HANDBUCH DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

VIERTER BAND / ZWEITER TEIL

DER STOFFWECHSEL

II

BEARBEITET VON

K. BETKE · F. BÜCHNER · L. HEILMEYER · K. LANG · D. LÜBBERS
E. OPITZ† · J. PICHOTKA · K. PLÖTNER · W. PRIBILLA
H. SCHAEFER · W. STICH · W. VOLLAND · L. WEISSBECKER

REDIGIERT VON

E. LETTERER

MIT 177 ABBILDUNGEN

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1957

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten

Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht gestattet, dieses Buch oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen

© by Springer-Verlag oHG. Berlin · Göttingen · Heidelberg 1957

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg

HANDBUCH DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

F. BÜCHNER E. LETTERER F. ROULET

VIERTER BAND

DER STOFFWECHSEL

ZWEITER TEIL

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1957

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Funktion und Stoffwechsel der Schwermetalle. Von Professor Dr. L. HEILMEYER-Freiburg i. Br. und Professor Dr. L. WEISSBECKER-Freiburg i. Br. Mit 38 Abbildungen 1

I. Einleitung. Von Professor Dr. L. WEISSBECKER 1

II. Das Eisen. Von Professor Dr. L. HEILMEYER 4

1. Bestimmungsmethoden 4

2. Vorkommen und Funktion des Eisens im Organismus 5

Formen des organismischen Eisens 5

a) Das Hämoglobineisen 5

b) Das Myoglobineisen 6

c) Das Eisen der Zellhämine 6

d) Das Depoteisen 7

Formen des Depoteisens S. 9.

e) Das zirkulierende Plasmaeisen (Serumeisen), das eisenbindende Protein (Transferrin, Siderophilin) 15

3. Physiologie des Eisenstoffwechsels 16

a) Die Eisenresorption 16

b) Die Eisenexkretion und die physiologischen Eisenverluste, der Eisenbedarf 20

c) Die Physiologie des Plasmaeisens 23

Bedeutung des Plasmaeisens und der Eisenbindung im Plasma für den Eisenstoffwechsel 27

Regulation des Eisenstoffwechsels 28

4. Die Pathologie des Eisenstoffwechsels 29

a) Die Eisenstoffwechselstörung beim Infekt 29

b) Die Eisenmangelkrankheit 39

Die experimentelle Eisenmangelkrankheit der Maus 39

Die Eisenmangelerkrankung des Menschen 40

Die einzelnen Bilder der Eisenmangelerkrankung und ihre Pathogenese . . 41

Die Eisenmangelerkrankung des Säuglings und Kleinkinds 41

Die Eisenmangelerkrankung in den Postpubertätsjahren der Frau (Chlorose) 42

Die essentielle hypochrome Anämie (achylische Chloranämie) 42

Eisenmangel durch anderweitige Ursachen einer Eisenresorptionsstörung 42

Der Eisenmangel durch Blutverluste 43

Der Eisenstoffwechsel bei Lebererkrankungen 43

Leberparenchymerkrankungen 43

Der Eisenstoffwechsel bei hämolytischen und aplastischen Anämien, bei Polycythämien und bei Myodegeneration 45

Das Serumeisen bei Untergang von Muskelgewebe 48

Der Eisenstoffwechsel bei der Hämochromatose (Eisenspeicherungskrankheit) . 48

Rückblick 52

Nachtrag von Dr. F. WÖHLER s. S. 768.

III. Das Kupfer. Von Professor Dr. L. HEILMEYER 53

1. Bestimmungsmethoden 53

2. Vorkommen im Organismus 53

3. Funktion und biologische Bedeutung des Kupfers im Organismus. 55

a) Kupferproteide als Fermente 55

b) Die Bedeutung des Kupfers für die Bildung des Hämoglobins und des Atmungsferments 56

c) Katalytische Wirkung des Kupfers im Organismus für Wachstum und Pigmentbildung 56

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

Seite

4. Physiologie und Pathologie des Kupferstoffwechsels 58
a) Bedeutung des Plasmakupfers 58
b) Pathologie des Plasmakupfers 59
c) Verteilung des Kupfers auf Plasma und Blutkörperchen 61
d) Die Kupferstoffwechselstörung beim Morbus Wilson (Hepato-lenticuläre Degeneration) 61
5. Die Kupfermangelkrankheit 62
Schlußbetrachtung 62
Nachtrag von Dr. F. Wöhler s. S. 777.

IV. Kobalt, Zink, Mangan und einige andere biologisch wichtige Schwermetalle. Von Professor Dr. L. Weissbecker 63
1. Kobalt 63
2. Zink 67
3. Mangan 70
4. Andere biologisch wichtige Schwermetalle 73
Molybdän 73
Titan 73
Vanadium 73
Literatur 73
Nachtrag zu Zink 87

