

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Masaryk-Universität zu Brünn
[Vorstand: Prof. Dr. V. Neumann].)

Weitere Versuche mit parenchymatös entarteten Organen.

Von
Dr. V. Uher
Assistent.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. September 1932.)

In meiner ersten Arbeit über die parenchymatöse Entartung¹ habe ich mich vorwiegend mit den allgemeinen Merkmalen dieses so verwickelten Vorganges beschäftigt und habe hauptsächlich den physikalischen Teil hervorzuheben gesucht, indem ich die physikalischen Werte bestimmt habe, durch welche sich das parenchymatös entartete Organ vom normalen unterscheidet. Im zweiten Teil meiner Arbeit² habe ich besonders die Ionenverhältnisse, insbesondere aber die Na-K-Ionenverschiebung besprochen. In diesem Teil der Arbeit will ich auf bestimmte Art- und Mengenveränderungen hinweisen, welche im abweichenden Eiweiß-(Stickstoff-)Stoffwechsel auftreten. Ich will, wie ich schon in meiner ersten Arbeit erwähnt habe, darauf hinweisen, daß sich in der parenchymatös veränderten Zelle Spaltungserzeugnisse anhäufen und daß dadurch Absorptionsänderungen verursacht werden, die zu einer Umstellung der Eiweißteilchen — oder Kolloidmicellen — hauptsächlich in den Oberflächenzonen führen. Daß diese Änderungen, verbunden mit den übrigen Veränderungen, eine Verdichtung der Oberflächenzonen der Eiweißteilchen verursachen, habe ich schon im ersten Teil meiner Arbeit hervorgehoben.

Ich will nun mit einigen neuen Verfahren die Wesensveränderung des Eiweißgemisches nachweisen, welche bei der parenchymatösen Entartung entsteht; es handelt sich um eine gut ausgeprägte Änderung, welche durch eine bestimmte, schwer bestimmbare Verschiebung im Extrakt parenchymatös entarteter Leberzellen hervorgerufen wird.

Ich habe nämlich die Eiweißkörper mit verschiedenen Fällungsmitteln in verschiedener Konzentration ausgefällt nach dem Verfahren,

¹ Uher, V.: Virchows Arch. 281, H. 3.

² Uher, V.: Virchows Arch. 284, H. 3.

welches *Abderhalden* sozusagen als Makromethode durchgeführt hat und welches von *Bečka* für biologische Untersuchungen zur Mikromethode (in Tropfenform) umgearbeitet wurde.

Außerdem wurden bei dieser Gelegenheit Labilitätskurven der Auszüge und Aufschwemmungen von normalen und parenchymatös degenerierten Leberzellen aufgezeichnet. Es ist dies eigentlich die Bestimmung der kolloidalen Schutzwirkung, welche die Extrakte normaler und parenchymatös entarteter Organe gegenüber Goldsol oder anderen, aus Benzoe-harz, Mastix und anderem hergestellten Salzen aufweisen. Dabei wird nicht nur die Schutzwirkung der Eiweißgruppen allein festgestellt, denn es ist bekannt, daß auch eine ganze Reihe anderer organischer Stoffe aus der Gruppe der Kohlehydrate, Fettsäuren und ähnliche ebenfalls Schutzkolloidwirkung haben (es handelt sich hauptsächlich um organische Stoffe, die anorganischen Schutzkolloide kommen hier nicht in Betracht). Ich habe auch versucht, die *Zsigmondysche* Goldzahl zu bestimmen, da sich aber die Ergebnisse bei Preßsäften normaler und parenchymatös entarteter Organe in ihren Schwankungen teilweise deckten, lege ich ihnen keinerlei Bedeutung bei und werde sie auch nicht anführen.

Die größte Schutzkolloidwirkung haben in der Eiweißreihe die Spaltungserzeugnisse, und da sich diese bei der parenchymatösen Entartung anhäufen, haben wir angenommen, daß sich dies irgendwie in den Kurven äußern würde, in welchen wir die Labilität bzw. Stabilität der Schutzwirkung der Organsäfte in den oben angeführten Kolloidsuspensionen dargelegt haben.

Schließlich bestimmten wir die Menge des Gesamtstickstoffes und des koagulablen Eiweißes in den Zellen selbst und Stickstoff und Aminosäuren im Dialysat. Dabei wurden gleichzeitig die Elemente Na, K, Ca und Mg bestimmt. Die genaue Bestimmung des Trocken- und Aschenwertes ermöglicht die Umrechnung dieser Werte einerseits auf das Gesamtgewicht der Zellen, andererseits auf ihren Trocken- oder Aschenwert. Diese Ergebnisse führen wir deshalb an, weil wir diesmal mit Leberzellen und nicht mit dem ganzen Organ gearbeitet haben, um auf diese Weise Fehler auszuschalten, welche hauptsächlich durch die Beimengung von Blut und Gewebsflüssigkeit und durch das Waschen hervorgerufen werden, da durch zufällige ungleichmäßige Ausschwemmung weitere Fehler hinzutreten können.

Auch diese Anordnung hat vielleicht ihre Nachteile, doch haben wir, falls sich auch so die ersten Ergebnisse bestätigen lassen, ziemlich große Sicherheit dafür, daß die Veränderungen bei der parenchymatösen Entartung wirklich den oben angeführten Verhältnissen entsprechen.

Zur Stickstoffbestimmung wurde diesmal ein größeres Untersuchungsmaterial herangezogen, so daß die erhaltenen Werte mit größerer Bestimmtheit für richtig angesehen werden können. Wir führen sie deshalb an, weil wir auch heute neuerlich im Schrifttum die unrichtige und

unberechtigte Behauptung finden, daß die Eiweißmenge bei der parenchymatösen Entartung erhöht sei. Ausgehend von diesem Standpunkt werden dann falsche Schlußfolgerungen abgeleitet. Von den letzten Arbeiten führe ich die von *H. E. Never*¹ und *Wallbach*² an, welche annehmen, daß sich bei der parenchymatösen Entartung Eiweiß in den Zellen anhäuft, daß sich also der gerinnbare Anteil des Zellinhaltes vergrößert.

Bevor ich die einzelnen Ergebnisse verwerte, will ich die Verfahren, nach denen wir gearbeitet haben, und die Ergebnisse, die wir erhalten haben, angeben.

