

Versuche über den Transport von jodiertem Fett bei Phosphorvergiftung.

Von

H. Gideon Wells (University of Chicago).

(Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 2. Juli 1905.)

Bei den Untersuchungen über den Ursprung des Fetts in fettig degenerierten Organen ist die von Lebedeff im Jahre 1883 erfundene Methode in letzter Zeit mehr in Anwendung gekommen. Diese Methode gründet sich auf das Prinzip, daß man in den Fettdepots eines Tieres eine anormale Fettart einführt, durch Phosphor oder analog wirkende Mittel das Tier vergiftet und das anormale Fett in den degenerierten Organen aufsucht. Lebedeff gebrauchte Leinöl (Ol. Lini). Rosenfeld dagegen, der diese Untersuchungsmethode anwandte, hauptsächlich Hammelfett. Der Fetttypus ist durch den Schmelzpunkt und die Jodzahl bestimmt worden. Andere Beobachter haben sich ziemlich genau an den alten Plan gehalten und im allgemeinen gefunden, daß der Schmelzpunkt und die Jodzahl des von degenerierten Organen extrahierten Fettes eher dem fremden, in die Fettdepots des Tieres eingeführten Fett entspricht, als dem normalerweise in den Geweben des Tieres enthaltenen.

Da Leber und Niere, die gewöhnlich studierten Organe, normalerweise eine erhebliche Menge Fett enthalten, welche durch Hungern sich nicht entfernen läßt, enthält das nach der fettigen Degeneration gefundene Fett stets einen größeren oder geringeren Teil dieses normalen Fettes. Hierdurch wird die Zusammensetzung des erhaltenen Fettes beträchtlich modifiziert und verhindert, daß die Resultate so entscheidend sind, wie erwünscht.

Prof. Salkowski wies mich auf die Möglichkeit hin, diesen Gegenstand durch Anwendung von einer Jodfettverbindung aufzuklären, da dieses sich viel leichter erkennen läßt als Hammelfett oder vegetabile Fette. Diese Methode ist in gewisser Beziehung analog den Versuchen von Cavazza, welcher Hunde und Mäuse mit Fett fütterte, das durch Sudan III gefärbt war, und dann nach der Phosphorvergiftung kleine Fetttröpfchen in den Leberzellen nachweisen konnte, welche diesen Farbstoff enthielten. Gegen die Methode von Cavazza spricht die Möglichkeit, daß Fett ungefärbt sein kann, wenn es ursprünglich in den Leberzellen gebildet oder abgelagert wird, und dann den Farbstoff, der mit der Nahrung hineingebracht oder von den Fettdepots abgegeben aufgenommen haben kann.

Durch Anwendung eines jodierten Fettes wird die quantitative Bestimmung des fremden Fettes durch eine chemische Methode ermöglicht. Bei diesen Versuchen wurde das Handelsprodukt Jodipin, das therapeutisch als Jodzuführungsmittel benutzt wird und etwa 10% Jod enthält, Kaninchen subkutan eingespritzt. Letztere hatte man so lange hungern lassen, daß möglichst viel von dem Körperfett verschwunden war. Sie wurden dann mit Phosphor vergiftet und zwar mit möglichst großen Dosen, um die Fettdegeneration und den Fetttransport so rasch wie möglich zu bewerkstelligen, weil das Jod natürlich nach kurzer Zeit durch den ganzen Körper verbreitet wird. Die Vermeidung dieses natürlichen Transports soweit wie möglich war deshalb erwünscht, weil man die Befunde in dieser Weise keiner Komplikation aussetzen wollte. Bei jedem Versuch wurde ein Kontrolltier genau in derselben Weise behandelt, jedoch ohne es mit Phosphor zu vergiften. Die Leber und Niere eines jeden Kaninchens wurden gewogen, fein zerhackt und getrocknet, zu einem Pulver gemahlen und das Jod kolorimetrisch bestimmt nach der von Baumann bei seinen Thyreoidanalysen angewandten Methode. Diese wurde gewählt, weil sie die Auffindung und quantitative Bestimmung von äußerst kleinen Jodmengen gestattet. Sogar Mengen und Differenzen von 0,00002 g Jod lassen sich hiermit nachweisen. Die erhaltene Jodmenge wird so bestimmt, daß man vergleicht mit einer Färbung, die

erzeugt wird in 5 oder 10 ccm Chloroform durch Jod, das aus einer bekannten Jodkaliumlösung frei gemacht wird.