Die Pathologie des Stoffwechsels der Schwermetalle. Von Professor Dr. med. W. Volland-Köln und Privatdozent Dr. W. Pribilla-Köln 88
Eisen 88
I. Eisenablagerungen infolge vermehrter Eisenresorption (Hämochromatose) . . 96
Experimentelles zum Hämochromatoseproblem 100
II. Eisenstoffwechselstörungen auf Grund gesteigerten Blutzerfalls 107
III. Eisenablagerungen infolge Abbaues von Muskulatur sowie sonstiger Zell- und Gewebseinschmelzungen 128
IV. Eisenablagerungen auf Grund einer intermediären Stoffwechselstörung, speziell bei Infekten und verwandten Abwehrprozessen des Organismus 132
V. Eisenablagerungen auf Grund sonstiger Störungen der Eisenverwertung . . 138
VI. Eisen- bzw. Kalkeiseninkrustationen 140
VII. Eisenablagerungen unbekannter Bedeutung (autochthones Gehirneisen) . . . 142
VIII. Morphologische Befunde bei der Eisenmangelkrankheit 145
Schlußbemerkungen 146
Kupferstoffwechselstörungen 151
Einleitung 151
I. Kupfer und Melaninbildung 158
II. Kupfer und Lebercirrhosen 162
III. Über die Kupferstoffwechselstörung bei der hepatolentikulären Degeneration 165
IV. Zur Pathologie des Auges in bezug auf Kupferstoffwechselstörungen 168
V. Kupfer und Gallensteine 169
VI. Kupfermangelanämien 169
VII. Kupfermangelbedingte Skeleterkrankungen 172
VIII. Kupfermangel und Zentralnervensystem 172
IX. Sonstige Kupfermangelerscheinungen 173
X. Kupferstoffwechsel bei Infektionskrankheiten 174
XI. Kupferstoffwechsel bei Tumorleiden 174
Schlußbemerkungen 175
Literatur 175

Biochemie und Funktion des Hämoglobins und verwandter Stoffe. Von Dozent Dr. W. Stich-München 204
Einleitung 204
I. Häminproteide 205
A. Blutfarbstoffe und Muskelfarbstoffe 206
1. Hämoglobin 206
a) Vorkommen, Darstellung und Eigenschaften 206
b) Chemie 207

Seite

c) Bestimmungsmethoden 208
d) Stoffwechsel 208
α) Aufbau 209
β) Abbau 210
e) Funktion 211
2. Myoglobin 212
a) Vorkommen, Darstellung und Eigenschaften 212
b) Chemie 213
c) Bestimmungsmethoden 213
d) Stoffwechsel 214
e) Funktion 215
B. Häminfermente 215
1. Das sauerstoffübertragende Ferment der Atmung 216
a) Vorkommen, Darstellung und Eigenschaften 216
b) Chemie 216
c) Bestimmungsmethoden 217
d) Stoffwechsel 217
e) Funktion 218
2. Die Cytochrome 218
a) Cytochrom a 218
b) Cytochrom b 219
c) Cytochrom c 219
α) Vorkommen, Darstellung und Eigenschaften 219
β) Chemie 219
γ) Bestimmungsmethoden 220
δ) Stoffwechsel 220
ε) Funktion 221
3. Katalase 221
a) Vorkommen, Darstellung und Eigenschaften 221
b) Chemie 222
c) Bestimmungsmethoden 222
d) Stoffwechsel 222
e) Funktion 223
4. Peroxydasen 223
a) Vorkommen, Darstellung, Eigenschaften 223
b) Chemie 224
c) Bestimmungsmethoden 224
d) Stoffwechsel 224
e) Funktion 224
5. Weitere Häminfermente 225
II. Hämine 225
1. Hämatin 225
2. Zellhämine 225
Häminfermente und Zellatmung 226
1. Das Zusammenwirken der Faktoren 226
2. Die Lokalisation der Häminfermente in der Zelle 226
3. Die Histochemie der Zellatmung 227
III. Porphyrine 228
a) Vorkommen, Darstellung und Eigenschaften 228
b) Chemie 230
c) Bestimmungsmethoden 230
d) Stoffwechsel 231
e) Funktion 233
IV. Gallenfarbstoffe 233
a) Vorkommen, Darstellung und Eigenschaften 234
b) Chemie 234
c) Bestimmungsmethoden 236
d) Stoffwechsel 237
e) Funktion 238
Literatur 239

Seite

Pathologie des Hämoglobins und verwandter Stoffe. Von Professor Dr. Dr. K. PLÖTNER-Freiburg i. Br. und Dozent Dr. K. BETKE-Freiburg i. Br. 245

I. Pathologie des Hämoglobins 245
Pathologische Blutfarbstofftypen S. 245. — Reaktive Veränderungen des Blutfarbstoffs S. 245.

A. Pathologische Blutfarbstofftypen 245
1. Systematik und Vorkommen 245
2. Eigenschaften und Methoden der Differenzierung 247
Spektrophotometrie S. 247. — Kristallstruktur S. 247. — Aminosäurenzusammensetzung S. 247. — Löslichkeit S. 248. — Elektrophorese S. 248. — Adsorption und Chromatographie S. 249. — Alkalidenaturierung S. 249. — Hitzedenaturierung S. 249. — Serologische Spezifität S. 249. — Eigenschaften der biologischen Funktion S. 250. — Bestimmungsmethoden S. 250. — Genetik S. 250. — Die Anlage für die Produktion von Hb F S. 251. — Klinik S. 253.

B. Reaktive Veränderungen des Blutfarbstoffs 255
1. Kohlenoxydhämoglobin (CO Hb) 255
Nachweis des CO Hb S. 256.
2. Hämiglobin (= Methämoglobin, Ferrihämoglobin) 257
Therapie S. 258. — Vergiftungen durch Methämoglobinbildner S. 258. — Familiäre Methämoglobinämie S. 259. — Therapeutische Anwendung von Hämiglobin S. 260.
3. Grüne Blutfarbstoffe 260

II. Pathologie des Hämoglobinumsatzes 262
A. Störungen der Hb-Synthese 263
1. Verringerte Hb-Synthese durch Baustoff- und Wirkstoffmangel 263
Eisenmangel S. 263. — Globinmangel S. 264. — Spurenelemente S. 264. — Vitaminmangel S. 264. — Endokrine Störungen S. 265. — Chronische Infekte und maligne Tumoren S. 266. — Idiopathische Lungenhämosiderose S. 266. — Bleiintoxikation S. 266. — Aplastische Anämien S. 266.
2. Gesteigerte Hb-Synthese 267