Methodik und Versuchsergebnisse.

Um mit möglichst reinem Leberparenchym arbeiten zu können, benützen wir zu unseren Untersuchungen abweichend von den früheren Versuchen ausschließlich Aufschwemmungen von Leberzellen.

Teile von Organen wurden mit der Zerreibungs- und Schneidemaschine für Organe (*v. F. Kensberg* u. *Ulrich*, Berlin) behandelt. Der erste Teil, der hauptsächlich Blut enthielt, wurde in ein Gefäß, erst das reine, ausgepreßte Organ wurde in Röhrchen aufgefangen. Der Teil, der zur chemischen Analyse bestimmt war, wurde zentrifugiert (4000 Umdrehungen), wobei sich das Gemisch in 3 Schichten teilte: Die oberste flüssige, aus Blut und Gewebsflüssigkeit bestehend, die zweite, welche hauptsächlich Leberzellen enthielt und die dritte, aus einem Gemisch von Leberzellen, Bindegewebsfasern und Stromaresten bestehend. Die mittlere Schicht wurde dann der chemischen Analyse unterworfen. 5 g dieses Leberzellenbreies wurden getrocknet und verascht, die Asche in Salzsäure aufgelöst und zur Bestimmung der Ionenmengen aufbewahrt.

Bestimmt wurde: K (durch Titration — Manganometrie — nach Ausfällung als Kobalthexanitrit, Na (jodometrisch nach Ausfällung als Natriumpyroantimoniat), Ca (manganometrisch nach Ausfällung als Ca-Oxalat) und Mg (welches zuerst als Mg-Ammoniumphosphat und nach Auflösen in $n/1$ H_2SO_4 nochmals mit γ -Oxychinolin ausgefällt und hierauf manganometrisch bestimmt wurde).

Die näheren Angaben über die Durchführung der einzelnen Methoden sind in den früheren Arbeiten angegeben worden. Die einzelnen Ionenwerte wurden auf das Gesamtgewicht der Zellen und auf die Trockensubstanz und Asche umgerechnet.

2 g des Leberzellenbreies wurden in 20 ccm destillierten Wassers aufgeschwemmt und durch 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Hierauf wurde das Gemisch nach Zugabe von NaCl tropfenweise in 50 ccm kochenden Wassers hinzugefügt und mit Essigsäure bis zur Ausfällung grober Flocken angesäuert. Dann wurde durch ein aschefreies Filter filtriert, mit Alkohol gewaschen und nach Austrocknung der Stickstoff nach *Kjeldahl* in Ammoniak übergeführt. Das gerinnbare Eiweiß wurde nach Überführung des Stickstoffes in Ammoniak und Beifügen des *Nesslerschen* Reagens kolorimetrisch mit Hilfe einer Standardlösung bestimmt. Der erste Teil dieses Untersuchungsverfahrens ist ausführlich in meiner ersten Arbeit³ beschrieben, die Durchführung der kolorimetrischen Bestimmung entspricht der *Folinschen* Methode der Reststickstoffbestimmung im Blut.

¹ *Never, H. E.*: Zbl. Path. 54, Nr 9, 327.

² *Wallbach, Günther*: Erg. Path. 24, 92 (1931).

³ *Uher, V.*: Virchows Arch. 281, H. 3.

Weitere 2 g des Leberzellenbreies gaben wir schließlich in Diffusionshülsen von *C. Schleicher* und *Schüll* Nr. 579 und bestimmten nach 24 Stunden Aminosäuren und Stickstoff im Dialysat. Der Stickstoff wurde nach Eindampfen der Hälfte der Dialysationsflüssigkeit (diese Menge entspricht 1 g Leberzellenbrei) nach *Kjeldahl* in Ammoniak übergeführt und kolorimetrisch, wie oben angegeben, bestimmt.

Die Bestimmung der Aminosäuren wurde kolorimetrisch — nach *Folin* — durchgeführt. $\frac{1}{8}$ der Gesamtdialysationsflüssigkeit (das sind 0,25 g der ursprünglichen Zellemlusion) wurde filtriert und die Aminosäuren des Filtrates nach Hinzufügen von Wolframsäure mit β -Naphthochinonsulfosauerem Na eingengt. Nach gründlichem Durchschütteln wurden die Proberöhrchen bis zum nächsten Tag unter Lichtabschluß aufbewahrt. Hierauf wurde mit Essigsäuremischung angesäuert und der Überschuß an Naphthochinonreagens nach völliger Entwicklung der Farbe durch Zugabe von Thiosulfat beseitigt und auf 100 ccm aufgefüllt. Die kolorimetrische Bestimmung wurde mittels einer Standardlösung durchgeführt, welche aus einer umkristallisierten Glycerinlösung hergestellt und auf dieselbe Weise wie die Probelösung vorbehandelt wurde (1 ccm der Standardlösung enthielt 0,07 mg N).

Die auf diese Weise erhaltenen Werte des gerinnbaren N, Aminostickstoffes, K⁺, Na⁺, Mg⁺⁺ und Ca⁺⁺ sind in folgender Tabelle angeführt:

Als Normalorgan nahm ich die Leber einer 23jährigen Frau, die durch einen fallenden Balken einen Schädelbruch erlitt und augenblicklich getötet wurde. Die Sektion wurde 18 Stunden nach dem Tode vorgenommen. Bei allen übrigen Fällen wurde das Sektionsmaterial innerhalb 12 Stunden nach dem Tode entnommen. Wie ich in meiner ersten Arbeit gezeigt habe, steigen auch hier die Werte des gerinnbaren Eiweißes nicht, sondern sie sinken sogar. Da ich aber annahm, daß man evtl. einwenden könnte, daß sich der prozentuelle Wert des gerinnbaren Eiweiß in bezug auf den Trockenwert vergrößert, so habe ich die bei meinen neuerlichen Untersuchungen erhaltenen Werte nicht nur auf das Gewicht des frischen Organs, sondern auch auf das Gewicht der Trockensubstanz umgerechnet. Da nämlich die Hydratation größer wird, vergrößert sich das Gewicht des Organs durch Wasseraufnahme, so daß die Umrechnung auf 100 g frischen Organs, wie ich es in meiner ersten Arbeit durchgeführt habe, eigentlich nicht den für die weiteren Erwägungen maßgebenden prozentuellen Stickstoffwert ergibt, denn es könnte vielleicht auch der gerinnbare Eiweißwert in der Trockensubstanz erhöht sein. Zu meiner Überraschung fand ich bei der Durchsicht der Tafeln der auf 100 g Trockensubstanz umgerechneten Werte des gerinnbaren Eiweißes bis auf vereinzelte Ausnahmen nur ganz geringfügige Schwankungen; die Werte bewegen sich alle um 10% herum. Ich glaube daher, daß es jetzt mit Bestimmtheit nachgewiesen ist, daß bei der parenchymatösen Entartung eine Erhöhung des gerinnbaren Eiweißes nicht vorhanden ist, oder um mich genau auszudrücken — eine Erhöhung des gerinnbaren Eiweißwertes kann zwar zufällig vorhanden sein, ist aber nie die Ursache der parenchymatösen Entartung.

