

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Das Lecithin in der Leber und sein Verhalten bei der Phosphorvergiftung.

Von

Dr. Arthur Heffter.

Die Verbreitung des Lecithins in den entwicklungsfähigen und in der Entwicklung begriffenen Zellen der pflanzlichen und thierischen Gewebe ist eine derartig allgemeine und regelmässige, dass man genöthigt ist, ihm im Wachsthum und Leben der Zelle eine bestimmte Rolle zuzuschreiben. Ob es nun bei der Entwicklung der Zellen selbst thätig ist oder ob es ein bei dem allgemeinen Lebensprocess auftretendes Spaltungsproduct ist, darüber etwas auszusagen, sind wir bis jetzt noch nicht im Stande. Ja wir sind noch nicht einmal über die Entstehung des Lecithins unterrichtet: ob es aus Fetten entsteht oder ob es ein Spaltungsproduct der Eiweisskörper ist, ist noch dunkel. Um diese Fragen zu entscheiden, bedarf es zahlreicher quantitativer Lecithinbestimmungen in den einzelnen Organen und unter verschiedenen gesetzten Bedingungen.

Als kleiner Beitrag zur Lösung obiger Fragen mag nachstehende Untersuchung dienen, die ich auf Veranlassung des Herrn Prof. R. Boehm unternommen habe. Die Fragestellung war folgende: Unterliegt der Lecithingehalt der normalen Leber grossen Schwankungen oder steht er in einem bestimmten Verhältniss zur Masse des Lebergewebes oder zur Grösse des Thieres? An der Hand der gewonnenen Resultate sollte dann untersucht werden, inwieweit die Phosphorvergiftung und die daraus folgenden chemischen Veränderungen den Lecithingehalt beeinflussen.

Mit dem Verhalten des Lecithins während der Phosphorvergiftung haben sich bisher 2 Autoren beschäftigt. Leo¹⁾, dessen Versuche

1) Zeitschrift für physiol. Chemie. IX. Bd. S. 469. 1885.

Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. XXVIII. Bd.

hauptsächlich auf die Entscheidung der Frage hinzielten, ob unter dem Einfluss der Phosphorintoxication eine Neubildung von Fett und gleichzeitig ein Fetttransport nach der Leber stattfände, zeigte, dass der Lecithingehalt seiner Versuchsthiere (Meerschweinchen, Ratten, Frösche) von den Stoffwechselvorgängen im hungernden und im mit Phosphor vergifteten Organismus unbeeinflusst blieb. Er schliesst daraus, dass es unwahrscheinlich sei, dass das Lecithin eine Stufe in der Fettbildung darstelle.

Seine Versuchsmethode war folgende: Die mit Alkohol entwässerte Leber sammt dem Eindampfrückstand des Alkohols wurden bis zur Erschöpfung mit Aether behandelt. Die zergliederten Thiere, von Magen- und Darminhalt befreit, wurden in Bechergläsern mit Wasser übergossen und in einem Papin'schen Topf 2 Stunden hindurch gekocht. Dann wurden sie zu einer homogenen Masse zerkleinert, wiederholt mit Alkohol behandelt und sammt den Eindampfrückständen des Alkohols in einem geräumigen Kolben mehrere Male mit Aether extrahirt. In den vereinigten Aetherextracten der Leber und des übrigen Thieres wurde der Lecithingehalt in bekannter Weise bestimmt.

Bekanntlich ist das Lecithin ein sehr empfindlicher Körper, der sich in neutraler Lösung schon bei längerem Stehen in der Kälte, sehr rasch aber beim Erhitzen zersetzt. Ungleich rascher geht die Zersetzung in alkalischer oder saurer Lösung von Statten. Es dürfte sich daher ein Verfahren, bei dem das Lecithin einer 2stündigen Temperatur von 100° ausgesetzt wird, zu einer quantitativen Bestimmung kaum empfehlen.

Stolnikow¹⁾, dessen Untersuchungen wesentlich die morphologischen Veränderungen der Froschleber bei der Phosphorvergiftung zum Gegenstand haben, beschäftigt sich auch mit dem Lecithingehalt dieses Organs. Er fand, dass der Fett- und Lecithingehalt der normalen Froschleber bei Peptonernährung eine reichliche Vermehrung erfuhr, und nimmt als sicher an, dass bei der Fettbildung nach Peptonernährung auch Lecithin gebildet werde. Bei den mit Phosphor vergifteten Fröschen findet er den Lecithingehalt ebenfalls stark vermehrt, so dass er die Hälfte und mehr des gesammten Aetherextractes ausmacht. Gestützt auf diese Thatsache und auf die Ergebnisse seiner mikroskopischen Untersuchung kommt Stolnikow zu dem Schluss, dass der einverleibte Phosphor eine Vermehrung des Nucleïns bedinge; das überschüssige Nucleïn verlasse den Kern und bewirke

1) Archiv f. Anatomie und Physiologie, physiol. Abtheilung. Supplementband. 1887. S. 1.

eine gesteigerte Bildung von Lecithin. Aus dem letzteren soll sich dann schliesslich der Phosphor abspalten und Fett gebildet werden.

Ueber die angewandten chemischen Untersuchungsmethoden werden keine Mittheilungen gemacht.

