

Über Phosphorvergiftung am Hunde mit partieller Leberausschaltung (Eckscher Fistel).

Von

F. Fischler und K. Bardach.

(Aus der medizinischen Klinik Heidelberg Prof. v. Krehl.)

(Der Redaktion zugegangen am 10. April 1912.)

Die Möglichkeit einer sehr beträchtlichen funktionellen Ausschaltung der Leber durch vollkommene Ableitung des Blutstromes der Vena portarum in die Vena cava ist durch die Anlegung einer Anastomose zwischen beiden Gefäßen gegeben. v. Eck⁽¹⁾ hat zuerst diese kühne Operation ausgeführt. Immerhin ist sie eine der schwierigsten Aufgaben der experimentellen Pathologie geblieben, so daß ihr Anwendungsgebiet bis in die neueste Zeit klein war. Und doch war von der Leberausschaltung über die Funktion des Organes wohl der beste Aufschluß zu erwarten. Einer weitgehenden Verwertung der Methodik stand aber immer die Schwierigkeit der operativen Vorbereitung der Tiere entgegen.

Seitdem es mir im Verein mit Schröder⁽²⁾ gelungen ist, die Operation wesentlich zu vereinfachen, bin ich zusammen mit Bardach in größerem Maßstabe an die Frage der Leberausschaltung herangegangen. Es ließ sich erwarten, daß bei gleichzeitiger Phosphorvergiftung dieses Organ, welches ja vorwiegend dem Angriff des Giftes unterliegt, hierdurch noch erheblich mehr geschädigt wird, ja vielleicht nahezu vollständig in seiner Funktion ausgeschaltet werden könne.

Es war aber nicht unsere Absicht, gerade dieses Ziel zu erreichen; die vorliegenden Versuche galten vielmehr zuerst der Beantwortung der Frage, ob eine in dieser doppelten Weise geschädigte Leber dem unter der P-Wirkung bedeutend vermehrten Umsatz des inneren Stoffwechsels gewachsen bleibt. Sie ist um so wichtiger, als die Verhältnisse der Eckschen Fistel ja zu eigenartigen Intoxikationen führen, die nach Fleisch-

genuß auftreten und sicher durch N-haltige Produkte bedingt sind. Bei den großen N-Verlusten, welche der Körper unter der P-Wirkung erleidet, waren ähnliche Wirkungen, ja vielleicht eine ganz gleiche Vergiftung durch Überschwemmung des Körpers mit N-Abbauprodukten zu erwarten, womit ein Einblick in die Genese der Fleischintoxikation gegeben wäre. Es ist dies um so interessanter, als man seit Wyß,⁽³⁾ Ossikowsky,⁽⁴⁾ Fränkel,⁽⁵⁾ Schulzen und Riess,⁽⁶⁾ Blendermann,⁽⁷⁾ Wohlgemut,⁽⁸⁾ Abderhalden und Bergell⁽⁹⁾ und anderen mehr — weiß, daß bei Phosphorvergiftung im Harne Amidosäuren auftreten, deren Genese sowohl, wie auch Wirkungen noch durchaus unklar sind. Ihr vermehrtes Auftreten im Verein mit einer Intoxikation wäre ein klarer Hinweis auf etwaige derartige Zusammenhänge, nicht weniger wichtig erschiene aber auch die Feststellung eines gegenteiligen Verhaltens. Natürlich mußte bei dieser hauptsächlichen Fragestellung das Auftreten einer Intoxikation durch die Nahrung vermieden werden. Eine Fütterung mit Milch und Brötchen allein, bietet dafür eine vollkommene Garantie.

War hiermit auch die Hauptfrage genau präzisiert, so erschien die Beachtung manch anderer Fragen, wie die nach dem Zucker- und Fettstoffwechsel, nicht minder wichtig.

Wir wissen nun aus älteren und neueren Versuchen, zuletzt durch Frank und Isaak,¹⁰⁾ daß namentlich die Glykogenfixation der Leberzellen unter der Wirkung der P-Intoxikation notleidet und endlich versagt. Es war naheliegend genug, bei unserer Versuchsanordnung das Auftreten von Zucker durch Versagen der Fixation zu erwarten. Wird doch an sich schon der Zucker bei einer Eckschen Leber an dem Organ vorbeigeführt, was einen verminderten Glykogenehalt des Organs zur Folge hat (Philippi).¹¹⁾ Wird nun noch durch Phosphor die Fixationsfähigkeit der Leber vermindert und endlich aufgehoben, so mußte — die Richtigkeit unserer heutigen Anschauungen vorausgesetzt — ein etwa kompensatorisches Eintreten der Leberarterie paralyisiert werden und namentlich bei fortgeschrittener Vergiftung die Störung des Kohlenhydratstoffwechsels voll in Erscheinung treten.

Aber auch für den Fettstoffwechsel ließen sich Störungen erwarten; geht doch eine gewaltige Umsetzung von Fett in der P-Leber vor sich, da sie von der Peripherie große Mengen davon aufnimmt (Lebedeff,⁽¹²⁾ Rosenfeld,⁽¹³⁾) und wohl auch größere Umsetzungen in ihr stattfinden. Es erschien somit wichtig, zu sehen, ob bei der Eckschen Leber das gleiche erfolgt, oder ob die mangelhafte Blutversorgung des Organes den Fettumsatz erschwert. Eine Anhäufung intermediärer Produkte wäre unter solchen Umständen zu erwarten und das Auftreten von Acetonkörpern durchaus wahrscheinlich.

Weiter war die Beachtung der Gallebestandteile im Urin nötig, deren Erscheinen sowohl für Bilirubin, als auch für Urobilin und für Urobilinogen genau verfolgt wurde, schon weil hierin ein Gradmesser für die Wirkung des Phosphors auf die Leber gegeben ist.

Endlich war der rein toxikologischen Seite Aufmerksamkeit zuzuwenden, ist die Einwirkung des Phosphors auf den Körper doch noch lange nicht genügend geklärt.

Eine genaue anatomische Kontrolle der Organe mußte schließlich die vorliegenden Untersuchungen vervollständigen.

Von vornherein sei betont, daß nur chronische Vergiftungen in Betracht gezogen wurden. Eine genaue Dosierung des Giftes wurde durch die Anwendung der Schlundsonde erreicht. Dabei ist zu bemerken, daß der P in einer 1%igen Stammlösung in Ol. Amygdalarum sich am besten hält. 10 ccm davon werden abgemessen, mit etwas Wasser und einigen Tropfen Natriumcarbonatlösung versetzt und durch Umschütteln emulgiert. Stets wurden 10—20 Tropfen Tinct. Opii zugesetzt, wodurch es gelang, Durchfall zu vermeiden. Das Gemisch muß den Tieren morgens nüchtern beigebracht werden und sie dürfen erst 4—5 Stunden später Futter erhalten, denn nur so läßt sich störendes Erbrechen sicher vermeiden. Wir erwähnen diese Einzelheiten, weil fast alle Untersucher über Schwierigkeiten in der Anwendung des Phosphors berichten, deren Vermeidung offenbar nicht immer gelang.

Im ganzen wurden an 7 Hunden Versuche angestellt, von denen 5 Ecksche Fisteln hatten und 2 normal waren, um als Vergleichstiere zu dienen. Die Venenanastomose wurde nach der Methode des einen von uns⁽²⁾ angelegt und zwar nach früheren Erfahrungen stets an mit Trypsin⁽¹⁴⁾ vorbehandelten Tieren, wodurch die gefährlichen Lebernekrosen verhütet wurden (s. Fischler).

Was nun die Resultate anlangt, so sei als erstes und wichtigstes erwähnt, daß eine Intoxikation, die der Fleischintoxikation gleichzusetzen, oder nur ähnlich gewesen wäre, bei keinem der Tiere auftrat, weder im Frühstadium noch bei fortgeschrittener Vergiftung. Wir konnten weder Krämpfe noch Bewußtseinstrübungen, Ataxie oder einen der Katatonie ähnlichen Stupor, oder endlich Coma beobachten, Veränderungen, wie sie ja so äußerst charakteristisch nach kürzerer oder längerer Fleischfütterung beim Eckschen Tiere auftreten und in anderen Fällen oft und mit aller Sicherheit von dem einen von uns⁽¹⁵⁾ erzeugt und beobachtet worden sind. Auch die weit fortgeschrittene Abmagerung der Tiere erleichterte den Eintritt der Intoxikation nicht, obwohl wir dies nach früheren Untersuchungen⁽¹⁶⁾ erwarten durften.

