

Beiträge zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels bei der experimentellen Phosphorvergiftung.¹⁾

Von
S. Isaac.

Mit sechs Kurvenzeichnungen im Text.

(Aus dem Institut für vegetative Physiologie der Universität Frankfurt.)

(Der Redaktion zugegangen am 16. März 1917.)

I. Über Zuckerbildung und über die Ursachen und die Bedeutung der Ausscheidung von Milchsäure bei der Phosphorvergiftung.

Das vermehrte Auftreten von Milchsäure im Blute und Harn ist bekanntlich ein wesentliches Begleitsymptom der verschiedensten Zustände pathologischen Geschehens im Tierkörper. Manche Intoxikationen, so die mit Kohlenoxyd, Blausäure, Phosphor und anderen Giften, gehen mit hochgradiger Lactacidurie einher; weiterhin bewirken Krampfstände irgendwelcher Provenienz eine Steigerung der Milchsäureausscheidung im Harn; seit langem bekannt ist schließlich das zuerst von Minkowski festgestellte Erscheinen der Milchsäure im Harn leberexstirpierter Tiere.

Es ist von vornherein klar, daß die Genese der vermehrten Milchsäureausscheidung entsprechend den eben aufgeführten differenten ätiologischen Grundfaktoren in den einzelnen Fällen eine verschiedene sein muß. Ganz allgemein kann man sich eine vermehrte Ausscheidung der sonst im wesentlichen nur zu den intermediären Stoffwechselprodukten gehörenden Milchsäure erklären durch eine vermehrte Bildung oder durch eine verminderte Weiterverarbeitung der in normalen Mengenverhältnissen gebildeten Säure.

¹⁾ Diese Arbeit hat der Medizinischen Fakultät der Universität Frankfurt als Habilitationsschrift vorgelegen. Sie wurde im Sommer 1914 abgeschlossen.

Die Frage der erhöhten Milchsäureproduktion stand immer etwas im Hintergrunde gegenüber der mit größerem Interesse und vielfach diskutierten Frage einer erschwerten Verarbeitung der Milchsäure, wobei man schlechthin die Beseitigung der im Stoffwechsel gebildeten Säure mit ihrer oxydativen Verbrennung identifizierte. Daß tatsächlich bei Zuständen ungenügender Sauerstoffversorgung, wie sie durch einige der oben genannten Vergiftungen (Kohlenoxyd, Blausäure) verursacht werden, die Oxydation der Muskelmilchsäure quantitativ gehemmt sein kann, bereitet dem Verständnis keine Schwierigkeiten, ebensowenig wie die Vorstellung, daß bei explosiver Bildung von Milchsäure infolge forcierter Muskelaktionen die O_2 -Versorgung des Organismus, der offenbar immer nur auf die Verbrennung begrenzter Milchsäuremengen eingestellt ist, nicht hinreichend ist.

Schwieriger war aber immer schon die Annahme einer verminderten Milchsäureverbrennung bei solchen Zuständen, die nicht ohne weiteres Veranlassung zu verminderter Aufnahme von Sauerstoff geben, wie die Leberexstirpation oder wie die Phosphorvergiftung, welche letztere wohl gerade wegen der bei ihr besonders ausgesprochenen Lactacidurie in Analogie zu den durch Sauerstoffmangel wirkenden Giften zu Unrecht toxikologisch unter diese Kategorie subsumiert wurde. Auf letzteren Punkt haben Frank und ich¹⁾ schon in einer vor mehreren Jahren erschienenen Arbeit hingewiesen, und es soll davon später noch ausführlicher die Rede sein.

Soviel kann hier schon bemerkt werden, daß sich im Verlaufe unserer noch mitzuteilenden Versuche genügend Anhaltspunkte dafür ergeben haben, daß bei den experimentellen Phosphorvergiftungen größere Störungen der oxydativen Fähigkeiten des Organismus sicher nicht vorhanden sind.

Kann somit eine verminderte Verbrennung der Milchsäure im gewöhnlichen Sinne des Wortes hier nicht in Frage kommen, so mußte es physiologischerweise auch andere Wege

¹⁾ E. Frank und S. Isaac, Über das Wesen des gestörten Stoffwechsels bei der Phosphorvergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 64, S. 274, 1911.

für den Organismus geben, auf denen er die Entfernung der Milchsäure aus dem Stoffwechsel bewirkt, die aber im Falle der Phosphorvergiftung gesperrt sind. Eine solche zweite Möglichkeit der Milchsäureassimilation neben ihrer Verbrennung ist nun die Regeneration eines Teiles der im Stoffwechsel gebildeten Milchsäure zu Zucker, wie sie Embden schon vor Jahren auf Grund der Feststellungen, daß Milchsäure bei pankreaslosen Hunden eine Zuckervermehrung hervorruft, und Zucker in der isolierten Leber zu Milchsäure abgebaut wird, angenommen hatte.

Daß die Zuckerregeneration auch noch in der isolierten Leber von Schildkröten und Säugetieren sich vollzieht, geht aus Untersuchungen von Parnas und Baer¹⁾, Barrenscheen²⁾ und aus einer voranstehenden Arbeit von Baldes und Silberstein³⁾ hervor.

Es kann nach den Ergebnissen dieser Arbeiten jetzt keinem Zweifel mehr unterliegen, daß auch in der isolierten Leber Milchsäure leicht in Zucker umgewandelt wird. Die Größenordnung, in welcher in den erwähnten Versuchen unter den relativ ungünstigen Bedingungen des Durchblutungsexperimentes die Zuckerbildung aus Milchsäure stattfindet, zeigt schon die große Bedeutung, welche eine derartige Reaktion für die Ökonomie des Organismus haben muß.

Es kann daher jetzt über das Schicksal der wohl im wesentlichen bei der Muskeltätigkeit gebildeten Milchsäure gesagt werden, daß diejenige Milchsäure, die nicht im Muskel weiterverarbeitet wird, sondern ins Blut gelangt, wenigstens zum Teil wieder in der Leber zu Zucker synthetisiert wird. Auf die Leber als Hauptort dieser Synthese weist neben allgemeinen Gründen das schon erwähnte Auftreten der Milchsäure nach der Leberexstirpation hin. Die Milchsäureregene-

¹⁾ Parnas und Baer, Über Zuckerabbau und Zuckeraufbau im tierischen Organismus. Bioch. Zeitschr., Bd. 41, S. 386, 1912.

²⁾ H. K. Barrenscheen, Über Glykogen- und Zuckerbildung in der isolierten Warmblüterleber. Dasselbst, Bd. 58, S. 277, 1914.

³⁾ K. Baldes und F. Silberstein, Über synthetische Zuckerbildung in der künstlich durchströmten Leber. II. Mitteilung.

ration zu Zucker in der Leber stellt also eine eigenartige, bisher in der Gesamtheit der Leberfunktion wenig gewürdigte Reaktion dar.

In unserer schon erwähnten Arbeit haben Frank und ich auf Grund der Embdenschen Vorstellung bereits die Ansicht ausgesprochen, daß das eigenartige Zusammentreffen von vermehrtem Auftreten der Milchsäure mit dem von uns zuerst festgestellten Schwinden des Blutzuckers bei letaler Phosphorvergiftung nicht anders befriedigend zu deuten wäre, als durch den Ausfall der Milchsäureregeneration zu Zucker, der für die Leberexstirpation bereits von v. Noorden und Embden¹⁾ als Ursache der Milchsäureausscheidung angesehen wurde.

Der sichere Beweis des Ausbleibens der Zuckerregeneration aus Milchsäure beim P-vergifteten Tiere läßt sich nun naturgemäß durch Untersuchungen am Gesamtorganismus schwer erbringen. Daher konnten auch Experimente von Neubauer²⁾, der durch Untersuchung der Ausscheidung subcutan eingeführter Milchsäure bei P-vergifteten Tieren die Frage der Lactacidurie klären wollte, keine ganz eindeutigen Resultate liefern.

Es lag also nahe, ebenso wie für die Lösung manches anderen Problems des intermediären Stoffwechsels der Versuch am isolierten überlebenden Organ mit Erfolg herangezogen wurde, auch für die Entscheidung der vorliegenden Frage zu einer derartigen Versuchsanordnung zu greifen, umsomehr, als in einem Maße, wie bei kaum einen anderen, experimentell erzeugten Krankheitsbilde, gerade bei der P-Vergiftung die Erkrankung eines einzelnen Organes, eben der Leber, im Mittelpunkt des ganzen pathologischen Geschehens steht, und nach dem eben Ausgeführten die Regeneration der Milchsäure

¹⁾ K. v. Noorden und G. Embden, Einige Probleme des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels. Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels, Bd. 1, S. 1, 1906.

²⁾ E. Neubauer, Über das Schicksal der Milchsäure bei normalen und phosphorvergifteten Tieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 61, S. 387, 1909.

zu Zucker möglicherweise ganz vorwiegend an die Leber geknüpft ist.