Bei den vorliegenden Untersuchungen kam es mir darauf an, 1. eine möglichst grosse Zahl von Lebern zu untersuchen und 2. die Bestimmungen mit aller Sorgfalt und möglichster analytischer Genauigkeit auszuführen. Ich gebe daher zunächst eine Beschreibung der angewandten Untersuchungsmethoden. Ich bediente mich hauptsächlich der Kaninchen zu meinen Versuchen. Die Thiere, deren Lebern zur Lecithinbestimmung unter normalen Verhältnissen benutzt werden sollten, sind grossentheils durch Verbluten aus der Carotis getödtet worden, einige auch durch rasche Vergiftung mit Giften, die auf die chemischen Zustände der Leber ohne Einfluss sind. Sofort nach dem Tode wurde die Leber herausgenommen, mit Fliesspapier abgetrocknet, gewogen und durch Zerschneiden und Zerreiben in der Reibschale möglichst zerkleinert. Der erhaltene Brei wurde mit kaltem absolutem Alkohol mehrere Male behandelt, abfiltrirt, vom Filter auf eine Porzellanschale gebracht und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Das alkoholische Filtrat wurde bei neutraler Reaction bei einer Temperatur von 50° eingedampft, der Rückstand mit der Leber vereinigt und beides unter der Luftpumpe bis zur annähernden Gewichtskonstanz getrocknet, was 10—14 Tage dauerte. Die trockene Substanz wurde in einer Reibschale möglichst fein zerrieben und dann in einem Soxhlet'schen Extractionsapparate mit Aether erschöpft. Die ätherische Lösung verdunstete ich in einer Platinschale; der Rückstand wurde, nachdem er bis zur annähernden Gewichtsgleichheit theils im Vacuum, theils im Luftbade getrocknet und gewogen worden war, in bekannter Weise verascht und sein Phosphorgehalt bestimmt.

Die extrahirte Leber wurde dann im gleichen Apparate mit Alkohol behandelt. Nach Feststellung des Gewichts des getrockneten Extracts bestimmte ich in ihm ebenfalls den Phosphorgehalt.

Von einem Auswaschen der Leber von der Vena portae aus wurde abgesehen, da der Lecithingehalt des Blutes sehr gering ist. Es fanden sich bei 2 Bestimmungen:

in 79 g Kaninchenblut	0,0908 Lecithin	=	0,115 Proc.
„ 62 g	„ 0,0872	=	0,140 „

so dass ein etwaiger wechselnder Blutgehalt der Leber das Resultat nicht beeinflusst.

Vor einigen Jahren ist nun von Drechsel¹⁾ und später von D. Baldi²⁾ darauf aufmerksam gemacht worden, dass ausser dem Lecithin noch ein anderer phosphorhaltiger Körper, das Jecorin, sich in den Alkoholätherextracten der Leber und anderer Organe finde, und dass daher die durch einfache Ermittlung des Phosphorgehalts ausgeführten Lecithinbestimmungen unrichtig seien und zu hohe Resultate ergeben. Ich habe infolge davon zunächst versucht, eine andere Methode zur quantitativen Lecithinbestimmung ausfindig zu machen, indem ich auf die von Strecker³⁾ angegebene Methode der Cholindarstellung durch Abspaltung mittelst Kochens mit Barytwasser zurückgriff, in der Absicht, das abgespaltene Cholin als Platindoppelsalz zu wägen. Leider ohne Erfolg. Schon der während des Kochens auftretende Trimethylamingeruch zeigte, dass das Cholin sehr schnell weiter zerlegt wurde, und ich erhielt denn auch nur 25 Proc. der berechneten Menge Platinsalz. Auch die von Diakonow⁴⁾ angegebene Spaltung des Lecithins durch Schütteln seiner ätherischen Lösung mit verdünnter Schwefelsäure, wodurch das Cholin in letztere übergeht, ist zu einer quantitativen Cholinbestimmung nicht verwendbar, weil es auch durch stundenlanges Schütteln nicht gelingt, sämtliches Cholin abzuspalten. Es blieb demnach nichts übrig, als zur alten Methode zurückzukehren. Um aber eine Art von Controle für die Grösse des Phosphorgehalts zu haben, habe ich in 11 Fällen gleichzeitig eine Stickstoffbestimmung in einem Theile des Aetherextracts vorgenommen. Wenn auch durchaus keine Gewissheit darüber vorhanden ist, dass ausser dem Lecithin nicht noch andere stickstoffhaltige Verbindungen im Aetherextract vorkommen, so lassen die Zahlen wenigstens ein genau dem Phosphorgehalt entsprechendes Auf- und Abschwanken erkennen.

Ueber die angewendete Methode sei bemerkt, dass der Stickstoff nach Kjeldahl, und zwar in der von Holtrung, Morgen und mir⁵⁾ angegebenen Weise bestimmt wurde. Jedoch wurde das abdestillirte Ammoniak nicht durch Titriren, sondern gewichtsanalytisch als Platinsalmiak bestimmt. Die gefundene Zahl wurde dann auf die ganze Menge des Aetherextracts umgerechnet. Da die gefundenen Zahlen nur einen analytischen Werth haben und für die physiologische und toxikologische Bedeutung der Versuche gar nichts aussagen, so

1) Journal für prakt. Chemie. XXIII. Bd. S. 425. 1886.

2) Archiv für Anat. u. Physiol., physiolog. Abth. Suppl. 1887. S. 100.

3) Ann. Chem. Pharm. CXLVIII. Bd. S. 77.

4) Med.-chem. Untersuchungen II. S. 221.

5) Chemikerzeitung 1884. Nr. 25.

seien sie gleich hier angeführt (der Berechnung ist die von Strecker¹⁾ aufgestellte Formel zu Grunde gelegt):

Nr. des Versuchs	Lecithin gefunden durch die P-Bestimmung	Verlangter Stickstoff	Gefundener Stickstoff
X	1,4647	0,0264	0,0281
XI	1,2499	0,0225	0,0267
XII	1,9451	0,0350	0,0361
XIV	1,1499	0,0207	0,0234
XVIII	0,9590	0,0173	0,0223
XIX	0,9023	0,0164	0,0221
XX	0,7680	0,0138	0,0144
XXIV	2,1560	0,0388	0,0443
XXV	1,2155	0,0219	0,0203
XXVI	0,7591	0,0137	0,0139
XXII	2,7775	0,0501	0,0543

Als sehr wesentlich sei schliesslich noch hervorgehoben, dass in meinen ätherischen Leberextracten — ich habe deren 8 untersucht —, sowohl vom Kaninchen, Hunde, wie auch vom Menschen in keinem Fall Schwefel nachweisbar war, also kein Jecorin darin enthalten sein konnte.