Es ist nun wichtig, über den Gesamtwechsel des Stickstoffs zuerst einiges zu sagen. Denn daran dürfte der Gradmesser für die Möglichkeit einer Überschwemmung des Organismus mit etwaigen N-Abbauprodukten gegeben sein. Aus früheren Versuchen wissen wir, daß bei fleischfreier Kost der Gesamt-N-Gehalt des Urins der Eck-Hunde durchschnittlich nicht sehr hoch ist. Zweifellos zeigen unsere phosphorvergifteten Eck-Hunde eine im ganzen höhere N-Ausfuhr, als Eck-Hunde unter einfacher fleischfreier Kost. Werte von 10—12 g reiner N-Ausfuhr, bei einem Gewicht von 6—10000 g sind öfter notiert bei geringem N-Gehalt der zugeführten Nahrung. Darin zeigt sich mit aller Sicherheit eine starke Überladung des Körpers mit Abbauprodukten des Eiweißes. Und trotzdem ist keine Intoxikation eingetreten. Vergleicht man die N-Ausfuhrwerte der normalen Tiere mit denen der Eckschen, so fällt auf, daß sie noch höher sind, als diese. Eine Erklärung für dieses Verhalten wird sich später ergeben und ist in hohem Maße interessant. Freilich darf man solche verhältnismäßig geringen Unterschiede nur sehr vorsichtig verwerten, immerhin sind sie, wenn sie sich in dem gleichen Sinne bewegen, wie die übrigen Daten, eine recht wertvolle Ergänzung für die Gesamtauffassung.

Auch der eingetretene Gewichtsverlust zeigt die erhebliche Einschmelzung von Körpergewebe, wofür die folgenden

Zahlen angegeben seien. Vom Anfangsgewicht besaßen die Hunde, als sie starben, Hund 1: 66,0%, Hund 2: 72,5%, Hund 3: 69%, Hund 4: 75%, Hund 5: 57%, dagegen die Normalhunde 6 und 7: 83% und 82%. Dazu ist bemerkenswert, daß der Gewichtsverlust der Eck-Hunde ein absolut und relativ höherer, als der der Normaltiere war. Ganz besonders fällt die Gewichtsabnahme des Hundes 5 auf, der um 5800 g abnahm, also fast die Hälfte seines Körpergewichts einbüßte. Dieses Tier war besonders fett, worin wir die Erklärung für das so eigentümliche Verhalten suchen. Darauf kommen wir bei der Kritik der Versuche zurück.

Aus alledem geht wohl zur Genüge hervor, daß durch die P-Intoxikation auch beim Tiere mit Leberausschaltung ein erhöhter innerer Stoffzerfall anzunehmen ist, so daß eine Überschwemmung des Körpers mit Eiweißzerfallsprodukten sicher steht. *Die Leber aber bleibt dem N-Wechsel vollkommen gewachsen.*

Über die Verteilung des N im Urin haben wir unsere Untersuchungen für NH_3 und Aminosäuren durchgeführt. Von besonderem Interesse erschien namentlich das Verhalten der Aminosäuren. Aus früheren Versuchen⁽¹⁷⁾ stand fest, daß sie beim Eck-Hunde öfter vermehrt sind. Ferner weiß man das gleiche für die einfache Phosphorvergiftung. Es war also zu erwarten, daß in unseren Fällen erhebliche Mengen davon auftreten, womit ihre Wirkungen — falls solche vorhanden waren — ja manifest werden konnten.

Nun stellte sich heraus, daß gelegentlich recht hohe Werte der Aminosäuren im Harn zu finden waren. Irgend eine Regel für ihr Auftreten hat sich aber nicht ergeben. Namentlich Hund 5 zeigte hohe Aminosäurenwerte.

Ein auffälliges Befinden oder Benehmen war bei den Tieren zu Zeiten hoher Aminosäureausfuhr aber keineswegs zu konstatieren.

Jedenfalls trat bei ihnen dabei nie das Bild der Fleischintoxikation auf, sodaß an der Fleischintoxikation der Eckschen Hunde *Aminosäuren nicht* beteiligt sind. Sie stellen vielmehr einen harmlosen Bestandteil des Urins dar und dürften dann ausgeschieden werden, wenn eine größere Menge davon im

Blute kreist. Nicht aber darf man in ihnen — wie gesagt — die Ursache der Vergiftung sehen, was mit früher geäußerten Auffassungen vollkommen übereinstimmt, die auf der Tatsache beruhen, daß sowohl während der Intoxikation durch Fleisch, als auch ohne dieselbe im Urin Aminosäuren gefunden werden können. Woher im gegebenen Falle die Aminosäuren stammen, läßt sich damit noch nicht entscheiden. Für die Fleischvergiftung müssen jedenfalls andere Verhältnisse als die durch Aminosäuren bedingten maßgebend sein.

Eine Charakterisierung der aufgefundenen Säuren wurde nicht versucht, da die Formolmethode⁽¹⁸⁾ die Gesamtmenge der primären Aminosäuren angibt, nicht Einzelwerte. Wegen der Mannigfaltigkeit der in Betracht kommenden Säuren erschien das Verfahren einer Gesamtbestimmung auch weit rationeller, da so ihre quantitative Einwirkung viel richtiger eingeschätzt werden konnte. Sicher ist, daß eine solche nicht besteht, wenigstens nicht in unseren Versuchen.

Sehr beachtenswert erschien uns die Verteilung des NH_3 -N. Der NH_3 -Wechsel ist ja in vielen Fällen von Phosphorvergiftung erhöht. Darauf weisen Arbeiten von Münzer,⁽¹⁹⁾ Laub,⁽²⁰⁾ Badt⁽²¹⁾ und anderen hin. Teilweise wird die Ansicht vertreten, daß die Steigerung ein Ausdruck mangelhafter Harnstoffsynthese der geschädigten Leber sei, richtiger ist wohl die Annahme, daß auch hier Säuerung des Organismus zu vermehrter NH_3 -Ausfuhr führt.

Es erscheint die Versuchsanordnung unserer Experimente besonders geeignet, diesen Fragen näher zu treten, da die Verhältnisse bei der Leberausschaltung hier ja besonders günstig zur Entscheidung der Möglichkeit der Harnstoffsynthese in der Leber liegen.

Im Vergleich zu den NH_3 -Zahlen der beiden Normaltiere sind die der Eck-Tiere Nr. 1, 2, 3, 4, zweifellos etwas höher, namentlich gegen Ende der Vergiftung; beträchtlich höher liegen sie aber beim Hund 5, bei dem die NH_3 -Werte gelegentlich bis 35% der Gesamt-N-Ausfuhr ausmachen. Es wäre nahelegend, an eine Zersetzung des Urins als Ursache dafür zu denken. Dem war aber nicht so, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, sowie die bakterielle Kontrolle. Hiernach war

Cystitis ausgeschlossen. Wir suchen die Erklärung für das eigentümliche Verhalten nur in reinen Stoffwechselforgängen und weisen dafür auf den enormen Gewichtsverlust des Tieres hin, da eine so starke Fetteinschmelzung wohl erhebliche Mengen saurer Produkte zu liefern imstande ist. Es ist weitaus am wahrscheinlichsten, daß die hohen NH_3 -Zahlen der Ausdruck der Absättigung dieser sauren Stoffwechselkomponenten sind und nicht als Beweis für die mangelnde Harnstoffsynthese in der Leber angesehen werden dürfen. Die Erhöhung des NH_3 war bei den ersten 4 Tieren eben nur mäßig und der Unterschied zwischen ihnen und Hund 5 bestand im wesentlichen im Ernährungszustand. Wenn wirklich die Synthese in der Leber notgelitten hätte, so müßte man auch bei allen Tieren einen ungefähr gleichstarken Anstieg des NH_3 fordern. Auch das anatomische Verhalten spricht in demselben Sinne, da die Lebern in allen Fällen annähernd die gleichen Veränderungen zeigen. Da nach Münzer⁽²²⁾ der NH_3 -Gehalt durch Na_2CO_3 herabgedrückt werden kann, so darf man auch den NH_3 -Anstieg des phosphorvergifteten Eck-Hundes als durch Säuerung bedingt ansehen, womit der obige Befund bei Zunahme der Säuerung infolge starker Fetteinschmelzung eine gleichlautende Erklärung fände. Wir haben einen ähnlichen Versuch nicht anstellen können, weil sonst zu befürchten gewesen wäre, daß Intoxikation bei den Tieren eintreten könnte, deren Entstehung ja heute auf ein Überwiegen der alkalischen Blutanteile zurückgeführt werden muß.⁽²³⁾ Ein Ergänzungsversuch in dieser Richtung wird später vorgenommen werden.