Wir haben daher die Lebern phosphorvergifteter Hunde unter verschiedenen Versuchsbedingungen künstlich durchblutet und uns über den Kohlenhydratstoffwechsel solcher Lebern durch Untersuchung der Zucker- und Milchsäurebildung und ihrer gegenseitigen Beziehungen zu orientieren gesucht, wovon im folgenden berichtet werden soll.

Methodisches:

Zu den Versuchen wurden Hunde im Gewicht von 6 bis zu 10 kg verwendet. Dieselben wurden durch subcutane Injektion von einprozentigem Phosphoröl vergiftet. Da es darauf ankam, eine kurzdauernde, aber letale Vergiftung zu erzielen, so wurde den Tieren innerhalb drei bis vier oder fünf Tagen insgesamt etwa 0,03—0,05 g P in mehreren Dosen verabfolgt. Bei richtiger Dosierung war der typische Verlauf dann derartig, daß am vierten oder fünften Tage einige Stunden vor dem Tode ein Sinken der Temperatur und des Blutzuckers eintrat. Der Temperaturabfall und der Blutzuckersturz erfolgen, wie Frank und ich schon früher gezeigt, ziemlich rapide, wobei auch bei den Hunden als sehr auffälliges Symptom eine extreme Muskelschwäche bei erhaltenem Bewußtsein eintritt.

Folgende Beispiele mögen dies belegen:

1. Hund vom Gew. 6 kg (siehe Vers. 14 der vorliegenden Arbeit) erhält am:

- 27. VII. 0,008 g P
- 28. VII. 0,005 g P
- 30. VII. 9 Uhr 30': 0,005 g P
- 12 Uhr: Temper: 37,9°
- Blutzucker 0,080%
- 31. VII. 9 Uhr: Temper: 38,2°
- 0,017 g P
- 12 Uhr: Temper: 37,3°
- Blutzucker 0,069%
- 1 Uhr: Temper: 37°

1 Uhr 45': Temper: 36,8°

2 Uhr 35': Temper: 36,6°

2 Uhr 50': Temper: 36,1°

Blutzucker 0,020‰.

2. Hund vom Gew. 9 kg (siehe Versuch 36) erhält am:

18. VII. 0,015 g P (Blutzucker vorher 0,081 ‰)

19. VII. 0,005 g P

20. VII. 10 Uhr: Blutzucker 0,085 ‰, 0,009 g P

Temper: 38,3°

21. VII. 11 Uhr: Blutzucker 0,027 ‰

Temper: 35,0°

Besonders störend erwies sich bei den Versuchen die Tatsache, daß Hunde eine außerordentlich variable Empfindlichkeit gegenüber dem Gifte aufweisen. Dadurch war es sehr erschwert, die Vergiftung so zu leiten, daß zum Zeitpunkt der Durchblutung, die aus äußeren Gründen nur zu bestimmten Tageszeiten ausgeführt werden konnte, die Tiere im Finalstadium der Intoxikation sich befanden. Infolgedessen mußten zu einigen Versuchen Tiere benutzt werden, die dem Verhalten der Temperatur und des Blutzuckers zufolge noch nicht auf dem Höhepunkt der Vergiftung sich befanden. In den meisten Fällen bot auch schon das Aussehen der Leber einen gewissen Maßstab für die Schwere der Vergiftung, insofern die Verfettung bei genügend starker Intoxikation schon makroskopisch stark ausgesprochen war.

Die Methodik der Durchblutung war die im hiesigen Institut übliche. Als Durchströmungsflüssigkeit diente Rinderblut, die Versuchsdauer betrug eine Stunde. In den nach Schenck gefällten, aufs sechsfache verdünnten Filtraten des Durchströmungsblutes wurde nach vorheriger Einengung im Vakuum bei 45—50° der Zucker nach Lehmann-Maquetenne und die Milchsäure nach v. Fürth und Charnas in der im hiesigen Institut üblichen Weise bestimmt, und zwar wurden im allgemeinen zwei Zuckerbestimmungen vorgenommen, die eine kurz nach Beginn (B), die andere am Schlusse des Versuches (C). Bei Beginn des Versuches wurde eine Probe des zur Durchströmung bestimmten Blutes (A) zur Milchsäurebestimmung

nach Schenck gefällt, die zweite Milchsäurebestimmung erfolgte im Durchblutungsblute nach Schluß des Versuches.

Versuche:

In der nebenstehenden Tabelle 1 sind die Resultate von 9 Durchströmungsversuchen an der Leber P-vergifteter Tiere vereinigt. In Kolonne 2 finden sich Notizen über die Vorbehandlung der Tiere sowie über Temperatur und Blutzuckergehalt kurz vor der Entblutung, Kolonne 3 enthält Angaben über die Leber, Kolonne 4 solche über die Menge der Durchströmungsflüssigkeit. Mit Ausnahme der Versuche 3, 5 und 8, in denen aus später zu besprechenden Gründen verschiedene Substanzen zugesetzt waren, handelte es sich um Leerverversuche.

Betrachten wir zunächst die in der Tabelle angeführten fünf ersten Versuche, so ergibt sich aus den in Stab 6 stehenden Werten des Blutzuckers, daß in Versuch 1 und 3 eine Zunahme des Zuckers im Durchströmungsblute nicht stattgefunden hat, sondern in beiden Fällen eine mehr oder weniger beträchtliche Abnahme; in Versuch 2 blieb der Blutzuckergehalt während der Durchströmung unverändert, in Versuch 5 findet sich eine gerade merkbare Erhöhung des Blutzuckergehaltes. In Versuch 4 wurde leider die Bestimmung unterlassen. Die 4 Versuche zeigen also übereinstimmend, daß bei genügend starker Intoxikation, wie sie sich aus den in Kolonne 2 und 3 aufgeführten Daten ergibt, die Zuckerbildung während einer einstündigen künstlichen Durchblutung der Phosphorleber ausbleibt, bzw. sogar eine geringe Abnahme des im Durchströmungsblut vorhandenen Zuckers eintreten kann. Um diesen Befund als einen ausgesprochen pathologischen zu würdigen, muß daran erinnert werden, daß, früheren Versuchen von Embden¹⁾ über die Zuckerbildung in der glykogenfreien Leber zufolge, während der ersten Stunde der Durchblutung stets eine erhebliche Zunahme des Zuckergehaltes im Durchströmungsblute stattfindet. Die absolute Mehrbildung von Zucker betrug in diesen Versuchen von Embden 0,25—0,58 g pro Liter Durchströmungsblut.

¹⁾ G. Embden, Über Zuckerbildung bei künstlicher Durchblutung der glykogenfreien Leber. Hofm. Beitr., Bd. 6, S. 44, 1905.

Tabelle 1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nr. des Versuchs	Vorbehandlung des Tieres	Gewicht der Leber g	Menge der Durchströmungsflüssigkeit Versuchsdauer	Dem Durchströmungsblut zugesetzte Substanzen g	Zucker-gehalt pro Liter Durchströmungsblut	Milchsäure-gehalt pro Liter Durchströmungsblut	Zu- oder Abnahme der Milchsäure und des Zuckers nach der Durchblutung pro Liter Durchströmungsblut Milchsäure Zucker	Zu- oder Abnahme der Milchsäure in Proz. des Ausgangswertes Zucker
1	Hund vom Gew. 9,5 kg erhält vom 12.—15. V. insgesamt 0,04 P. 15. V. 5 h. p. m. getötet. Temperatur: 37,5° Blutzucker: 0,040%	212 stark verfettet	1800 ccm 1 Stunde	—	A — B 0,56 C 0,27	A 0,769 B — C 1,080	+ 0,31 — 0,29	+ 40
2	Hund vom Gew. 6 kg erhält am 3. VII. 0,015 P. Am 15. VII. 12 h. p. m.: äußerste Muskelschwäche. Entblutet. Temperatur: 36,0° Blutzucker: 0,020%	203 stark verfettet	1600 ccm 1 Stunde	—	A 0,34 B 0,34 C 0,34	A 0,508 B — C 0,606	+ 0,10 ± 0	+ 19
3	Hund vom Gew. 6 kg erhält am 3. VII. 1914 1 g Phloridzin in Olivenöl, vom 4.—6. VII. 0,031 P. Am 6. VII. 5 h. p. m. entblutet. Temperatur: 37,9° Blutzucker: 0,061%	200 stärkste Verfettung	2075 ccm 1 Stunde	6,7 Natriumacetat	A — B 0,52 C 0,41	A 0,556 } 0,549 B — C 0,626 } 0,630	+ 0,08 — 0,11	+ 14