Ob durch die von mir angewandte Methode des vollkommenen Trocknens das Jecorin in seiner Löslichkeit verändert oder zersetzt worden ist, bleibe dahingestellt.

I. Verhalten des Lecithins in normalen Lebern.

Zum Studium des Verhaltens des Lecithins in der normalen Leber dienten 15 Versuche, deren Resultate in beiliegenden Tabellen (Ia und Ib) aufgezeichnet sind. 13 der untersuchten Lebern stammen von Kaninchen, je eine von einem Hunde (Nr. XVII) und einer Katze (Nr. XXIV). Zwei der Kaninchen (Nr. X und XI) waren längere Zeit mit bestimmtem Futter gefüttert worden: eines 8 Tage lang mit Hafer, das andere 13 Tage nur mit Kohl. Zwei andere Kaninchen (Nr. VII und VIII) wurden nach 3 tägigem Hungern getödtet.

Die Untersuchungen geben uns folgende Aufschlüsse: Das Lecithin ist in der normalen Leber constant vorhanden, und zwar in einem bestimmten Procentsatz der Masse des frischen Lebergewebes. Diese Zahl beträgt im Durchschnitt aus sämtlichen 13 Untersuchungen, die Hungerthiere ausgenommen, 2,18 Proc., oder allein auf die 11 Kaninchen berechnet, 2,20 Proc., mit dem Maximum von 3,07 Proc. und

1) Ann. Chem. Pharm. CXLVIII. Bd. S. 77.

TABELLE Ia (Lebern von normalen Tieren).

Absolute Gewichtszahlen										
Nr.	Gewicht des Thieres	Frische Leber	Trockene Leber	Wasser	Aether- extract	Lecitlin	Fett und Cho- lesterin	Alkohol- extract	Phosphor- gehalt desselben	Bemerkungen
I	1580	65,0	21,0	44,0	2,0030	1,4310	0,5720	—	—	Getödtet durch Verbluten aus der Carotis.
II	2120	63,5	18,0	45,5	1,8380	1,4290	0,4090	—	—	Ebenso.
III	2170	75,5	24,5	51,0	3,4590	2,3160	1,1430	—	—	Ebenso.
VI	2020	49,0	14,8	34,2	1,5470	1,0360	0,5110	—	—	Ebenso.
VII ¹⁾	(1500) 1270	33,0	7,5	25,5	0,5745	0,4980	0,0760	0,3520	0,0126	Ebenso nach 3 tägigem Hungern.
VIII ¹⁾	(1540) 1210	69,0	16,0	53,0	1,0175	0,9582	0,0593	0,3500	0,0076	Ebenso nach 3 tägigem Hungern.
IX	1320	51,0	12,5	38,5	1,3495	1,0033	0,3462	0,5560	0,0060	Durch Curarin getödtet.
X	1400	73,0	20,0	53,0	2,2045	1,4647	0,7398	0,5455	0,0070	8 Tage lang nur mit Hafer gefüttert. Durch Verbluten getödtet.
XI	1210	50,5	13,8	36,7	1,4570	1,2499	0,2071	0,6595	0,0166	13 Tage lang nur mit Kohl gefüttert. Durch Verbluten getödtet.
XII	1840	78,5	22,8	55,7	1,9535	1,9451	0,0084	—	—	Durch Curarin getödtet.
XIV	1590	51,0	13,0	38,0	1,4495	1,1499	0,2996	0,4210	0,0123	Ebenso.
XVII	9700	303,0	91,5	211,5	9,1710	6,1240	3,0470	5,6580	0,0756	Hund, durch afrikanisches Pfeilgift getödtet.
XIX	1640	59,0	13,0	46,0	1,3740	0,9023	0,4717	0,7745	0,0154	Durch Curarin getödtet.
XXI	1510	55,0	13,0	42,0	1,6040	1,2254	0,3786	0,7345	0,0197	Durch Cyankalium getödtet.
XXIV	2600	98,0	33,0	65,0	14,0425	2,1560	11,8865	1,8370	0,0310	Katze, durch Muscarin getödtet. Leber sehr hell gefärbt.

1) Die eingeklammerten Zahlen geben das Gewicht des Thieres bei Beginn des Versuchs an.

TABELLE Ib (Lebern von normalen Thieren).

Nr.	Procentzahlen auf frische Leber berechnet						Procentzahlen auf trockene Leber berechnet		Auf 1 kg Thier berechnet	
	Wasser	Trocken- substanz	Aether- extract	Lecithin	Alkohol- extract	Phosphor- gehalt desselben	Aether- extract	Lecithin	Leber- gewicht	Lecithin
I	67,7	32,3	3,08	2,02	—	—	9,54	6,81	41	0,905
II	71,7	28,3	2,89	2,25	—	—	10,21	7,95	29	0,673
III	67,6	32,4	4,58	3,07	—	—	14,11	9,45	34	1,067
VI	69,8	30,2	3,16	2,11	—	—	10,45	7,00	24	0,512
VII	77,2	22,8	1,74	1,51	1,07	0,04	7,66	6,64	26	0,392
VIII	76,8	23,2	1,47	1,39	0,51	0,01	6,36	5,99	57	0,792
XI	75,5	24,5	2,64	1,97	1,09	0,01	10,79	8,03	38	0,767
X	72,6	27,4	3,02	2,00	0,74	0,01	11,02	7,32	52	1,036
XI	74,7	25,3	2,88	2,47	1,30	0,03	10,56	9,05	42	1,204
XII	71,0	29,0	2,48	2,47	—	—	8,56	8,53	43	1,057
XIV	74,5	25,5	2,84	2,09	0,82	0,02	11,15	8,85	32	0,718
XVII	69,8	30,2	3,03	2,02	1,86	0,03	10,02	6,69	31	0,633
XIX	78,0	22,0	2,33	1,53	1,31	0,03	10,57	6,94	35	0,550
XXI	76,4	23,6	2,92	2,23	1,34	0,04	12,34	9,43	36	0,811
XXIV	66,7	33,7	14,33	2,20	1,88	0,03	42,55	6,53	37	0,829