Versuchsreihe und Versuchsbedingungen	Trocken- substanz Mittel- wert %	Asche % der frischen Substanz Mittelwert	Koagulierter N %		Amino-N mg-%		Dialysierter N %	
			der frischen Substanz	der Trocken- substanz	der frischen Substanz	der Trocken- substanz	der frischen Substanz	der Trocken- substanz
I. Mensch, normal	25,2	1,30	2,53	10,04	30,70	121,8	0,42	1,67
1. „ Sepsis	19,9	1,18	1,80	9,04	28,10	141,2	0,60	3,01
2. „ Erysipel	20,0	1,25	2,30	11,50	31,75	153,7	0,58	2,90
3. „ Pneumonia	19,5	1,17	2,25	11,53	30,25	155,0	0,75	3,84
4. „ Sepsis	22,2	1,22	2,36	10,63	30,88	139,1	0,61	2,79
5. „ Scarlatina	17,4	0,98	1,74	10,00	29,14	167,4	0,58	3,33
6. „ Peritonitis	19,5	1,19	2,08	10,69	30,86	153,1	0,45	2,64
7. „ Sepsis	21,2	1,21	2,12	10,00	31,15	147,0	0,53	2,50
8. „ Phlegmone	19,8	1,09	2,12	10,70	31,20	157,5	0,51	2,59
9. „ Erysipel	20,6	1,23	2,20	10,69	31,00	150,5	0,56	2,71
10. „ Peritonitis	18,7	1,07	2,05	10,95	32,05	171,4	0,52	2,77
11. „ Meningitis	22,3	1,26	2,31	10,35	30,70	138,0	0,57	2,57
12. „ Pneumonia	18,7	1,10	1,87	10,00	29,89	159,7	0,49	2,61
13. „ Typhus	19,5	1,14	1,96	10,05	31,06	159,2	0,51	2,61
14. „ Typhus	18,9	1,09	1,92	10,16	31,00	164,0	0,50	2,63
15. „ Typhus	19,8	1,18	2,10	10,60	31,12	157,1	0,53	2,67
16. „ Sepsis	17,3	0,96	1,93	11,15	30,93	178,7	0,51	2,95
17. „ Sepsis	20,1	1,22	2,36	11,74	30,14	149,9	0,61	3,02
18. „ Sepsis	19,9	1,18	2,10	10,55	30,01	150,8	0,56	2,81
19. „ Erysipel	21,5	1,24	2,22	10,32	31,42	146,1	0,54	2,51
20. „ Sepsis	20,1	1,19	1,96	9,75	31,03	153,3	0,51	2,53
21. „ Sepsis	19,7	1,11	2,08	10,60	30,89	157,8	0,52	2,63
22. „ Sepsis	18,9	0,99	2,00	10,57	30,05	158,9	0,49	2,58
23. „ Peritonitis	19,7	1,19	1,96	9,95	30,81	156,3	0,51	2,58
24. „ Scarlatina	20,2	1,20	1,97	9,75	31,00	153,4	0,53	2,62
25. „ Typhus	20,0	1,16	2,01	10,05	31,09	155,4	0,60	3,00

Schließlich möchte ich noch einmal auf die Arbeit *Hoppe-Seylers*¹ zurückkommen, in der, wie viele Forscher anführen, angeblich bewiesen wurde, daß die Ursache der parenchymatösen Entartung in der Erhöhung des gerinnbaren Eiweißes liege. Wenn wir aber die hier angeführten Werte betrachten, so finden wir, daß sich solche Schlußfolgerungen aus der Arbeit selbst eigentlich nicht ergeben. Ich habe schon in meiner ersten Arbeit darauf hingewiesen, daß verschiedenartige Fälle zur Untersuchung kommen, denn oft kann man bei der histologischen Untersuchung feststellen, daß es sich nicht nur um parenchymatöse Entartung, sondern noch um eine Reihe anderer, möglicherweise rückschrittlicher Veränderungen handelt. Betrachten wir die Fälle (von *Hoppe-Seyler*) mit parenchymatöser Entartung, so sehen wir, daß in den Fällen 20, 22, 27, 39, 18, 26 keine Erhöhung des gerinnbaren Eiweißes vorhanden ist, da nicht mehr als 2,3% festgestellt werden konnten und diese Werte nach *Hoppe-Seyler* den Normalwerten entsprechen. Wir sehen also, daß bei einem großen Teil der Fälle mit parenchymatöser Entartung auch in der Arbeit von *Hoppe-Seyler* keine Erhöhung der Werte des gerinnbaren

¹ *Hoppe-Seyler*: Z. physik. Chem. 116, 67 (1921).