Fortsetzung.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nr. des Versuchs	Vorbehandlung des Tieres	Gewicht der Leber g	Menge der Durchströmungsflüssigkeit Versuchsdauer	Dem Durchströmungsblut zugesetzte Substanzen g	Zucker-gehalt pro Liter Durchströmungsblut	Milchsäure-gehalt pro Liter Durchströmungsblut	Zu- oder Abnahme der Milchsäure und des Zuckers nach der Durchblutung pro Liter Durchströmungsblut	Zu- oder Abnahme der Milchsäure in Proz. des Ausgangswertes
4	Hund vom Gew. 8 kg erhält am 30. VI.—3. VII. 0,032 P. Am 3. VII. 1 h. 30 p. m. entblutet. Temperatur: 39°. Blutzucker: 0,06%	285 stark verfettet	1800 ccm 1 Stunde	—	A $\left\{ \begin{array}{l} \text{nicht} \\ \text{be-} \\ \text{stimmt} \end{array} \right.$	A 0,227 B — C 0,229	± 0 —	± 0
5	Hund vom Gew. 7,3 kg erhält vom 5. VI.—8. VI. 0,018 P. Am 8. VI. 5 h. p. m. entblutet. Temperatur: 37,6° Blutzucker: 0,067%	148 deutl. verfettet	1850 ccm 1 Stunde	2,0 Iso-valeriansäure	A — B 0,44 C 0,48	A 0,258 } 0,255 A 0,252 } B — C 0,310 } 0,302 C 0,294 }	— + 0,05 + 0,04	+ 19
6	Hund vom Gew. 6 kg erhält vom 20. VI. bis 22. VI. 0,05 P. Am 22. VI. 315 p. m. Krämpfe. Entblutet. Temperatur: 36,7° Blutzucker: 0,015%	228 leicht verfettet	1800 ccm 1 Stunde	—	A — B 0,51 C 0,64	A 0,474 B — C 0,456 } 0,456 C 0,456 }	— 0,02 + 0,13	— 4

Fortsetzung.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nr. des Versuchs	Vorbehandlung des Tieres	Gewicht der Leber g	Menge der Durchströmungsflüssigkeit Versuchsdauer	Dem Durchströmungsblut zugesetzte Substanzen g	Zucker-gehalt pro Liter Durchströmungsblut	Milchsäure-gehalt pro Liter Durchströmungsblut	Zu- oder Abnahme der Milchsäure und des Zuckers nach der Durchblutung pro Liter Durchströmungsblut	Zu- oder Abnahme der Milchsäure und des Zuckers nach der Durchblutung pro Liter Durchströmungsblut
7	Hund vom Gew. 7,2 kg erhält vom 20.—23. VI. 0,025 P. Am 23. VI. 12 h. p. m. entblutet. Temperatur: 38,8° Blutzucker: 0,10%	175 nicht verfettet	1800 ccm	—	A — B 0,95 C 1,15	A 0,292 B — C 0,085 } 0,087 0,090 }	— 0,20	+ 0,20 — 69
8	Hund vom Gew. 9,6 kg erhält vom 13.—16. XI. 0,037 P. Am 16. XI. Entblutung. Temperatur: 37,6° Blutzucker: 0,085%	205 nicht verfettet	1850 ccm 1 Stunde	5,3 Natrium-acetat	A — B 0,73 C 1,07	A 0,714 } 0,714 0,714 } B — C 0,366 } 0,358 0,351 }	— 0,36	+ 0,34 — 50
9	Hund vom Gew. 8,7 kg erhält vom 23.—27. V. 0,026 P. Am 27. V. 5 h. p. m. Entblutung. Temperatur: 38,0° Blutzucker: 0,096%	305 nicht verfettet	1800 ccm 1 Stunde	—	A — B 0,93 C 1,24	A 0,562 B — C 0,249	— 0,31	+ 0,31 — 55

Bevor wir die Ergebnisse unserer Versuche mit denen der Normalversuche in Parallele setzen, mögen erst die Resultate der Versuche 6—9 besprochen werden. Aus Kolonne 6 und 9 ergibt sich, daß in diesen Versuchen eine Zunahme des Zuckers stattgefunden hat, die in Versuch 7, 8 und 9 sehr erheblich und von derselben Größenordnung war, wie in den gerade erwähnten Normalversuchen. Es handelt sich hier wohl um Tiere, die, wie der hohe Blutzuckergehalt vor der Entblutung ergab, noch nicht auf der Höhe der Vergiftung standen und deren Zuckerbildung daher noch intakt war. In Versuch 6, in dem das betreffende Tier — allerdings nach vorausgegangenen länger dauernden Krämpfen — einen sehr niedrigen Blutzuckergehalt aufwies, war die Zuckerbildung dementsprechend auch schon gering.

Die Frage nach den Ursachen des Ausbleibens der Zuckerbildung in den ersten fünf Versuchen erfordert zunächst noch die Erledigung der Vorfrage, aus welchen Quellen bei unserer Versuchsanordnung der Zucker in der überlebenden Leber entsteht. In seinen angeführten Versuchen hatte schon Embden diese Frage zu entscheiden gesucht und aus dem Befunde, daß sich nach einiger Zeit (meist einer Stunde oder etwas mehr) die Zuckerbildung erschöpft, aber durch Zufuhr frischen Durchblutungsblutes wieder aufs neue angeregt werden kann, die Vermutung ausgesprochen, daß eine Zuckervorstufe im Blut (vielleicht neben einer solchen in der Leber) im wesentlichen das Material für die Zuckerbildung abgäbe. Die Arbeiten von Parnas und Baer, Barrenscheen sowie Baldes und Silberstein, welche die Zuckerbildung aus dem Durchströmungsblute zugesetzter Milchsäure ganz sichergestellt haben, legen den Gedanken nahe, auch in den vorliegenden Versuchen in der schon im Rinderblute präformierten Milchsäure die Quelle des Zuckers zu suchen. Ein Blick auf die Tabelle 1 (Versuch 6—9) zeigt nun, daß in den Versuchen, in denen eine Zuckerbildung stattgefunden hatte, fast übereinstimmend die gleiche Menge Milchsäure während der Durchblutung verschwunden ist, welche theoretisch der Menge neu gebildeten Zuckers entspricht. Die Übereinstimmung der beiden

Größen ist hier wohl deswegen so fast absolut genau, weil bei der P-Vergiftung, auch wenn sie noch nicht auf der vollen Höhe ist, nach allem, was wir bis jetzt über ihren Mechanismus wissen, Zuckervorstufen in der Leber kaum wesentlich für eine Zuckerneubildung in Betracht kommen können. Kolonne 9 zeigt nun weiter, daß die Abnahme der Milchsäure in den letztgenannten vier Versuchen 4—69% des Ausgangswertes A beträgt. Aus allen zahlreichen Versuchen, die bei der normalen, glykogenfreien, künstlich durchbluteten Leber angestellt wurden, ergibt sich übereinstimmend, daß auch hier entsprechend der stets stattfindenden Zuckerbildung die Milchsäure in allen Fällen eine beträchtliche Abnahme zeigt. In den Versuchen von S. Oppenheimer¹⁾ beträgt die Abnahme bis zu 76% des Ausgangswertes. Diese Zahlen von Oppenheimer geben sogar die tatsächlichen Verhältnisse nicht ganz entsprechend wieder, da es sich hier um zweistündige Durchblutungsversuche handelt und nach den im hiesigen Laboratorium gemachten Erfahrungen wohl infolge leichter Verminderung der Vitalität der Leber die dissimilatorische Tätigkeit, d. h. der Zuckerabbau zu Milchsäure gegenüber der assimilatorischen — d. h. Zuckeraufbau — während der zweiten Versuchsstunde bereits zu überwiegen beginnt, und infolgedessen die Milchsäurewerte am Schlusse in den genannten Versuchen etwas zu hoch sind, wenn man sie mit einstündigen Versuchen vergleicht.

Man kann daher aus alledem den Schluß ziehen, daß das Verschwinden der Milchsäure in den normalen Versuchen und in unseren Versuchen 6—9 auf eine entsprechende Zuckerbildung aus Milchsäure zu beziehen ist. Die außerordentlich weitgehende Übereinstimmung von Zuckerzunahme und Milchsäureabnahme macht es weiterhin sehr wahrscheinlich, daß in der Leber das Verschwinden der Milchsäure nicht in erster Linie durch ihre Verbrennung daselbst bedingt ist, wenngleich die Alaninbildung aus Milchsäure und auch aus Glykogen bei der künstlichen Leberdurchblutung auf das Vorhandensein auch eines oxydativen Abbaus der Milchsäure in der Leber hinweist.

¹⁾ S. Oppenheimer, Über Milchsäurebildung in der künstlich durchströmten Leber. II. Bioch. Zeitschr., Bd. 45, S. 30, 1912.

Betrachten wir nach diesen Erörterungen die die Milchsäure betreffenden Ergebnisse der fünf ersten Versuche, in denen in den Lebern der auf der Höhe der Vergiftung befindlichen Tiere eine Zuckerbildung während der Durchblutung nicht stattgefunden hatte, so zeigt sich hier bezüglich des Verhaltens der Milchsäure etwas gänzlich anderes. In keinem Falle hatte hier eine Abnahme der Milchsäure stattgefunden: in Versuch 4 war der Wert C am Ende der einstündigen Durchblutung fast identisch mit dem Werte A. In Versuch 1, 2, 3 und 5 fand sich eine deutliche Zunahme der Milchsäure, die, 14—40% des Ausgangswertes betragend, in Versuch 1, 3 und 5 ungefähr dem verschwundenen Zucker entsprach. In Versuch 2 war ebenfalls eine erhebliche Zunahme der Milchsäure (+ 19%) vorhanden, die, da der Zuckergehalt gleich blieb, hier wohl anderen Quellen als dem Blutzucker entstammte.