dem Minimum von 1,53 Proc. Eine gleiche Constanz zeigen überhaupt die Zahlen für das gesammte Aetherextract, die, wieder die Hungerthiere abgerechnet, zwischen 2,33 und 4,58 schwanken. Die Katzenleber mit 14,33 Proc. Aetherextract fällt allerdings weit ab von der Norm; sie kennzeichnete sich aber schon bei der Section makroskopisch durch ihre helle Färbung als stark fettig infiltrirt.

Durch welche Veränderungen in der Ernährung kann nun der Lecithingehalt beeinflusst werden? Zur Beantwortung dieser Frage wurden 1. die beiden Fütterungsversuche angestellt (Nr. X und XI), und 2. zwei Kaninchen nach 3 tägigem Hungern getödtet (Nr. VIII und IX). Die Analysenergebnisse lehren, dass eine bestimmte Nahrung ohne Einfluss auf den Lecithingehalt der Leber ist. Die Zahlen 1,4647 und 1,2499 entsprechend 2,00 und 2,47 Proc. der frischen Leber stimmen durchaus zu den Mengen, die bei mit gemischter Nahrung ernährten Kaninchen gefunden wurden, so dass man sie ohne Bedenken den übrigen Resultaten anreihen kann.

Anders bei den Hungerthieren. Hier zeigen sich die niedrigsten Zahlen der ganzen Versuchsreihe sowohl für die in Aether löslichen Stoffe insgesamt (0,5745 und 1,0175), wie auch für das Lecithin allein: 0,4980 und 0,9582. Diese Zahlen entsprechen 1,51 und 1,39 Proc. der frischen Leber gegen einen Durchschnitt von 2,18 Proc. bei

den übrigen Thieren, also findet eine bedeutende Verminderung des Lecithingehaltes bei Hunger statt.

Eine weitere Frage ist, wie gross der Antheil des Lecithins an den in Aether löslichen Substanzen sei. Ein Blick auf die Tabelle zeigt, dass das Lecithin weit über die Hälfte des Aetherextracts beträgt. Zur deutlicheren Uebersicht ist hier der procentische Antheil des Lecithins im gesammten Aetherextract angeführt:

I.	=	71,4	Proc. Lecithin	
II.	=	77,7	"	"
III.	=	66,9	"	"
VI.	=	66,9	"	"
VII.	=	86,7	"	"
VIII.	=	94,1	"	"
IX.	=	74,3	"	"
X.	=	66,4	"	"
XI.	=	85,1	"	"
XII.	=	99,5	"	"
XIV.	=	79,3	"	"
XVII.	=	66,7	"	"
XIX.	=	65,7	"	"
XXI.	=	76,4	"	"
XXIV.	=	15,3	"	"

} Hungerthiere.

= Haferfütterung.

= Kohlfütterung.

= (Hund).

= (Katze).

Hieraus geht hervor, dass es durchaus unrichtig ist, wie es bisher meist geschehen, die ätherlöslichen Bestandtheile als Fett in Rechnung zu bringen, da doch, wie obige Zahlenreihe zeigt, das Lecithin allein 2 Drittel mindestens beansprucht. Es ist ferner hervorzuheben, dass beim Hungerzustande das Lecithin in geringerem Grade schwindet, wie die Neutralfette und das Cholestearin. Das Verhältniss zwischen der wasserfreien Lebersubstanz und dem Lecithin ist, wenn auch nicht in grossen Unterschieden schwankend, doch nicht so constant wie beim frischen Lebergewebe. Der höchste Werth beträgt 9,4, der niedrigste 6,5 Proc., der Durchschnitt 7,88 Proc. Die Hungerthiere weisen niedrigere Zahlen auf. Im Allgemeinen sind diese Zahlen ohne besonderen Werth, denn die wasserfreie Lebersubstanz ist nur noch ein Gemenge verschiedener Stoffe, keine physiologische Einheit mehr, da die Zelle mit dem Wassergehalt ihre Eigenschaft als physiologisches Wesen verliert.

In der letzten Columnne der Tabelle Ib finden sich schliesslich die Verhältnisse des Lebergewichts und der Lecithinmenge auf 1 kg Thier berechnet: Zahlen, die zunächst weiter nichts erkennen lassen, als ein bedeutendes Schwanken der Lecithinzahl, welches aber Hand in Hand geht mit dem Schwanken der Lebergewichtszahl. Auch hier lässt sich wieder erkennen, wie die Lecithinmenge an die Menge des

Lebergewebes gebunden ist. Ausnahmen machen nur die beiden Hungerversuche, die verhältnissmässig die niedrigsten Zahlen aufweisen, obwohl der eine die höchste Leberzahl (57 pro kg Thier) hat.

Was die Menge des Alkoholextractes anlangt, so lassen sich hier Regelmässigkeiten irgend welcher Art nicht erkennen, auch die Hungerversuche zeigen keine Abweichung. Die Schwankungen sind gering; hervorzuheben wäre allenfalls, dass bei den beiden Fleischfressern die höchsten Zahlen (1,86 und 1,88 Proc. der frischen Leber) vorkommen. Der Phosphorgehalt des Alkoholextracts beträgt im Durchschnitt aus 10 Bestimmungen 2,1 Proc. des Extracts und 0,025 Proc. der frischen Leber. Welcher Art die phosphorhaltigen Substanzen sind, kann ich nicht entscheiden. Freie Phosphorsäure oder phosphorsaure Salze konnten nicht darin nachgewiesen werden.