Na		Milli-normal	K		Milli-normal	Ca mg-%		Milli-normal	Mg mg-%		Milli-normal
mg-% frische Substanz	Trocken- substanz		mg-% frische Substanz	Trocken- substanz		frische Substanz	Trocken- substanz		frische Substanz	Trocken- substanz	
94	0,37	41	284	1,11	73	12,6	50	6	18,4	73	15
98	0,49	43	319	1,60	81	9,8	49	5	13,6	68	11
96	0,48	42	352	1,76	90	10,1	50	5	15,2	76	13
93	0,47	40	359	1,84	92	9,5	49	5	14,4	73	12
101	0,49	44	345	1,38	88	10,7	49	5	16,2	79	13
99	0,56	43	313	1,79	80	10,2	58	5	15,6	89	13
97	0,49	42	346	1,77	88	8,3	42	4	12,8	65	10
105	0,49	45	299	1,41	76	9,0	42	5	13,0	61	10
100	0,50	43	297	1,50	76	10,1	51	5	14,1	70	11
119	0,57	51	309	1,50	79	10,0	49	5	13,2	64	11
105	0,56	45	307	1,64	78	8,5	46	4	12,9	69	10
94	0,42	41	302	1,36	77	8,9	40	4	12,7	59	10
99	0,50	43	306	1,63	78	7,7	41	4	13,1	70	10
98	0,50	43	309	1,58	79	8,4	48	4	13,6	69	11
93	0,52	40	312	1,65	80	9,4	49	5	13,4	70	11
103	0,48	44	323	1,63	83	9,1	46	5	12,8	64	10
99	0,52	39	301	1,74	77	8,7	50	4	13,0	75	11
97	0,48	42	299	1,48	76	9,3	46	5	13,7	68	11
87	0,43	38	297	1,49	76	8,8	44	4	12,3	61	10
97	0,46	42	303	1,41	78	8,1	40	4	12,2	59	10
99	0,49	43	287	1,42	73	10,0	50	5	12,8	63	10
101	0,51	44	310	1,57	79	9,0	46	5	13,2	67	11
108	0,57	47	300	1,58	77	8,6	46	4	13,6	67	11
90	0,46	39	289	1,47	74	8,9	45	4	12,7	64	10
103	0,51	44	297	1,47	76	9,3	46	5	13,2	65	11
104	0,52	45	288	1,44	74	9,7	48	5	13,4	67	11

Eiweißes festgestellt wurde¹. Dabei muß man auch die besondere Auswahl der Fälle und die Arbeitstechnik berücksichtigen (hier wird nämlich mit dem ganzen, nichtentbluteten Organ gearbeitet).

Ich betone nochmals, daß meine ersten Untersuchungen mit entbluteten Organen durchgeführt wurden, während ich jetzt fast ausschließlich mit Leberzellen allein arbeite.

Wenn wir die Werte des Amino-N und dialysierten N bei der parenchymatösen Entartung betrachten, so finden wir eine Erhöhung jenes ungefähr um 20%, dieses um 50—100%. Man muß hervorheben, daß die von uns als Normalwerte bezeichneten Werte den wirklichen Normalwerten eigentlich nicht entsprechen, da durch die postmortale Autolyse Veränderungen hervorgebracht werden. Wir können auch die einzelnen Werte der Versuchsreihe nicht als Parallelwerte betrachten, da das Untersuchungsmaterial in den einzelnen Fällen nicht nach derselben Zeitdauer, die nach dem Tode verstrichen war, entnommen werden

¹ Auch *Fricke*, *Groll* und *Meyer* haben gefunden, daß nur ausnahmsweise bei parenchymatös entarteten Organen die Menge des koagulablen Eiweißes gegenüber der Norm vergrößert ist.

konnte. Bei dem Falle, den ich als Norm einsetzte, wurde die Sektion 18 Stunden nach dem Tode vorgenommen, während unter den Fällen, welche ich in der Reihe der parenchymatös entarteten Organe anführe, die Sektionen auch schon 6 Stunden nach dem Tode vorgenommen wurden. (Die Untersuchungen begann ich sogleich nach Beendigung der Sektionen.) Die als Normalwerte eingesetzten Werte sind daher an sich schon zu hoch und wir können daher mit Bestimmtheit sagen, daß bei der parenchymatösen Entartung eine Erhöhung des Amino-N

Versuchsreihe und Versuchsbedingungen	$\frac{\text{Na}}{\text{K}}$	$\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Mg} + \text{Ca}}$	Versuchsreihe und Versuchsbedingungen	$\frac{\text{Na}}{\text{K}}$	$\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Mg} + \text{Ca}}$
1. Mensch, normal . .	41/73	$\frac{114}{21}$	13. Mensch, Typhus . .	43/79	$\frac{122}{15}$
1. „ Sepsis . . .	43/81	$\frac{124}{16}$	14. „ Typhus . .	40/80	$\frac{120}{16}$
2. „ Erysipel . .	42/90	$\frac{132}{18}$	15. „ Typhus . .	44/83	$\frac{127}{15}$
3. „ Pneumonia .	40/92	$\frac{132}{17}$	16. „ Sepsis . . .	39/77	$\frac{116}{15}$
4. „ Sepsis . . .	44/88	$\frac{132}{18}$	17. „ Sepsis . . .	42/76	$\frac{118}{16}$
5. „ Scarlatina .	43/80	$\frac{123}{18}$	18. „ Sepsis . . .	38/76	$\frac{114}{14}$
6. „ Peritonitis .	42/88	$\frac{130}{14}$	19. „ Erysipel . .	42/78	$\frac{120}{14}$
7. „ Sepsis . . .	45/76	$\frac{121}{15}$	20. „ Sepsis . . .	43/73	$\frac{116}{15}$
8. „ Phlegmone .	43/76	$\frac{119}{16}$	21. „ Sepsis . . .	44/79	$\frac{123}{16}$
9. „ Erysipel . .	51/79	$\frac{130}{16}$	22. „ Sepsis . . .	47/77	$\frac{124}{15}$
10. „ Peritonitis .	45/78	$\frac{123}{14}$	23. „ Peritonitis .	39/74	$\frac{113}{14}$
11. „ Meningitis .	41/77	$\frac{118}{14}$	24. „ Scarlatina .	44/76	$\frac{120}{16}$
12. „ Pneumonie .	43/78	$\frac{121}{14}$	25. „ Typhus . .	45/74	$\frac{119}{16}$

und dialysierten N besteht. Zweifellos kommt es bei der parenchymatösen Entartung zu einer Vermehrung hauptsächlich der niedrigen Eiweißspaltungserzeugnisse. Wie wichtig die Bestimmung dieser Werte ist, habe ich schon in meiner ersten Arbeit hervorgehoben und will in der Schlußfolgerung nochmals darauf zurückkommen.

