



Beiträge

zur

Kenntniss der Oxydation

im

Organismus bei Krankheiten und Vergiftungen.

Einer hohen medizinischen Fakultät zu Bern

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

von

Edmund Brzezinski

aus Biela-Cerkow

und auf Antrag von M. Nencki von der Facultät zum Druck genehmigt

Bern, den 30. Mai 1883.

Der Dekan: Prof. Lichtheim.



Bern.

Buchdruckerei von K. J. Wyss.

1883.

Beiträge
zur
Kenntniss der Oxydation
im
Organismus bei Krankheiten und Vergiftungen.

Einer hohen medizinischen Fakultät zu Bern

zur
Erlangung der Doktorwürde
vorgelegt

von
Edmund Brzezinski
aus Biela-Cerkow

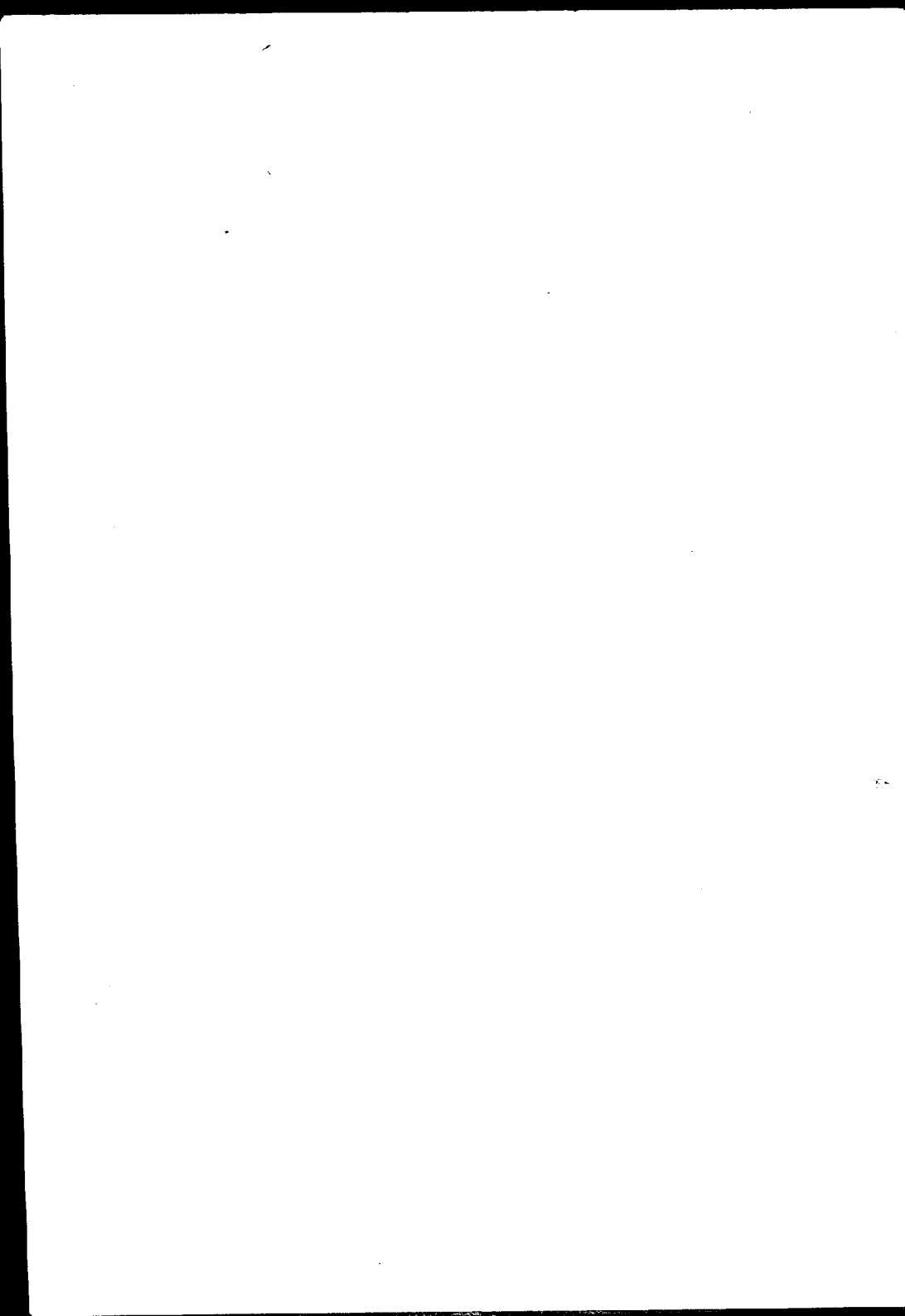


und auf Antrag von M. Nencki von der Facultät zum Druck genehmigt
Bern, den 30. Mai 1883.

Der Dekan: Prof. Lichtheim.



Bern.
Buchdruckerei von K. J. Wyss.
1883.



Beiträge zur Kenntniss der Oxydation im Organismus bei Krankheiten und Vergiftungen.

Von **Edmund Brzezinski.**

Die bisherigen Bestimmungsmethoden der Oxydationsvorgänge in lebenden Organismen, sei es in normalen oder pathologischen Verhältnissen, basiren sämmtlich auf der Bestimmung der in bestimmter Zeiteinheit aufgenommenen Sauerstoff- und ausgeschiedenen Kohlensäuremenge. Es ist Jedermann bekannt, wie mühsam und umständlich derartige Bestimmungen sind. Ich brauche nur auf die Arbeiten von Regnault und Reiset, Pettenkofer und Voit, Speck, Pflüger und seiner Schüler hinzuweisen.