Die Resultate dieser Versuche stehen also im völligen Gegensatze zu den normalen Versuchen und den bei nicht vollständig vergifteten Tieren: während dort stets eine beträchtliche Abnahme der Milchsäure stattfindet, haben wir bei ausreichend intoxizierten Lebern niemals eine Verminderung, meist eine Zunahme der Milchsäure. Dies Verhalten läßt kaum einen anderen Schluß zu, als daß bei der phosphorvergifteten Leber die Regeneration der Milchsäure zu Zucker nicht mehr möglich, bzw. in den leichten Fällen erschwert ist.

Um auch den mehr direkten Beweis für den oft völligen Ausfall dieser synthetischen Funktion in der Phosphorleber zu liefern, wurden einige Versuche in der von Embden, Schmitz und Wittenberg¹⁾ geschilderten und auch von Baldes und Silberstein angewandten Versuchsanordnung unternommen, indem statt mit Rinderblut mit gewaschenen, in Ringer-Lösung suspendierten Rinderblutkörperchen durchblutet wurde. Durch mehrfache, in Abständen von 10 Minuten erfolgende Entnahmen des aus den Lebervenen ab-

¹⁾ G. Embden, E. Schmitz und M. Wittenberg, Über synthetische Zuckerbildung in der künstlich durchströmten Leber. Diese Zeitschrift, Bd. 88, S. 210, 1913.

fließenden Blutes, in dem der Zucker bestimmt wurde, wurde während der anderthalbstündigen Versuchsdauer die Zuckerbildung unter dem Einfluß von 30 Minuten nach Versuchsbeginn zugesetzter, mit NH_3 neutralisierter d-l-Milchsäure kurvenmäßig verfolgt. Die Verarbeitung des Blutes zur Zuckerbestimmung erfolgte in der von Embden, Schmitz und Wittenberg angegebenen Weise.

Versuch 10.

Ein Hund vom Gewicht 7 kg erhält am 13., 14. und 15. XII. insgesamt 0,052 g P. Am 15. XII. 5 Uhr p. m. durch Entblutung getötet. Deutliche Muskelschwäche, Temperatur 38,2°, Blutzucker nicht bestimmt. Die 282 g wiegende Leber ist sehr stark verfettet. Die Menge der Durchströmungsflüssigkeit 2200 ccm. 30 Minuten nach Beginn der Durchblutung Zusatz von milchsaurem Ammoniak aus 10 g d-l-Milchsäure in 200 ccm Ringer-Lösung. Über das Ergebnis dieses Versuches orientiert untenstehende Tabelle 2, Versuch 10.

Versuch 11.

Hund vom Gewicht 6 kg. Erhält vom 3.—5. II. zusammen 0,037 g P. Am 5. II. 4 Uhr durch Entblutung getötet. Äußerste Muskelschwäche. Die 250 g wiegende Leber ist stark verfettet. Menge der Durchströmungsflüssigkeit 2200 ccm. 30 Minuten nach Beginn Zusatz von milchsaurem Ammoniak aus 10 g d-l-Milchsäure. (Siehe Tabelle 2, Versuch 11.)

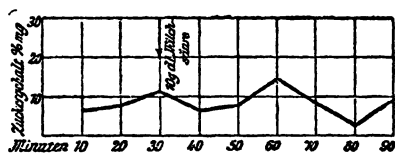
Tabelle 2.

Versuch 10.

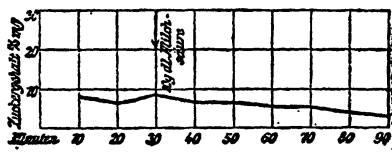
Zeitpunkt nach Beginn der Durchblutung	So- fort	Nach 10 Minu- ten	Nach 20 Minu- ten	Nach 30 Minu- ten	Nach 40 Minu- ten	Nach 50 Minu- ten	Nach 60 Minu- ten	Nach 70 Minu- ten	Nach 80 Minu- ten	Nach 90 Minu- ten
In dem auf 50 ccm eingegengten Filtrate durch Reduktion gefundene Menge Zucker in mg	0	2,87	3,61	5,43	2,87	3,61	6,66	3,87	1,16	4,65
Dextrose im Durchströmungsblute in mg %	0	6,2	7,9	11,8	6,2	7,9	14,5	8,4	2,4	9,9

Versuch 11.

Zeitpunkt nach Beginn der Durchblutung	So- fort	Nach 10 Minu- ten	Nach 20 Minu- ten	Nach 30 Minu- ten	Nach 40 Minu- ten	Nach 50 Minu- ten	Nach 60 Minu- ten	Nach 70 Minu- ten	Nach 80 Minu- ten	Nach 90 Minu- ten
In dem auf 50 ccm ein- geengten Filtrate durch Reduktion gefundene Zuckermenge in mg	—	3,61	2,78	3,87	2,78	2,78	2,37	2,37	1,56	1,16
Dextrose im Durch- strömungsblute in mg ‰	—	7,8	6,0	8,4	6,0	6,0	5,1	5,1	3,4	2,5



Kurve 1.



Kurve 2.

Beide Versuche haben das übereinstimmende Ergebnis, daß der Verlauf der Zuckerkurve durch den Zusatz der Milchsäure in keiner Weise beeinflusst wird. Das in den Versuchen von Baldes und Silberstein beobachtete ziemlich steile Ansteigen des Blutzuckerspiegels in der zweiten Versuchsperiode ist, wie aus den nebenstehenden Kurven 1 und 2 hervorgeht, nicht einmal angedeutet. Während des ganzen Versuchsverlaufs beträgt das höchste Niveau des Zuckerspiegels in Versuch 10 0,014‰, in Versuch 11 0,008‰ der Durchströmungsflüssigkeit. Auch bei dieser Versuchsanordnung bleibt also die Zuckerbildung aus Milchsäure in der genügend stark vergifteten Phosphorleber aus.

Da die in der Arbeit von Baldes und Silberstein mitgeteilten Versuche an den Lebern mit Phloridzin vergifteter Hunde angestellt wurden, war es wünschenswert, festzustellen, ob die in der Phloridzinleber bei der vorliegenden Versuchsanordnung mit einer gewissen Leichtigkeit stattfindende Zuckerbildung durch gleichzeitige Darreichung von Phosphor gehemmt werden kann. Eine Antwort auf diese Frage geben die folgenden Versuche 12 und 13.

Tabelle 3.
Versuch 12.

Zeitpunkt nach Beginn der Durchblutung	So- fort	Nach 10 Minu- ten	Nach 20 Minu- ten	Nach 30 Minu- ten	Nach 40 Minu- ten	Nach 50 Minu- ten	Nach 60 Minu- ten	Nach 70 Minu- ten	Nach 80 Minu- ten	Nach 90 Minu- ten
In dem auf 50 ccm ein- geengten Filtrate durch Reduktion gefundene Menge Zucker in mg	—	3,61	4,26	6,04	3,87	4,63	4,63	4,63	3,61	4,63
Dextrose im Durch- strömungsblute in mg ‰	—	7,9	9,3	13,0	8,4	10,1	10,1	10,1	7,9	10,1

Versuch 13.

In dem auf 50 ccm ein- geengten Filtrate durch Reduktion gefundene Menge Zucker in mg	—	3,61	3,61	5,03	5,03	4,26	4,26	5,03	5,03	—
Dextrose im Durch- strömungsblute in mg ‰	—	7,9	7,9	11,0	11,0	9,4	9,4	11,0	11,0	—

Versuch 12.

Hund vom Gewicht 6 kg wird in folgender Weise vor-
behandelt:

27. VI. 1 g Phloridzin in Olivenöl subcutan, sowie
0,013 g Phosphor.

28. VI. 1 g Phloridzin

29. VI. 9 Uhr: 1,0 g Phloridzin

1 Uhr: 0,01 g P

5 Uhr: entblutet. Der Blasenharn ent-
hält sehr viel Zucker.

Blutzucker = 0,033 ‰. Milchsäuregehalt des Entblutungs-
blutes 0,079 ‰. Das Gewicht der außerordentlich stark verfetteten
Leber betrug 220 g, Menge der Durchströmungsflüssigkeit
2200 ccm. Nach 30 Minuten Zusatz von 10 g d-l-Milchsäure.
(Siehe Tabelle 3. Vers. 12).

Versuch 13.

Hund vom Gewicht 7,4 kg erhält:

10. VII. 1,0 g Phloridzin

0,012 g P

11. VII. 0,5 g Phloridzin

0,004 g P

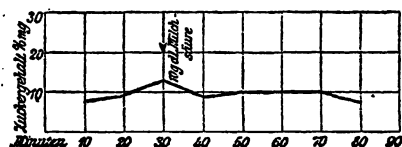
12. VII. — —

13. VII. 0,012 g P

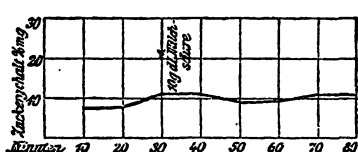
0,5 g Phloridzin

5 Uhr: entblutet. Im Blasenharn
sehr viel Zucker.

Das Gewicht der Leber, die ebenfalls maximal verfettet war, betrug 200 g, die Menge der Durchströmungsflüssigkeit 2000 ccm. Zusatz von d-l-Milchsäure wie im vorigen Versuch. (Siehe Tabelle 3 Vers. 13).