Was die übrigen in der Tafel angeführten Werte anbelangt, so finden wir einen sichtlichen Anstieg des K', während das Na-Ion in durchschnittlich gleicher Höhe bleibt. Die Ca-Werte blieben ebenfalls fast in normalen Grenzen. Der Mg-Wert wird etwas kleiner, die Abweichung ist aber so geringfügig, daß wir, wenn wir die Fehlerquellen dieser Methodik in Betracht ziehen, einsehen müssen, daß sich die Werte fast

im Bereiche der Grenzwerte normaler Schwankungen befinden. Jetzt wollte ich noch feststellen, ob sich der Wert des Ausdruckes $\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}$ nicht auf bestimmte Weise geändert hat. Um den Wert dieses Quotienten zu berechnen, mußten die Molarwerte der einzelnen Ionen festgelegt werden. Zu diesem Zwecke wurden die in der Tafel angeführten Ionenwerte auf Millimolarwerte umgerechnet. Zur genaueren Übersicht und besserem Verständnis führe ich in vorstehender Tabelle diesen Quotient und gleichzeitig auch den Quotienten Na/K in den einzelnen Fällen an.

Wenn wir die einzelnen Werte betrachten, so finden wir, daß der Quotient Na/K bei der parenchymatösen Entartung sinkt, während der Quotient $\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}$ steigt. Die Bewertung dieser Ergebnisse will ich später besprechen.

Ich will noch einige andere Ergebnisse anführen, welche wir bei der Eiweißbestimmung mittels der Fällungsmethode nach *Bečka* feststellten. Der Grundgedanke dieses Verfahrens ist alt, denn schon *Abderhalden* versuchte Fällungskurven der Eiweißkörper mit verschiedenen Fällungsmitteln, hauptsächlich Salzen, aufzustellen. Es handelt sich hier eigentlich nur um die Art der Durchführung. Wir wandten die Fällungsmethode in Tropfenform an, die von *Bečka* als zweckmäßig für biochemische Untersuchungen angegeben wird. Wir arbeiteten nach der Tropfenmethode, indem wir uns verschiedene Verdünnungen herstellten auf die Art, wie wir bei der *Gruber-Widalschen* Methode vorgehen.

Als Fällungsmittel dienten folgende Lösungen: 0,1 Molarlösung von Merkurichlorid und je eine Molarlösung in folgender Reihenfolge: Merkursulfat, Kadmiumnitrat, Trichloressigsäure, Sulfosalicylsäure und Tannin, welches in 5%iger Lösung verwendet wurde. Diese Lösungen wurden für jede Versuchsreihe frisch angefertigt. Mit dem ungefähr 1 : 200 verdünnten Eiweiß stellten wir uns 6 sechsgliedrige Reihen her und die Fällungsmittel wurden aus einer Tropfengruppe in die andere so übertragen, daß folgende Verdünnungen entstanden: 1 : 10, 1 : 100, 1 : 500, 1 : 1000, 1 : 5000, 1 : 10 000. Wir versuchten auch andere Abänderungen dieser Methode, wobei wir die Eiweißkonzentration änderten, indem wir Reihen steigender Eiweißkonzentrationen mit einem konstanten Fällungsmittel behandelten. Am verhältnismäßig günstigsten für unsere Zwecke war aber die zuerst angeführte Änderung und in dieser Anordnung führten wir auch die meisten Versuche durch. Die Ergebnisse, welche ich mit diesem Verfahren erlangte, führe ich in folgender Tafel graphisch dargestellt an. Die in der Tafel fettgedruckten Striche bedeuten das Aufhören der Eiweißausfällung. Die Ablesungen wurden mikroskopisch 1—2 Min. nach Durchführung der Reaktion bei geschlossener Blende vorgenommen. Die Abbildungen der einzelnen so gewonnenen Kurven führe ich an.

Die einzelnen Kurven unterscheiden sich zwar in geringen Einzelheiten voneinander, aber im allgemeinen kann man doch einen bestimmten, die parenchymatöse Entartung kennzeichnenden Charakter der Kurven feststellen. Die Kurve der normalen Leber ist durch eine große Zacke gekennzeichnet, während die Kurven parenchymatös entarteter Organe

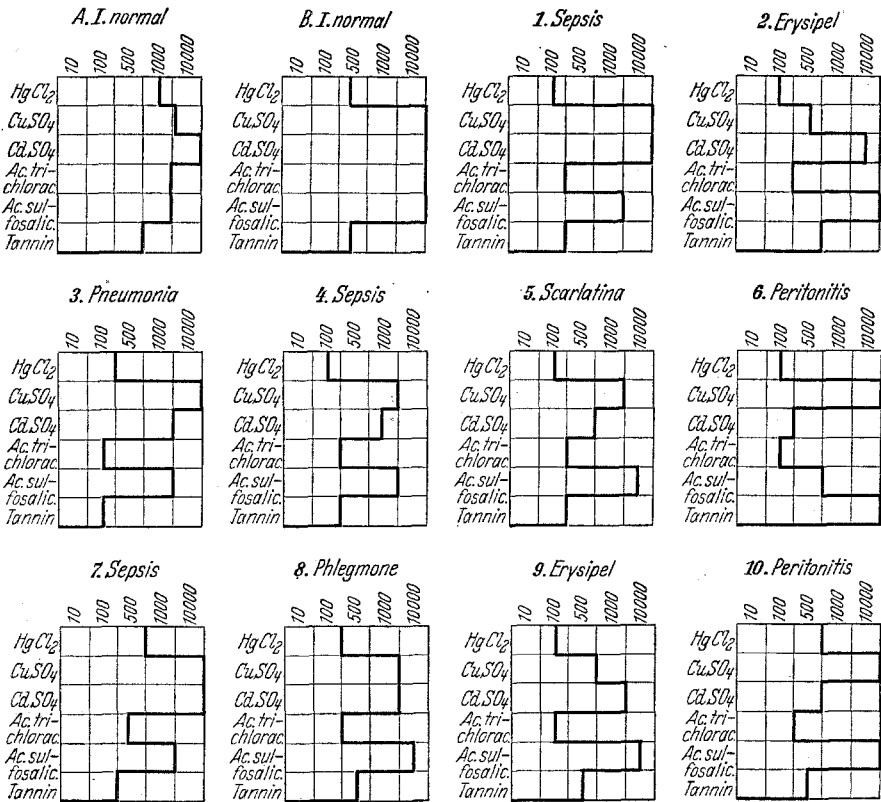


Abb. 1.