B. Störungen des Hb-Umsatzes 267
Bestimmung des Hb-Umsatzes 267
Hämolyse und Hb-Abbau 268
1. Regeneratorische hämolytische Anämien 268
2. Toxische hämolytische Anämien 269
3. Megaloblastische hyperchrome Anämien 269
4. Hämatinämien 270

C. Pathologie des Umsatzes der übrigen Häminproteide 270
1. Paroxysmale Myoglobinurie 270
2. Haffkrankheit 271
3. Crush-Syndrom. Myorenales Syndrom 271
4. Häminfermente 271

D. Die pathologischen Porphyrinurien und die Porphyrien 272
1. Die pathologischen Porphyrinurien 273
Die toxischen Porphyrinurien S. 273. — Sekundäre Porphyrinurien S. 274. — Porphyrinurien bei Blutkrankheiten S. 274.
2. Die Porphyrien 275
Die kongenitale lichtsensitive Porphyrie. GÜNTHERsche Krankheit S. 275. — Die intermittierend akute Porphyrie S. 276. — Die Porphyria cutanea tarda S. 277.

Literatur 277

Die Biochemie des intermediären Stoffwechsels. Von Professor Dr. Dr. KONRAD LANG-Mainz. Mit 2 Abbildungen 287

Einleitung 287
Die biologische Oxydation 289
Der Kohlenhydratstoffwechsel 298
Allgemeines 298
Spaltung und Aufbau von Glykogen 302
Die Glykolyse 303
Die Endoxydation über den Citronensäurecyclus 307

Seite

Der Pentosephosphatweg der Glucoseoxydation 311
Fructose 314
Galaktose 315
Glucuronsäure 317
Glucosamin und Chondrosamin 317
Pentosen 318
Der Stoffwechsel des Eiweißes und der Aminosäuren 320
Der Eiweißstoffwechsel 320
Allgemeines über den Stoffwechsel der Aminosäuren 327
Glykokoll und Serin 331
Valin und Leucin 332
Die schwefelhaltigen Aminosäuren und der Schwefelstoffwechsel 333
Glutaminsäure 337
Ornithin, Arginin und Lysin 338
Phenylalanin und Tyrosin 339
Tryptophan 344
Histidin 345
Prolin und Oxyprolin 347
Die Harnstoffbildung 347
Bildung und Stoffwechsel von Kreatin 349
Cholin und Transmethylierung 350
Der Fettstoffwechsel und Lipoidstoffwechsel 352
Die β-Oxydation der Fettsäuren 352
Die Stellung der Acetessigsäure im Fettstoffwechsel 355
Das Coenzym A und die Transacetylierung 356
Die ω-Oxydation der Fettsäuren und die Dicarbonsäuren 358
Der Abbau von Fettsäuren mit einem verzweigten Kohlenstoffskelet 359
Die Dehydrierung der Fettsäuren in 9,10-Stellung 360
Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren 360
Glycerin 361
Phosphatide 361
Sterine und Steroide 363
Der Stoffwechsel der Pyrrolfarbstoffe 370
Bildung von Pyrrolfarbstoffen 370
Der Abbau der Pyrrolfarbstoffe 373
Der Stoffwechsel der Erythrocyten 377
Stoffwechsel der Nucleinsäuren 378
Nucleotide und Nucleoside 378
Biosynthese der Pyridinnucleotide und Flavinnucleotide 380
Purine und Pyrimidine 380
Stoffwechselantagonisten 384
Lokalisation der Stoffwechselprozesse an den Zellstrukturen 386
Literatur 390

Allgemeine Physiologie der Zell- und Gewebsatmung. Von Professor Dr. E. Opitz † und Dozent Dr. med. D. Lübbers-Kiel. Mit 24 Abbildungen 395
Einleitung 395
A. Grundzüge der Zellatmung 396
1. Schematische Darstellung der Zellatmung 396
2. Atmung und Oxydation 399
B. Energiegewinnung beim Nährstoffabbau 404
1. Der Abbau der Nährstoffmoleküle 404
a) Der anaerobe Abbau der Kohlenhydrate 404
α) Die Startreaktionen 404
Startreaktion des Glykogenabbaus S. 404. — Startreaktion des Glucoseabbaus S. 406.
β) Anaerobe Energiegewinnung und -speicherung 407
Oxydation von Glycerinaldehyd-3-Phosphorsäure S. 407. — Innermolekulare Umlagerung der enol-Brenztraubensäure S. 408.
γ) Reduktionsreaktion als Endreaktion der Glykolyse 408
b) Der aerobe Abbau der Nährstoffmoleküle 409
α) Der Citronensäurecyclus 410
Startreaktion des Citronensäurecyclus S. 411. — Energieliefernde Reaktionen im Citronensäurecyclus S. 412. — Dehydrierungen im Citronensäurecyclus S. 412.

Seite

β) Der oxydative Abbau der Fettsäuren 414
Startreaktionen S. 414. — Wasserstoffliefernde Reaktionen S. 414. — Bildung von Essigsäureresten S. 414.
γ) Der direkte oxydative Glucoseabbau 416
2. Wasserstoff und Sauerstoff bei der Energiegewinnung 417
a) Der gebundene Wasserstoff 417
α) Die Dehydrogenasen mit den Cofermenten DPN (Codehydrogenase I) und TPN (Codehydrogenase II) 417
β) Die Flavoenzyme 418
γ) Die Histochemie der Reduktionsorte 420
b) Die Kette der Atmungsfermente und der molekulare Sauerstoff 421
α) Übersicht 421
β) Historisches 422
γ) Die einzelnen Cytochrome 422
δ) Cytochromoxydase [sauerstoffübertragendes Ferment (Warburg)] . . . 424
ε) Der Aufbau der Atmungskette 425
ζ) Energiegewinnung in der Atmungskette 427
η) Die Beteiligung der verschiedenen morphologischen Elemente der Zelle an der Energiegewinnung 432
ϑ) Katalase und Peroxydase 434
ι) Histochemischer Nachweis von Oxydasen und Hydroperoxydasen . . . 435
ϰ) Myoglobin 437