Kurve 3.



Kurve 4

Es ergibt sich also aus diesen beiden Versuchen, die in den obenstehenden Kurven 3 und 4 graphisch dargestellt sind, daß auch bei mit Phosphor und Phloridzin gleichzeitig behandelten Tieren jegliche Zuckerbildung aus Milchsäure aufhört. Bemerkenswert ist auch in diesen Versuchen der außerordentlich flache Verlauf der Zuckerkurven. Selbst die geringe Zuckerbildung, die in der Phloridzinleber auch ohne Zusatz zuckerbildender Substanzen namentlich während der ersten Zeit des Versuches bei der Durchblutung mit gewaschenen Blutkörperchen vielleicht aus irgendwelchen in derartigen Lebern vorhandenen Zuckervorstufen erfolgt, wie aus den Arbeiten von Embden, Schmitz und Wittenberg sowie von Baldes und Silberstein hervorgeht, bleibt hier völlig aus.

(Wir wollen hier noch darauf hinweisen, daß die mit Phosphor und Phloridzin behandelten Tiere, wie Frank und ich das schon früher beschrieben haben, bis zum Tode sehr große Zuckermengen, trotz des experimentell sicher gestellten Versagens der Zuckersynthese aus Milchsäure in der Leber, im Harn ausgeschieden hatten. Es muß daher die von uns ausgesprochene Vermutung einer synthetischen Zuckerbildung aus Milchsäure in der Niere vorläufig aufrecht erhalten werden, worauf

2*

in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen werden soll. Jedemfalls reicht auch diese Zuckerbildung in der Niere keineswegs aus, um die Milchsäure dauernd quantitativ aus dem Blute zu entfernen, da wir in Versuch 12 bei dem Hunde trotz reichlicher Zuckermengen im Urin in dem vor dem Tod entnommenen Blute den sehr hohen Milchsäurewert von fast 0,08% fanden.)

War somit das Ausbleiben der Zuckerbildung aus Milchsäure unter den Bedingungen unserer Versuche sichergestellt, so war es von besonderem Interesse, noch festzustellen, ob eine Substanz, die in der isolierten Leber phloridzinvergifteter Tiere mit besonderer Leichtigkeit Zucker bildet und sehr möglicherweise als ein Zwischenprodukt bei der Umwandlung von Milchsäure zu Zucker angesehen werden darf, auch in der Phosphorleber noch Zucker bildet. Eine solche Substanz ist das Dioxyaceton. Mit diesem wurden in den folgenden Versuchen 14 und 15 die Lebern phosphorvergifteter Hunde durchblutet.

Versuch 14.

Hund vom Gewicht 6 kg erhielt vom 27.—31. VII. insgesamt 0,04 g P. Am 31. VII. 3 Uhr nachmittags entblutet. Temperatur des Tieres 36,10, sein Blutzucker 0,020%. Die stark verfettete Leber wog 185 g. Es handelte sich also um eine äußerst starke Vergiftung. Durchblutet wurde mit 10 g Dioxyaceton und 2000 ccm Rindervollblut. In Abständen von ca. 20 Minuten wurden mehrere Entnahmen von 180 ccm Blut während der einstündigen Durchblutung gemacht, das Blut nach Schenck sechsfach verdünnt gefällt, 700 ccm Filtrat eingengt auf 60 ccm aufgefüllt und zur Polarisation benutzt. (Siehe Tabelle 4, Vers. 14.)

Versuch 15.

Hund vom Gewicht 7 kg erhält vom 25. VII. bis 28. VII. insgesamt 0,03 g P. Am 28. VII. nachmittags 3 Uhr entblutet. Temperatur des Tieres 37°, Leber stark verfettet, wiegt 190 g.

Im Gegensatz zum vorigen Versuche wurde hier mit gewaschenen Rinderblutkörperchen unter Dioxyacetonzusatz durchblutet. Die Versuchsanordnung entsprach im übrigen der in Versuch 10—13 angewandten. (Siehe Tabelle 4, Versuch 15.)

Tabelle 4.

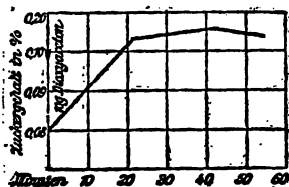
Versuch 14.

Zeitpunkt nach Beginn des Versuchs.	Sofort nach Zusatz der Substanz	22 Minuten nach Zusatz der Substanz	42 Minuten nach Zusatz der Substanz	54 Minuten nach Zusatz der Substanz
Drehungswinkel des auf 60 ccm eingengten Filtrats	+0,33°	+0,54°	+0,62°	0,60°
Zuckergehalt der Durchströmungsflüssigkeit in g %	0,080	0,129	0,151	0,146

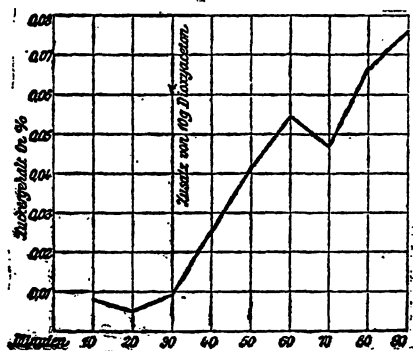
Versuch 15.

Zeitpunkt nach Beginn des Versuchs	Nach 10 Minuten	Nach 20 Minuten	Nach 30 Minuten	Nach 40 Minuten	Nach 50 Minuten	Nach 60 Minuten	Nach 70 Minuten	Nach 80 Minuten	Nach 90 Minuten
Drehungswinkel des auf 50 ccm eingengten Filtrats	—	—	—	+0,05°	+0,08°	+0,11°	+0,09°	+0,13°	+0,15°
Zuckergehalt der Durchströmungsflüssigkeit in g %	0,008 ¹⁾	0,005 ¹⁾	0,009 ¹⁾	0,025	0,041	0,054	0,047	0,066	0,076

Es zeigt sich also, wie auch durch Kurve 5 und 6 illustriert wird, daß in diesem Versuch eine deutliche Zuckerbildung stattgefunden hatte. Der Zuckerspiegel stieg in Ver-



Kurve 5.



Kurve 6.

¹⁾ Die Werte in den drei ersten Kolonnen wurden titrimetrisch ermittelt.

such 14 von seinem Ausgangswerte 0,080% kurz nach Zusatz der Substanz, nach 42 Minuten auf 0,151%, um nach 60 Minuten bis auf 0,146% zu sinken. In Versuch 15, in dem in der ersten halben Stunde von einer nennenswerten Zuckerbildung nicht die Rede sein kann, bewirkte der Dioxyaceton-zusatz ein sehr deutliches Ansteigen der Zuckerkurve bis zum Schlußwert von fast 0,08%.

Wenn in diesen beiden letzten Versuchen die Zuckerbildung aus Dioxyaceton auch nicht ganz so erheblich war wie in den Versuchen von Embden, Schmitz und Wittenberg an der Phloridzinleber, so geht doch aus denselben mit aller Deutlichkeit hervor, daß im Gegensatz zur Milchsäure aus Dioxyaceton eine Zuckerbildung noch möglich ist. Die Versuche sind um so beweisender, als es sich um zweifellos auf der Höhe der Vergiftung befindliche Tiere handelte. Es zeigt die Tatsache der Zuckerbildung aus Dioxyaceton beim phosphorvergifteten Tier, daß bei diesem wahrscheinlich nur eine bestimmte, gut definierbare Phase der Zuckersynthese gestört ist.

Abgesehen von der gestörten Glykogenfixation und der in schweren Vergiftungsfällen wohl nicht mehr möglichen Polymerisation von Traubenzucker zu Glykogen, worauf wir in einer früheren Arbeit ausführlich eingegangen sind, scheint demnach die Störung der Zuckersynthese ziemlich zirkumskript zu sein.

So konnte ich auch schon in einer früheren Arbeit¹⁾ kurz darauf hinweisen, daß die Umwandlung von Lävulose in Dextrose in der gleichen Stärke in der Phosphorleber von statten geht wie in der Normalleber.

Auch der Abbau der Lävulose zu Milchsäure findet in der gleichen Größenordnung statt wie in der normalen Leber. (Siehe Tabelle 5, Vers. 16 und 17.)

Die von Neubauer²⁾ gemachte Feststellung, daß phos-

¹⁾ S. Isaac, Über die Umwandlung von Lävulose in Dextrose in der künstlich durchströmten Leber. Diese Zeitschrift, Bd. 89, S. 78, 1914.

²⁾ E. Neubauer, Ist der Unterschied im Verhalten der Glykogenbildung aus Lävulose bzw. Dextrose beim Diabetes für diese charakteristisch? Arch. f. exp. Pathol. u. Phar., Bd. 61, H. 5, S. 174, 1909.