Um die Intensität der Oxydation zu bemessen, ist es nothwendig, nicht allein die Menge der ausgeschiedenen CO_2 , sondern auch gleichzeitig die Menge des aufgenommenen O_2 zu bestimmen. Bei kleinen Thieren ist es möglich, allerdings nicht ohne Anwendung complicirter Apparate, mit ziemlicher Genauigkeit die Grösse des Gaswechsels zu bestimmen. Mit der Zunahme der Dimension der Versuchsthiere, resp. der Apparate, wachsen die Fehlerquellen und andererseits die Herstellungskosten, wesshalb bis jetzt über die Intensität der Oxydationen im Thierkörper unter verschiedensten, namentlich pathologischen Verhältnissen nur vereinzelte und nicht weiter controlirte Angaben vorliegen.

Die Oxydation im Thierkörper ist in erster Linie von zwei Bedingungen abhängig, und zwar: 1) von der Menge des zu den Geweben zugeführten Sauerstoffs und 2) von der Beschaffenheit der Gewebezellen innerhalb welcher die Oxydation stattfindet. Die Untersuchungen früherer Forscher haben ergeben,

dass die Oxydation nicht im Blute, sondern in den Geweben stattfindet und dass der dem Gewebe durch die rothen Blutkörperchen zugeführte Sauerstoff in den Zelleninhalt nicht als Atom = O_1 , sondern als Molekül = O_2 aufgenommen wird. Damit der Sauerstoff oxydirend wirke, muss das Molekül in seine Atome gespalten werden und diess ist die wesentliche Funktion des lebendigen Plasma's der Zelle.

Aus den Untersuchungen Hufner's geht hervor, dass, wenigstens bei den höheren Thieren von dem den Geweben als Oxyhaemoglobin zugeführten Sauerstoff nur etwa der fünfte Theil daselbst zurückgehalten wird. So enthielt in einem Versuche Hufner's*) das arterielle Blut 17,31 Vol. Proc. O_2 , das von den Geweben zurückkehrende venöse 12,85 Vol. Proc. O_2 . Beim Durchgang durch die Capillaren wurden von 17,31 V. Pr. O_2 , demnach nur 4,46 V. Pr., also nur 25,7 %, etwas mehr als ein Viertel des disponiblen Sauerstoffes abgegeben. Bei weitem in den meisten Fällen, wo die Oxydation in den Organismen herabgesetzt wird, dürfte die Ursache nicht in dem Mangel an zugeführtem Sauerstoff, sondern in der veränderten Beschaffenheit des Plasma der Zellen zu suchen sein.

Ein anderer Weg, als wie aus der Menge des zugeführten Sauerstoffes und ausgeschiedenen CO_2 die Intensität der Oxydationen im Organismus zu messen, wäre folgender: dem Organismus wird eine Substanz einverleibt, welche zu einem leicht isolirbaren und bestimmbar Producte daselbst oxydirt wird. Aus der Menge des gebildeten Oxydationsproductes liesse sich wohl auf die Intensität der Oxydationen in den Geweben schliessen.

Unter den verschiedenen Substanzen, deren Verhalten und Oxydationsproducte im Organismus durch die neueren Untersuchungen erforscht wurden, eignet sich dazu am meisten das Benzol. Von dem eingeführten Benzol wird ein Theil zu Phenol oxydirt und geht in den Harn als Phenolätherschwefelsäure über. Ein ebenso grosser Theil unterliegt einer weiteren

*) Zeitschrift für phys. Chemie. Bd. 3. S. 17.

Oxydation zu Brenzkatechin und Hydrochinon, welche ebenfalls als Aetherschwefelsäuren im Harn auftreten.

Das Schicksal eines dritten Theiles, des dem Organismus zugeführten Benzols, ist uns nicht bekannt, doch ist mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass es unverändert durch die Lungen ausgeschieden wird.

Die Mengen eines der Oxydationsproducte des Benzols, nämlich die des Phenols, können durch Destillation des Harnes mit Mineralsäuren und Abscheidung im Destillate als Tribromphenol mit grosser Schärfe bestimmt werden. Aus der Menge des erhaltenen Phenols lässt sich daher unter Voraussetzung, dass *ceteris paribus* der Organismus stets die gleiche Menge Benzol zu Phenol oxydirt, die Intensität der Oxydation bei verschiedenen Thierspecies, sowie bei den gleichen Individuen unter den verschiedenen Bedingungen bemessen.

Es war daher vor Allem zu prüfen, ob unter normalen Verhältnissen der Organismus stets die gleiche Menge Benzol zu Phenol oxydirt und es sind von Prof. Nencki und N. Sieber in dieser Richtung eine Reihe von Versuchen an Hunden und Kaninchen angestellt worden.

Das Ergebniss dieser Versuche war, dass in der That im Thierkörper, sogar unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen von der einverleibten Benzolmenge stets ein bestimmter constanter Bruchtheil zu Phenol oxydirt wird. Aus den von M. Nencki und N. Sieber angestellten Versuchen seien hier nur folgende Zahlen mitgetheilt.