II. Verhalten des Lecithins in den Lebern phosphorvergifteter Thiere.

Es wurden die Lebern von 12 vergifteten Kaninchen untersucht. Die Einverleibung des Phosphors erfolgte in den meisten Fällen subcutan als Phosphoröl in Dosen von 0,005—0,01, nur bei 2 Thieren (Nr. XXIX und XXX) wurde das Gift in Pillen per os gereicht. Das Gewicht der Thiere wurde beim Beginn der Vergiftung sowie auch sofort nach dem Tode festgestellt. Die herausgenommene Leber wurde, wie oben beschrieben, behandelt.

Ueberblickt man die in Tabelle IIa und b niedergelegten Resultate, so fallen zunächst schon die niedrigeren Zahlen der gefundenen Lecithinmengen auf. Der Durchschnitt aus den 12 analysirten Phosphorlebern beträgt 0,7838 Lecithin, während der Durchschnitt aus den 11 normalen Kaninchenlebern 1,3775 ausmacht.

Ein weiterer Blick auf die Tabelle zeigt, dass auch der Procentgehalt des Lecithins in der frischen Leber bedeutend heruntergegangen ist. Es hatte sich oben bei den normalen Lebern der 11 Kaninchen ein durchschnittlicher Gehalt von 2,20 Proc. ergeben, hier ist er um die Hälfte vermindert, er beträgt im Durchschnitt 1,12 Proc.

Gegen diese Zusammenstellung könnte der Einwand erhoben werden, dass die Lecithinzahlen auch bei gleichgebliebenem Gehalt niedriger ausfallen müssten, da bei der Phosphorvergiftung das Gewicht der Leber bekanntlich durch Fettinfiltration vergrössert wird. In der That ist dies auch bei meinen Versuchsthieren zum Theil der Fall gewesen, so dass der Leberantheil am ganzen Thier bei den Phosphorkaninchen durchschnittlich 45,5 pro mille, bei den normalen Thieren nur 37,1 pro mille beträgt. Dabei kommt aber in Betracht, dass sämtliche Phosphorthiere, wie die Tabelle IIa zeigt, während der

TABELLE IIa (Lebern von Phosphorthieren).

Absolute Gewichtszahlen										
Nr. des Versuchs	Gewicht des Thieres ¹⁾	Frische Leber	Trockene Leber	Wasser	Aether-extract	Leicithin	Fett und Cholesterin	Alkohol-extract	Phosphorgehalt desselben	Bemerkungen
IV	(1150) 1020	46,0	7,5	38,5	1,3505	0,4035	0,9470	—	—	Erhielt 0,005 Phosphor, Tod am 3. Tage. Leber schlaff, normal gefärbt.
V	(2920) 2550	93,0	32,0	61,0	6,7700	1,0970	5,6730	—	—	Erhielt am 1. und 2. Tage je 0,005 Phosphor, Tod am 3. Tage. Leber lehmgelb.
XIII	(1415) 1200	56,0	12,0	44,0	1,2200	0,5016	0,7184	0,6385	0,0154	Erhielt am 1. Tage 0,005, am 2. Tage 0,01 Phosphor, Tod am 4. Tage. Leber rothbraun.
XV	(1720) 1170	80,0	18,0	62,0	2,1345	0,7618	1,2723	0,6840	—	Erhielt an 3 aufeinander folgenden Tagen je 0,005 Phosphor, Tod am 8. Tage. Leber wenig hell gefärbt.
XVI	(1750) 1650	80,5	18,0	62,5	5,4760	0,6936	4,7824	0,7500	0,0358	Erhielt 0,01 Phosphor, Tod am 3. Tage. Leber auffallend hell lehmgelb.
XVIII	(1690) 1570	51,0	10,0	41,0	1,3385	0,9590	0,3765	0,5275	0,0172	Erhielt 0,01 Phosphor, Tod am 2. Tage. Leber von normaler Farbe.
XX	(1620) 1450	55,5	11,5	44,0	1,2200	0,7680	0,5520	0,6065	0,0112	Erhielt 0,005 Phosphor, Tod am 4. Tage. Leber normal gefärbt.
XXV	(2500) 1750	70,0	15,0	55,0	2,8235	1,2155	1,6080	0,8790	0,0109	Erhielt 0,01 Phosphor, Tod am 5. Tage. Leber wenig gelblich gefärbt.
XXVI	(1450) 1340	59,0	13,0	46,0	2,3200	0,7591	1,5609	0,7500	0,0099	Erhielt 0,005 Phosphor, Tod am 6. Tage. Leber normal gefärbt.
XXVIII	(1700) 1270	64,5	17,0	57,5	3,2175	0,1890	3,0275	0,9425	0,0347	Erhielt 0,01 Phosphor, Tod am 3. Tage. Leber lehmgelb, weich.
XXIX	(2350) 1850	103,0	31,0	72,0	15,2320	1,1923	14,0397	—	—	Erhielt in Pillen 0,005, 0,0025 und 0,0025 an 3 aufeinander folgenden Tagen, Tod am 4. Tage. Leber sehr hell, vergrössert.
XXX	(2310) 1800	75,0	21,0	54,0	5,7900	0,8652	4,9248	1,4520	0,0217	Erhielt die gleichen Dosen, Tod am 5. Tage. Leber hellgelb.

1) Die eingeklammerten Zahlen geben das Gewicht des Thieres bei Beginn der Vergiftung an.

TABELLE IIb (Lebern von Phosphorthieren).

