stickstoffsteigerung herangezogene Annahme nicht geeignet ist, diese Erscheinung in ihrem vollen Umfang zu erklären.

Was nun die von dem einen von uns früher aufgestellte Hypothese eines rapiden Absterbens von Zellen schon vor dem Tode des Gesamtorganismus anbelangt, so ist dieselbe durch die mitgetheilten Versuche zwar nicht wahrscheinlicher gemacht worden, aber auch keineswegs widerlegt. Wir hatten zwar vor Anstellen der Versuche einen anderen Verlauf erwartet: es konnte sich aber natürlich nur um Vermuthungen handeln, da unsere Kenntniss von der Rolle des Phosphors im thierischen Organismus noch in vielen wichtigen Punkten der Aufklärung bedarf. So viel steht jedoch fest (namentlich durch die Untersuchungen von Röhmann und seinen Schülern), dass die anorganischen Phosphate eine wesentlich andere Rolle spielen wie der organisch gebundene Phosphor. Dieser Letztere besitzt in hohem Maasse die Eigenschaft, vom Organismus zurückgehalten zu werden, während die anorganischen Phosphate anscheinend vom Thier nicht zum Aufbau organischer Phosphorverbindungen verwerthet werden. Da der bei einem eventuellen Absterben von Zellen freiwerdende Phosphor vorwiegend in organischer Bindung in die Circulation gelangen dürfte, wäre es sehr wohl möglich, dass derselbe von den überlebenden Zellen zum Ersatz verlorener Bestandtheile zurückbehalten würde.

Der negative Ausfall unserer Versuche beweist also nicht, dass nicht doch grössere Mengen von Phosphor, aus abgestorbenen Zellen stammend, in die Circulation gelangt sind, sondern nur, dass kein Ueberschuss von Phosphorsäure zur Ausscheidung gelangt ist.

An dieser Stelle möge hervorgehoben werden, dass wir wohl erwogen haben, ob nicht unter diesen abnormen Verhältnissen auch abnorme grosse Mengen von Phosphor in

organischer Bindung in den Harn gelangten und dann dort eventuell der Titration mit Uran entgingen. Um dies festzustellen, wurden einige der Harne, welche der Zeit der prämotorischen Steigerung entstammen, auf organisch gebundenen Phosphor untersucht.

Zunächst wurden Harne einmal direkt und ein zweites Mal nach vorherigem Kochen mit stärkerer Salzsäure titriert. Die Titration ergab keine nachweisbaren Unterschiede. (Natürlich wurde der angesäuerte Harn vor der Titration neutralisiert.) Sodann wurden andere Harne analog dem von Oertel¹⁾ zur quantitativen Bestimmung angewandten Verfahren qualitativ auf organisch gebundenen Phosphor untersucht, mit dem Ergebniss, dass die nachweisbare Menge so gering war, dass wir ein Recht hatten, sie bei unseren Versuchen zu vernachlässigen.

Wir halten unser Versuchsmaterial nicht für ausreichend, um in die Discussion über den « Phosphor-Stoffwechsel » im Allgemeinen einzugreifen, so verlockend dies bei der Fülle von Problemen, die sich auf diesem Gebiete entgegenstellen, erscheinen möchte.

1) Oertel, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1898, Bd. XXVI, S. 125.