Ein Hund 10 Kilo schwer; dessen tägliches Futter aus 250 Gr. Fleisch, 300 Gr. Brod und beliebiger Menge Wasser bestand, und der abgerichtet war, seinen Harn nur in ein unterhaltenes Gefäss zu entleeren, erhält mit seinem Futter genau 1 Gr. Benzol. Am ersten Tage schied der Hund 0,14014 Gr. Phenol, am zweiten Tage 0,01177 Gr. aus, am dritten enthielt der Harn kein Phenol mehr. In Summa also 0,15191 Gr. Phenol. Acht Tage später erhielt der Hund ebenfalls 1,0 Gr. Benzol mit dem Unterschiede, dass er es diesmal nicht mit dem Futter erhielt, sondern es ihm unter die Haut eingespritzt

wurde. Der in den ersten 24 Stunden nach Benzoleinspritzung gelassene Harn enthielt 0,1480 Gr. Phenol; am nächsten Tage 0,0038. Am dritten Tage enthielt der Harn kein Phenol mehr; in Summa wurden jetzt also 0,1518 Gr. Phenol ausgeschieden. Demnach eine bei derartigen physiologischen Versuchen kaum merkbare Differenz. Aehnliche Uebereinstimmung wurde auch an Kaninchen erhalten.

Ein Kaninchen, 2,930 Kilo schwer, erhält 1,0 Gr. Benzol subcutan. In dem hierauf bis zum Verschwinden des Phenols gesammelten Harne, wurde der Gehalt an Phenol = 0,1725 Gr. gefunden. Acht Tage später erhält das gleiche Thier wieder 1,0 Gr. Benzol subcutan injicirt. Das gesammte Phenol wurde hier, wie im vorhergehenden Versuche, in 24 Stunden ausgeschieden und seine Menge betrug 0,1787 Gr.

Durch an mir selbst angestellte Versuche kam ich zu folgenden Resultaten: bei 74 Kilo Körpergewicht nach Genuss von 2,0 Benzol dauerte die Phenolausscheidung drei Tage. Der in der Zeit gesammelte und gemischte Harn betrug 5350 cc, davon wurde in 500 cc. 0,2926 Gr. Phenol gefunden, oder im Ganzen 0,8881. Fünf Monate später habe ich den gleichen Versuch wiederholt und in toto 0,9150 Phenol gefunden.

Hunger und unzureichende Ernährung haben auf die Menge des zu Phenol oxydirten Benzols keinen Einfluss.

Ein Kaninchen, 2517 Gr. schwer, erhält 1,0 Benzol subcutan. Der hierauf gesammelte Harn enthielt im Ganzen 0,3068 Gr. Phenol. Einige Tage später liess ich das Thier drei Tage lang hungern und es wurde ihm nur Wasser zum Trinken gereicht. Am dritten Tage wog das Kaninchen 2425 Gr.; der Gewichtsverlust betrug also 92 Gr.; an diesem Tage bekommt es 1,0 Gr. Benzol, jedoch kein Futter. Die jetzt gelassene 24stündige Harnmenge enthielt 0,3341 Gr. Phenol. Am vierten Tag bekommt das Thier Futter und scheidet noch 0,0006 Phenol aus. Am fünften Tage im Harne kein Phenol; in Summa also hat das Kaninchen 0,3346 Gr. oxydirt. Die Differenz beträgt demnach nicht ganz 0,03 Gr. und zwar zu Gunsten der intensiveren Oxydation im Hungerzustande.

Zu gleichem Ergebnisse führten ähnliche Versuche am Hunde.

Der Hund, an welchem die oben mitgetheilten Versuche angestellt wurden, wurde behufs ganz anderer Versuche auf Hungerdiät gesetzt, indem sein Futter täglich aus 100 Gr. Brod und 20 cc. Milch mit Wasser vermengt bestand. Nach dreiwöchentlicher derartiger Fütterung, während welcher Zeit die Menge des von dem Thiere ausgeschiedenen Harnstoffs zwischen 4,0 und 3,5 pro die schwankte und während welcher Zeit das Gewicht des Hundes von 10,38 Kilo auf 8,68 Kilo fiel, erhält der Hund mit seinem Futter 1,0 Gr. Benzol in Gelatine-Kapseln. Der in den folgenden drei Tagen bis zum Verschwinden des Phenols gesammelte Harn enthielt 0,1374 Phenol. Bei reichlichem Futter oxydirte das Thier in zwei Versuchen 0,15191 und 0,1518 Gr. Phenol, also keine merkbare Differenz. Um den Einfluss der Ernährung auf die Phenolausscheidung zu bestimmen, wurde folgender Versuch angestellt: ein grosses Kaninchen 3,069 Kilo schwer, nachdem es mehrere Wochen reichlich mit Hafer, Kohl und Carotten gefüttert war, erhält 1,0 Benzol subcutan injicirt. Die Phenolausscheidung dauert hier 60 Stunden und die Gesamtmenge des erhaltenen Phenols betrug 0,3316 Gr. Jetzt wird das Thier zwei Wochen lang ausschliesslich mit Carotten gefüttert; das Thier bekommt Durchfälle und nachdem sein Körpergewicht auf 2680 Gr. gefallen ist, erhält es 1,0 Benzol subcutan. Die Phenolausscheidung dauert hier 48 Stunden und Gesamtmenge des erhaltenen Phenols beträgt 0,311 Gr. Trotz der erheblichen Körpergewichtsabnahme sind sowohl beim Hund wie bei dem Kaninchen in Folge mangelhafter Ernährung die Mengen des durch Oxydation entstandenen Phenols kaum merklich vermindert. Aus allem Mitgetheilten geht daher hervor, dass die Menge des von einem Individuum zu Phenol oxydirten Benzols stets die gleiche bleibt. Weder absoluter Hunger, noch mangelhafte Ernährung üben darauf irgend einen merklichen Einfluss aus. Dagegen ist bei Hunden und Kaninchen die Menge des oxydirten Benzols sehr von der Indi-