C. Energetik der Zellatmung 440
1. Energieumwandlung 440
a) Allgemeine Gesetzmäßigkeiten der Energieumwandlung 440
b) Die Entropie als Maß für die nichtumwandelbare Energie 443
c) Die freie Enthalpie als Maß für die freie Umwandelbarkeit von Energie . . 445
2. Zellarbeit und Struktur 447
3. Die Energiebilanz beim Nährstoffabbau 451
4. Mechanismen der Energiegewinnung und -ausnutzung 455

D. Die Physiologie der Zellatmung 461
1. Die Regulation der Zellatmung 461
2. Gewebsatmung und Enzymaktivität 468
3. Kritischer Sauerstoffdruck und kritische Schichtdicke der Zelle 472
4. Größe und Sauerstoffverbrauch 477

Literatur 481

Der Gesamtorganismus im Sauerstoffmangel. Von Professor Dr. J. Pichotka-Freiburg i. Br. Mit 43 Abbildungen 497
Einleitung 497
I. Terminologie und Begriffsbestimmungen 499
1. Hypoxie 499
2. Hypoxydose 503

II. Die perakute Hypoxie 505

III. Die akute Hypoxie 507

1. Höhenkrankheit 508
2. Experimentelle Untersuchungen 509
a) Die Atmung 509
b) Das Säure-Basen-Gleichgewicht 513
c) Der Kreislauf 514
Herzminutenvolumen 514
d) Die Körpertemperatur 517
e) Die Sauerstoffaufnahme 519
f) Die Beziehungen von Körpertemperatur und Sauerstoffaufnahme . . . 531
Die Beziehung von O_2-Spannung und O_2-Aufnahme bei Berücksichtigung des zeitlichen Einstellverlaufs 535
g) Die Sauerstoffschuld im Sauerstoffmangel 539
h) Mechanismus der Sauerstoffmangelwirkung 541

IV. Die chronische Hypoxie und Höhenanpassung 545

a) Die Atmung 545
b) Das Säure-Basengleichgewicht 547
c) Herz und Kreislauf 547

Seite

d) Das Blutbild 550
e) Das Blutbild bei völliger Adaptation an große Höhen 550
f) Änderungen des Blutes bei kurzfristiger Hypoxie 556
g) Wesen und Bedeutung der Adaptation 557
Literatur 563

Die Pathologie der cellulären und geweblichen Oxydationen. Die Hypoxydosen. Von Professor Dr. F. Büchner-Freiburg i. Br. Mit 50 Abbildungen 569
Die Hypoxydosen 572
1. Hypoxydosen und ihre Auswirkungen am Leberparenchym 574
a) Die vacuolige Veränderung am Leberparenchym nach akuter Hypoxydose . 575
b) Die Verfettung des Leberparenchyms bei Hypoxydose 581
c) Die Nekrosen des Leberparenchyms nach Hypoxydosen 587
2. Hypoxydotische Schäden des Herzmuskels 596
3. Hypoxydotische Schädigungen des Gehirns 612
Bemerkungen zum Stoffwechsel des Gehirns 612
a) Morphologische Veränderungen des Zentralnervensystems bei Hypoxydosen . 614
b) Die Veränderungen des Gehirns bei Hypoxydose durch Glucosemangel. . . . 627
c) Der Krampfanfall als eine funktionelle Manifestierung akuter Hypoxydose . 629
4. Hypoxämie und Oligämie 631
5. Mißbildungen durch Hypoxydose 632
a) Bemerkungen zur Biochemie der Entwicklung 632
b) Sauerstoffmangel als teratogenetischer Faktor 634
c) Andere Hypoxydosen als Mißbildungsursachen 640
6. Hemmung der postnatalen Entwicklung durch Hypoxydose 644
7. Hypoxydose als ein Faktor in der Carcinogenese? 645
Rückblick und Ausblick 649
Literatur 650

Elektrobiologie des Stoffwechsels. Von Professor Dr. H. Schaefer-Heidelberg. Mit 20 Abbildungen 669
I. Struktur und elektrische Phänomene der Zelle 670
1. Membranstruktur 670
2. Intracelluläre Strukturen 672
3. Das Problem der Erregung einer Membran 673
a) Die Problematik des Erregungsbegriffs 673
b) Die Auslösung der Erregung 675
c) Lokale Erregung 678
d) Der Beginn der „Erregung“. 681
e) Die Fortleitung der Erregung 686
4. Spitzenpotential und Nachpotential 686
5. Zusammenfassung und Problemübersicht 687
II. Erregbarkeit, Membranbeschaffenheit und Stoffwechsel 689
1. Bestimmung des Problems 689
2. Einflüsse auf das Membranpotential 690
a) Ionenkonzentrationen 690
b) Ionenpumpe 691
c) Intracellulärer Stoffwechsel als Motor der Ionenpumpe 691
d) Membranstoffwechsel als Quelle elektromotorischer Vorgänge 692
e) Die Anteile des Membranpotentials 693
f) Folgerungen für die Zellfunktion 694
3. Einflüsse auf die Membranstruktur, Membran und Atmung 694
4. Auflösung scheinbarer Widersprüche. Membranpotentiale und Nachpotentiale 696
III. Die Wechselwirkung elektrischer und chemischer Faktoren 700
1. Die Verhältnisse am Nerven 700
2. Das Grundproblem einer jeden synaptischen Übertragung 701
3. Das Endplattenpotential und das Problem der elektrischen und chemischen Wechselwirkung bei synaptischen Überträgerfunktionen 704