Es haben also auch diese Versuche keine Anhaltspunkte für eine mehr oder minder ausschließliche Harnstoffsynthese in der Leber gegeben.

Damit verlassen wir die Betrachtungen über die N-haltigen Produkte und wenden uns zu den Kohlenhydraten. Spielt die Leber wirklich diese ausschlaggebende Rolle im Zuckerhaushalt, wie sie ihr heute noch allgemein zugeschrieben wird? In keinem einzigen Falle unserer Phosphor-Eck-Tiere trat zu irgend einer Vergiftungszeit Glykosurie auf. Hie und da fanden wir Spuren einer Reduktion im Urin, aber immer quantitativ

völlig unbestimmbar, so daß ein völlig eindeutiges Versuchsergebnis vorliegt. Dabei sei erinnert, daß die Tiere ausschließlich Milch und Brötchen bekamen, also eine sehr kohlenhydratreiche Nahrung. Dazu zeigten alle Lebern sehr schwere anatomische Veränderungen, so daß die Bedingungen für mangelhafte Verwertung des Zuckers denkbar günstige waren. Und trotzdem war in keinem Falle etwas davon zu bemerken. Auch diese Erfahrungen decken sich mit ähnlichen früheren am Eck-Tier gewonnenen, wo es Fischler⁽²⁴⁾ niemals gelang, auch bei starker Zufuhr von Dextrose eine erhebliche Glykoseurie zu erzeugen. Nicht untersucht wurde die Fähigkeit der Leber, Dextrose als Glykogen zu fixieren, da uns zunächst wichtig war, zu wissen, ob die Leber als Eck-Phosphorleber dem normalen Kohlenhydratstoffwechsel gewachsen bleibt. Und dies dürfte mit aller wünschenswerten Sicherheit jetzt festgestellt sein.

Es ergibt sich also auch hier, daß die Leber nicht in integrierender Weise mit dem Kohlenhydratstoffwechsel verbunden ist.

Wenden wir uns nun zum Fettstoffwechsel, so liegen für dessen Verfolgung die Verhältnisse ebenfalls sehr günstig. Es findet bei unseren Phosphor-Eck-Tieren eine enorme Abmagerung statt, wie der starke Gewichtsverlust ergibt, und die Obduktion der Tiere zeigt, wobei darauf stets besonders geachtet ist.¹⁾ Weiterhin zeigen die Lebern anatomisch eine sehr starke Fettinfiltration, die der sichtbare Ausdruck der großen Fettumsetzungen ist. Die allgemeine Annahme geht nun heute dahin, daß die Leber nicht allein aus den eigentlichen Fetten, sondern auch aus Aminosäuren Acetonkörper bilden könne. Darauf weisen Versuche Emdens⁽²⁵⁾ und seiner Mitarbeiter an der überlebenden durchströmten Leber hin. Die zeitweise recht hohe Zahl von Aminosäurewerten im Urin legt den Gedanken nahe, daß hier in vivo das Experiment Emdens sich wiederholen könne, daß also ein weiteres begünstigendes Moment für die Entstehung von Acetonkörpern vorliege. Wir

¹⁾ Es ist um so wichtiger, auf diese Verhältnisse hinzuweisen, als die Gewichtsabnahme der Eck-P-Tiere gegenüber den normalen eine wesentlich höhere ist, was sich namentlich auch am Fettschwund äußert.

haben nun mit peinlicher Genauigkeit auf Acetessigsäure gefahndet und nie eine Reaktion dafür finden können, gelegentlich aber Spuren von Aceton. Auch trat nie saure Reaktion im Urin auf, was mit unseren früheren Erfahrungen über die Reaktion des Urins der Tiere mit Leberausschaltung vollkommen übereinstimmt. Das muß hier umsomehr auffallen, als wenigstens bei einem Tiere eine abnorm hohe NH_3 -Ausscheidung im Urin vorlag, wie wir sie sonst nur bei saurem Urin, z. B. beim Diabetes, sehen. Hierin liegt eine prinzipielle Verschiedenheit der Eck-Tiere gegenüber den normalen.

Wenn man einen vorsichtigen Schluß aus diesem so eigentümlichen Verhalten ziehen will, so ist er der, daß Säuerung des Organismus und Auftreten von Acetonkörpern sich wohl gegenseitig bedingen, daß aber eine überwiegende Alkalität eine Entwicklung von Acetonkörpern nicht zuläßt. Diese anscheinend banale Erfahrung gewinnt im Zusammenhang einer Beeinflussung des ganzen Prozesses durch die Leber erheblich an Interesse, da sie uns unvermutete Funktionen dieses Organes enthüllt, die zu verfolgen wichtig sein dürfte. Bei den normalen Tieren, die wir mit Phosphor vergiftet haben, konnten wir gegen Ende der Vergiftung stets saure Urinreaktion feststellen, trotz der reinen Milch-Kohlenhydrat-Ernährung. Es bestehen also nach der Leberausschaltung wesentliche Verschiebungen in der Mischung der sauren und der alkalischen Produkte zugunsten der letzteren, die auch bei der P-Vergiftung festgehalten werden. Die früher geäußerte Ansicht des einen von uns,⁽²⁶⁾ daß darin auch der Grund zu den Insuffizienzerscheinungen der Leber bei der Fleischintoxikation liegt, erfährt hier eine erhebliche Ergänzung.

Aus alledem scheint uns aber hervorzugehen, daß man mit der Annahme, daß die Leber Bildungsstätte der Acetonkörper sei, sehr vorsichtig sein muß, trotz der sicher bewiesenen Bildungsmöglichkeit am überlebenden Organe.

Jedenfalls ist in unseren Fällen trotz starker Schädigung der Leber und trotz theoretisch denkbar günstigster Konstellation für das reichliche Auftreten intermediärer Fettstoffwechselprodukte nichts davon nachweisbar gewesen.

Wir wenden uns jetzt dem Auftreten der Gallebestand-

teile zu, die bei der Phosphorvergiftung ein direkter Gradmesser für den Stand der Intoxikation sind. Ganz übereinstimmend ist bei allen unseren Eck-Tieren das Auftreten von Bilirubin im Urin bedeutend verzögert und auch vermindert. Schwerer Icterus tritt eigentlich nur bei einem Hunde Nr. 5 auf in den letzten Tagen der Intoxikation. Alle übrigen zeigten nur mäßige Ablagerung von Bilirubin. Der Urin ist im Beginn der Versuche und auch noch später sogar oft auffallend hell gewesen, nahm aber beim Stehen an der Luft gelegentlich eine schwärzliche Farbe an, so daß wir an Alkaptonurie dachten. Nur der Mangel stärkerer Reduktion ließ uns von diesem Gedanken wieder abkommen. Immerhin sei der Befund als auffallend mitgeteilt und einer späteren genaueren Bearbeitung vorbehalten.

Daß Urobilin und Urobilinogen in mäßigen Mengen von vornherein bei unseren Eck-Tieren nachweisbar waren, ist nach Anlegung der Venenanastomose selbstverständlich, da das Darmurobin- und Urobilinogen ja an der Leber vorbeipassieren und in den großen Kreislauf kommen kann. Ihre Menge nahm aber mit fortschreitender Vergiftung zu, wahrscheinlich durch vermehrte Galleproduktion und Aufnahme aus dem Darm. Daß an sich die Bilirubinbereitung in der Eckschen Leber vermindert ist, haben ganz neuerdings Bernheim und Vöglin⁽²⁷⁾ in einer interessanten Studie mitgeteilt. Sie unterbanden Eckschen Tieren den Choledochus und konnten dann bei diesen Tieren konstatieren, daß Gelbsucht nicht eintrat. Dieser Befund steht in vollem Einklang mit unsern Beobachtungen am P-Eck-Versuch und läßt 2 Erklärungsmöglichkeiten zu. Es wird wirklich weniger Gallenfarbstoff gebildet, weil weniger Blut durch die Leber zieht, oder die Leber erhält weniger Phosphor als die normale Leber, wodurch die Möglichkeit der Entstehung von Icterus natürlich geringer ist. Am wahrscheinlichsten ist, daß beide Faktoren mitwirken, und daß man hierin einen Anhaltspunkt für die Phosphorwirkung erhält.