vidualität abhängig. So schied in früheren Versuchen von Nencki und Giacosa ein 14 Kilo schwerer Hund nach Fütterung mit 2,5 Gr. Benzol nur 0,0889 Gr. Phenol aus; der zu den jetzigen Versuchen dienende 10,0 Kilo schwere Hund oxydirte dagegen nach Eingabe von 2,0 Gr. Benzol 0,3188 Gr. Phenol. Ein 2937 Gr. schweres Kaninchen bildet nach Eingabe von 1,0 Benzol nur 0,175 Gr. Phenol. Ein fast ebenso schweres, nämlich 3069 Gr. wiegendes, bildete aus gleicher Menge Benzol 0,33 Gr. Phenol, also fast die doppelte Menge. Die Methode, die Intensität der Oxydationen im Thierkörper aus der Menge des oxydirten Benzols unter pathologischen Verhältnissen zu bemessen, ist daher bei Thieren nur dann anwendbar, wenn vor- oder nachher ermittelt wird, wie viel Phenol das betreffende Individuum in gesundem Zustande nach Eingabe einer gleichen Menge Benzol ausscheidet.

In ihrer Arbeit über die physiologische Oxydation und speziell über die Oxydation bei Leukämie haben Nencki und Sieber gezeigt, dass während bei Diabetes die Intensität der Oxydationsprocesse durchaus nicht herabgesetzt war, bei Leukämie, wenigstens was die Bildung des atomistischen Sauerstoffes im Plasma betrifft, dieselbe mindestens um das Fünffache schwächer geworden ist. Sie sprechen dort die Vermuthung aus, dass wahrscheinlich bei acuter Phosphorvergiftung Benzol zu Phenol überhaupt nicht oxydirt werde.

Es ist in der That, namentlich durch die Arbeit von Schulzen und Riess*) bekannt, dass bei der Phosphorvergiftung und der acuten Leberatrophie der Harnstoff im Harn entweder ganz fehlt, oder dessen Menge erheblich vermindert ist; dafür finden sich im Harn reichliche Quantitäten von Peptonen, Leucin, Tyrosin und Fleischnilchsäure, alles Substanzen, welche in der Norm der Verbrennung anheimfallen. Dieser Aenderung des Stoffwechsels geht bei der Phosphorvergiftung auch die anatomische Aenderung der wichtigsten Or-

*) Ueber acute Phosphorvergiftung und acute Leberatrophie von Dr. O. Schulzen und Dr. L. Riess. *Charité Annalen*. Bd. 15. 1869.

gane voraus. Die Leber wird meistens vergrössert, teigig, stark ictersch gefärbt und die mikroskopische Untersuchung zeigt, dass die Leberzellen sehr stark verfettet sind, zum Theil mit grossen Fetttropfen angefüllt und durch dieselben aufgebläht, zum Theil zu Conglomeraten solcher Tropfen zerfallen. Neben der Leber sind stets die Nieren ergriffen, deren Veränderungen denen der Leber fast vollkommen analog sind. Die Epithelien fast sämtlicher, vorwiegend aber die der gewundenen Harnanälchen sind in derselben Weise wie die Leberzellen verfettet.

Sodann die Verfettung der Herzmusculatur, so wie die der kleinen Blutgefässe und Capillaren und die Verfettung der Epithelien der Magendrösen. Es haben schon desshalb Schultzen und Riess auf Grund ihrer Untersuchung ausgesprochen, dass bei der Phosphorvergiftung «im Wesentlichen es sich um unvollkommene Verbrennung der stickstofffreien wie der stickstoffhaltigen Substanzen handelt.»

Auf Wunsch von Herrn Prof. Nencki habe ich daher unternommen zu prüfen, wie es sich mit der Oxydation des Benzols bei mit Phosphor vergifteten Thieren verhält.

Erster Versuch. Ein mittelgrosses Kaninchen erhält subcutan 1,0 Gr. Benzol. Der hierauf in den ersten 24 Stunden mittels Catheter entnommene Harn enthält fast alles entstandene Phenol; der in der 30. Stunde entnommene Harn enthält nur Spuren davon. Die Gesamtmenge des durch Oxydation des Benzols entstandenen Phenols war 0,1498 Gr. Vier Tage später wird dem Kaninchen 0,0425 Gr. Phosphor in Oel gelöst unter die Haut injicirt. Acht Stunden später, als das Thier traurig wurde und zu fressen aufhörte, wird ihm 1,0 Gr. Benzol injicirt. 35 Stunden nach der Phosphorintoxication starb das Thier unter Convulsionen. Der während der Zeit gesammelte Harn = 115 cc. enthält Eiweiss und Gallenfarbstoff. Bei der Destillation mit verdünnter Salzsäure werden im Destillate nur ganz minimale Mengen Phenol durch Brom abgeschieden. Nach dem Trocknen wiegt der Niederschlag von Tribromphenol 0,0279 Gr. = 0,0079 Phenol.

Zweiter Versuch. Ein Kaninchen 2520 Gr. schwer, erhält 1,0 Gr. Benzol subcutan. Die Phenolausscheidung dauert hier 32 Stunden. Die während der Zeit gesammelte Harnmenge = 270 cc. enthält im Ganzen 0,1008 Gr. Phenol. Drei Tage später werden dem Thiere 2 cc. von 2,5 % Phosphoröl = 0,05 Gr. Phosphor unter die Haut injicirt. Acht Stunden später erhält das Thier ebenfalls subcutan 1,0 Gr. Benzol. 17 Stunden nach der Benzolinjection starb das Thier unter heftigen Krämpfen. Der für die ganze Zeit gesammelte Harn = 50 cc. enthält keine Spur von Phenol. Der Harn war stark icterisch und enthielt auch Eiweiss. Die gleich nach dem Tode vorgenommene Section des Thieres ergab: Leber sehr gross, weisslich gelb, gelappt, Leberzellen verfettet. Am Herzfleisch unter dem Pericard durchschimmernde gelbliche Färbung. Zahlreiche Ecchymosen in subcutanem Zellgewebe und unter den Muskelfascien. In der Harnblase etwa ein Esslöffel dunkel gefärbten Harns, in der Schleimhaut einige punktförmige Hämoragien.