Tabelle 5.

1	2	3	4	5	6		7	8	9
Ver- suchs- num- mer	Vorbehandlung des Tieres	Ge- wicht der Leber g	Menge der Durch- blutungs- flüssigkeit Versuchs- dauer	Dem Durch- strömungs- blute zu- gesetzte Substanz g	Zuckergehalt des Durch- strömungsblutes pro Liter Flüssigkeit		Milchsäure- gehalt pro Liter Durch- strömungs- blut	Zunahme der Milch- säure pro Liter	Abnahme des Zuckers pro Liter
					Dextrose	Lävulose			
16	Am 9. und 11. VIII. insgesamt 0,019 g P. Am 13. VIII. ent- blutet.	210 ex- trem ver- fettet	1800 ccm 1 Stunde	10 d-Lävu- lose	A —	—	A 0,31	+ 0,61	— 0,55
					B 2,02 (10 Minuten n. Beginn)	2,57	B —		
					C 2,74	1,31	C 0,92		
17	Vom 11.—14. VIII. ins- gesamt 0,06 g P. Am 14. VIII. ent- blutet. Blutzuckergehalt 0,025 %	350 ver- fettet	2000 ccm 1 Stunde	10 d-Lävu- lose	A —	—	A 0,10	+ 0,83	— 0,71
					B 0,26 (14 Minuten n. Beginn)	3,92	B —		
					C 2,89	0,58	C 0,91 / 0,93 0,95		

phorvergiftete Kaninchen unter Umständen aus Lävulose, nicht aber aus Dextrose noch Glykogen zu bilden vermögen, findet vielleicht ihre Erklärung darin, daß die hypothetische, bei der Umwandlung von Lävulose in Dextrose intermediär auftretende Enolform besonders zur Glykogenbildung geeignet ist.

Bezüglich der Frage der Abbaufähigkeit des Traubenzuckers durch die phosphorvergiftete Leber haben wir keine besonderen Versuche angestellt; wir glaubten auf solche verzichten zu können, da schon aus den in Tabelle 1 angeführten Versuchen hervorgeht, daß die im Durchblutungsblut vorhandene Dextrose häufig eine Abnahme unter Milchsäurebildung zeigt, und somit die Milchsäurebildung aus Dextrose auch in der Phosphorleber als sichergestellt gelten kann.

Fassen wir die tatsächlichen Ergebnisse der im vorstehenden mitgeteilten Versuche zusammen, so ergibt sich:

1. Die Zuckerbildung aus Milchsäure findet in der Phosphorleber nicht mehr statt, sofern die Vergiftung intensiv genug ist.

2. Die Zuckerbildung aus Milchsäure findet in der Phosphor-Phloridzinleber ebenfalls nicht mehr statt.

3. Aus Dioxyaceton bildet die Phosphorleber noch Zucker.

4. Der Zuckerabbau zu Milchsäure ist nicht gestört.

5. Die Umwandlung von Dextrose in Lävulose findet in der Phosphorleber im gleichen Maße wie in der normalen Leber statt.

Eine weitere Besprechung dieser Ergebnisse soll am Schluß der Arbeit stattfinden.

II. Über den Fettstoffwechsel in der phosphorvergifteten Leber.

Die zahlreichen bisher vorliegenden — zum Teil aus älterer Zeit stammenden — Untersuchungen über den Fettstoffwechsel phosphorvergifteter Tiere haben schwankende Ergebnisse über den Umfang der Fettzersetzung gehabt. Während einige Autoren eine Mehrzersetzung von Fett annahmen,

glaubten andere, daß die Fettverbrennung herabgesetzt sei. Kraus und Sommer,¹⁾ die sich zuletzt mit dieser Frage beschäftigten, kamen zur Auffassung, daß phosphorvergiftete Tiere nicht weniger Fett als normale verbrennen.

Im Anschluß an die im vorstehenden mitgeteilten Untersuchungen an der künstlich durchbluteten Leber phosphorvergifteter Tiere schien eine erneute Untersuchung des Fettstoffwechsels am isolierten Organ von verschiedenen Gesichtspunkten aus wünschenswert.

Es kann heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß die Leber für den Stoffwechsel der Fette eine weit größere Rolle spielt, als man früher angenommen hat. Durch die Arbeiten von Leathes und Hart,²⁾ fernerhin durch die interessanten Untersuchungen von Joannovics und Pick ist es wohl erwiesen, daß die Fette in der Leber einem vorbereitenden Abbau unter Bildung hoher ungesättigter Säuren unterworfen werden. Auch über die weiteren Vorgänge beim Fettstoffwechsel sind wir durch die Arbeiten von Embden, Knoop, O. Neubauer u. a., welche die Gesetze des Abbaues der verschiedenen Fettsäuren klargelegt haben, weitgehend orientiert. Ferner kann es als sicher gelten, daß die Acetonkörperbildung als Ausdruck wenigstens eines Teiles der Fettzersetzung, wie die Versuche von Embden und Kalberlah an verschiedenen überlebenden Organen gezeigt haben, mindestens vorwiegend, anscheinend ausschließlich, in der Leber lokalisiert ist.

In der künstlich durchströmten normalen Hungerleber findet im Leerversuche stets eine Bildung von Aceton (richtiger Acetessigsäure) statt, die ziemlich konstant zwischen 15 und 30 mg schwankt. Bei Zuständen eines erhöhten Fettstoffwechsels, wie sie die stark verfetteten überlebenden Lebern pankreasdiabetischer und phloridzindiabetischer Tiere zeigen, kommt dies in einer außerordentlich gesteigerten Acetessigsäurebildung zum Ausdruck. (Embden und Lattes.)

Es lag daher die Frage nahe, wie die gleich der diabe-

¹⁾ Kraus und Sommer, Über Fettwanderung bei Phosphorintoxikation. Hofmeisters Beitr. II, S. 86, 1903.

²⁾ Leathes und Hart, Journ. of Physiol., 1907.

tischen Leber infolge Fettwanderung außerordentlich fettreiche Phosphorleber sich bezüglich der Acetonbildung verhält. Etwaige Anomalien des Fettstoffwechsels, die mit den bisherigen Methoden des Gesamtstoffwechsels nicht nachweisbar waren, konnten dadurch vielleicht aufgedeckt werden. Weiterhin war es auf Grund der vorliegenden Versuchsergebnisse über den Abbau der Fettsäuren möglich, durch das Studium desselben Einblick in die oxydativen Leistungen der Phosphorleber zu bekommen.

Wir haben daher im Durchblutungsblute der künstlich durchströmten Phosphorlebern Acetonbestimmungen in der im hiesigen Institut üblichen Weise ausgeführt.

In Tabelle 6 ist eine Reihe derartiger Versuche zusammengestellt. Betrachten wir zunächst die 6 ersten Versuche dieser Tabelle, so zeigt sich, daß hier zwischen 20 und 39 mg Aceton gebildet worden sind. Bei der Durchblutung der normalen Hungerleber im Leerversuch werden, wie erwähnt, nach zahlreichen im hiesigen Laboratorium ausgeführten Untersuchungen durchschnittlich 15—30 mg Aceton erhalten. Die genannten Werte stimmen also mit diesen Normalzahlen überein, oder übersteigen sie — wie in Versuch 22 und 23 — nur ganz unwesentlich, trotzdem es sich in fast allen Fällen um hochgradig verfettete Lebern handelte. In Versuch 25, in dem es sich, wie in Versuch 7, um eine 1½stündige Durchblutung mit gewaschenen Blutkörperchen handelte, war die 46 mg betragende Acetonbildung etwas höher, doch liegen bei dieser Versuchsanordnung keine Vergleichswerte an normalen Lebern vor.

Im Gegensatz zur diabetischen Leber bildet also die Phosphorleber, wie aus den vorstehenden Versuchen hervorgeht, trotz gleich starker Verfettung nicht mehr Aceton als die normale Leber: mit anderen Worten, der Fettabbau in solchen Lebern ist nicht wesentlich vermehrt, jedenfalls aber auch nicht vermindert. So geben denn diese Versuche am isolierten Organ eine eindeutige Antwort auf eine Frage, die trotz vieler angestellter Experimente am Gesamtorganismus nicht mit Sicherheit zu entscheiden war.

Tabelle 6.