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

Seite

4. Andere Überträgermechanismen 706
5. Die Auslösung sog. spontaner Erregungen 708
6. Membranerregung und Zellerregung 711

IV. Pharmakologische Bemerkungen 712

1. Allgemeine Klassifikation pharmakologischer Wirkungen an Membranen . 712
2. Spezifität der Wirkungen an verschiedenen Wirkorten 714
3. Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentration 715

V. Chemie des erregten Zustandes 717

1. Die Vorgänge in der Membran 717
2. Die Herkunft der Erregungssubstanzen 718
3. Die chemische Elementarreaktion der Erregung 718

VI. Zellschichten als Potentialquellen 721

VII. Elektrische Vorgänge als Antagonisten nichtelektrischer Prozesse 722

VIII. Abnorme elektrische Prozesse an der Zelle 724

1. Störungen der Potentialdifferenz beiderseits der Zellmembran und der Membranstruktur 724
2. Störungen der Fortleitung einer Erregungswelle 726
3. Störungen der Übertragungen elektrischer Veränderungen auf eine spezifische nichtelektrische Leistung der Zelle 728
4. Störungen der Dauer des erregten Zustandes 728
5. Störungen der Nachwirkung nach einer Erregung 729
6. Entartungsreaktionen 730

IX. Ausblick auf allgemeine Probleme 735

1. Antagonistische Innervationen und Regelvorgänge 735
2. Lokale und allgemeine Innervation 739
3. Funktion und Bau der Zelle 740
4. Das Tonusproblem 741
5. Lokale und generalisierte Schäden als Problem 744
6. Spezifische Bahnen und Isolation der Erregung 747
7. Spontane Erregungen und das psychische Problem 751

Literatur 754

Nachträge von Dr. F. Wöhler-Freiburg i. Br. zum Beitrag Heilmeyer u. Weissbecker „Funktion und Stoffwechsel der Schwermetalle“ (S. 1—87) 768

Zu: II. Das Eisen (S. 4) 768

Literatur zum Nachtrag „Eisen“ 772

Zu: III. Das Kupfer (S. 53) 777

Namenverzeichnis 778

Sachverzeichnis 831

Funktion und Stoffwechsel der Schwermetalle.

Von

L. Heilmeyer-Freiburg i. Br. und L. Weissbecker-Freiburg i. Br.

Mit 38 Abbildungen.

I. Einleitung.

Von

L. Weissbecker.

Schwermetalle sind regelmäßige Bestandteile des Lebenden. Zwar sind fast alle im periodischen System vorkommenden Schwermetalle im Organismus nachgewiesen, über ihre physiologische Bedeutung oder gar ihre Lebensnotwendigkeit für höhere Organismen ist jedoch für viele nur wenig bekannt. Lediglich Eisen, Kupfer, Mangan, Zink und Kobalt sind für den Menschen und die Säugetiere in ihrer Bedeutung erkannt. Bei niedrigeren Organismen finden sich noch einige andere lebensnotwendige Schwermetalle, sicher Vanadium. Von diesen Spurenelementen sind, solange wir noch nichts über ihre Bedeutung wissen, die Schwermetalle als Begleitelemente abzutrennen, die mit der Nahrung aufgenommen und resorbiert werden. Daraus geht hervor, daß der Nachweis eines Schwermetalls im Organismus noch keineswegs für seine funktionelle oder materielle Bedeutung spricht. Selbst die wechselnde Verteilung der Schwermetalle läßt keine weiteren Schlüsse zu. Die Verteilung kann Ausdruck der besonderen Affinität des betreffenden Schwermetalls zum chemischen oder physikochemischen Milieu oder Ausdruck einer unspezifischen physiologischen Speichereigenschaft des jeweiligen Organs, im besonderen des reticuloendothelialen Systems sein. Verteilt sich ein Schwermetall in bestimmter Weise unter normalen Bedingungen auf die einzelnen Organe, so ändert sich der Verteilungsmodus bei Zufuhr großer Mengen — wie im Falle der Vergiftung — im allgemeinen nicht. Diese mehr oder weniger große Organspezifität läßt schließen, daß der größere Teil der Schwermetalle intracellulär liegt, daß also die Vorstellung von der Impermeabilität der Zellgrenzflächen für Kationen hier nicht gilt. Schwermetalle werden von den Zellen, auch von den Erythrocyten, als wahrscheinlich echten Membranträgern sicher und relativ rasch aufgenommen. Die erste Phase — Adsorption an die Zellgrenzfläche — verläuft sehr rasch. Die so ausgelöste Wirkung ist durch Entionisation, z. B. durch Sulfhydrilgruppen reversibel. Die zweite Phase — langsames Eindringen in die Zelle — führt dosenabhängig meist zu irreversibler Veränderung. Dieses Eindringen von Kationen in die Zelle ist nur durch zumindest temporäre Umladung der Grenzfläche zu erklären, vielleicht auf dem Wege über elektrisch wenig aktive Schwermetallproteinbildung. Damit ist die Möglichkeit einer Wirkung auf Zellfunktion und Morphe gegeben. Bleibt das Schwermetall extracellulär, also im Plasma oder im Interstitium, so treten meist keine morphologisch faßbaren Wirkungen auf.