Dritter Versuch. Da bei den zwei obigen Versuchen die Thiere zu rasch starben, so habe ich noch einen dritten angestellt, wobei die Dosis des Phosphors nur halb so gross war. Bei einem Kaninchen 2560 Gr. schwer, wurde zunächst die Menge des nach der Injection von 1,0 Gr. zu Phenol oxydirten Benzols bestimmt. Der während der Zeit gesammelte Harn = 428 cc. enthielt 0,2627 Gr. Phenol und die Ausscheidung desselben dauerte 52 Stunden. Das Thier wurde inzwischen zu einem anderen Versuche, nämlich dem weiter unten mitzutheilenden mit Arsensäure benutzt und nachdem es sich vollkommen erholt hatte, erhielt es einige Wochen später Abends 7 Uhr Phosphoröl mit 0,025 Phosphor. Am folgenden Tage um 9 Uhr Morgens wurde dem Thiere die Blase entleert und 1,0 Gr. Benzol injicirt. Das Thier ist während des Tages traurig, frisst wenig und trinkt viel Wasser. Am zweiten Tage sind die Krankheitserscheinungen intensiver. Das Kaninchen frisst gar nicht, sitzt still. Der Harn enthält Gallenfarbstoff. Der am dritten Tage entnom-

mene Harn enthielt kein Phenol mehr. Unter zunehmender Mattigkeit ging das Thier am vierten Tage zu Grunde. Die Section ergab, dass die Leber nicht vergrößert, jedoch stark icterisch und teigig war; bei der mikroskopischen Untersuchung sah ich, dass der grösste Theil der Zellen unverändert war, daneben waren auch zahlreiche entartete, mit kleinen Fetttröpfchen angefüllte. Die gesammelte Harnmenge = 240 cc. enthielt nur 0,1591 Gr. Phenol.

Es geht aus diesen Versuchen zur Genüge hervor, dass bei der Phosphorvergiftung, wie dies schon frühere Autoren angenommen haben, die Oxydation im Organismus gänzlich darniederliegt. Es kann dies nicht etwa auf Mangel an Sauerstoff bezogen werden. Quinke*) fand in einem Falle von Phosphorintoxication mit letalem Ausgang den Oxyhaemoglobingehalt des Blutes gleich wie bei gesunden, und es ist das durch Phosphor veränderte «entartete» Plasma der Gewebe, welches trotz des vorhandenen Sauerstoffes die Oxydation nicht mehr zu bewirken vermag. Auf der Höhe der Intoxication hört die Oxydation gänzlich auf, wie dies aus dem Versuche Nr. 2 hervorgeht; wird dem Thiere, wie das im Versuche Nr. 3 der Fall ist, Benzol beigebracht, noch bevor die Veränderung der Organe weit vorgeschritten ist, so finden wohl die Oxydationen, wenn auch mit verminderter Intensität, statt.

Folgende Tabelle veranschaulicht den Einfluss des Phosphors auf die physiologische Oxydation:

Phenol nach 1,0 Benzol		eingegebene Phosph. Menge	erfolgter Tod in Stunden	
a. normal	b. nach Ph.		a) nach Ph. Inject.	b) Benzol Inject.
0,1498	0,0079	0,0425	35	27
0,10008	nicht wägbar	0,05	25	17
0,2627	0,1591	0,025	96	82

Die nun nicht mehr zu bezweifelnde Thatsache, dass durch Phosphorintoxication im Organismus die Oxydation aufgehoben wird, machte es wünschenswerth, auch die Wirkung

*) Virchow's Archiv 54. 537.

des Arsens auf den Verlauf der Verbrennung im Thierkörper zu prüfen. Die durch acute Arsenvergiftung hervorgerufenen Veränderungen der Organe sind denen durch Phosphor erzeugten, ziemlich ähnlich. Neben der hochgradigen Entzündung der Magen- und Darmschleimhaut lässt sich nach acuter Vergiftung mit Arsen die Fettentartung im Muskelgewebe, in der Leber und den Nieren constatiren, und Virchow beschreibt eine Degeneration der Magendrüsen, wie bei acuter Phosphorvergiftung. Bei protrahirtem Verlauf der Arsenintoxication — 16 bis 18 Tage — werden dann die Leberzellen und Nierenepithelien atrophisch und vollkommen fettlos. Bei einer derartigen, protrahirten Intoxication eines Hundes kommt Dr. H. v. Boeck *) zu dem Ergebniss, dass die arsenige Säure auf Stickstoffumsatz und Eiweisszersetzung keinen wesentlichen Einfluss ausübe. Meine Versuche, sowohl mit arseniger wie mit Arsensäure ergeben das interessante Resultat, dass selbst tödtliche Dosen des Arsens keinen Einfluss auf die Oxydation des Benzols zu Phenol haben.

Erster Versuch.