Nr. des Versuchs	Procentzahlen auf frische Leber berechnet						Procentzahlen auf trockene Leber berechnet		Auf 1 kg Thier berechnet	
	Wasser	Trocken- substanz	Aether- extract	Lecithin	Alkohol- extract	Phosphor- gehalt desselben	Aether- extract	Lecithin	Leber- gewicht	Lecithin
IV	83,7	16,3	2,93	0,88	—	—	18,01	5,25	45	0,395
V	65,7	34,3	7,28	1,18	—	—	21,16	3,43	36	0,430
XIII	78,6	21,4	2,18	0,89	1,14	0,03	10,17	4,18	47	0,418
XV	77,5	22,5	2,67	0,95	0,85	—	11,86	4,23	68	0,651
XVI	77,7	22,3	6,80	0,80	0,93	0,04	30,42	3,85	49	0,420
XVIII	80,4	19,6	2,42	1,88	1,03	0,03	13,36	9,59	32	0,611
XX	79,3	20,7	2,20	1,39	1,09	0,02	10,61	6,68	38	0,529
XXV	78,6	21,4	4,03	1,73	1,25	0,02	18,82	8,10	40	0,694
XXVI	78,0	22,0	3,93	1,28	1,27	0,02	17,85	5,84	44	0,566
XXVIII	73,7	26,3	4,99	0,29	1,46	0,05	18,92	1,11	51	0,149
XXIX	69,9	30,1	14,97	1,15	—	—	49,13	3,85	55	0,644
XXX	72,0	28,0	7,72	1,15	1,93	0,03	27,55	4,22	42	0,481

Vergiftung einen bedeutenden Gewichtsverlust erlitten, der ein Vielfaches des ganzen Lebergewichts betrug. Diese Gewichtsabnahme muss durch einen unter dem Einfluss des Phosphors zu Stande gekommenen Eiweisszerfall erklärt werden, durch Hunger nur zum kleinsten Theile, da die Thiere stets erst am letzten Tage zu fressen aufhörten. Wie sich der Leberquotient vom Körpergewicht bei Beginn des Versuchs und nach dem Tode verhalten, geht aus folgender Zusammenstellung hervor.

Versuchs- Nummer	Leberquotient bei Beginn des Versuchs	Leberquo- tient nach dem Tode	Gewichts- verlust
IV	$\frac{1}{25}$	$\frac{1}{22}$	130 g
V	$\frac{1}{31}$	$\frac{1}{27}$	370 g
XIII	$\frac{1}{25}$	$\frac{1}{21}$	215 g
XV	$\frac{1}{22}$	$\frac{1}{15}$	550 g
XVI	$\frac{1}{22}$	$\frac{1}{21}$	100 g
XVIII	$\frac{1}{33}$	$\frac{1}{31}$	120 g
XX	$\frac{1}{20}$	$\frac{1}{26}$	170 g
XXV	$\frac{1}{36}$	$\frac{1}{25}$	750 g
XXVI	$\frac{1}{25}$	$\frac{1}{23}$	110 g
XXVIII	$\frac{1}{26}$	$\frac{1}{19}$	430 g
XXIX	$\frac{1}{23}$	$\frac{1}{18}$	500 g
XXX	$\frac{1}{31}$	$\frac{1}{24}$	510 g

Da bei den normalen Kaninchen der Leberquotient durchschnittlich $\frac{1}{28}$ beträgt, so ist eine Gewichtszunahme der Phosphorlebern durchaus nicht sicher nachzuweisen. Angenommen aber, es sei wirk-

lich eine Zunahme eingetreten, so ist dieselbe doch bei Weitem nicht bedeutend genug, um die Abnahme des Lecithingehalts zu erklären. Dass vielmehr eine wirkliche Verminderung des Lecithingehalts eingetreten ist, zeigt sich, wenn man das Verhältniss der Lecithinmenge zum Gewicht des todtten Thieres berechnet. Da, wie eben ausgeführt wurde, die Thiere sämmtlich abgenommen haben, so ist diese Berechnung entschieden ausschlaggebend. Es findet sich so bei den normalen Thieren eine Durchschnittszahl von 0,845, bei den Phosphorthieren von 0,499 pro kg Thier. Also ist eine Abnahme des Lecithins durch diese Versuche bewiesen.

Hier ist noch auf eine interessante Erscheinung aufmerksam zu machen. Wie ich bei den normalen Thieren feststellte, schwanken die Lecithinzahlen (auf das ganze Thier berechnet) ziemlich bedeutend, aber im gleichen Sinne wie das Lebergewicht. Bei den Phosphorkaninchen ist davon aber nichts zu sehen, vielmehr zeigen hier gerade Thiere mit niedrigem Lebergewicht hohe Lecithinzahlen. Dies deutet darauf hin, dass die Beziehungen zwischen der Menge des Lecithins und der Masse des frischen Lebergewebes gestört sind, die ich bei den normalen Thieren feststellen konnte. Es zeigen sich bei den vergifteten Thieren, abgesehen von der beständig eingetretenen Verminderung, bedeutende Schwankungen im Lecithingehalt, die ganz besonders hervortreten, wenn man die Zahlen auf trockene Lebersubstanz berechnet. Diese Schwankungen zu erklären, ist nicht ganz leicht. Ich bin zu der Annahme geneigt, dass es sich hier um verschiedene Stadien der Leberdegeneration handelt. Zunächst sei darauf hingewiesen, dass diejenigen Lebern, welche die höchsten Lecithinmengen enthalten (Nr. XVIII, XX, XXV, XXVI), schon bei der Section durchaus nicht das gewöhnliche Bild der gelben teigigen Phosphorleber boten, sondern von normaler braunrother Farbe und nicht übergewöhnlicher Grösse waren (32, 38, 40, 44 pro Kilo Thier). Mikroskopisch war es indessen bei allen möglich, eine geringe körnige Degeneration wahrzunehmen. Diese würden also die ersten Stadien der Vergiftung darstellen, in denen das Lecithin zu schwinden anfängt. Wie die Tabelle zeigt, ist hier auch die Menge des Aetherextracts noch sehr gering, so dass sie den Gehalt einer normalen Leber an ätherlöslichen Bestandtheilen nicht übersteigt (vgl. die Versuche Nr. IV, XIII, XV, XVIII, XX). Hieraus lässt sich schliessen, dass der durch den Phosphor gestörte Chemismus der Leber in einem Zerfall des Lecithinvorraths sich zuerst äussert, aus welchem sich wahrscheinlich eher Fett bildet, als aus Eiweissstoffen. Dass bei der Fettbildung aus Eiweisskörpern das Lecithin ein Zwischen-

product sei, ist nach den vorliegenden Zahlen durchaus unwahrscheinlich, denn nirgends findet sich eine nur geringe Erhöhung des Lecithingehalts gegen die Norm, vielmehr weisen gerade die Lebern, die in starker Fettdegeneration begriffen sind (Nr. V, XVI, XXVIII—XXX), die niedrigsten Lecithinprocente der wasserfreien Lebersubstanz auf.

