

Neue Beiträge zur Kenntnis der anorganischen Stoffe des Blutes.

I.

Kationen und Hyperphosphatämie bei Morbus Brightii.

Von

Joh. Feigl.

(Aus der chem. physiol. Abteilung des Allgem. Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.)
(Der Redaktion zugegangen am 14. Oktober 1920.)

In mehreren früheren Mitteilungen^{1) 2) 3)} hat Verfasser an Hand geeigneten Belegmaterials darauf hingewiesen, daß die Hyperphosphatämie bei Morbus Brightii nunmehr an sich, wie ihren Beziehungen nach³⁾ als gesicherte und pathologisch zur Ausbeutung in der Frage der Salzausscheidung durch die Niere bedeutungsvolle Erscheinung wohl genügend beschrieben, aber weiterhin mit Seitenbefunden auszustatten sei²⁾. Von diesen soll nunmehr berichtet werden.

Vorweg ist darauf hinzuweisen, daß die Hyperphosphatämie bisher nicht in Parallele zur Hyperazotämie zu stellen gewesen ist, daß vielmehr beide Erscheinungen — sie entsprechen der Nierenarbeit am harnfähigen N einerseits, am harnfähigen „Salze“ andererseits — im Prinzip voneinander unabhängig sein müssen³⁾. Sehr achtbare Hyperphosphatämiewerte konnten ohne (belanglich) erhöhten RN einhergehen und umgekehrt, andererseits — in der alten „chronischen Nephritis“ (Mischformen) — gelegentlich bis zum gewissen Grade vergesellschaftet sein. Auf das einschlägige pathologisch-klinische Material ist auch heute noch hinzuweisen.

¹⁾ Joh. Feigl (Phosphate I), Biochem. Zeitschr. Bd. 81, S. 380 (1917).

²⁾ Derselbe ebd. (Phosphate IV) Bd. 84, S. 231 (1918).

³⁾ Derselbe (Phosphate XI) ebd. (1920).

An dieser Stelle handelt es sich um pathochemische Beobachtungen¹⁾. Sie knüpfen an die Tatsache an, daß hochgradige Hyperphosphatämie fast ausnahmslos mit Hyperammoniakämie einhergeht, ja daß in größeren Reihen diese Parallelität als prinzipielle Erscheinung anzusprechen ist²⁾. Es war früher betont worden, daß man im großen ganzen bei Morbus Brightii berechtigt ist, mit dem komplexen Begriff des säurelöslichen P zu arbeiten, während da, wo extrarenale Faktoren an der Erreichung höherer Werte ursächlich wirken²⁾, das Vorgehen selten zum Erfolge führt, mithin die Gliederung herangezogen werden muß. Hinzuzusetzen bleibt noch, daß das Schwergewicht hyperphosphatämischer Sera ganz auf den Morbus Brightii entfällt.

War nun einerseits letztere Feststellung durchaus erhärtet und damit ein bisher unerreichter (serochemischer) Indikator für die Funktion der Niere dem „Salze“ gegenüber gewonnen, andererseits die gesteigerte Ammoniakämie als Begleiterscheinung festgestellt, so ergab sich die Aufgabe, an der Aufklärung beider, und erst recht ihrer Wechselbeziehungen, zu arbeiten. An sich konnte es naheliegen, sich mit chemischen oder physikochemischen Wertausdrücken für die Veränderung der „Alkaleszenz“ und nahestehender Kriterien zu begnügen. Auch der Weg, andere Ursachen für die Hyperammoniakämie auszuschließen, hier also eine hyperphosphatämische Acidose aufzufinden und zu belegen, mußte sich empfehlen und — jedenfalls nebenher — mit beschränkt werden. Er allein konnte dem Ziele nicht näherrücken, da ja eine (spezielle) Retention von Ammoniaksalzen nicht a priori auszuschließen ist, die Hyperammoniakämie mithin mehrdeutig bleiben könnte.

Die Arbeit mußte der Frage dienen, ob der gesteigerten O-Phosphorsäure auch gesteigerte Kationen (Alkalimetalle, Erdalkalimetalle) entsprechen. Feststellungen hierüber würden

¹⁾ Joh. Feigl (Phosphate XII, System) Biochem. Ztschr. (1920). — Dass. Lit. (J. Greewald, W. Mc Kim Marriott, W. R. Bloor, E. B. Meigs u. a.).