Ein grosses Kaninchen, das normaler Weise nach Injection von 1,0 Benzol 0,3068 Phenol ausgeschieden hatte, erhielt einige Tage später 9 Uhr Morgens 0,01 gr. arsenigsaures Kali in Wasser gelöst subcutan und hierauf 1 Stunde später 1,0 Gr. Benzol. Das Thier bekam sehr bald Meteorismus, entleerte mehrere, zuerst gewöhnliche, später weiche, ungeformte Kothmassen, bekommt Durchfall, Thränenfluss und liegt apathisch auf dem Bauche. Gegen Abend erholt es sich sichtlich, fängt an zu fressen, worauf es wieder 0,005 Gr. arsenigsaures Kali bekommt.

Am folgenden Tage frisst das Thier nichts, trinkt viel Wasser und hat Durchfälle. Im Laufe des Vormittags wurde ihm wieder 0,005 arsenigsaures Kali injicirt. Im ganzen also erhielt das Thier innerhalb 24 Stunden 0,02 Gr. arsenigsaures

*) Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweisses im Thierkörper unter dem Einfluss von Morphin, Chinin und arsenige Säure.

Kali. Die in 48 Stunden gesammelte Harnmenge betrug nur 61 cc. und darin 0,2163 Gr. Phenol. Am 3. Tage war das Thier sehr schwach, versucht etwas zu fressen, hat fortwährend Durchfälle. In der Nacht des 4. Tages tritt unter zunehmender Schwäche der Tod ein. Der in den letzten 2 Tagen gesammelte Harn enthielt noch 0,1221 Gr. Phenol.

Zweiter Versuch.

Ein Kaninchen 2560 Gr. schwer, das mir später zu dem oben mitgetheilten Phosphorversuche diente, und das normalerweise aus 1,0 Gr. Benzol 0,2627 Gr. Phenol bildete, erhält früh 8 Uhr Morgens 1 cc. 1,5 % Lösung von arsensaurem Kali = 0,015 arsensaures Kali. Um 12 Uhr Mittags 1,0 Gr. Benzol. Da bis Mittags keine Vergiftungserscheinungen eintraten, erhält das Thier noch 0,008 und Abends des gleichen Tages 0,015 Gr. von derselben Lösung. Am 2. Tage ist das Thier traurig, frisst wenig, dagegen trinkt es viel Wasser und hat Durchfall, sonst keine Vergiftungserscheinungen. Gegen Abend wird das Thier munterer und frisst mehr, am 3. Tage ist das Thier ziemlich erholt und sein Harn enthält kein Phenol mehr. Der nach Benzolinjection bis zum Verschwinden des Phenols gesammelte Harn = 745 cc. enthält 0,2749 Gr. Phenol. Wie aus folgender Zusammenstellung ersichtlich, verursacht weder die Arsensäure, wo die Vergiftung nur eine leichte war, noch die arsenige Säure, wo das Thier zu Grunde ging, die geringste Herabsetzung der Oxydation:

Phenol nach 1,0 Benzol.

a) normal	b) nach 0,02 arsen. S.	c) nach 0,038 Arsensäure	Ausgang der Vergiftung.
1. 0,3068	0,3384		Tod nach 84 Std.
2. 0,2627		0,2749	Erholung.

Ganz anders als die Arsenikpräparate beeinflussen die Salze schwerer Metalle die physiologische Oxydation. Herr Prof. Luchsinger machte mich darauf aufmerksam, dass Herr Hess in seinem Laboratorium die Einwirkung der Kupfervergiftung auf die Intensität der Oxydationen an Kaninchen untersuchte und entsprechend der starken Temperaturabnahme



der Thiere auch die CO_2 — Ausscheidung bis auf die Hälfte des Normalen sinken sah. Auch hat Herr Hess mittelst Benzol die Oxydationskraft des Organismus geprüft und unter dem Einflusse von Kupfer und Platinsalzen eine viel geringere Phenolmenge aus dem Harn gewinnen können, als normalerweise. Ich habe den Versuch von Herrn Hess mit weinsaurem Kupferoxydnatron wiederholt und seine Beobachtung bestätigen können. Ein grosses Kaninchen 3069 Gr. schwer, das schon früher zu Versuchen über den Einfluss der Nahrung auf die Benzoloxydation diente und das bei gemischtem Futter 0,331 Gr. Phenol nach Genuss von 1,0 Gr. Benzol bildete, erhält Morgens 10 Uhr 0,03 Gr. weinsaures Kupferoxydnatron und 2 Stunden darauf 1,0 Gr. Benzol, beides subcutan. Am gleichen Tage Abends 6 Uhr noch 0,02 Gr. des Kupfersalzes und am folgenden Tage Morgens 9 Uhr wiederum 0,03 Gr., im Ganzen also 0,08 Gr. des Kupfersalzes. Das Thier ist ein wenig traurig, doch frisst es während der ganzen Zeit und erholt sich später vollständig; dagegen war die Menge des ausgeschiedenen Phenols etwa um die Hälfte geringer. Der innerhalb 48 Stunden bis zum Aufhören der Phenolausscheidung gesammelte Harn = 205 cc. enthielt 0,1695 Gr. Phenol.

Ausser diesen Versuchen an vergifteten Thieren habe ich versucht, den Einfluss einiger Krankheiten auf die Oxydationsvorgänge im menschlichen Organismus zu ermitteln; ich erwartete, dass die Herabsetzung der Intensität der physiologischen Oxydation am markantesten bei solchen Krankheiten zum Vorschein kommen wird, bei welchen entweder die Menge des Oxyhaemoglobins resp. des Sauerstoffes sich wesentlich vermindert, wie dies, ausser bei Leukämie, bei Chlorose und Anaemie der Fall ist, oder wo das oxydirende Plasma der Gewebe tiefe Veränderung erleidet. Eine in die letzte Kategorie fallende Krankheit ist die Pseudohypertrophie musculorum, bei welcher Krankheit an der Stelle der Muskeln Fett auftritt.