In diesem Zusammenhange muß nun überhaupt auf die toxikologische Seite der Experimente eingegangen werden.

Wenn wir den Phosphorverbrauch der Normaltiere und Eck-Tiere zusammenstellen, so ergibt sich das zunächst sehr

unerwartete Resultat, daß die Eck-Tiere *viel mehr Phosphor vertragen als die normalen*. Bei Hund 5 kommen wir auf 27 cg P, bis das Tier der Vergiftung erliegt. Auch die anderen Eck-Tiere zeigen einen ca. doppelt so großen P-Verbrauch als die gleichschweren normalen. Nur Hund 2, der an sich mager war, zeigt diesen Unterschied nicht. Man sollte eigentlich annehmen, daß eine Ecksche Leber, die doch unter unzureichenden Zirkulationsverhältnissen existiert, viel leichter der Phosphorwirkung unterliegt als eine normale Leber. Gerade das Gegenteil tritt ein. Dies gibt unseres Erachtens einen wertvollen Einblick in den Mechanismus der Phosphorwirkung überhaupt. Man muß sich danach vorstellen, daß die Wirkung des P eine auf die Leber spezifische ist. Denn es wäre sonst absolut unverständlich, warum normale Tiere weniger P vertragen als die anderen. Man kommt damit zu dem Satze, daß die Phosphortiere nicht am P zugrunde gehen, sondern an ihrer Leber. Wenn dies im ganzen auch nicht in strengem Sinne richtig ist, so muß man jetzt die P-Wirkung doch ganz anders als spezifische Leberschädigung ansehen, als dies heute im allgemeinen geschieht. Die Parallele zur akuten gelben Leberatrophie wird damit eine vollkommene.

Sehr bestärkt wird man in dieser Ansicht durch den pathologisch-anatomischen Befund. Wenn man an der Phosphorwirkung als einer Giftwirkung direkt auf das Gewebe festhält, was bisher aus den schweren Verfettungen von Leber, Herz und Nieren z. B. gefolgert wurde, so wäre es unverständlich, wie im Falle der Eckschen Fistel an Herz und Nieren kaum einige Veränderungen gefunden werden, auch auffallend lange kein Albumen auftritt, obwohl diese Organe ja viel mehr als sonst der Giftwirkung ausgesetzt sein müssen, da die Leberschutzwirkung fehlt. Und doch ergibt die Untersuchung dieser Teile eher geringere Veränderungen als die bei den normalen Tieren. Vor allem möchten wir auf die Nieren hinweisen, bei denen anatomische und klinische Merkmale gleicherweise die Geringfügigkeit der Gewebsschädigung ergeben. Dabei passierten z. B. bei Hund 5 außerordentlich große P-Mengen die Nieren, ohne zu tiefgreifenden Veränderungen des Organes zu führen.

Diese Dinge legen unbedingt den Gedanken nahe, daß andere als reine P-Wirkungen für die Strukturveränderungen maßgebend sein müssen. In eine Diskussion darüber einzutreten, was dafür in Betracht kommt, wäre wohl zu frühe. Es sei aber nachdrücklich auf diese höchst interessanten Möglichkeiten von uns hingewiesen, und die Notwendigkeit einer Revision unserer Vorstellungen über die P-Intoxikation besonders betont.

Was nun das Pathologisch-anatomische der Eck-P-Leber angeht, so sind die Veränderungen durchweg geringfügiger, als wir sie sonst unter normalen Bedingungen auftreten sehen. Eine fettige Entartung findet sich diffus über den ganzen Acinus, das Zwischengewebe zeigt häufig leichte Grade von Hypertrophie, eine Andeutung cirrhotischer Prozesse, wie sie sonst nicht bei der Eckschen Leber gefunden werden. Es erinnern diese Bilder an frühere, von dem einen von uns⁽²⁸⁾ erzeugte experimentelle Cirrhosen, ebenfalls durch Phosphor hervorgebracht, doch handelt es sich hier nur um Andeutungen jener ausgeprägten Befunde. Es fällt weiter an den Lebern auf, daß eine große Anzahl von Zellen unter Pigmentdegeneration zugrunde gegangen ist. Überall über den Acinus ziemlich verstreut liegend, finden sich solche Zellreste, angefüllt mit icterischem Pigment. Im Gegensatz dazu sind die übrigen Zellen frei von Bilirubinablagerungen. Alle diese Dinge bilden markante Unterschiede gegenüber dem pathologischen Befund einer normalen Leber, die der Phosphorwirkung ausgesetzt war.

Wenn wir unsere Resultate überblicken, so dürfte eine Kritik einiger Punkte nötig sein. Vor allem erheischt eine Erklärung, warum eine Intoxikation nicht eingetreten ist. Die Überschwemmung des Körpers mit Eiweißspaltprodukten ist hinlänglich sichergestellt, so daß das Ausbleiben der Intoxikation einer Erklärung bedarf; wir möchten dafür die gleichzeitige Einschmelzung von Fett verantwortlich machen, die offenbar ausreichend genug ist, um eine Alkalosis zu verhüten. Als Beweis kann man hierzu heranziehen, daß bei den Tieren auch keine starke Acetonurie auftrat, die im Verlauf der P-Vergiftung ja häufig auftritt. Offenbar gehört ein verhältnismäßig großer Überschuß von Alkali dazu, um die Intoxikation eintreten zu

lassen. Eine andere Möglichkeit besteht aber auch noch darin, daß beim Abbau des Eiweißes so viel Säure als Mineralsäure frei wird, daß schon hierdurch eine Absättigung alkalischer Produkte ermöglicht sein dürfte. Es darf also kaum wundernehmen, daß wir eine Intoxikation nicht beobachten konnten. Es bleibt einer späteren Bearbeitung vorbehalten, dieselben Experimente mit gleichzeitiger Fleischfütterung zu wiederholen, wobei sich ja ein eventueller Einfluß der Säuerung des Körpers durch die P-Intoxikation um so deutlicher ergeben wird. Daß die N-Verluste der Normaltiere noch größer sind als die der Eckschen, hängt wohl von einer rapideren Einschmelzung ihres Lebergewebes ab, das dem P mehr preisgegeben ist, als beim Eck-Tiere.

Über das Auftreten größerer Mengen von Aminosäuren eine Hypothese aufzustellen, wäre verfrüht. Die einfache Konstatierung ihrer Unschädlichkeit erscheint aber wichtig.

Daß die Leber beim Kohlenhydratstoffwechsel keine ausschlaggebende Rolle spielt, erscheint auch durch vorliegende Untersuchungen erneut bestätigt. Schon wiederholt hat der eine von uns auf diese Verhältnisse hingewiesen. Es muß aber hervorgehoben werden, als neuere Untersuchungen die Wichtigkeit der Leber für gewisse Glykosurien betont haben. So teilt Michaud⁽²⁹⁾ mit, daß die Adrenalinglykosurie beim Eck-Hunde nicht mehr regelmäßig zustande kommt, weil Adrenalin speziell an der Leber angreift. Die Adrenalinhyperglykämie ist aber nur ein Spezialfall der Hyperglykämieentstehung, der ähnlich dem Zuckerstich, nur durch eine Ausschüttung des Glykogendepots bedingt ist. Da die Leber bei Eck-Tieren aber notorisch wenig Glykogen enthält, so darf schon daraus das Ausbleiben der Adrenalinglykosurie seine Erklärung finden. Man darf sich also wohl vorstellen, daß zu einer vollkommenen Ausnutzung der Kohlenhydrate schwerste Grade der Leberschädigung völlig gleichgültig sind. Das läßt sich aber mit der Vorstellung einer Hauptbeteiligung dieses Organs mit dem Zuckerstoffwechsel nicht leicht vereinen, worauf wir erneut hinweisen.