Die von mir bei Kaninchen gefundenen Resultate stehen demnach zu den Beobachtungen Stolnikow's in directem Gegensatz. Es kommt nach meinen Versuchen durch den eingeführten Phosphor nicht zu einer vermehrten Lecithinbildung in der Leberzelle, wie es Stolnikow beim Frosch annimmt, eine Hypothese, die schon deswegen nicht annehmbar ist, weil dann die Menge des gebildeten Lecithins proportional der Menge des resorbierten und in die Leber gelangten Phosphors sein müsste. Sie ist bei seinen Versuchen aber offenbar viel grösser. Da es auch Leo bei seinen Versuchen mit hungernden Fröschen nicht gelang, eine Vermehrung des Lecithins nachzuweisen, so erscheint Stolnikow's durch wenige analytische Belege gestützte Anschauung wenig wahrscheinlich.

Leo hat nun allerdings auch keine Verminderung des Lecithins gefunden. Das erkläre ich mir daraus, dass er mit im Inanitionszustande befindlichen Thieren arbeitete, bei denen der Lecithingehalt, wie oben gezeigt worden ist, schon wesentlich gegen die Norm vermindert ist, und dass infolge dessen die Unterschiede sehr klein gewesen sind und sich der Wahrnehmung entzogen haben. Vielleicht liegt auch in der Methode die Ursache, dass die Differenzen nicht so scharf zum Ausdruck gekommen sind, wie schon oben angedeutet wurde. Darin stimme ich jedenfalls mit Leo überein, dass bei der Fettbildung aus Eiweiss das Lecithin nicht als Zwischenproduct auftritt.

Die Mengenverhältnisse des Alkoholextracts zeigen bei den Phosphorthieren gegen die Norm keine Abweichungen. Es tritt also keine Vermehrung der in Alkohol löslichen Substanzen ein. Auch eine Steigerung des Phosphorgehalts, die vielleicht am ehesten zu erwarten wäre, durch Abspaltung der Glycerinphosphorsäure aus dem Lecithin ist nicht nachzuweisen. Der Phosphorgehalt beträgt im Durchschnitt aus 10 Bestimmungen 2,5 Proc. des Alkoholextracts (gegen 2,1 Proc. bei der Norm) und 0,03 Proc. der frischen Leber (gegen 0,025 Proc. normal). Der Unterschied ist also sehr gering.

Während ich mit den geschilderten Untersuchungen beschäftigt war, wurden im Leipziger Krankenhause 3 letal verlaufende Phosphorvergiftungen beobachtet. Sofort nach eingetretenem Tode wurde jedes-

mal ein Stück Leber herausgenommen. Die Untersuchungsmethode war die gleiche wie bei den Thierlebern.

TABELLE III (Menschenlebern).

Absolute Gewichtszahlen								
Nr. des Versuchs	Gewicht des Leberstückes	Trockene Leber	Wasser	Aether-extract	Lecithin	Fett und Cholestearin	Alkohol-extract	Phosphorgehalt desselben
XXII	400,0	151,0	249,0	101,4620	6,0059	95,4561	5,5500	0,0952
XXIII	262,0	88,0	174,0	59,9780	4,7765	55,2015	2,6055	0,0481
XXVII	250,0	51,0	199,0	8,6515	2,7775	5,8740	0,1400	0,0377
XXXI	240,0	77,0	163,0	43,0515	3,0190	40,0325	1,2595	0,0506
XXXII	538,0	170,0	368,0	17,6640	11,2980	6,3660	18,5400	0,1124

Nr. der Versuchs	Procentzahlen auf frische Leber berechnet						Procentzahlen auf trockene Leber berechnet	
	Wasser	Trocken-substanz	Aether-extract	Lecithin	Alkohol-extract	Phosphorgehalt desselben	Aether-extract	Lecithin
XXII	62,2	37,8	25,37	1,50	1,39	0,02	67,19	3,97
XXIII	66,4	33,6	22,89	1,82	0,99	0,02	68,16	5,43
XXVII	79,6	20,4	3,46	1,11	0,05	0,02	16,96	5,44
XXXI	67,9	32,1	19,52	1,37	1,83	0,03	55,91	3,92
XXXII	68,4	31,6	3,28	2,10	3,44	0,02	10,39	6,65

Ueber diese 3 Fälle habe ich folgende Notizen erhalten:

Nr. XXII. E. H., 21 Jahre alt, Dienstmädchen, nahm am 6. Mai 1888 einen wässrigen Aufguss von Zündhölzern, darauf starkes Erbrechen, am 8. Mai Icterus, am 11. Mai Tod. Leber vergrößert, blassgelb. Lobuli verwaschen.

Nr. XXIII. E. B., 20 Jahre alt, Dienstmädchen, nahm am 2. und 3. Juni 1888 wässrige Aufgüsse von Zündhölzern. Erbrechen, am 5. Juni Icterus, am 6. Juni Tod. Leber etwas vergrößert, gelb.