Wie die Versuche an Hunden und Kaninchen ergaben, ist die Menge des zu Phenol oxydirten Benzols je nach Indi-

vidualität verschieden; das gleiche gilt auch für den Menschen, so dass auch hier ein exacter Vergleich erst dann möglich wäre, wenn bei dem gleichen Individuum im kranken und gesunden Zustande die Menge des Phenols nach gleichen Benzolgaben bestimmt wäre. Diese Forderung ist namentlich bei acuten, mit Genesung endigenden Krankheiten leicht erfüllbar und es ist mit Sicherheit zu erwarten, dass von den Aerzten, die in der Lage sind derartige Bestimmungen auszuführen, manche interessante Thatsache mittelst dieser Methode erkannt wird. Bei chronischen Krankheiten, wo die Bestimmung des in gesundem Zustande oxydirten Benzols nicht gut möglich ist, dürften wiederholte Bestimmungen an mit gleicher Krankheit behafteten verschiedenen Individuen und Vergleich mit gesunden, Aufklärung über den Grad der Veränderung der Oxydationsfähigkeit verschaffen. Ich habe versucht derartige Bestimmungen bei einigen Kranken der hiesigen medizinischen Klinik auszuführen; da ich aber nicht in der Lage war, eine grössere Anzahl von Bestimmungen namentlich auch bei den Kranken nach der Genesung auszuführen, so können meine Beobachtungen noch nicht als massgebend angesehen werden. Ich will zunächst die bei Chlorose und Anaemie erhaltenen Zahlen mittheilen.

1. Chlorose.

Aus der Krankengeschichte, deren Benutzung mir Prof. Lichtheim freundlich gestattete, entnehme ich Folgendes: P. M., Dienstmagd, 21 J. alt, normal gebaut und in mässigem Ernährungszustande. Auffallende Blässe aller Schleimhäute und der Haut des ganzen Körpers. Gesichtsfarbe blasstransparent. Temperatur leicht erhöht, 37—38°. Subjectives Befinden und Appetit leidlich. Patientin klagt über leichte Schmerzen in den vorderen Thoraxpartien, obwohl keine abnormen Befunde damit übereinstimmen. Ophthalmoscopischer Befund negativ. Blutuntersuchung ergab: auf 2,496000 rothe 8000 weisse Blutkörperchen, oder das Verhältniss der rothen zu weissen = 312:1.

Der Harn der Patientin enthielt normaler Weise minimale Mengen von Phenol; sie erhielt 2,0 Gr. Benzol in zwei Dosen zu 1,0 Gr. Kein Erbrechen. Die hierauf ausgeschiedene Phenolmenge war folgende:

Tag	Harnmenge in 24 Std.	darin Phenol
1.	2450 cc.	0,4949
2.	1870 „	0,0590
3.	1630 „	0,0233
4.	1720 „	nicht wägbar.

Summa = 0,5772.

2. Perniciöse Anaemie.

M. E., Schulknabe, 15 J. alt. Seine Krankheit datirte von Ende Juni 1882 und begann mit Herzklopfen und Schwäche. Er wurde am 12. Oktober in den Spital aufgenommen. Patient ist sehr schwach, erbricht oft und bekommt Stühle erst auf Klystiere. Wiederholte Blutungen aus der Nase. Am 25. Oktober beträgt die Zahl der rothen Blutkörperchen in 1 cmm. 1,134000 und das Verhältniss von rothen zu weissen = 81:1. Am 27. d. M. ist die Zahl der rothen = 1,520000; am 29. d. M. = 2,272000, am 30. = 2,300000. Patient erholt sich sichtlich und nimmt an Gewicht zu. Die 24stündige Harnmenge vom 30. Oktober wurde mit verdünnter Schwefelsäure destillirt und in der Gesamtmenge = 1350 cc. Harn 0,0388 Gr. Phenol gefunden. Am folgenden Tage erhält der Patient 2,0 Gr. Benzol. Die hierauf entleerten Phenolmengen waren folgende:

Tag	Harnmenge in 24 Std.	darin Phenol
1.	1480 cc.	0,888
2.	1340 „	0,0241
3.	1450 „	unwägbar

Summa = 0,9121 Gr. wovon jedoch die Menge des unabhängig von Benzol ausgeschiedenen Phenols abzuziehen wäre.

3. Pneumonie.

Der Patient mässig genährt und gut gebaut, erkrankte

am 17. November 1882 an linksseitiger Pneumonie; am 24. Nov., wo die Temperatur des Kranken 38,4° war, erhielt er 2,0 Gr. Benzol. Kein Erbrechen. Der vorhergeprüfte Harn enthielt kein Phenol. Die erhaltenen Zahlen sind folgende:

Tag	Harnmenge	darin Phenol
1. und 2.	1610 cc.	0,6021
3.	840	0,0638

Summa = 0,6659 Gr.

Ich habe ferner in einem Falle von sehr vorgeschrittener falscher Muskelhypertrophie die nach Eingabe von 2,0 Gr. Benzol gebildete Menge Phenol bestimmt, und obgleich diese Bestimmung, da der Kranke an Incontinentia urinae litt und ein Theil des Harnes verloren ging, keine genaue ist, so scheint sie mir doch interessant genug zu sein, um hier mitgetheilt zu werden.