Über den Fettstoffwechsel und seine Beziehungen zur Vermehrung des Ammoniaks haben wir schon ausführlich ge-

sprochen; ferner konnten wir eine notwendige Beteiligung der Leber an der Harnstoffsynthese in unseren Versuchen nicht konstatieren.

Kurz zusammengefaßt dürften folgende Sätze die Ergebnisse dieser Untersuchungen skizzieren:

Durch P-Vergiftung kann beim Hunde mit Eckscher Fistel eine sehr beträchtliche Gewebseinschmelzung und somit Überladung des Körpers mit Eiweißabbauprodukten hervorgebracht werden. Die Leber genügt auch unter diesen Umständen noch ihrer Funktion. Es tritt weder eine Intoxikation durch die Eiweißspaltprodukte ein, noch ist eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels oder der des Fettes zu konstatieren. Dagegen weist das zeitweise stark vermehrte Auftreten von Aminosäuren und die dauernd alkalische Reaktion des Urins auf prinzipielle Unterschiede im Stoffwechsel dieser Tiere, gegenüber der P-Vergiftung bei normalen. Anhaltspunkte für mangelhafte Harnstoffsynthese haben sich nicht ergeben.

Ecksche Hunde ertragen mehr Phosphor als normale. Der Angriff des P muß daher ein für die Leber ganz spezifischer sein und dürfte nur unmittelbar der P-Wirkung selbst zukommen, doch läßt sich z. Z. noch nichts Sicheres darüber aussagen. Die torikologische Auffassung der P-Intoxikation erfährt damit eine prinzipielle Verschiebung. Eck-Tiere werden unter P-Wirkung weniger rasch und nicht so stark icterisch als normale, dem P ausgesetzte Tiere.

Die Phosphor-Eck-Leber unterscheidet sich pathologisch-anatomisch nicht sehr wesentlich von der gewöhnlichen P-Leber.

Eine komplette Funktionsausschaltung der Leber gelingt auch nicht durch die Kombination von Eckscher Fistel und P-Vergiftung.

Zu den Tabellen gehörende Obduktionsberichte.

Hund 1. Obduktion 21. IV. 11. Tier ziemlich stark icterisch, sehr stark abgemagert. Gewicht 4700 g. Leber verkleinert, stark verfettet, nirgends Adhäsionen. Anastomose zeigt verschiedene Brücken, ist aber gut passierbar. Vena port. gut unterbunden. Pankreas anämisch, Nieren zeigen alte Infarcte, sowie leichte Verfettung, Herz und Milz lassen makroskopisch keine Veränderungen erkennen.

Hund 2. Obduktion 18. IV. 11. Tier kolossal abgemagert, Gewicht 9800 g, recht anämisch, 500 ccm klarer Ascites,

Rippenknorpel stark verschmälert. Muskulatur gering, gut aussehend, Pankreas groß, sulzig, Leber stark verkleinert, an einer Stelle mäßig adhärent ohne stärkere Gefäßneubildungen, sonst keine Verwachsungen. Gallenblase enorm gefüllt, Anastomose sehr gut passierbar, von einzelnen fadenartigen Brücken überzogen. Vena port. gut unterbunden. Gewicht der Leber 200 g. Nieren, Herz, Milz makroskopisch nicht verändert. Nur Leber icterisch.

Hund 3. Obduktion 19. V. 11. Gewicht 8700 g. Sehr wenig icterisch, stark abgemagert und anämisch. Kein Ascites, keine Adhäsionen. Leber groß, etwas hart, Gewicht 350 g. In der Gallenblase wenig Galle, Anastomose gut durchgängig, Unterbindung der Vena port. gut. Herz und Nieren ohne makroskopische Veränderungen.

Hund 4. Obduktion 20. V. 11. Gewicht 14500 g. Tier nicht so stark abgemagert, kein allgemeiner Icterus. Geringer Hydrothorax, etwas Hydropericard, kein Ascites. Leber ohne jede Verwachsung, eher vergrößert und von normaler Konsistenz, ganz wenig icterisch, Gallenblase stark gefüllt, die Anastomose sehr gut durchgängig, die Unterbindung der Vena port. vollkommen. Leber wiegt 400 g. An Herz und Nieren makroskopisch keine Veränderungen.

Hund 5. Obduktion 14. VII. 11. Gewicht 7700 g. Tier stark icterisch, außerordentlich stark abgemagert, Fettpolster fast ganz verschwunden. Muskulatur trocken, sehr gering. Im Abdomen geringe Mengen Ascites ebenfalls, stark icterisch. Leber stark verkleinert, ziemlich icterisch, hart, ganz geringe Verklebungen am Hilus. Gallenblase sehr klein, Anastomose sehr gut durchgängig, Vena port. gut abgebunden. An Herz und Nieren makroskopisch keine Veränderungen.

Hund 6. Obduktion 31. V. 11. Gewicht 7400 g. Tier stark icterisch, 100 ccm Ascites. Blutungen in den Darm und die Lungen. Leber 205 g, stark icterisch und verfettet mit zahlreichen Blutungen. Gallenblase stark gefüllt. Blutungen im Pericard. Nieren fettig deg.

Hund 7. Obduktion 11. VII. 11. Gewicht 8600 g. Tier stark icterisch, Leber typische P-Leber, multiple Blutungen der inneren Organe.

Hund Nr. I. Schnauzer, mit 2 g Trypsin vorbehandelt. Operation am 1. III. 1911.

Datum	Menge	Alb.	Sach.	Gallenf.	Acet- ton	Acet- essig- säure	100 ccm				Gesamtmenge				Phosphor- gaben	Bemerkungen	
							Ge- samt- N	Am- mon- N	For- mol- N	Mill.	Ge- samt- N	Am- mon- N	For- mol- N	For- mol- N			
1911																	
17. III.	250	0	0	0	0	0	0,948	0,058	0,057	2,350	0,141	0,106	5 mg P.	Durchfall	7150	250 g Milch, 60 g Brötchen pro Tag	
18.	200	0	0	0	0	0	0,560	0,053	0,046	1,020	0,106	0,092	5 >				
19.	275	Sp.	0	0	Sp.	0	0,563	0,032	0,037	1,826	0,086	0,101	10 >				
20.	275	0	0	+	+	0	1,290	0,071	0,086	3,570	0,194	0,197					
21.	200						1,082	0,101	—	2,170	0,202	0,246					
22.	400	0	0	0	0	0	1,180	0,162	0,227	4,700	0,648	0,908					
23.	200	0	0	0	+	0	1,310	0,012	0,015	2,620	0,024	0,030					
24.	300	0	0	0	0	0	0,973	0,080	0,085	2,920	0,240	0,255					
25.	380	0	0	+	+	0	0,987	0,053	0,066	3,770	0,224	0,241					
26.	470	0	0	0	+	0	0,556	0,063	0,061	2,620	0,295	0,290					
27.	250	0	0	0	+	0	1,110	0,052	0,049	2,770	0,128	0,123	1 cg P., 10 d. Opi.				
28.	400	0	0	0	+	0	0,366	0,053	0,051	1,470	0,212	0,204					
29.	150	0	+	Sp.	+	0	1,710	0,067	0,069	1,860	0,118	0,088					
30.	430	0	0	Urobilin	+	0	0,716	0,050	0,053	3,070	0,216	0,235					
31.	450	Sp.	0	Urobilin	+	0	0,823	0,095	0,108	2,630	0,412	0,487	5 mg P.				
1. IV.	620	>	Sp.	Urobilin	+	0	0,830	0,024	0,028	—	0,151	0,176					
2.	390	>	0	0	+	0	0,635	0,052	0,053	2,480	0,242	0,260	5 mg P., 10 d. Opi.				
3.	575	0	0	Sp. Urobilin	+	0	0,827	0,045	0,051	4,810	0,264	0,293	1 cg P., 10 d. Opi. Erbrechen				

Hund Nr. II. Boxer, mit 2 g Trypsin vorbehandelt. Operation am 8. III. 1911.