1	2	3	4	5	6	7
Ver- suchs- num- mer	Vorbehandlung des Tieres	Leber g	Menge der Durch- strömungsflüssigkeit Versuchsdauer	Dem Durch- strömungsblute zu- gesetzte Substanz	Zuckerbildung bei Schluß des Versuches pro Liter Durch- strömungsblut	Am Ende des Versuchs vor- handene Ace- tonmenge pro Liter Durch- strömungs- blut in mg
18	Gleiches Tier wie in Ver- such 7	175 nicht verfettet	1800 ccm 1 Stunde	—	+ 0,20	29
19	Gleiches Tier wie in Ver- such 9	305 nicht verfettet	1800 ccm 1 Stunde	—	+ 0,31	26
20	Gleiches Tier wie in Ver- such 4	285 stark verfettet	1800 ccm 1 Stunde	—	—	20
21	Gleiches Tier wie in Ver- such 2.	203 stark verfettet	1600 ccm 1 Stunde	—	+ 0	20
22	Gleiches Tier wie in Ver- such 1	212 stark verfettet	1800 ccm 1 Stunde	—	— 0,29	39
23	Gleiches Tier wie in Ver- such 6	228 leicht verfettet	1800 ccm 1 Stunde	—	+ 0,13	36
24	Gleiches Tier wie in Ver- such 10. Durchblutung mit gewaschenen Rinder- blutkörperchen.	250 stark verfettet	2300 ccm bei Schluß des Ver- suchs noch 1800 ccm 1 1/2 Stunden	10,0 g d-l-Milchsäure mit Ammoniak neutra- listet	Keine Zuckerbildung	30
25	Gleiches Tier wie in Ver- such 11. Durchblutung mit gewaschenen Rinderblut- körperchen.	282 sehr starke Ver- fettung	2200 ccm bei Schluß des Ver- suchs noch 1700 ccm 1 1/2 Stunden	10,0 g d-l-Milchsäure mit Ammoniak neutra- listet	Keine Zuckerbildung	46

Fortsetzung.

Ver- suchs- num- mer	Vorbehandlung des Tieres	Leber g	Menge der Durch- strömungsflüssigkeit Versuchsdauer	Dem Durch- strömungsblute zu- gesetzte Substanz	Zuckerbildung bei Schluß des Versuches pro Liter Durch- strömungsblut	Am Ende des Versuchs vor- handene Ace- tonmenge pro Liter Durch- strömungs- blut in mg
26	Mit Phosphor und Phlorid- zin gleichzeitig vorbe- handeltes Tier. (Siehe Versuch 12)	230 extremste Ver- fettung	2200 ccm bei Schluß des Ver- suchs noch 1700 ccm 1 1/2 Stunden	10,0 g d-l-Milchsäure mit Ammoniak neutra- listiert	Keine Zuckerbildung	35
27	Mit Phosphor und Phlorid- zin gleichzeitig vorbe- handeltes Tier. (Siehe Versuch 13)	200 extreme Ver- fettung	2200 ccm bei Schluß des Ver- suchs 1700 ccm 1 1/2 Stunden	10,0 g d-l-Milchsäure mit Ammoniak neutra- listiert	Keine Zuckerbildung	84
28	Hund vom Gewicht 6,4 kg erhält vom 26. VI.—30. VI. 0,03 g P. Am 30. VI. fast moribund entblutet	270 sehr starke Fettleber	1600 ccm 1 Stunde	2,0 g Normalbuttersäure mit NH ₃ neutrali- siert	— 0,22	55
29	Hund vom Gewicht 6,5 kg erhält vom 4. VII.—7. VII. 0,02 g P. Am 7. VII. ent- blutet. Temperatur: 38,6°. Blutzucker: 0,075 %	180 extreme Ver- fettung	1600 ccm 1 Stunde	2,0 g Normalbuttersäure mit NH ₃ neutrali- siert	+ 0	100
30	Gleiches Tier wie in Ver- such 5	148 deutl. verfettet	1850 ccm 1 Stunde	2 g Isovaleriansäure mit NH ₃ neutralisiert	+ 0,04	96
31	Gleiches Tier wie in Ver- such 8	205 nicht verfettet	1850 ccm 1 Stunde	5,3 g Natriumacetat	+ 0,34	30
32	Gleiches Tier wie in Ver- such 3	200 extr. Verfettung	2075 ccm 1 Stunde	5,0 g Natriumacetat	— 0,11	73

Fortsetzung.

Ver- suchs- num- mer	Vorbehandlung des Tieres	Leber g	Menge der Durch- strömungsflüssigkeit Versuchsdauer	Dem Durch- strömungsbute zu- gesetzte Substanz	Zuckerbildung bei Schluß des Versuches pro Liter Durch- strömungsblut	Am Ende des Versuchs vor- handene Ace- tonmenge pro Liter Durch- strömungs- blut in mg
33	Hund vom Gewicht 7,8 kg erhält vom 7.-10. VII. 0,034 g P. Am 10. VI. ent- blutet. Temperatur: 38,2°.	215 extreme Ver- fettung	1800 ccm 1 Stunde	2,0 g synthet. d-l-Leucin	+ 0,11	40 (nach alkal. Redestillat. 34)
34	Hund vom Gewicht 8 kg erhält vom 20. VII.—24. VII. 0,025 g P. Am 24. VII. ent- blutet. Temperatur: 38,6°. Blutzucker: 0,067 %.	330 stark verfettet	1600 ccm 1 Stunde	2,0 g synthet. d-l-Leucin	+ 0,26	55 (nach alkal. Redestillat. 48)
35	Hund vom Gewicht 9 kg erhält vom 14.—16. VII. 0,025 g P.	210 nicht verfettet	1600 ccm 1 Stunde	1,0 g l-Tyrosin	+ 0,30	55
36	Hund vom Gewicht 9 kg erhält vom 18.—20. VII. 0,029 g P. Am 21. VII. Ent- blutung. Temperatur: 35,0° Blutzucker: 0,027 %.	280 verfettet	1600 ccm 1 Stunde	1,0 l-Tyrosin	+ 0	56

Die Erklärung dieses Befundes ist von vornherein nicht leicht; er läßt sich aber sehr gut vereinigen mit sehr interessanten Beobachtungen von Joannovics und Pick. Diese Forscher haben auf die eigenartige, selektive Tätigkeit der Phosphatide beim Fettabbau in der Leber hingewiesen, die darin besteht, ungesättigte Fettsäuren, die nach den Untersuchungen von Leathes und seinen Mitarbeitern in der Leber im Gegensatz zu den Fettdepots als Ausdruck beginnenden Fettabbaues entstehen, behufs weiterer Verarbeitung an sich zu reißen. So fanden sie, daß bei den verfetteten Lebern pankreasdiabetischer Hunde trotz relativ niedriger Jodzahl des Gesamtfettes die Phosphatide reich an ungesättigten Säuren waren. Bei der Phosphorleber dagegen entsprach selbst nach vorheriger Zufuhr eines an ungesättigten Säuren reichen Fettes die Jodzahl der Lipoide vollkommen der Norm, sodaß also demnach durch die Zufuhr von ungesättigten Säuren die Zusammensetzung der Lipoide nicht beeinflußt wurde. Das zeigt nach Joannovics und Pick, daß die Phosphatide der Phosphorleber nicht mehr völlig fähig sind, ihre Tätigkeit beim Fettabbau auszuüben. Der Annahme einer derartigen Schädigung der Lipoide steht, wie Joannovics und Pick auch hervorheben, um so weniger im Wege, als die Phosphatide infolge der Lipidlöslichkeit des Phosphors einen besonders disponierten Angriffspunkt des Giftes darstellen.

Diese Annahme, die natürlich noch manches Hypothetische hat, findet eine gewisse Stütze durch die folgenden beiden Versuche (26 und 27 der Tabelle 6). Es handelt sich hier um die Lebern der beiden, schon in dem ersten Teile dieser Arbeit erwähnten, mit Phosphor und Phloridzin gleichzeitig vorbehandelten Tiere, die während $1\frac{1}{2}$ Stunden mit gewaschenen Rinderblutkörperchen durchströmt wurden. Die Acetonbildung betrug in diesen beiden Versuchen 35 und 84 mg pro Liter. Bei der gleichen Versuchsanordnung bildeten, wie aus einer Arbeit von Embden und Griesbach¹⁾ hervorgeht, die Lebern phloridzinvergifteter Hunde 135—266 mg Aceton

¹⁾ G. Embden und W. Griesbach, Über Milchsäure- und Zuckerbildung in der isolierten Leber. Diese Zeitschrift, Bd. 91, S. 286, 1914.

pro Liter. Es zeigt sich also unter dem Einfluß des Phosphors bei den Phloridzintieren eine erhebliche Einschränkung der Fettzersetzung in der Leber, trotzdem es sich hier um die hochgradigste je von mir beobachtete Leberverfettung handelte. Es läßt sich dieser Befund gut vereinigen mit der Annahme einer Schädigung bestimmter mit dem Fettabbau in Beziehung stehender Molekularkomplexe der Leberzellen.

Es ist demnach die erste Phase des Fettabbaues bei der Phosphorvergiftung gehemmt, sodaß trotz stärkster Fettanhäufung in der Leber die Fettzersetzung nicht größer als die einer normalen nichtverfetteten Leber ist. Die wesentliche Bedeutung einer derartigen Störung für die Stoffwechselökonomie des Organismus beim phosphorvergifteten Tier ergibt sich aus folgendem: Ebenso wie beim Diabetes kann das Zuströmen des Fettes zur Leber beim phosphorvergifteten Tier kaum anders gedeutet werden, als daß durch seine Heranziehung zu den Verbrennungsprozessen das Nichtvorhandensein von anderem verwertbaren N-freien Material überkompensiert werden soll. Daher in der isolierten diabetischen Leber die erhöhte, in der starken Acetessigsäurebildung zum Ausdruck kommende, Fettverbrennung.