Chemisch betrachtet bestehen zwischen den einzelnen lebensnotwendigen Schwermetallen gewisse systematische Beziehungen, aus denen sich aber nicht allzuviel ableiten läßt. Sie gehören im periodischen System alle der vierten Periode, d. h. der ersten großen Periode an. Die Ordnungszahlen folgen einander dicht, ebenso wie die Atomgewichte und die Atomvolumina, vom Nickel abgesehen, dessen Lebensnotwendigkeit allerdings noch nicht bewiesen ist. Das sonstige chemische Verhalten divergiert weitgehend. Auffällig ist aber die relative Häufung von Komplexbildnern wie Eisen, Kobalt und Kupfer. Schwermetalle haben — soweit bis jetzt bekannt — ausschließlich Bedeutung als Funktionselement, d. h. sie sind in die chemischen Abläufe meist als Katalysatoren eingebaut (Warburg). Beim Eisen wird dabei zwischen dem Hämoglobineisen, das quantitativ gesehen schon nicht mehr zu den eigentlichen Spurenelementen gehört und dem Fermenteisen als echtem Spurenelement unterschieden. Vom Eisen, Kupfer, Kobalt und Zink abgesehen sind für die anderen Schwermetalle nur wenige physiologische Funktionen bekannt. Die meisten dieser Schwermetallwirkungen sind streng spezifisch, d. h. sie sind an eine chemisch meist wohldefinierte Trägergruppe gebunden. Ersatz des einen Schwermetalls durch ein anderes ist hier nur unter Wirkungsabnahme oder Verlust möglich. Das ist verständlich, da die Aktivität des jeweiligen Metalls selbst gegen minimale Veränderungen im physikochemischen Milieu sehr empfindlich ist. Derart streng spezifische und empfindliche Reaktionen sind z. B. im Hämoglobin- und Cytochromsystem für Eisen, in der Carbanhydrase für Zink und im Vitamin B_{12} für Kobalt gegeben. Daneben gibt es katalytische Schwermetallreaktionen, die nur von der allgemeinen Schwermetallnatur, weniger dagegen von der Spezifität des Metalls abhängig sind. Dabei handelt es sich meist um Steuerungsvorgänge in Fermentsystemen im Sinne einer Aktivierung oder Bremsung (Katalyse und Antikatalyse Warburgs). Während bei streng spezifischen Schwermetallkatalysen im Biologischen nur eine isolierte und nur bei dem betreffenden Metall vorkommende physikochemische Eigenart ausgenutzt wird, wie z. B. der milieuabhängige leichte Elektronenaustausch im System Cytochrom-Cytochromoxydase, kommen bei der Fermentsteuerung unspezifische Schwermetallwirkungen häufiger vor. Diese sind meist Ausdruck der Neigung bestimmter Schwermetallgruppen zu Komplexbildung, wie z. B. Hemmung der Zymohexaseaktivität durch SH-Gruppen, Aktivierung durch Eisen, Kobalt oder Zink. Gleiches gilt für die Steuerung z. B. der Phosphatasenaktivität und vieler anderer Fermentsysteme durch Schwermetallreaktionen mit chemisch zum Teil noch nicht einwandfrei definierten Gruppen. Vermutet werden bei redoxaktiven Systemen Komplexbildungen mit Sulfhydrilgruppen durch die sog. „thiolopriven" Substanzen von Bacq[1], darunter viele Schwermetalle. Darüber hinaus ließ sich zeigen, daß Schwermetalle mit enolisierbaren Carbonylgruppen in vivo und in vitro Komplexe bilden (Typ Ascorbinsäure und verschiedene Reduktone) und mit koordinativ 4wertigem Stickstoff. Im letzten Falle ist eine Komplexbildung mit dem Stickstoff der prosthetischen Gruppe des Coferments allein nicht möglich. Nur am gesamten Coferment läßt sich dieser Stickstoff mit dem betreffenden Schwermetall in Reaktion bringen, wie im System Nicotinsäureamid-Codehydrase I (Abhängigkeit vom elektrisch aktiven Phosphat des Nucleotids). Dieser angedeutete Mechanismus, der sich bis jetzt nur auf redoxaktive Systeme bezieht und vor allem eine Hemmung des Wasserstoff- bzw. Elektronenaustausches zur Folge hat, wurde von Weissbecker[2] unter dem Begriff „Aredoxie" zusammengefaßt.

[1] Bacq 1946. [2] Weissbecker 1950.

Wenn den physiologisch bedeutsamen Spurenelementen ein Anteil an der Fermentsteuerung zugesprochen wird, so muß eine übermäßige Zufuhr von Schwermetallen zu Fermentstörungen bzw. Funktionsstörungen des Substrates führen, die dann als Vergiftung imponieren. Das gilt in erster Linie für Schwermetalle, die zum Substrat eine größere Affinität haben als das physiologische Element. Am Eiweißmodell ließ sich zeigen, daß sich Eisen durch Kupfer in festgelegten molaren Verhältnissen verdrängen läßt, daß auch zwischen Kupfer und Kobalt eine derartige Beziehung besteht. Dieser Grundversuch, angestellt mit unspezifischem Eiweiß, läßt sich allerdings nicht auf spezifische Substrate übertragen. Blei z. B. kann Hämoglobineisen nicht ersetzen, hemmt aber auf noch unbekannte Weise die Eiseneinlagerung in den Porphinring. Für das dem Eisen eng verwandte Kobalt dagegen wird vermutet, daß es das Hämoglobineisen — wenn auch nicht funktionell — ersetzen kann. Ziemlich sicher ist der Ersatz des Katalaseeisens durch Kobalt unter Katalaseaktivierung nachgewiesen. Daraus ergibt sich, daß die gegenseitige Ersetzbarkeit der Schwermetalle eine Funktion der spezifischen Eigenart des jeweiligen Metalls und des Reaktionspartners ist. Allgemeingültige Gesetzmäßigkeiten lassen sich also nicht aufstellen.