Letztere enthält 0,0001 g Jodkali pro Kubikzentimeter. In der aufgestellten Tabelle der Resultate beziehen sich die Zahlen für Jodgehalt auf die Menge der bekannten Jodkaliumlösung, welche nötig ist, einen gleichen Grad der Färbung hervorzurufen.

I. Versuch (18 Stunden).

Zwei Kaninchen, die ursprünglich 3250 und 3570 g wogen, wurden sehr wenig gefüttert, bis sie stark abgemagert waren und nur 2420 g und 2540 g Gewicht hatten. Jedes erhielt dann eine subkutane Injektion von 25 ccm Jodipin und das eine noch 5 Pillen von je 0,0002 g Phosphorgehalt. Das vergiftete Tier starb nach 18 Stunden, das Kontrolltier wurde nach dieser Zeit getötet. Die Autopsie zeigte, daß beide Tiere fast gänzlich frei von Fett waren hinsichtlich des normalen Fettdepots, und daß in der Leber des vergifteten eine geringe fettige Degeneration in der Peripherie der Läppchen, dagegen keine in der Leber des Kontrolltieres eingetreten war.

Das Gewicht der getrockneten Organe zeigte ein relatives Defizit an festen Bestandteilen in der Leber des vergifteten Tieres, ein Zustand, der durchweg bei diesen Versuchen bestätigt wurde.

	Trockensubstanz:	
	Leber	Niere
Vergiftetes Tier	20,5 %	21 %
Kontrolltier	28,1 %	20,1 %

Die Jodbestimmung zeigte nur eine Spur Jod, weniger als 0,05 mg pro Gramm des getrockneten Organs. In beiden Fällen war die Reaktion etwas stärker in der Niere als in der Leber.

II. Versuch (48 Stunden).

Drei durch Hungern abgemagerte Kaninchen erhielten je eine subkutane Einspritzung von 20 ccm Jodipin, und zwei von ihnen je zwei Pillen mit je 0,002 g Phosphor. Nach 24 Stunden erhielten sie alle je 10 ccm Jodipin und die beiden vergifteten je 5 weitere Pillen. Nach 48 Stunden wurden alle 3 getötet.

Kaninchen A. Gewicht 2050 g, sehr abgemagert. Die Leber zeigte eine schwache fettige Degeneration und wog 115 g. Die Nieren zeigten keine groben Veränderungen und wogen 18 g. Das Trockengewicht der Leber betrug 19,4%, das der Niere 22,9%. Die Bestimmung ergab pro Gramm Lebersubstanz eine Jodmenge, die 0,7 ccm Jodkaliumlösung, pro Gramm Nieren-substanz eine solche, die 1 ccm Lösung entsprach.

Kaninchen B. Gewicht 2250 g, abgemagert, jedoch noch etwas Fett enthaltend. Die Leber war mäßig degeneriert. Das Gewicht derselben betrug 76 g. Die Nieren wiesen keine deutlichen Veränderungen auf und wogen 13 g. Das Trockengewicht der Leber war 26,1%, das der Nieren 25,1%. Das gefundene Jod pro Gramm Substanz für die Leber entsprach 0,8 ccm Jodkaliumlösung, für Niere 1 ccm Lösung.

Kaninchen C (Kontrolle). Gewicht 1900 g. Eine geringe Menge des Körperfetts war noch vorhanden. Die Leber hatte keine Anzeichen einer Degeneration und wog 68 g. Die Nieren waren normal und wogen 13 g. Trockengewicht der Leber 31,9%, der Nieren 23,6%. Das Jod der Leber entsprach 0,7 ccm Jodkaliumlösung, das der Nieren 0,9 ccm.

.III. Versuch (72 Stunden).

Während 48 Stunden erhielten 2 abgemagerte Kaninchen von 2500 resp. 2900 g Gewicht. 40 ccm Jodipin subkutan eingespritzt, und das eine 17 Pillen von je 0,002 g Phosphorgehalt. Beide wurden nach Ablauf von 72 Stunden getötet.