H. E., ein 11 Jahre alter Knabe wurde am 6. Nov. 1879 in den Spital aufgenommen; der damals aufgenommene status war folgender: sehr stupid ausschender Knabe liegt theilnamlos mit aufgespreizten Beinen und flectirten Unterschenkeln. Füße in hochgradiger equinovarus Stellung. Er kann sich nicht bewegen. Die active Bewegung der Beine sehr beschränkt. Obere Extrem. in Articu. cubit. passiv beweglich, ebenso die unteren Extrem. im Kniegelenk mit Schmerzen. Oberschenkel umfänglich, Wadenmusculation nicht sehr vergrößert. Deltoidei sehr voluminös, hingegen Bicipites atrophisch. Lendengegend fleischig. Beginnender Decubitus, Spuren von abgelaufener Rhachitis. Urin und Stuhl normal, kein Appetit. Die Veränderungen der inneren Organe unwesentlich und in keinem Zusammenhange mit dem Hauptleiden.

Zu der Zeit, wo der Patient das Benzol bekam, war sein Zustand bedeutend verschlimmert. Starke Abmagerung, Albuminurie, alle Muskel stark atrophisch, Fettpolster noch ziemlich vorhanden; keine active Bewegung mehr, ausser mit den Fingern, incontinentia alvi et urinae. Der Patient starb einige Monate später. Der Harn des Kranken enthielt minimale Mengen Phenol = 0,0017 %.

Die nach Eingabe von 2,0 Benzol, die er ohne Widerwillen und Erbrechen aufnahm, ausgeschiedene Phenolmenge war folgende:

Datum	Harnmenge in 24 Std.	darin Phenol
1.	1190 cc.	0,2153
2.	*) 250 „	0,0385 *) An diesem Tage
3.	800 „	0,1712 ist d. grösste Theil
4.	750 „	0,0085 d. Harnes verloren gegangen.
Summa =		0,4335

Wie schon erwähnt, konnte ich leider nicht bei den vorigen Patienten die Menge des zu Phenol oxydirten Benzols in gesundem Zustande bestimmen. Um diese Lücke theilweise auszufüllen und so mehr vergleichende Zahlen zu erhalten, habe ich sowohl an mir zu wiederholten Malen, als wie an einem gesunden Collegen die nach Einnahme von 2,0 Gr. Benzol ausgeschiedene Phenolmenge bestimmt. Oben habe ich bereits die in zwei so weiten Zeitintervallen erhaltenen Zahlen mitgetheilt, hier will ich noch hervorheben, dass diese Bestimmungsresultate bis auf einen geringen Unterschied von 0,0269 Gr. vollkommen stimmen.

Mein Freund, Dr. R. 23 Jahre alt, von mittlerer Grösse und schwächlichem Körperbau, schied nach Einnahme von 2,0 Benzol = 0,616 Gr. Phenol aus. Folgende tabellarische Zusammenstellung, der sowohl bei Gesunden wie bei Kranken erhaltenen Zahlen, gibt uns die Möglichkeit dieselben unter einander zu vergleichen:

Untersuchte Fälle	Phenol nach 2,0 Benzol
1. Gesund	0,616
2a) Gesund	0,8881
b) dergleich. 5 Mon. später	0,9150 *) Diese Zahl wurde
3. Pneumonie	0,6659 in einem von Nencki u.
4. Perniciöse Anaemie	0,8331 Sieber beschriebenen
5. Chlorose	0,5772 Falle erhalten. (vergl.
6. Leukämie	0,125 *) Journ. f. prakt. Chem.
7. Pseudohyper. d. Mus.	0,4335 N. F. Bd. 26 1882.)

Die bei dem Pneumoniker und dem an perniciöser Anaemie erkrankten, jedoch bereits in Reconvalescenz befindlichen Patienten für oxydirttes Benzol erhaltenen Zahlen, liegen innerhalb normaler individueller Schwankungen. Das gleiche gilt auch mit grosser Wahrscheinlichkeit von der Chlorose. Die stärkste Verminderung sehen wir bei der leukämischen Patientin. Gegenüber der Durchschnittszahl bei gesunden = 0,8063 Gr. ist die Quantität des disponiblen atomistischen Sauerstoffes in den Geweben bei Leukämie nahezu fünfmal geringer. Auch die bei Pseudohypertrophia musculorum erhaltenen Zahlen sprechen für eine merkliche Verminderung des atomistischen Sauerstoffes in den Geweben. Allerdings war der Patient erst ein 13jähriger Knabe, und am 2. Versuchstage ist wahrscheinlich der grösste Theil des Harnes verloren gegangen, dagegen ist hervorzuheben, dass der 15jährige an perniciöser Anaemie Erkrankte die gleiche Menge Benzol wie ein gesunder Erwachsene zu Phenol oxydirte. Auch wird, wie die mitgetheilten Zahlen zeigen, bei weitem der grösste Theil des Phenols in den ersten 24 Stunden ausgeschieden.

Die von mir ausgeführten Untersuchungen zeigen, dass mittelst der so einfach ausführbaren Methode die Intensität der Oxydationen in den Organismen mit hinreichender Genauigkeit bestimmt und verglichen werden kann, und es ist mit Sicherheit zu erwarten, dass durch ihre Anwendung bei physiologischen und namentlich pathologischen Untersuchungen unsere Erkenntniss der chemischen Vorgänge in den Geweben wesentliche Fortschritte machen wird.

Zum Schluss halte ich es für eine angenehme Pflicht, dem Herrn Professor Nencki für seine freundliche Leitung und vielfache Unterstützung bei dieser Arbeit meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.



11904

17

17