Datum	Menge	Reaktion	Alb.	Sach.	Gallenf.	Acet- essig- säure	Mill.	100 ccm			Gesamtmenge			Phosphor- Gaben	Bemerkungen
								Ge- samt- N	Am- mon- N	For- mol- N	Ge- samt- N	Am- mon- N	For- mol- N		
1911															
19. III.	450	a.	sp.	0	0	0	0	1,605	0,079	0,081	7,700	0,378	0,392	5 mg P.	} 250 g Milch, 60 g Brötchen pro Tag } 500 g Milch, 60 g Brötchen pro Tag
20.	400	>	0	0	0	0	0	1,810	0,127	0,134	7,250	0,510	0,536		
21.	550	>	0	0	0	0	0	1,681	0,095	0,089	9,249	0,519	0,492		
22.	500	>	0	0	0	0	0	1,520	0,113	0,133	7,565	0,565	0,668		
23.	400	>	0	0	0	0	0	0,925	0,085	0,104	3,700	0,342	0,414		
24.	575	>	0	0	0	0	0	1,065	0,061	0,065	6,140	0,352	0,376	1 cg P.	
25.	780	>	0	0	0	0	0	0,875	0,069	0,073	6,830	0,540	0,569		
26.	660	>	0	0	0	0	0	1,530	0,086	0,090	10,110	0,570	0,594		
27.	400	n.	0	0	0	0	0	2,296	0,121	0,126	9,200	0,484	0,506	1 cg P., 20 d. Opi.	
28.	190	a.	0	0	Urobilin	0	0	2,800	0,125	0,131	5,600	0,236	0,250		
29.	400	>	0	0	+	0	0	1,695	0,082	0,083	6,770	0,326	0,324		
30.	375	>	0	0	+	Urobilin	0	1,770	0,092	0,102	6,640	0,346	0,386		
31.	520	>	0	0	+	Urobilin	0	1,624	0,074	0,085	8,450	0,382	0,440	5 mg P.	
1. IV.	620	>	0	0	+	Urobilin	0	1,118	0,059	0,062	6,990	0,376	0,384		
2.	630	>	0	0	0	0	0	1,008	0,084	0,093	6,820	0,531	0,587	12 000	

Fortsetzung.

Hund Nr. II.

Datum	Menge	Reaktion	Alb.	Sach.	Gallenf.	Aceton	Acet-essig-säure	100 ccm				Gesamtmenge				Phosphor-Gaben	Bemerkungen
								Ge-samt-N	Am-mon-N	For-mol-N	Ge-samt-N	Am-mon-N	For-mol-N	Ge-samt-N	Am-mon-N		
1911																	
3. IV.	350	a.	Sp.	0	+	0	0	1,481	0,063	0,053	5,200	0,220	0,238	1 cg P. 20 d. Opi.	Erbrechen		
4.	300	>	>	0	+	0	—	2,542	0,137	0,113	7,750	0,431	0,473	do.		11 200	500 g Milch, 60 g Brötchen pro Tag
5.	310	>	0	0	+	0	0	2,061	0,106	0,110	6,420	0,490	0,342	do.			
6.	470	>	Sp.	0	+	0	0	1,935	0,093	0,105	9,090	0,436	0,495	do.			
7.	—	>						—	—	—	—	—	—	—			
8.	590	>	Sp.	0	+	0	0	1,660	0,098	0,126	9,790	0,580	0,722	do.		11 200	
9.	600	>	>	0	+	0	0	1,635	0,125	0,144	9,840	0,750	0,860	do.			
10.	260	>	0	0	+	0	0	2,740	0,085	0,101	7,113	0,220	0,288	do.			
11.	300	>	Sp.	0	+	0	0	2,665	0,101	0,116	8,010	0,311	0,348	do.			
12.	400	>	0	0	+	0	0	1,980	0,087	0,118	7,940	0,349	0,473	1 cg P.			
13.	510	>	0	0	+	0	0	2,350	0,151	0,222	12,000	0,770	1,120	do.			1000 g Milch, 120 g Brötchen pro Tag
14.	600	>	0	0	+	0	0	2,230	0,124	0,186	12,983	0,749	1,200	do.			
15.	600	>	Sp.	0	+	0	0	2,860	0,174	0,245	17,050	1,040	1,450	do.			
16.	240	>	>	0	+	Sp.	0	5,170	0,109	0,204	12,380	0,255	0,476	do.			
17.	300	>	>	0	+	0	0	1,690	0,156	0,258	5,063	0,468	0,763	do.	†	9 800	

Hund Nr. III. Mit 4 g Trypsin vorbehandelt. Operation am 24. III. 1911.

Datum 1911	Reak- tion	Alb.	Sach.	Gallenf.	Acet- ton	Acet- essig- säure	Mill.	100 ccm			Gesamtmenge			Phosphor- gaben	Bemerkungen
								Ge- sam- t- N	Am- mon- N	For- mol- N	Ge- sam- t- N	Am- mon- N	For- mol- N		
18. IV.	950	n.	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	12 300	500 g Milch + 1 Brötchen pro Tag 11 Milch + 3 Brötchen pro Tag
19.	700	>	Sp.	0	Sp.	0	0	0,737	0,063	0,086	5,160	0,444	0,608	1 cg P., 10 d. Opi.	
20.	700	>	0	0	0	0	0	0,367	0,063	0,078	2,565	0,441	0,552	do.	
21.	750	>	—	0	0	0	0	0,671	0,040	0,047	4,288	0,437	0,353		
22.	270	>	0	0	0	0	+	1,123	0,087	0,112	2,915	0,240	0,303		
23.	600	a.	+	0	0	0	+	0,568	0,028	0,050	3,450	0,178	0,300		
24.	450	n.	0	0	0	0	+	1,321	0,046	0,069	5,975	0,246	0,310		
25.	850	>	Sp.	0	0	0	+	0,752	0,039	0,041	6,700	0,322	0,402		
26.	600	>	0	0	0	0	+	1,010	0,086	0,094	6,400	0,366	0,560		
27.	600	a.	0	0	0	0	0	1,186	0,084	0,105	2,950	0,502	0,603	11 200	
28.	500	>	0	0	0	0	0	0,863	0,047	0,069	4,360	0,228	0,356		
29.	450	>	0	0	0	0	0	1,018	0,056	0,091	4,560	0,296	0,406		
30.	600	>	0	0	0	0	0	—	0,063	0,095	—	0,378	0,513		
1. V.	250	>	0	0	0	0	0	1,660	0,154	0,211	4,150	0,356	0,532		
2.	500	>	Sp.	0	0	0	0	—	0,068	—	—	0,256	0,238	10 500	
3.	600	>	0	+	0	0	0	1,110	0,047	0,066	6,660	0,280	0,399		

Hund Nr. III.

Fortsetzung.

Datum	Menge	Reaktion	Alb.	Sach.	Gallenf.	Aceton	Acet-essig-säure	Mill.	100 ccm			Gesamtmenge			Phosphor-Gaben	Bemerkungen	
									Ge-samt-N	Am-mon-N	For-mol-N	Ge-samt-N	Am-mon-N	For-mol-N		Gewicht	g
1911																	
4. V.	300	a.	Sp.	0	+	0	0	0	1,786	0,106	0,123	5,460	0,320	0,376			
5.	450	>	>	0	Urobilin	0	0	0	1,380	0,062	0,074	5,889	0,279	0,352	1 cc P. ₂ O ₅		
6.	900	>	>	0	>	0	0	0	1,072	0,044	0,058	9,660	0,404	0,514	10 d. Opi.		
7.	600	>	>	0		0	0	0	0,764	0,046	0,053	4,575	0,274	0,321	do.		9 600
8.	300	>	+	0	Urobilin	0	0	0	0,221	0,054	0,078	5,630	0,162	0,234			
9.	300	>	Sp.	0	>	0	0	0	0,799	0,142	0,201	2,390	0,424	0,613			
10.	250	>	>	0	+	0	0	0	—	—	—	—	—	—			1 l Milch
11.	330	>	>	0	Sp.	0	0	0	1,078	0,095	0,121	3,420	0,314	0,417			+ 3
12.	390	>	>	0	>	0	0	0	0,698	0,063	0,079	2,910	0,244	0,323			Bröchen
13.	350	>	>	0	>	0	0	0	1,077	0,147	0,204	5,140	0,514	0,646			pro Tag
14.	500	>	>	0	+	0	0	0	1,140	0,082	0,087	5,680	0,405	0,443			Erbrechen
15.	225	>	>	0	+	0	0	0	1,082	0,178	0,200	3,570	0,402	0,454			10 000
16.	500	>	0	0	Sp.	0	0	0	0,877	0,136	0,189	4,150	0,682	0,815			
17.	350	>	Sp.	0	+	0	0	0	3,610	0,142	0,192	12,790	0,495	0,696			8 700
18.	400	>	>	0	+	0	0	0	1,635	0,084	0,101	6,552	0,335	0,402			+ 8 500

Hund Nr. IV. Flock mit 2 g Trypsin vorbehandelt. Operiert am 1. IV. 1911.