Vergiftetes Tier. Gewicht 2450 g, sehr abgemagert und fast frei von Körperfett. Die Leber zeigte eine deutliche Degeneration und wog 90,5 g; die Nieren waren ebenfalls sehr fettig und wogen 16,05 g. Trockengewicht der Leber 20,6%, Nieren 20,4%. In beiden Organen eine merkliche Spur Jod, aber weniger als 0,5 ccm Jodkaliumlösung entsprechend, daher zu gering, um es genau bestimmen zu können.

Kontrolltier. Gewicht 2700 g, Körperfett noch vorhanden. Die Leber schien eine sehr geringe Degeneration auf der Peripherie der Läppchen aufzuweisen. Gewicht 99 g. Die Nieren waren normal im Gewicht: 22,65 g. Trockengewicht:

Leber 33,4%, Nieren 24,4%. In der Leber war nur eine Spur Jod, in den Nieren eine Menge, die 1,4 ccm Jodkaliumlösung entsprach.

IV. Versuch (6 Tage).

Zwei Kaninchen, stark abgemagert, von 1650 resp. 1770 g Gewicht erhielten je 53 ccm Jodipin subkutan eingespritzt in geteilten Dosen während 4 Tagen. Eines erhielt außerdem 37 Pillen von je 0,005 g Phosphorgehalt während derselben Zeit. Beide wurden nach 6 Tagen getötet. Das vergiftete Tier war sehr krank.

Vergiftetes Tier. Fast frei von Körperfett. Die Leber zeigte eine deutliche fettige Veränderung und wog 58,5 g. Die Nieren waren ebenfalls sehr fettig und wogen 14,8 g. Trockengewicht: Leber 23,7%, Nieren 18,5%. Das Jod der Leber entsprach 2 ccm Jodkaliumlösung, das der Niere 2,8 ccm. Die fein gepulverte Lebersubstanz wurde mit Äther in einem Soxhletapparat extrahiert: das «Fett» betrug 24,2% Gewicht der getrockneten Substanz. Die Untersuchung auf Jod ergab eine Menge pro Gramm, die 4,5 ccm Jodkaliumlösung entsprach.

Kontrolltier, gleich stark abgemagert. Die Leber zeigte keine Degeneration, dagegen eine starke Dunkelfärbung und wog 47,5 g. Die Nieren waren ebenfalls frei von einer fettigen Degeneration und wogen 10,9 g.

Trockengewicht: Leber 28,2%, Niere 24,8%. Jodgehalt der Leber 1,4 ccm, der Niere 2,6 ccm Jodkaliumlösung entsprechend. Der ätherische Auszug betrug nur 7,1% des Gewichtes der Trockensubstanz und enthielt pro Gramm eine Jodmenge, welcher 2,4 ccm Jodkaliumlösung entsprach.

Es ist ersichtlich, daß wir keine Anzeichen eines Transports von Jodipin in irgend welchen erheblichen Mengen von der Injektionsstelle zu den fettigen Organen haben. Die gefundene Jodmenge in den stark fettigen Organen bei den Versuchen III und IV betrug nur eine Spur, höchstens 20 mg in der ganzen Leber bei Versuch IV: ferner ist kein wesentlicher Unterschied zwischen der Jodmenge der Leber der vergifteten Tiere und der der Kontrolltiere, welche keine makro-

skopischen fettigen Änderungen zeigten. Wäre alles Fett in der Leber Jodipin gewesen, so hätte man ungefähr 350 mg Jod gefunden. In Übereinstimmung mit den Versuchen von Winternitz scheint es, als ob ein Teil des Jods von dem Jodipinmolekül abgespalten wird und in anorganischer Form zirkuliert, während nur ein Teil als jodiertes Fett zirkuliert. Denn ein Teil des Jods in der Leber wurde leicht durch Extraktion mit Äther entfernt, während ein Teil ungelöst blieb. Das extrahierte Fett war sicherlich zum größten Teil nicht Jodipin, denn es enthielt nur 0,35 mg Jod pro Gramm, während Jodipin 100 mg pro Gramm enthält.

Folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung der Resultate:

	Leber % Trocken- gewicht	Nieren % Trocken- gewicht	Leber Jod- gehalt ¹⁾	Nieren Jod- gehalt	Äthe- rischer Auszug in %
Vergiftetes Tier .	20,5	21,0	Spur	Spur	—
1 Kontrolltier . .	28,1	20,1	„	„	—
18 Stunden					
Vergiftetes Tier .	19,4	22,9	0,7	1,0	—
„ „ .	26,1	25,1	0,8	1,0	—
2 Kontrolltier . .	31,9	23,6	0,7	0,9	—
48 Stunden					
Vergiftetes Tier .	20,6	20,4	Spur	Spur	—
3 Kontrolltier . .	33,4	24,4	„	„	—
72 Stunden					
Vergiftetes Tier .	23,7	18,5	2,0	2,8	24,2
4 Kontrolltier . .	28,2	24,8	1,4	2,6	7,1
6 Tage					

Weshalb diese Versuche keinen Transport von jodiertem Fett zeigten, kann man auf verschiedene Weise erklären, ohne

¹⁾ Die Zahlen dieser Reihe beziehen sich auf die Anzahl von Kubikzentimetern einer Lösung, die 0,0001 g Jodkalium pro Kubikzentimeter enthält, welche nötig sind, eine gleich starke Färbung in Chloroform zu erzeugen wie 1 g des getrockneten Organs.

damit den scheinbar positiven Resultaten bei Leinöl und Hammelfett zu widersprechen.

Zunächst könnte man anführen, daß sich jodiertes Fett beim Stoffwechsel vielleicht ganz anders verhält als normales Körperfett, und daß deshalb ein Vergleich beider unberechtigt ist. Zweitens muß die Art der Aufnahme und Ablagerung der Fette im Körper in Betracht gezogen werden. Nach Versuchen von Castle und Loewenhardt¹⁾ wird wahrscheinlich das Fett aus den Depots in Gestalt einer Säure und das Glycerin als solches in die Zellen aufgenommen. Hierbei wird es vielleicht abwechselnd gespalten und aufgebaut nach den Gesetzen des chemischen Gleichgewichts, infolge der reversiblen Reaktion der Lipase.

Winternitz²⁾ fand, daß Blut und Galle und eine alkalische Pankreaslösung, die sämtlich Lipase enthalten, Jod aus Jodipin abspalten. Die Jodabspaltung kann der alkalischen Wirkung dieser Flüssigkeiten auf die frisch getrennten Fettsäuren zugeschrieben werden. Denn man fand, daß saurer Pankreassaft Jodipin in Glycerin und jodierte Fettsäuren spaltet, ohne Jod in Freiheit zu setzen.

Daher ist es wohl möglich, daß das injizierte Fett, selbst wenn es zu den Zellen, die eine Fettdegeneration erleiden, fortgeführt wurde, diese nicht als jodiertes Fett erreicht, sondern, nachdem es das Jod verloren, infolge der Spaltung durch Lipase in den alkalischen Flüssigkeiten. Winternitz stellte fest, daß der größte Teil des Jods im Urin sich wiederfinde, hauptsächlich in Form von anorganischen Salzen, allerdings teilweise in organischen Verbindungen. Man sieht, daß bei fast jedem Versuch die Nieren mehr Jod enthielten als die Leber. In der Niere eines vergifteten Tieres (Versuch III) war viel weniger Jod als in der des Kontrolltieres, obwohl sie eine starke Degeneration zeigte. Dies könnte man auf die durch die Erkrankung herabgesetzte sekretorische Funktion der Niere zurückführen.

Der größere Jodgehalt der Niere ist ferner ein Anzeichen dafür, daß jodiertes Fett nicht als solches transportiert wird.

¹⁾ Chemical News 1901, Bd. LXXXIII, S. 2150—55.

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXIV, S. 425.

denn Rosenthal und Rosenfeld haben gezeigt, daß ein verhältnismäßig kleiner oder gar kein Zuwachs an Fett in degenerierten Nieren von Tieren stattfindet, die mit verschiedenen fettige Degeneration erzeugenden Mitteln vergiftet waren. Die Abnahme der Organe an festen Bestandteilen während der Degeneration zeigt sich deutlich bei diesen Versuchen, denn sie ist konstant bei den degenerierten Organen, dagegen fehlt sie bei den nicht degenerierten. Der hohe Wassergehalt ist oft direkt wahrnehmbar, wenn die degenerierten Organe zerkleinert werden.