Auf die innigen Beziehungen, die hier in der Tat zwischen Fettverbrennung und Kohlenhydratabbau bestehen, ist in der voranstehenden Arbeit von Embden und Isaac¹⁾ ausführlich hingewiesen worden.

Beim phosphorvergifteten Tier kommt es nun ebenfalls sehr schnell zum dauernden Kohlenhydratmangel in der Leber, zunächst durch die schon gleich zu Beginn der Vergiftung erfolgende schnelle Einbeziehung des Glykogens in den Eigenstoffwechsel der Leberzelle, später durch die Störung der Zuckersynthese. Infolge der eigenartigen, bis jetzt noch nicht bekannten Hemmung der Fettverbrennung kann nun aber bei der Phosphorleber im Gegensatz zur diabetischen Leber eine substituierende Verbrennung der Fette nicht erfolgen. Auch

¹⁾ G. Embden und S. Isaac, Über die Bildung von Milchsäure und Acetessigsäure in der diabetischen Leber. Diese Zeitschrift, Bd. 99, S. 297, 1917.

im Gesamtorganismus kann daher der Ausfall der Kohlenhydrate nicht durch erhöhte Verbrennung der Fette gedeckt werden, und die jetzt bei den Verbrennungsprozessen an die Stelle der N-freien Energieträger tretende vermehrte Zersetzung von Eiweiß (früher fälschlich als toxischer Eiweißzerfall bezeichnet) resultiert, wie wir jetzt wohl annehmen müssen, nicht nur allein aus einem Mangel der Kohlenhydrate, sondern auch aus der Einschränkung der Fettverbrennung. Durch unsere Befunde wird auch die von Rosenfeld gemachte, schon ältere Beobachtung gut erklärt, daß die Phosphorleber im Gegensatz zur phloridzindiabetischen Leber auch durch reichliche Zufuhr von Kohlenhydraten nicht von ihrem Fett befreit werden kann. Die Beobachtungen von Neubauer, daß phosphorvergiftete Tiere durch Kohlenhydratfütterung länger am Leben erhalten werden können, und neuere Beobachtungen anderer Forscher, daß durch Kohlenhydratzufuhr die Eiweißzersetzung beim phosphorvergifteten Tier eingeschränkt werden kann, fügt sich ebenfalls in den Rahmen unserer Befunde.

Das Studium der Fettzersetzung hat bei der Phosphorvergiftung deshalb immer ein besonderes Interesse beansprucht, weil man eine Herabsetzung der oxydativen Zelleistungen am ehesten durch eine Einschränkung der Fettzersetzung erkennen zu können glaubte. Ob eine etwaige mangelnde Verwertung des Sauerstoffs in den Zellen bei der beschriebenen Hemmung des vorbereitenden Fettabbaues in Betracht kommt, entzieht sich bei dem noch in den hauptsächlichsten Punkten unklaren Mechanismus desselben unserer Wahrnehmung, wird aber durch die folgenden Beobachtungen sehr wenig wahrscheinlich. Aus den folgenden Versuchen 28, 29 und 30 ergibt sich, daß beim Hinzufügen von Substanzen (Buttersäure, Isovaleriansäure), die in der normalen Leber starke Acetessigsäurebildner sind, auch in der Phosphorleber die Acetonbildung wesentlich gesteigert werden kann. Im Versuch 28 ist der unter Buttersäurezusatz erhaltene Wert zwar etwas niedrig, wenn auch deutlich erhöht, wohl die Folge mangelhafter Durchblutungstechnik in diesem Versuche. In Versuch 29 (Buttersäure) und 30 (Isovaleriansäure) entsprechen die Acetonwerte von 100 und 96 völlig

den unter Zusatz dieser Substanzen an normalen Lebern gewonnenen Zahlen. Von einer Behinderung oder wesentlichen Herabsetzung der oxydativen Zelleistung kann daher kaum die Rede sein. Anders scheint es mit der Acetonbildung unter Umständen zu sein, wenn synthetische Prozesse in Frage kommen. Durch Zufügen von Essigsäure zum Durchblutungsblut wurde in einem Versuche (32) die Acetonbildung in dem Maße gesteigert, wie es Loeb an der normalen Leber gefunden hat, in dem anderen Versuch (31) bleibt die Steigerung völlig aus. Da wir hier jedoch nur zwei einander widersprechende Ergebnisse haben, wollen wir zur Frage, ob etwa die Synthese von Acetessigsäure aus Essigsäure (und vielleicht auch andere Acetylierungsvorgänge) bei der Phosphorvergiftung gestört sind, nicht weiter Stellung nehmen.

In den letzten Versuchen dieser Reihe haben wir schließlich Phosphorlebern mit Aminosäuren (Leucin und Tyrosin) durchströmt und erhielten namentlich beim Tyrosin, gegenüber Versuchen an normalen Lebern unter Zusatz dieser Substanzen durchweg niedrigere Werte. Es braucht dies aber nicht durch mangelhafte oxydative Leistungen begründet zu sein, sondern wird wohl besser erklärt durch eine Schädigung des Desamidierungsvermögens bei der Phosphorvergiftung, für deren Vorhandensein auch sonst noch manche Anhaltspunkte gegeben sind.

III. Schlußfolgerungen.

Überblicken wir die an der isolierten Leber phosphorvergifteter Tiere bis jetzt nachgewiesenen Störungen des Stoffwechsels, so handelt es sich um Störungen des Kohlenhydrat- und des Fettstoffwechsels.

Die ersteren bestehen fast ausschließlich in einer Störung der Synthese der Milchsäure zu Zucker, letztere in einer Hemmung des Fettabbaues, die sich allerdings nur auf die ersten Stadien desselben bezieht. Zugeführte niedere Fettsäuren vermag die Phosphorleber in normaler Weise zu oxydieren.

Eine Störung des Oxydationsvermögens liegt also, wie auch die nachfolgende Arbeit von Isaac und Loeb bestätigen wird, nicht vor. Daß die oxydativen Fähigkeiten, die bei all-

gemeiner Schädigung der Zelle, z. B. durch Narkotika, am ehesten eine Einschränkung erfahren, hier nicht betroffen sind, weist vielleicht darauf hin, daß nur bestimmte Molekular-komplexe des Zellprotoplasmas geschädigt sind.

Daß die Bildung und Fixierung des Glykogens, deren schwere Schädigung wir früher beim phosphorvergifteten Tier in vivo nachgewiesen haben, an bestimmte, sogar morphologisch definierte Bestandteile der Zelle gebunden sind, haben die Untersuchungen Arnolds¹⁾ wahrscheinlich gemacht.

Die Art der Veränderung des Fettstoffwechsels legt es sehr nahe, daß hierfür ebenfalls eine besondere Schädigung bestimmter Zellbestandteile, nämlich der Lipotide, verantwortlich zu machen ist, womit ein früherer Befund Heffters übereinstimmt, demzufolge bei Phosphorintoxikation die Menge der Phosphatide in der Leber abnimmt.

Ob auch das Ausbleiben der Zuckersynthese aus Milchsäure, die an sich keine oxydative Reaktion ist, durch ähnliche elektive Schädigungen bestimmter Molekularkomplexe zustande kommt, kann vorläufig nicht entschieden werden.

Mag diese spezielle Frage auch in suspenso bleiben, so kann es doch keinem Zweifel unterliegen, daß der Ausfall einer derartigen lebenswichtigen Funktion für den Stoffwechsel des Gesamtorganismus von größter Bedeutung sein muß.

Frank und ich haben schon früher darauf hingewiesen, wie hierdurch einige der kardinalen Vergiftungserscheinungen sich zwanglos erklären lassen. Man braucht angesichts des Vorhandenseins derartiger, in der Leber lokalisierbarer funktionellen Störungen zur Erklärung des Vergiftungsbildes keineswegs auf eine Erkrankung anderer Organsysteme zu rekurreren, etwa des chromaffinen Systems, wie dies Porges getan hat, und der Leber nur eine sekundäre Rolle zuzuweisen, aus der Analogie heraus, daß auch hier ein Schwinden des Blutzuckers mit Temperatursturz das Charakteristikum der Nebenniereninsuffizienz sei. Wir wollen hierbei davon absehen, daß gegen die von Porges beigebrachten experimentellen Beweise hierfür mancherlei Einwände möglich sind.

¹⁾ Arnold, Virch. Arch., Bd. 193, S. 174.

Keineswegs wollen wir aber ausschließen, daß neben der Erkrankung der Leber noch andere Organsysteme geschädigt sein können, und es liegt nahe, dabei an solche zu denken, bei denen ähnlich wie in der Leber eine Störung mit dem Kohlenhydratstoffwechsel in Beziehung stehender Synthesen in Betracht kommen kann. Verschiedene Beobachtungen, die wir im Verlauf unserer Untersuchungen machen konnten, weisen in dieser Beziehung auf die Muskeln hin. Die Mitteilung der Ergebnisse dieser Untersuchungen soll einer späteren Arbeit vorbehalten bleiben.