Datum 1911	Menge	Reak- tion	Alb.	Sach.	Gallent.	Acet- essig- säure	100 ccm			Gesamtmenge			Phosphor- gaben	Bemerkungen
							Ge- sam- N	Am- mon- N	For- mol- N	Ge- sam- N	Am- mon- N	For- mol- N		
26. IV.	700	a.	Sp.	0	0	0	0,962	0,043	0,044	6,410	0,300	0,311	10 cg P. + 10 d. Opi.	16 300
27.	250	>	>	0	Urobilin	0	1,391	0,111	0,128	3,492	0,278	0,320	>	16 770
28.	500	>	0	0	0	0	1,325	0,062	0,074	6,640	0,336	0,359	1 cg P. + 10 d. Opi.	16 000
29.	400	>	0	Sp.	0	0	1,260	0,078	0,092	5,040	0,314	0,366	>	
30.	750	>	0	0	0	0	0,875	0,065	0,077	6,560	0,487	0,570	do.	
1. V.	850	>	0	0	Urobilin	0	1,631	0,075	0,087	5,720	0,261	0,325	>	
2.	400	>	+	0	0	0	—	0,123	—	—	0,450	—	>	
3.	500	>	+	0	0	0	2,221	0,089	0,125	11,210	0,443	0,605	1 cg P. + 11 d. Opi.	
4.	650	>	+	0	Urobilin	0	1,270	0,079	0,092	8,250	0,517	0,600	>	
5.	30	>	+	0	0	0	—	—	—	—	—	—	>	
6.	1000	>	Sp.	0	Urobilin	0	1,125	0,073	0,091	11,250	0,734	0,916	1 cg P. + 10 d. Opi.	15 400
7.	1000	>	>	0	>	0	0,472	0,023	0,027	4,720	0,230	0,270	do.	
8.														
9.	550	>	Sp.	0	Urobilin	0	0,980	0,053	0,060	2,940	0,292	0,340	>	
10.	520	>	0	0	+	0	1,029	0,071	0,067	5,360	0,356	0,349	>	
11.	300	>	Sp.	0	Sp.	0	0,798	0,095	0,114	2,394	0,286	0,342	>	
12.	520	>	>	0	>	0	0,698	0,071	0,083	3,625	0,352	0,434	1 cg P. + 12 d. Opi.	16 000
13.	340	>	>	0	>	0	1,729	0,047	0,055	5,870	0,162	0,178	>	
14.	300	>	>	0	Urobilin	0	3,149	0,146	0,199	9,850	0,513	0,596	1 cg P. + 10 d. Opi.	15 500
15.													>	
16.	450	>	Sp.	0	Urobilin	0	1,285	0,148	0,187	5,360	0,670	0,843	do.	13 500
17.	450	>	0	0	>	0	1,355	0,072	0,090	6,105	0,324	0,406	>	
18.	450	>	Sp.	0	>	0	2,466	0,149	0,175	11,110	0,671	0,784	>	
19.	390	s.	+	0	>	0	4,092	0,240	0,296	12,277	0,625	0,882	>	12 200

Hund V. Ammie. Operation 2. V. 1911.

Datum 1911	Menge	Reak- tion	Alb.	Gallent.	Acet- essig- säure	100 ccm			Gesamtmenge			Phosphor- gaben	Bemerkungen
						Ge- sam- N	Am- mon- N	For- mol- N	Ge- sam- N	Am- mon- N	For- mol- N		
20. V.	500	a.	—	—	—	0,948	0,212	0,258	4,742	1,065	1,275	1 cg P. 10 d. Opi.	13 500
21.	450	>	—	—	—	1,000	0,233	0,344	4,440	1,052	1,555	>	
22.	225	>	—	—	—	1,250	0,325	0,333	3,806	0,731	1,060	do.	14 020
23.	300	>	Sp.	Sp.	—	1,250	0,344	0,493	3,770	1,186	1,512	>	
24.	550	>	—	—	—	0,980	0,231	0,325	5,390	1,275	1,791	>	
25.	480	>	—	—	—	1,020	0,252	0,238	4,901	1,205	1,155	>	
26.	350	>	Sp.	—	—	0,737	0,162	0,210	3,599	0,568	0,645	>	
27.	900	>	>	—	—	0,834	0,159	0,141	7,501	1,448	1,275	>	
28.	200	>	>	Sp.	—	1,815	0,459	0,459	3,610	0,922	0,921	Sp. Er- brechen	12 500
29.	200	>	>	Urobilin	—	1,785	0,289	0,255	3,570	0,576	0,504	>	
30.	200	>	>	—	—	2,126	0,498	0,487	4,520	0,993	0,978	>	
31.	830	>	—	—	—	0,823	0,214	0,207	6,780	1,780	1,720	>	
1. VI.	600	>	—	—	—	0,745	0,086	0,103	4,460	0,514	0,628	>	
2.	600	>	—	—	—	1,200	0,224	0,256	7,190	1,345	1,610	>	
3.	500	>	—	Sp.	—	0,956	0,246	0,286	4,770	1,232	1,435	>	
4.	300	>	—	—	—	1,490	0,473	0,483	4,490	1,425	1,445	10 cg P. 12 d. Opi.	12 800
5.	300	>	—	—	—	1,410	0,445	0,364	4,240	1,350	1,092	>	
6.	570	>	—	—	—	0,980	0,291	0,230	5,580	1,665	1,308	10 cg P. 15 d. Opi.	12 300
7.	620	>	—	—	—	1,000	0,199	0,183	6,208	1,255	1,145	>	

Hund V. Ammie. Operation 2. V. 1911.

Datum	Menge	Reaktion	Alb.	Gallenf.	Aceton	Acet-essigsäure	Mill.	100 ccm			Gesamtmenge			Phosphor-Gaben	Sach.	Bemerkungen
								Ge-samt-N	Am-mon-N	For-mol-N	Ge-samt-N	Am-mon-N	For-mol-N			
1911																
20. V.	500	a.	—	—	—	—	—	0,948	0,212	0,258	4,742	1,065	1,275	1 cg P. 10 d. Opi.	—	13 500
21.	450	>	—	—	—	—	—	1,000	0,233	0,344	4,440	1,052	1,555		—	
22.	225	>	—	—	—	—	—	1,250	0,325	0,333	3,806	0,731	1,060	do.	—	14 020
23.	300	>	Sp.	Sp.	—	—	+	1,250	0,344	0,493	3,770	1,186	1,512		—	
24.	550	>	—	—	—	—	—	0,980	0,231	0,325	5,390	1,275	1,791		—	
25.	480	>	—	—	—	—	+	1,020	0,252	0,238	4,901	1,205	1,155		—	
26.	350	>	Sp.	—	—	—	—	0,737	0,162	0,210	3,599	0,568	0,645		—	12 500
27.	900	>	>	—	—	—	+	0,834	0,159	0,141	7,501	1,448	1,275		—	12 000
28.	200	>	>	Sp.	—	—	+	1,815	0,459	0,459	3,610	0,922	0,921		0	11 Milch + 3 Bröthen pro Tag
29.	200	>	>	Urobilin	—	—	+	1,785	0,289	0,255	3,570	0,576	0,504		—	12 800
30.	200	>	>	—	—	—	+	2,126	0,498	0,487	4,520	0,993	0,978		—	
31.	830	>	—	—	—	—	—	0,823	0,214	0,207	6,780	1,780	1,720		—	
1. VI.	600	>	—	—	—	—	—	0,745	0,086	0,103	4,460	0,514	0,628		—	
2.	600	>	—	—	—	—	—	1,200	0,224	0,256	7,190	1,345	1,610		Sp.	
3.	500	>	—	Sp.	—	—	—	0,956	0,246	0,286	4,770	1,232	1,435		—	
4.	300	>	—	—	—	—	+	1,490	0,473	0,483	4,490	1,425	1,445	10 cg P. 12 d. Opi.	—	
5.	300	>	—	—	—	—	+	1,410	0,445	0,364	4,240	1,350	1,092		—	
6.	570	>	—	—	—	—	+	0,980	0,291	0,230	5,580	1,665	1,308	10 cg P. 15 d. Opi.	Sp.	
7.	620	>	—	—	—	—	+	1,000	0,199	0,183	6,208	1,255	1,145		—	

Hund Nr. VI. Normalhund.