²⁾ Derselbe ebd. (Phosphate IV) Bd. 84, S. 231 (1918).

wiederum nierenpathochemisch von Interesse sein, da sie weiteren Einblick in die Arbeit an den „Salzen“ gewähren.

Von einer Besprechung der älteren Literatur¹⁾, die sich unter verschiedenen Gesichtspunkten an Hand differenter Methoden, bruchstückweise, darbietet, sei abgesehen, da sie vom Verfasser bereits^{2) 3)} herangezogen wurde. Die hier gegebenen Befunde konzentrieren sich auf K, Na, Ca, Mg, säurelöslichen P, o-phosphatischen P, NH₃-N und die notwendigen Nebenfragen (s. u.). Wir greifen damit in ein seit längerem nicht systematisch bearbeitetes, methodisch gewandeltes Gebiet ein, das in Hinsicht auf die Strenge seiner Ergebnisse unabhängig von obiger Frage dringend der Revision und Bereicherung bedarf. Diese Mitteilung bedient sich einschlägiger Kenntnisse, die Verfasser und seine Mitarbeiter zum Selbstzweck geschaffen haben und späterhin als solche vorlegen werden.

Als Normalien sehen wir nach obigem und der einschlägigen Literatur^{2) 3) 4)} folgende Werte an für das normale (auch nicht spurenweise hämolytische) Serum gesunder, erwachsener Männer, guten Ernährungszustandes mittlerer Jahre bei stabiler, einheitlicher (Standard) Ernährung im nüchternen Zustande (morgens entnommen). Ebenfalls im nüchternen, ausgeruhten Zustande entnommen, aber bei wahlfreier Ernährung können die Extreme sich ein wenig verschieben, desgleichen in Abhängigkeit vom allgemeinen Kräftezustande. Für Ca und Mg sind allgemeine Höchstgrenzen alles Vorkommens gegeben.

Säurelöslicher P 1,5 mg bis < 5,0 mg Feigl (1916—1918) mit Bloor (1918) und Marriott (1917) übereinstimmend.

K 16,0 mg bis 22,0 mg	} ältere Analysen, im Einklange mit B. Kramer (1920) und den Ergebnissen des Verfassers (F) ⁵⁾ .
Na 270,0 mg bis 310,0 mg	

¹⁾ Joh. Feigl (Phosphate XII, System) Biochem. Ztschr. (1920). — Dass. Lit. (J. Greewald, W. Mc Kim Marriott, W. R. Bloor, E. B. Meigs u. a.).

²⁾ Derselbe (Phosphate I), Biochem. Zeitschr. Bd. 81, S. 380 (1917).

³⁾ Derselbe ebd. (Phosphate IV) Bd. 84, S. 231 (1918).

⁴⁾ Derselbe (Phosphate XI) ebd. (1920).

⁵⁾ B. Kramer, Journ. of Biol. Chem. Bd. 61, S. 263 (1920). — H. J. Hamburger, Biochem. Zeitschr. Bd. 71, S. 415 (1915). — S. W. Clausen, Journ. of Biol. Chem. Bd. 37, S. 479 (1918).

Ca 7,0 mg bis 12,8 mg eigene sowie Denis' Befunde nach Lyman¹⁾ bzw. Janßen (bzw. de Waard) bzw. Kramer.

Mg 0,8 mg bis 3,8 mg Denis (1920), eigene Befunde etwa entsprechend, Fußpunkt höher²⁾.

NH₃-N. 0,27 (Mittel von Henriquez & Christiansen³⁾ 0,4 (desgl. P. Iversen⁴⁾).

0,20 —→ 0,35 (Verfasser F.)

Dichte, Farbstoffe und Chromogene, Rest-N-Gebiet, Zucker, Lipämiekomplex, Acetonkörper u. a. sind in gegebenen Zusammenhängen vom Verfasser bearbeitet worden und daher hier vorauszusetzen.