2 Zacken aufweisen. Über die Ursachen dieser Unterschiede läßt sich schwer etwas Bestimmtes sagen, denn die Eiweißverdünnungen waren, besonders bei den verschiedenen Fällen, ungleich. Die Verdünnung wurde so ausgeführt, daß wir stets 0,6 ccm Zellemlusion, welche, berechnet aus der Gesamtmenge des gerinnbaren Eiweiß, ungefähr 16% Eiweiß enthielten, mit 20 ccm destillierten Wassers verdünnten. Die gerinnbaren Eiweißwerte waren verschieden, wir verdünnten aber ständig mit derselben Menge destillierten Wassers. Außerdem muß man noch berücksichtigen, daß auch die Ionenverhältnisse in den einzelnen Emulsionen verschieden waren. Die Einordnung des ganzen Vorganges ist daher

sehr beschwerlich, da eine ganze Reihe von Faktoren das Endergebnis beeinflußt. Wir glauben, daß man aus den Kurven doch auf bestimmte Veränderungen schließen kann, da sich bei der parenchymatösen Entartung immer Kurven mit 2 Zacken wiederholen, während die Kurve des normalen Organs nur eine, wenn auch verschieden geformte Zacke aufweist.

Wieweit unsere Ansicht berechtigt ist, daß die Art der Eiweißkörper und die Verschiedenheit der Spaltungsergebnisse des Eiweißstoffwechsels hier hauptsächlich zusammenwirken, wird erst eine große Reihe von Versuchen in möglichst reinerer — und daher beweiskräftigerer — Form zeigen. Inzwischen ist es nur unsere Annahme, daß wir auch auf diese Weise bewiesen haben, daß tatsächlich ein Wesensunterschied zwischen Eiweißkörpern und ihren Spaltungsprodukten unter normalen Verhältnissen und bei der parenchymatösen Degeneration vorhanden ist. Schließlich haben wir versucht, die Schutzwirkung im Extrakt der wässerigen Leberzellenemulsion normaler und parenchymatös entarteter Organe gegenüber Kolloiden — Goldsol und Mastix — festzustellen. Wir stellten uns einen 1%igen Leberzellenextrakt aus jener Schichte nach dem Zentrifugieren her, welche, wie schon erwähnt, vorwiegend Leberzellen und nur spärlich andere Bruchstücke enthielt, wovon wir uns durch die mikroskopische Untersuchung der Aufschwemmung überzeugen konnten. Zur Anwendung kam der 10 Min. ausgelaugte wässrige Extrakt. Ich wiederhole, daß auch hier, ebenso wie in den vorhergehenden Versuchen, nur solche Fälle ausgewählt wurden, bei denen sich die Zeitdauer nach dem Tode höchstens um 1 Stunde unterschied; bei allen wurde die Sektion spätestens 6 Stunden nach dem Tode vorgenommen. Als Normalfall benutzte ich die Leberzellensuspension eines Neugeborenen, bei welchem Kraniotomie wegen Geburtshindernis bei der Mutter durchgeführt werden mußte, dessen Organe aber ohne pathologischen Befund waren. Das als Norm eingesetzte Material ist also etwas ungünstig gewählt, da die chemische Zusammensetzung der Organe Neugeborener etwas von der Erwachsener abweicht, in erster Linie sind die Organe wasserreicher, enthalten verhältnismäßig mehr Kaliumionen usw. Wir wollten aber eine Reihe normaler Kurven aufstellen und mußten daher auf dieses Material zurückgreifen, da es uns verhältnismäßig leicht zugänglich war, während es uns unmöglich war, uns normale Lebern Erwachsener, hauptsächlich 6 Stunden nach dem Tode, zu verschaffen. Die Kurve der normalen Leber eines Erwachsenen, deren chemische Analyse in der Tabelle 1 angeführt ist, will ich auch anführen, doch wurde hier die Sektion erst 18 Stunden nach dem Tode durchgeführt.

Die Goldsolreaktion wurde nach der von *Lange* angegebenen Modifikation¹ durchgeführt. Die Goldsollösung stellten wir in der Regel nach der Angabe von *Eicke* her, obgleich wir auch nach der von *Frejka* angeführten Modifikation

¹ *Lange*: Berl. klin. Wschr. 1912, Nr 19.

arbeiteten. Die Reaktion wurde in 12 Proberöhrchen aus Jenenser Glas durchgeführt, die Anfangsverdünnung war 1 : 20 und wurde mit 6,4%iger NaCl-Lösung vorgenommen (dabei zogen wir allerdings die ursprüngliche Verdünnung bei der Herstellung der 1%igen Eiweißemulsion nicht in Betracht und setzten sie, gleich dem Liquor, als Standard ein). Es wurde in geometrischer Reihe mit dem Quotienten 2 verdünnt. Im ganzen wurden 12 Verdünnungen hergestellt, also bis auf 1 : 40 000. Zu je 1 ccm der Verdünnung wurden 5 ccm Goldsol zugefügt. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur lasen wir die nun beständigen Ergebnisse ab. Die Ablesungen wurden in Kurvenform verzeichnet, wie es schon *C. Lange* eingeführt hat. Auf die Ordinate wurde der Grad der Ausfällung (rot, rotviolett, violett, rotblau, blau, hellblau, weiß), auf die Abszisse die Verdünnung aufgetragen. Nähere Angaben führe ich nicht an, da sie bei der herrschenden Verbreitung der Goldsolreaktion allgemein bekannt sind und verweise auf die Angaben im Schrifttum.

Die Mastixreaktion wurde nach *Emanuel*¹ durchgeführt. Die Mastixlösung wurde vor dem Versuch stets frisch aus einer 10%igen Alkohollösung hergestellt. 1 ccm dieser Stammlösung und 9 ccm absoluten Alkohols wurden schnell in 40 ccm destillierten Wassers gemischt. Hierauf wurde die Verdünnung ähnlich wie bei der Goldsolreaktion durchgeführt, mit dem Unterschiede, daß zur Verdünnung eine 1,25%ige NaCl-Lösung diente. Zu 1 ccm der Verdünnung wurde 1 ccm Mastixlösung zugefügt. Auch hier registrierten wir die Resultate in Kurvenform, welche ich in folgender Tabelle anführe.