Voraussetzung der Schwermetallwirkung ist das Vorliegen in aktiver und resorbierbarer Form. Enteral gegebene Schwermetalle werden nur resorbiert, wenn sie im Intestinaltrakt in löslicher Form und als Kation ionisiert auftreten. Schwermetalle im anionischen Komplex haben keine Schwermetallwirkung. Die reinen fein verteilten Metalle auch in kolloidaler Form werden immer resorbiert. Die Resorption erfolgt an verschiedenen Stellen. Die physiologischen Schwermetalle wie Eisen, Kupfer, Kobalt, Mangan und Zink werden hauptsächlich von der Duodenalschleimhaut aufgenommen wie auch viele andere Metalle. Quecksilber, Blei, Thallium werden auch von der intakten Haut resorbiert, Kupfer und Zink nur in lipoidlöslicher Form durch die Schweiß- und Talgdrüsen. Adstringierende Metalle bilden auf der Schleimhaut und der verletzten Haut Proteinate, die dann resorbiert werden und so zu Vergiftungen Anlaß geben können. Das gilt für die reinen Metalle und ihre Salze. Alle Metalle werden in Staubform von der Lunge aufgenommen, meist in Proteinate umgewandelt und dann resorbiert, eine häufige Ursache industrieller Schwermetallvergiftung. Daneben kommt pulmonale Resorption bei dampfbildenden Schwermetallen (Quecksilber, Blei) vor. Bei intravenöser Applikation verschwinden die Schwermetalle rasch aus dem Blut und reichern sich zunächst besonders in Lunge und Milz an, bei intramuskulärer Gabe finden sich die größten Mengen meist in Leber und Niere. Die relative Konzentration in Niere oder Leber hängt von der Art des Metalls ab.

Höher in der Leber — Höher in der Niere
Cu—Ag—As III—Th—As V—Pb—Hg—Bi—Au—U.

Bei intramuskulärer Applikation kann elementares injiziertes Metall sehr lange am Ort liegen bleiben und dort nach Jahren noch nachgewiesen werden. Auch können Metallverbindungen am Ort reduziert werden und dort lange liegen bleiben. Über den Transport der Schwermetalle im Organismus ist abgesehen vom Eisen wenig bekannt. Während Eisen in der β 1-Globulinfraktion, die allerdings in der Ammonsulfatfällung Albumincharakter zeigt, enthalten ist, werden die anderen Schwermetalle wahrscheinlich von allen Eiweißkörpern transportiert und finden sich in allen Aussalzfraktionen. Bei Eisen liegt eine streng spezifische Bindung vor, aus der eine Verdrängung durch andere Metalle kaum möglich ist. Die Bindung der anderen transportierten Schwermetalle an Eiweiß ist nur locker. Andere Verhältnisse müssen bei der Depotform in den einzelnen

Speicherorganen vorliegen. Denn hier läßt sich Eisen z. B. aus seiner Depoteiweißbindung wahrscheinlich in Form des Ferritins durch kleine Mengen Kobalt oder Mangan verdrängen. Die anderen Schwermetalle werden meist als Eiweißverbindung deponiert. Blei und einige verwandte Metalle werden als unlösliches Phosphat bevorzugt in den Knochen gespeichert und deshalb nur sehr verzögert wieder abgegeben. Die besondere Affinität des Hg, Pb, Bi zu Schwefel führt zu Ablagerung als Sulfid auch an den Stellen, die als Folge von Fäulnisvorgängen Schwefelwasserstoff ausgesetzt sind, so an der gesamten Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes besonders Mund und Colon. Ag und Au können in der Haut deponiert zu sichtbaren Verfärbungen Anlaß geben. Die Form der Deposition ist also in erster Linie von den chemischen Eigenschaften des Metallkations abhängig.

Die Ausscheidung der Schwermetalle erfolgt hauptsächlich durch die Niere und die Galle, seltener durch Speichel und Schweiß. Die Annahme, daß Schwermetalle durch die Colonschleimhaut ausgeschieden werden, blieb nicht unwidersprochen. Der Schwermetallgehalt der Faeces stammt zum größten Teil aus der Galle oder bei oraler Gabe aus den nicht resorbierten Anteilen. Es ist weitgehend unbekannt, in welcher Form die Schwermetalle ausgeschieden werden. Manche erscheinen zweifellos als Sulfid in den Faeces. Sie können dann dem Stuhl eine charakteristische Farbe verleihen. Die Dauer der Ausscheidung hängt von der Applikationsart und Form ab, daneben von den jeweiligen Ablagerungsformen. Ein Teil wird sofort im Urin ausgeschieden. Dabei beträgt die Urinkonzentration meist das 5—10fache des Blutspiegels. Je nach Mobilisation der Depots hält die Ausscheidung lange an. Während Kupfer, Kobalt und Zink rasch wieder ausgeschieden werden, dauert die Ausscheidung von Blei, Quecksilber, Chrom oder Thallium manchmal jahrelang an. Thorium wird praktisch überhaupt nicht mehr ausgeschieden, Eisen nur in geringen Mengen.