Die untersuchten Fälle sind nur vom chemischen Standpunkte aus gegeben und naturgemäß einer eingehenden Harnanalyse unterworfen worden, auf deren streng einschlägige Befunde mit Wert zu legen ist.

Über die in umstehender Tabelle niedergelegten Befunde ist folgendes zu sagen:

A) Es ist gezeigt worden, daß mit steigendem „säurelöslichem“ P, der weit oberhalb der Norm und sonstiger pathologischer Möglichkeit, typisch dem Brightischen Bereiche angehört (Lit.), weder die Alkalimetalle (K, Na) noch die Erdalkalimetalle (Ca, Mg) in irgend entsprechendem Grade dem Anwachsen folgen. Sie füllen vielmehr deren pathologischen, oft sogar nur deren physiologischen Gesamtbereich aus. Dagegen ist gezeigt worden, daß Ammoniak zu achtbaren Graden die Norm verläßt. Sonstige Faktoren der Acidose sind durch Harn- und Blutanalyse nicht ersichtlich zu machen gewesen. Trotzdem wird man deren Möglichkeit nicht a priori bestreiten können.

¹⁾ H. Lyman, Journ. of Biol. Chem. Bd. 29, S. 169 (1917). — W. H. Janßen, Diese Zeitschr. Bd. 101, S. 176 (1917). — De Waard, Biochem. Zeitschr. (1919). — W. Denis und A. S. Minot, Journ. of Biol. Chem. Bd. 61, S. 357 (1920). B. Kramer & J. Stolte, Journ. of Biol. Chem. 1920, XLIII, 35.

²⁾ W. Denis, Journ. of Biol. Chem. Bd. 61, S. 363 (1920). — Siehe dazu H. Kleinmann, Biochem. Zeitschr. Bd. 99, 1/6 (1919); Diss. Berlin.

³⁾ V. Henriquez und E. Christiansen, Biochem. Zeitschr. Bd. 78 (1916), Bd. 80 (1917).

⁴⁾ P. Iversen nach J. Bang, Mikromethoden, 2. Aufl., Minden 1920.

Hyperphosphatämie bei Morbus Brightii in Beziehung zu Alkali- und Erdalkalimetallen und Ammoniak
mg S-P, K, Na, Ca, Mg, NH₃-N für 100,0 ccm Serum. Nebenbefunde.

Lau- fende Nr.	Geschlecht und Alter Jahre	Seitenbefunde	Säurelös. P (darin anorg. P in %)	K mg	Na mg	Ca mg	Mg mg	NH ₃ -N mg	Harnbefunde (nur einschlägige)
1	♂ 42	Dichte noch OB. Frbst. nach OB. RN 48,0 mit UrN 70%, sonstige Befunde leicht. Lipämiegebiet, Acetonkörper OB.	7,2	20,0	290,0	8,5	2,3	0,4	im ganzen OB
2	♂ 34	Dichte leicht gesenkt; Bil.-Spur pathol.; Urobilinogen mäßig pathol. Indican-Spur RN 61,0 mg mit 66% UrN sonst leicht verändert. BZ 148,0 mg. Leichter bis mäßiger Befund im Lipämiegebiet. Acetonkörper 0.	8,1	17,0	310,0	10,2	2,8	0,8	Indian ++, Spur Bilir, Aceton- körper quan- titativ, OB
3	♂ 48	ähnlich wie 2, nicht so ausge- sprochen	8,3	21,0	298,0	8,8	4,5	2,0	wie 2
4	♂ 27	ähnlich wie 1	8,8	16,0	275,0	9,2	3,0	1,5	wie 1
5	♂ 54	ähnlich wie 3	9,5	22,0	315,0	7,4	3,6	2,3	wie 3
6	♂ 52	wie 1	10,2	18,0	300,0	8,5	2,5	1,8	wie 1
7	♂ 33	wie 3	12,6	24,0	305,0	7,9	5,3	2,5	wie 3
8	♂ 37	wie 2	14,5	15,5	285,0	10,3	2,5	2,8	wie 2

B) Am ehesten wird die Tatsache der hyperphosphatämischen Acidose nach den Befunden ersichtlich, wenn, selbst im losesten Schema, die Relationen z. B. $[K : Na : Ca : Mg] = P$ verfolgt werden.