Während die normalen Kurven durch geringen Abfall oder gradlinigen Verlauf gekennzeichnet sind, zeigen die Kurven parenchymatös entarteter Organe häufig einen stärkeren Abfall und veränderten Verlauf. Auch hier wirkt eine Reihe von Umständen mit, denn die einzelnen Extrakte sind verschieden. Wenn wir ausschließlich die Eiweißmenge in Betracht ziehen wollen, dann können wir vielleicht annehmen, daß hauptsächlich der veränderte Albumingehalt bei der parenchymatösen Entartung so zum Ausdruck kommt. Natürlich ist dies nicht die einzige Erklärung für den Verlauf der Kurven. Zweifellos spielen hier die Eiweißspaltungsprodukte eine große Rolle und wir finden deshalb so eine Anzahl von Verschiedenheiten und feinen Unterschieden.

Erörterung.

Wenn wir die gewonnenen Ergebnisse überblicken, so sehen wir, daß wir mit Bestimmtheit beweisen konnten, daß die parenchymatöse Entartung nicht durch Erhöhung des gerinnbaren Eiweißes gekennzeichnet ist. Es ist ja eigentlich leicht begreiflich, daß in der Leber, Niere und anderen Organen keine Eiweißspeicherung eintreten wird, da doch bei fieberhaften Erkrankungen, bei welchen sich die parenchymatöse Entartung so häufig vorfindet, negative Stickstoffbilanz eintritt. Es kommt zu erhöhtem Abbau der Stickstoffverbindungen, vorwiegend der Eiweiße; da häufig fast keine Nahrung aufgenommen wird, erfolgt die erhöhte Stickstoffabgabe auf Kosten der in größerem Maße abgebauten eigenen Eiweißkörper. Ich will nicht von der Zwecklosigkeit einer solchen evtl. Anhäufung sprechen, ich will nur zeigen,

¹ *Emanuel*: Berl. klin. Wschr. 1915, Nr 30, 792.

wie unbegründet diese sich stets wiederholende Behauptung ist, daß bei der parenchymatösen Trübung der Eiweißgehalt (die Menge des gerinnbaren Eiweißes) erhöht sei.

Es ist aber auch möglich, daß es Zustände gibt, die durch Eiweißspeicherung gekennzeichnet sind und morphologisch dasselbe Bild zeigen wie die parenchymatöse Trübung. Man müßte daher vom morphologischen Standpunkte aus verschiedene Arten der parenchymatösen Trübung anerkennen. Sicher zeigt diese, welche alle septischen, infektiösen und toxischen Erkrankungen begleitet, die Merkmale, welche ich schon in meinen früheren Arbeiten angeführt habe. Wenn es daher Zustände gibt, bei welchen eine Erhöhung des Eiweißgehaltes, also eine Eiweißspeicherung nach *Wallbach*, dasselbe morphologische Bild wie bei der parenchymatösen Entartung hervorruft, so ist diese Art ohne Zweifel äußerst selten und hat sicher nicht das zu bedeuten, was man gewöhnlich unter dem Begriffe „parenchymatöse Degeneration“ versteht.

Daß bei der parenchymatösen Entartung der Eiweißabbau größer wird, haben wir durch die Bestimmungen des dialysierten N und der Aminosäuren deutlich bewiesen. Besonders klar tritt dies aus den auf die Trockensubstanz umgerechneten Werten hervor.

Zurückkommend auf die Frage der nutritiven Reizung bei der parenchymatösen Entartung, welche ihre Entstehung durch erhöhte Eiweißaufnahme und Speicherung erklärt, weise ich auf die Arbeit *Bergs* hin, welcher bei Salamandern und Kaninchen, die mit Eiweißnahrung im Überschuß gefüttert wurden, zahlreiche Eiweißtröpfchen im Zelleib feststellte, welche aber zum Unterschied von der parenchymatösen Trübung im frischen Präparat nicht sichtbar waren, sich aber mit Pyronin gut färben ließen und alle Eiweißreaktionen gaben. Ich will also hervorheben, daß er durch erhöhte Eiweißzufuhr eine Wirkung erzielte, die auch morphologisch von der parenchymatösen Trübung gänzlich verschieden war.

Die auf die Trockensubstanz umgerechneten Na-Werte zeigen zwar eine deutliche Erhöhung, in Millimolarkonzentrationen zeigen sich aber nur geringe Abweichungen von der Norm. Hingegen finden wir ein deutliches Ansteigen der K'-Ionen. Die Ca⁺⁺- und ebenso Mg⁺⁺-Werte zeigen nur geringe Schwankungen, die eher für ein Absinken zeugen. Der Koeffizient $\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}$ läßt ein deutliches Überwiegen der K' erkennen. Der Koeffizient $\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}$ steigt deutlich. Der Anstieg der einwertigen Ionen ist bedeutend größer als der der zweiwertigen. Na⁺ und K⁺ haben quellende, Ca⁺⁺ und Mg⁺⁺ entquellende Wirkung auf Kolloide. Der Anstieg von Na⁺ + K⁺ bedeutet daher auch den Anstieg der Quellung der Zellkolloide. Diese Ionenverschiebung ist daher eine der Ursachen, welche uns die erhöhte Zellquellung bei der parenchymatösen Entartung leicht erklärt. Es ist dies gewiß nicht die einzige, aber sicher eine sehr wichtige Ursache dafür. Der durch die Quellung veränderte Zellzustand führt

sicher auch eine Veränderung der Funktion herbei und dies äußert sich deutlich in der Störung des Stickstoff-Eiweißmetabolismus.

Der Koeffizient K/Ca , dem *Kraus* und *Zondek* besonders im Blut so große Bedeutung zuschreiben, ist in der Tabelle zwar nicht angeführt, aus dem Gesagten geht aber klar hervor, daß er sich zugunsten des K verschiebt, denn die K-Ionen steigen an, während die Ca-Ionen ein wenig absinken. Das glykotonische Ion (K) überwiegt daher und somit auch das parasympathische. Ich habe darüber schon im zweiten Teil meiner Arbeit geschrieben und die sich evtl. hieraus ergebenden Folgerungen abgeleitet.