II. Das Eisen*.

Von

L. Heilmeyer.

1. Bestimmungsmethoden.

Zur Bestimmung des Eisens in Körperflüssigkeiten werden heute fast ausschließlich colorimetrische oder photometrische Verfahren angewandt. Am meisten gebräuchlich ist die Phenantrolinmethode[1, 2], daneben die Dipyridil-[3] und Rhodanmethode[4]. Eine genaue Beschreibung dieser Verfahren bei [1-5]. Die genannten Methoden können auch für Organanalysen nach vorausgegangener feuchter Veraschung mit Salpetersäure angewandt werden[6]. — Eine exakte quantitative Methode zur Bestimmung des Ferritins in den Organen wurde neuerdings von meinen Mitarbeitern[7] ausgearbeitet. Das Prinzip der Methode beruht darauf, daß das Ferritin aus frisch homogenisiertem Organgewebe durch geeignete Fraktionierungs- und elektrophoretische Trennverfahren von den anderen eisenhaltigen Proteinen abgetrennt wird. Nach Anfärbung der Elektrophoresestreifen mit Amidoschwarz bzw. Durchführung der Berliner Blau-Reaktion kann der Apoferritingehalt und der Ferritineisengehalt photoelektrisch bestimmt werden. Die erhaltenen Werte gestatten den absoluten und den prozentualen Ferritingehalt in den Organen zu berechnen[7]. — Für Stoffwechseluntersuchungen

[1] Heilmeyer und Plötner 1937. [2] Heilmeyer, Keiderling und Stüwe 1941.
[3] Hill 1925. [4] Moore, Arrowsmith, Quilligan und Read 1937.
[5] Hemmeler 1951 (Übersicht). [6] Lederer, Ballière und van Damme 1946.
[7] Keiderling und Wöhler 1954.

* Siehe Nachtrag Seite 768, welcher die neuen Forschungsergebnisse ab Herbst 1955 bis Sommer 1957 enthält.

hat sich die Anwendung des radioaktiven Eisenisotops Fe^{59} mit einer Halbwertszeit von 46,3 Tagen besonders bewährt[1]. Der histochemische Eisennachweis beruht auf der Überführung in Berliner Blau oder TURNBULL-Blau. Bei Bewertung histochemischer Befunde ist zu beachten, daß nur ionisierbares oder in ionisierbare Form überführbares Eisen histochemisch in Erscheinung tritt. Über einen verfeinerten histochemischen Nachweis, der auch das normale Gewebseisen weitgehend erfassen soll, s. [2] und [3]. Durch Hydrolyse mit HCl und gleichzeitiger Kaliumferrocyanidreaktion bei 55° Wärme scheint neben der Hämosiderin- auch die Ferritineisendarstellung in Gewebsschnitten möglich[4]. Fest in ein organisches Molekül eingebautes Eisen, wie es z. B. im Hämin vorkommt, ist nicht faßbar. Quantitative Schlüsse aus histochemischen Eisenbefunden sind nicht ohne weiteres erlaubt.

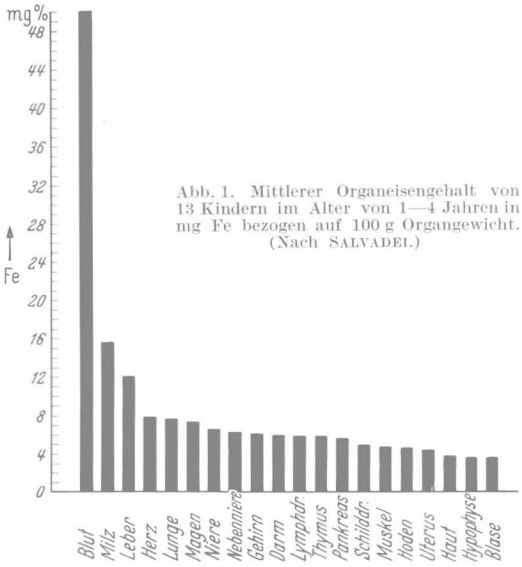

Abb. 1. Mittlerer Organeisengehalt von 13 Kindern im Alter von 1—4 Jahren in mg Fe bezogen auf 100 g Organgewicht. (Nach SALVADEI.)

2. Vorkommen und Funktion des Eisens im Organismus.

Eisen ist wie Kupfer ein lebensnotwendiges Metall, das sämtliche pflanzlichen und tierischen Zellen in kleinen Mengen besitzen. Vorkommen und Verteilung des Eisens im menschlichen Organismus geht aus Abb. 1 hervor, welche nach Organanalysen an 13 Kindern im Alter von 1—4 Jahren entworfen worden ist [5].

Wie man sieht, ist das eisenreichste Organ das Blut, das in 100 cm^3 50 mg Fe fast ausschließlich als Hämoglobineisen enthält. Blutverlust bedeutet deshalb Eisenverlust. Neben dem Blut sind Milz und Leber die eisenreichsten Organe, was auf ihre besonderen Aufgaben im Eisenstoffwechsel hinweist. Die übrigen Organe enthalten nur relativ geringe Eisenmengen, die zwischen 4—7,5 mg-% liegen.

Formen des organismischen Eisens.

a) Das Hämoglobineisen.

Die Hauptmasse des Eisens im Säugetierorganismus ist am Aufbau des Blutfarbstoffs beteiligt. Beim Menschen beträgt der Gesamthämoglobinbestand durchschnittlich rund 900 g. Da der Eisengehalt des Hämoglobins 0,34% beträgt, so enthält das gesamte zirkulierende Blut rund 3 g Fe. Dazu kommt noch der Hämoglobineisengehalt des Knochenmarks, der sich in den reifen und halbreifen Zellen der Erythropoese vorfindet. Nach vorsichtiger Schätzung beträgt der Hämoglobingehalt des Knochenmarks etwa $^1/_5$ von dem des Blutes, was bei einem Gesamtorgangewicht von 2,5 kg 0,5 Liter Blut entsprechen würde. Daraus berechnet sich der Eisengehalt des gesamten Knochenmarks mit rund 250 mg. Das gesamte Hämoglobineisen würde demnach mit 3,25 g einzuschätzen sein. Über den Einbau des Eisens in das Hämoglobinmolekül und über den chemischen

[1] HAHN 1951 (Übersicht). [2] POPOFF, W. N. und A. POPOFF 1943.
[3] DEJARDIN und LAMBRECHTS 1944. [4] WÖHLER 1955. [5] SALVADEI 1931.

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com