Nr. XXXI. L. Pf., 21 Jahre alt, Dienstmädchen, nahm am 14. September 1889 einen Aufguss von 6 Bund Zündhölzern, dann am Abend 5,0 Bleisalz. Starkes Erbrechen. Tod am 19. September. Leber von normaler Grösse, gleichmässig gelb. Acini deutlich.

Ausser diesen Phosphorlebern habe ich noch die Leber eines an Phthisis pulmonum gestorbenen 50jährigen, stark abgemagerten Mannes (Nr. XXVII) und die eines 44jährigen, gesunden, mittelst Fallbeil hingerichteten Verbrechers (Nr. XXXII) zu untersuchen Gelegenheit gehabt. Erstere erhielt ich 8 Stunden nach dem Tode, letztere wurde sofort nach der Hinrichtung herausgenommen.

Vergleicht man die in Tabelle III niedergelegten analytischen Resultate mit einander, so zeigen sich beim Menschen die gleichen Erscheinungen wie bei den Kaninchen: die normale Leber hat einen Lecithingehalt von 2,1 Proc., die 3 Phosphorlebern zeigen einen durchschnittlichen Gehalt von 1,56 Proc. Lecithin. Am niedrigsten steht die Leber des Phthisikers, die mit ihrem Gehalt von 1,11 Proc. Lecithin den Hungerlebern gleichzustellen ist. Die Mengen des Alkohol-extracts schwanken bedeutend, die höchste Procentzahl (3,44) weist die normale Leber, die niedrigste (0,05) die Leber des Phthisikers auf. Dagegen ist der Phosphorgehalt des alkoholischen Extracts von bemerkenswerther Constanz in allen 4 Fällen.

Es bestätigt sich nach diesen Untersuchungen also auch für den Menschen die Thatsache, dass durch den Phosphor das Lecithin der Leber sich vermindert und dass es ebenfalls im Inanitionszustande schwindet.

Vergleiche ich meine bei Phosphorlebern erhaltenen Resultate mit den bisher gemachten Fett- und Wasserbestimmungen, so passen sie recht gut zu einander.

Wasser	Aetherextract	Fettfreie Substanz	Autor
56,5	32,2	11,3	v. Höslin ¹⁾
60,0	29,8	10,0	v. Starck ²⁾
61,0	23,3	15,7	=
64,4	26,7	8,9	=
62,2	25,4	12,4	Heffter
66,4	22,9	10,7	=
67,9	19,5	12,6	=

Der Lecithingehalt ist bisher noch nicht bestimmt worden; die von mir erhaltenen Zahlen sind durchschnittlich etwas höher, als die beim Kaninchen erhaltenen, viel höher erscheint der Lecithingehalt der trockenen Lebersubstanz. Dies liegt in einem stark hervortretenden Unterschied der chemischen Zusammensetzung der Phosphorleber beim Kaninchen und beim Menschen. Der Wassergehalt der Kaninchenleber ist viel höher, er beträgt durchschnittlich 76,3 Proc. Die Phosphorleber des Menschen hat im Durchschnitt aus den angeführten 7 Bestimmungen 62,6 Proc. Wasser. Beim Menschen findet eine Verminderung des Wassergehalts und eine enorme Vermehrung der ätherlöslichen Stoffe statt, beim Kaninchen ist das Letztere nicht so hervortretend, wohl aber ist eine Vermehrung des Wassergehalts

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. XXXIII. Bd. S. 600. 1883.

2) Ebenda. XXXV. Bd. S. 481. 1885.

fast immer vorhanden. v. Starck (l. c.) weist darauf hin, dass man von der Phosphorfettleber die atrophische Phosphorleber, wie sie bei abgemagerten Personen und bei sehr langsamer Phosphorwirkung zu Stande kommt, chemisch trennen kann. Die atrophische Phosphorleber hat eine ähnliche Zusammensetzung, wie die acut-atrophische Leber, und wenn man die Analysen solcher acut-atrophischer Lebern vergleicht

Wasser	Aetherextract	Fettfreie trockene Substanz	Autor
80,5	4,2	15,3	(v. Starck)
81,6	8,7	9,7	(Perls ¹⁾)
76,9	7,6	15,5	=
78,9	3,6	17,5	(v. Höslin)

und dagegen die Zusammensetzung der normalen Menschenleber (68,4 Wasser, 3,3 Aetherextract, 28,3 fettfreie trockene Substanz) hält, so ist die Analogie mit den meisten meiner Kaninchenphosphorlebern offenbar. Es scheint demnach, dass beim Kaninchen die Phosphorleber in den allermeisten Fällen das chemische Bild einer acut-atrophischen Leber bietet, was sich wohl dadurch erklärt, dass bei dem Fehlen eines grösseren Fettvorraths beim Kaninchen von einem Fetttransport nach der Leber, wie er bei gutgenährten Menschen vor sich geht, nicht die Rede ist.

Um die Hauptergebnisse noch einmal kurz zu wiederholen, so lassen sie sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Der Lecithingehalt der Leber steht in einem bestimmten Verhältniss zur Masse des Lebergewebes. Durch veränderte Ernährung wird er beim Kaninchen wenigstens nicht beeinflusst. Durch Hunger findet eine Verminderung statt.

2. Unter dem Einfluss der Phosphorvergiftung tritt eine deutliche Verminderung — durchschnittlich nahezu um 50 Proc. — des Lecithingehalts ein, die um so bedeutender ist, je stärker der Fettgehalt der Leber ist.

3. Es ist unwahrscheinlich, dass bei dem unter der Phosphorwirkung stattfindenden fettigen Zerfall der Eiweisskörper Lecithin als Zwischenproduct auftritt; man muss vielmehr annehmen, dass der in der Zelle vorhandene Lecithinvorrath bei der Störung der chemischen Prozesse unter Fettbildung selbst zu Grunde geht.

1) Centralbl. f. d. med. W. 1873. S. 801.