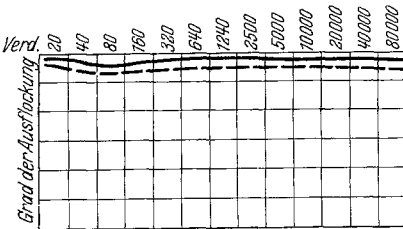


Abb. 2. I. Goldsolreaktion, normal.

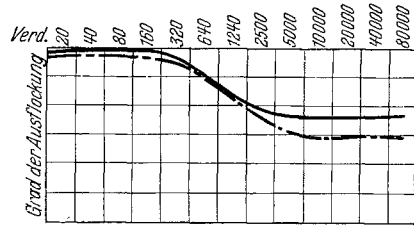


Abb. 3. I. Mastixreaktion, normal.

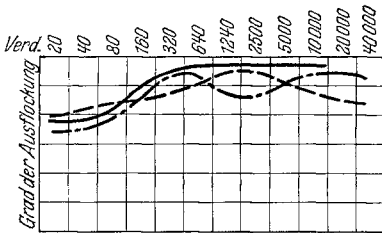


Abb. 4. Goldsolreaktion, Sepsis.

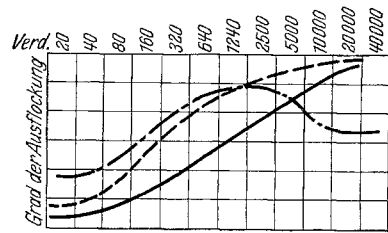


Abb. 5. Mastixreaktion, Sepsis.

Die angeführten Eiweißfällungskurven zeigen deutlich, daß eine Wesensveränderung im Eiweißstoffwechsel eingetreten ist, die durch Zunahme bestimmter Proteingruppen und ihrer höheren Spaltungsprodukte und Abnahme anderer gekennzeichnet ist. Man kann nur sagen, daß hier bestimmte Artveränderungen eingetreten sind, die sich aus den Kurven näher nicht erklären lassen und über deren Wesen sich schwer etwas Bestimmtes sagen läßt. In diesem Sinne muß man auch die Goldsol- und Mastixkurven beurteilen. Auch hier läßt sich die eigentliche Grundlage dieser Erscheinung nicht mit Bestimmtheit erklären, da sowohl die Konzentration der Salze als auch die Menge und Art der Eiweißstoffe sowie auch Veränderungen im Verhältnis der einzelnen Eiweißarten zueinander (Albumine-Globuline) und ihrer Spaltungserzeugnisse die Gestaltung der einzelnen Kurven beeinflussen. Nähere Erklärungen über den Verlauf der Kurven wird man erst dann geben können, bis die einzelnen hier mitwirkenden Umstände genau bekannt sein werden. Besonders wichtig ist hier die Feststellung des gesamten Adsorptionseffektes besonders der im Zellsaft vorhandenen hydrophilen

Sole gegenüber hydrophober Kolloide — wie Goldsol oder Mastixsol. Ich erwähne nochmals, daß sich unsere Versuche auf die parenchymatöse Entartung beziehen, die wir bei septischen, toxischen, infektiösen und fieberhaften Erkrankungen antreffen. Wir wollen aber durchaus nicht bestreiten, daß nicht auch solche Zustände vorkommen könnten, bei welchen Eiweißspeicherung vorhanden ist und deren morphologisches Bild mit dem der parenchymatösen Trübung übereinstimmt. Auf diese Fälle würden sich dann die Befunde von *Virchow* und *Hoppe-Seyler* beziehen, ließen sich aber wieder schwer mit den Versuchsergebnissen von *Berg* in Einklang bringen.

Der erhöhte Sauerstoffverbrauch bei der parenchymatösen Entartung (*Groll*) läßt sich unserer Auffassung nach gut erklären. Die Zelltätigkeit wird nicht nur durch vergrößerte Aufnahme erhöht, auch stärkerer Abbau und Umbau sind Zeichen erhöhter Leistung. Wenn wir erwägen, daß parenchymatöse Entartung hauptsächlich bei fieberhaften, septischen und anderen Erkrankungen eintritt, welche mit vollkommenem oder teilweisem Hungern verbunden sind, so ist es begreiflich, daß der erhöhte Sauerstoffverbrauch hier ein Zeichen erhöhter Dissimilation ist. Diese Erklärung ist unbedingt wahrscheinlicher als die Annahme einer doch vollkommen unnötigen Eiweißspeicherung in den parenchymatös entarteten Organen im teilweisen oder vollkommenen Hungerzustande.

Gerade der Gewebs- bzw. Zellatmung bei der parenchymatösen Entartung wollen wir demnächst unsere Aufmerksamkeit zuwenden.

Zusammenfassung.

Die parenchymatöse Entartung ist durch Wesens- und nicht durch Mengenveränderungen im Eiweißstoffwechsel gekennzeichnet. Es wurde erhöhter Wert des dialysierten N und der Aminosäuren bei der parenchymatösen Entartung festgestellt.

Es wurden die Ionenverhältnisse und besonders eingehend der Quotient $\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}$ betrachtet. Das Ansteigen der einwertigen gegenüber den zweiwertigen Ionen ist einer der Umstände, welche die Quellung bei der parenchymatösen Entartung erklären.

Fällungskurven aus Zellauszügen parenchymatös entarteter Organe und Kolloidschutzwirkungskurven der in den Extrakten vorhandenen hydrophilen Sole deuten hauptsächlich auf Wesensveränderungen hin, welche besonders die Eiweißgruppen und ihre Spaltungserzeugnisse betreffen.

Schrifttum.

Bečka, J.: Biochem. Z. **137**, 456 (1923). — *Berg, W.*: Arch. mikrosk. Anat. **1926**; Pflügers Arch. **194**, **195**; Biochem. Z. **61**. — *Folin, O.*: J. of biol. Chem. **51**, 377 (1922). — *Frejka-Taussig*: Rev. Neur. (tschech.) **1923**, 169. — *Fricke, Groll und Meyer*: Beitr. path. Anat. **83**, 135 (1930). — *Groll*: Zit. nach *Wallback*: Erg. Path. **24**, 92 (1931). — *Handovsky, H.*: Kolloidchemie. — *Lange*: Berl. klin. Wschr. **1912**, Nr 19; Z. Chemother. **1**, 1.