C) Die Struktur des säurelöslichen P zeigte die von Feigl früher angegebenen Züge. Meist betrug der anorganische P mehr als 80%, mehrfach noch mehr als 90% des säurelöslichen.

D) Wir haben also in diesen — nur pathochemisch, nicht klinisch-pathologisch — erörterten Fällen eine Erscheinung vor uns, die ein eigenartiges Bild auf die — sei es direkte, sei es indirekte — Tätigkeit der Niere wirft. An extrarenale Faktoren ist zum mindesten in Sachen des P nicht zu denken, während die Kationen ihrerseits z. T. so mitbedingt sein können, jedoch nicht müssen. Geht man von den Harnverhältnissen aus, so würde das chemische Blutbild in diesem Falle besagen, daß hinter den Zahlenverhältnissen eine Hydrolyse der Nahrungsphosphate angenommen werden muß, deren Basenanteile nicht in proportionalem Ausmaße der PO_4''' folgen. Mithin kann — wenn man sich berechtigt glaubt, die Erscheinungen als durchaus renal begründet anzusehen — von einer Selektion unter den Salzen gesprochen werden, die bis zum chemischen Machtmittel partieller Hydrolyse gehen kann. H-Ionenwerte nach Hills lagen stets weit unterhalb 7,4% (5,8—6,8)¹⁾.

Naturgemäß werden diese Ergebnisse, so klar sie auch im Bilde der harnchemischen Verhältnisse vor uns liegen mögen, weitere Fragen herausfordern müssen.

Über die in ihnen verwerteten Zahlen für die Kationen ist zu sagen, daß sie weiterausgreifenden, methodischen und systematischen Untersuchungen entlehnt sind, die Herr Dr. Weise in meinem Laboratorium seit längerer Zeit unter den Händen hat, und die demnächst im Zusammenhange vorgelegt werden sollen. Ein Blick in die vorhandene Literatur über

¹⁾ Th. L. Hills, Ber. ges. Physiol. Bd. 2, S. 39 (1920). (Verf. György.) Diese Zahlen wurden derzeit von uns parallel untersucht mit den von E. P. Poulton (Brit. Med. Journ. Bd. 72 [1920]; Chem. Instr. Bd. 4, S. 356 [1920]) modifizierten van Slyke-Cullen-Methode der Alkalireserve.

anorganische Stoffe von Blut und Plasma (z. B. in Albu-Neuberg, Mineralstoffwechsel [Berlin 1906] bzw. Neuberg, Der Harn [Berlin 1911], Artikel von S. Fraenkel, S. 59 bzw. Artikel von J. Bang, S. 957ff.) zeigt, daß viele Lücken¹⁾, ganz erhebliche Unklarheiten, offene Widersprüche²⁾ und ein in toto recht begrenztes Material — alles noch abhängig von methodischen Bedenken — vorliegen, während nur die groß angelegten systematischen Analysen Abderhaldens feste Grundlagen von Dauerwert bilden³⁾. Andererseits sind in neuester, z. T. allerletzter Zeit (vgl. Phosphatäminfrage) Methoden und Ergebnisse publiziert worden, die anzeigen, daß das Gesamtgebiet, wie kein anderes, dringend der Neubearbeitung bedarf. So ist auch die erörterte Sonderfrage, nur an Hand neuer Methoden und auf revidierte Unterlagen gestellt, der Bearbeitung zugänglich gewesen.

¹⁾ S. u. a. wirklich eingehende Analysen von normalen und pathologischen Seren. Mit Vollblutanalysen aus der Pathologie ist recht wenig anzufangen.

²⁾ Verhältnis von K zur Summe der Alkalimetalle im Serum; nach C. Schmidt rund 8%, nach E. Salkowski rund 12%. Man wird einsehen, auf welche Schwierigkeiten neue Untersuchungen, die hier anknüpfen wollen und müssen, notwendigerweise stoßen, z. B. F. Nottbohm (K, Na in gesunder und kranker Milch). Biochem. Zeitschr. 1920.

³⁾ E. Abderhalden, Diese Zeitschr. Bd. 25, S. 67 (1898).