Datum	Menge	Reaktion	Alb.	Sach.	Gallenf.	Aceton	Acetessigsäure	Mill.	100 ccm			Gesamtmenge			Phosphor-Gaben	Bemerkungen
									Ge-samt-N	Am-mon-N	For-mol-N	Ge-samt-N	Am-mon-N	For-mol-N		
1911																
18. V.	350	n.	ø	ø	ø	ø	ø	·	0,940	0,024	0,026	3,300	0,084	0,091	1 cg P., 20 d. Opi.	8 900
19.	—	·	—	·	·	·	·	·	—	—	—	—	—	—	·	8 500
20.	800	·	—	·	·	·	·	·	1,745	0,058	0,063	13,955	0,464	0,540	do.	8 500
21.	420	·	—	·	·	·	·	+	1,700	0,052	0,060	7,140	0,218	0,252	·	8 200
22.	500	·	—	·	·	·	·	·	2,464	0,061	0,082	12,320	0,345	0,410	·	8 200
23.	650	·	Spur	—	·	·	·	+	1,211	0,045	0,065	7,870	0,292	0,422	·	8 000
24.	200	s.	·	—	+	Spur	·	·	1,505	0,036	0,039	3,010	0,072	0,078	·	8 000
25.	580	·	·	—	+	·	·	+	1,000	0,035	0,045	5,800	0,227	0,265	·	8 000
26.	200	·	·	—	+	·	·	+	1,765	0,052	0,070	3,530	0,104	0,140	·	7 800
27.	1030	·	deutl.	—	+	·	·	+	1,000	0,038	0,037	10,300	0,392	0,392	·	7 400
28.	550	·	·	—	+	·	·	+	1,450	0,046	0,045	7,975	0,252	0,268	·	7 400
29.	—	·	—	—	+	·	·	·	—	—	—	—	—	—	·	7 400
30.	250	·	·	—	+	·	·	+	1,400	0,168	0,166	3,500	0,420	0,415	·	7 400

1 l Milch
+ 3
Brötchen
pro Tag

Hund VII. Normalhund.

Datum	Menge	Reaktion	Alb.	Sach.	Gallenf.	Acet-essigsäure	Mill.	100 ccm			Gesamtmenge			Phosphor-Gaben	Bemerkungen
								Ge-samt-N	Am-mon-N	For-mol-N	Ge-samt-N	Am-mon-N	For-mol-N		
1911															
23. VI.	600	alk.	ø	ø	ø	ø	ø	0,486	0,050	0,057	2,920	0,300	0,346	1 cg P., 20 d. Opi.	10 500
24.	250	>	1,140	0,016	0,056	3,180	0,158	0,150		10 200
25.	500	>	1,350	0,052	0,048	6,745	0,264	0,234	do.	
26.	500	>	1,890	0,073	0,076	9,470	0,367	0,380		9 900
27.	200	>	2,390	0,126	0,120	4,805	0,252	0,241		
28.	450	>	deutl.	1,130	0,081	0,090	5,140	0,366	0,460		9 500
29.	600	>	.	.	+	.	.	2,290	0,079	0,083	13,800	0,472	0,540		
30.	400	>	1,205	0,049	0,041	4,860	0,230	0,145		
1. VII.	300	>	Sp.	.	+	+	.	2,770	0,060	0,078	8,350	0,179	0,234		1 l Milch + 3 Brötchen pro Tag
2.	1000	>	.	.	+	.	.	0,810	0,053	0,029	8,100	0,431	0,290		9 050
3.	600	>	deutl.	.	+	.	.	0,900	0,097	0,086	4,930	0,557	0,520		9 000
4.	500	>	.	.	+	.	.	0,900	0,097	0,075	4,500	0,485	0,376		9 000
5.	550	s.	.	.	+	.	.	0,962	0,037	0,045	5,280	0,139	0,246		8 850
6.	400	>	.	.	+	.	.	1,090	0,042	0,037	4,360	0,170	0,148		8 900
7.	200	>	.	.	+	.	.	1,730	0,049	0,048	3,460	0,098	0,096		
8.	700	>	.	.	+	.	.	0,830	0,037	0,034	5,810	0,259	0,238		
9.	450	>	.	.	+	.	.	0,976	0,028	0,026	4,380	0,126	0,117		
10.	370	>	.	.	+	.	.	1,960	0,068	0,066	7,260	0,251	0,244		
11.	270	>	.	.	+	.	.	1,620	0,034	0,048	4,350	0,088	0,129		

Literatur.

1. v. Eck, Militär-medizinsches Journal. St. Petersburg 1877, Nr. 132.
2. Fischler und Schröder, Eine einfachere Ausführung der Eckschen Fistel. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd 61, 1909.
3. Wyß, Über das Vorkommen von Leucin und Tyrosin bei P-Vergiftung. Zt. f. Heilkunde, Bd. 3, 1864.
4. Ossikowski, Über P-Vergiftung und akute gelbe Leberatrophy, Wiener med. Presse, 1872.
5. A. Fränkel, Ein Beitrag zur Kenntnis der akuten P-Vergiftung. Berl. kl. Wochenschr., 1878.
6. Schulzen und Riess, Über akute P-Vergiftung usw. Charité-Annalen, Bd. 15, 1869.
7. Blendermann, Beiträge zur Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus. Diese Zeitschrift, Bd. 6.
8. Wohlgenut, Zur Kenntnis des P-Harnes. Diese Zeitschrift, Bd. 44.
9. Abderhalden und Bergell, Über das Auftreten von Monaminosäuren im Harn von Kaninchen nach P-Vergiftung. Diese Zeitschrift, Bd. 39.
10. Frank und Isaak, Über das Wesen des gestörten Stoffwechsels bei P-Vergiftung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 64, 1911.
11. Philippi, Zeitschrift f. Biol., Bd. 49, 1907, S. 511—557.
12. Lebedeff, Woraus bildet sich das Fett in Fällen der akuten P-Vergiftung? Pflügers Arch., Bd. 31, 1883.
13. Rosenfeld, Fettbildung, Ergebnisse der Physiologie, Bd. 1, 1903.
14. Fischler, Weitere Mitteilungen zu den Beziehungen zwischen Leberdegeneration und Pankreasfettgewebsnekrose an Tieren mit Eckscher Fistel. Deutsches Arch. f. kl. Med., Bd. 103.
15. Derselbe, Über das Auftreten akuter schwerster Leberdegenerationen usw. Deutsches Arch. f. kl. Med., Bd. 100, 1910.
16. Derselbe, Über die Fleischintoxikation bei Tieren mit Eckscher Fistel. Der Krankheitsbegriff der Alkalosis. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 104, 1911.
17. Derselbe, S. 16.
18. Sörensen, Biochem. Zeitschr., Bd. 7. — Henriques, Diese Zeitschrift, Bd. 60. Beide: Bd. 64, S. 120.
19. Münzer, Der Stoffwechsel des Menschen bei akuter P-Vergiftung. Deutsches Arch. f. kl. Med., Bd. 52, 1894.
20. Laub, Über Glykosurie bei akuter P-Vergiftung. Wiener klin. Wochenschr., 1898.
21. Badt, Versuche und klin. Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel bei akuter P-Vergiftung. Ing.-Diss. Berlin 1891.

22. Münzer und Löwy, Beiträge zur Lehre von der experimentellen Säurevergiftung. Arch. f. Physiol., 1901.

23. Fischler, S. 16.

24. Derselbe, Beiträge zur Physiol. und Path. der Leber. Naturforscher-Versammlung Karlsruhe, 1911.

25. Embden und Lattes, Hofmeisters Beiträge II. Über die Acetessigsäurebildung in d. Leber des diabetischen Hundes.

26. Fischler, S. 16.

27. Bernheim und Vöglin, Is the anastomosis between the portal vein and vena cava compatible with life? Bull. of the Johns Hopkins Hospital, Bd. 23, 1912.

28. Fischler, Über experimentell erzeugte Lebercirrhose. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 93, 1908.

29. Michaud, Verhandlungen des Kongresses f. innere Medizin, 1911.
