

HOPPE-SEYLER'S ZEITSCHRIFT

für

PHYSIOLOGISCHE CHEMIE

unter Mitwirkung von

E. ABDERHALDEN-Berlin, G. v. BUNGE-Basel, O. COHNHEIM-Heidelberg, P. EHRLICH-Frankfurt a. M., H. EULER-Stockholm, EMIL FISCHER-Berlin, W. v. GULEWITSCH-Moskau, O. HAMMARSTEN-Upsala, S. G. HEDIN-Upsala, V. HENRIQUES-Kopenhagen, G. HOPPE-SEYLER-Kiel, M. JAFFÉ-Königsberg, Wm. KÜSTER-Stuttgart, FR. KUTSCHER-Marburg, E. LUDWIG-Wien, CARL TH. MÖRNER-Upsala, K. A. H. MÖRNER-Stockholm, W. OSTWALD-Großbothen, I. P. PAWLOW-St. Petersburg, C. A. PEKELHARING-Utrecht, E. SALKOWSKI-Berlin, E. SCHULZE-Zürich, M. SIEGFRIED-Leipzig, H. STEUDEL-Heidelberg, H. THIERFELDER-Berlin, R. v. ZEYNEK-Prag

herausgegeben von

A. KOSSEL,

Professor der Physiologie in Heidelberg.

Achtundfünfzigster Band:

Viertes Heft.

(Ausgegeben am 26. Januar 1909.)

Mit drei Abbildungen im Text.

STRASSBURG

VERLAG VON KARL J. TRÜBNER

1909.

ACHTUNDFÜNFZIGSTER BAND, VIERTES HEFT.

Inhalt.

	Seite
Geelmuyden, H. Chr. Über den Acetonkörpergehalt der Organe an Coma diabeticum Verstorbener nebst Beiträgen zur Theorie des Acetonstoffwechsels. II. Mitteilung	255
Vittorio Scaffidi. Über das Nucleoproteid der Schweinsleber . .	272
Salkowski, E. Über das Ferratin Schmiedebergs	282
Oswald, Adolf. Beitrag zur Kenntnis der Einführung von Jod in den Benzolring	290
Dam, W. van. Beitrag zur Kenntnis der Labgerinnung. Mit drei Abbildungen	295
Abderhalden, Emil, und Casimir Funk. Die Schwefelbestimmung im Urin	331
Abderhalden, Emil. Vergleichende Untersuchungen über die Zusammensetzung und den Aufbau verschiedener Seidenarten	334
Abderhalden, Emil, und Auguste Rilliet. Vergleichende Untersuchungen über die Zusammensetzung und den Aufbau verschiedener Seidenarten. I. Mitteilung. Die Monoamino-säuren der «New Chwang-Seide»	337
Yoshimoto, S. Beiträge zur Kenntnis der Autolyse	341
Rosenberger, Franz. Zum Nachweis der Cyklosen im Tierkörper. Erwiderung an Herrn Starkenstein	369

Für das nächste Heft sind Arbeiten eingegangen von:

M. Mayeda, E. Abderhalden, Ch. Lockemann, E. Abderhalden, E. S. London und E. B. Reemlin, E. Abderhalden, F. Medigreceanu und E. S. London, W. W. Belosuknia, R. Willstätter, C. Th. Mörner, W. Gawiński, E. Winterstein, E. Winterstein und K. Smolenski, K. Smolenski, E. Winterstein und L. Stegmann, H. Malfatti, M. Ascoli und G. Izar, L. Preti, A. Hamsik, E. Abderhalden und W. Völtz, E. Salkowski.

Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie erscheint in Bänden zu 6 Heften, jedes zu ungefähr 5—6 Bogen. Die Hefte erscheinen in Zwischenräumen von 1—2 Monaten. Preis des Bandes 12 Mark.

Die in dieser Zeitschrift zu publizierenden Arbeiten werden, wenn es nicht aus technischen Gründen unmöglich ist, in der Reihenfolge, in welcher sie der Redaktion zugehen, aufgenommen. — Kurze Notizen oder Bemerkungen zu anderen Arbeiten werden in der Regel am Schluß des Heftes und außerhalb der Reihenfolge des Eingangsdatums mitgeteilt. — Bereits in anderen Zeitschriften veröffentlichte Arbeiten, sowie Referate über bereits publizierte Arbeiten werden nicht aufgenommen.

Das Honorar beträgt für den Druckbogen 25 Mark. Von jeder Arbeit werden dem Verfasser 75 Separat-Abdrücke gratis geliefert.

In bezug auf die Rechtschreibung der Fachausdrücke sind bis auf weiteres die Publikationen der Deutschen chemischen Gesellschaft maßgebend. In zweifelhaften Fällen wird der etymologische und internationale Standpunkt vor dem phonetischen bevorzugt.

Verlag von KARL J. TRÜBNER in STRASSBURG.

Soeben erschienen:

Minerva.

JAHRBUCH DER GELEHRTEN WELT.

Begründet von
Dr. K. TRÜBNER.

Achtzehnter Jahrgang 1908—1909.

Mit dem Bildnis von Professor Dr. Theodor Koch in Bern.

16°. LIV, 1360 Seiten. Preis in Halbpergament gebunden **M 15.—**

Dieses Jahrbuch stellt sich die Aufgabe, authentische Aufschlüsse zu geben über die Organisation und das wissenschaftliche Personal aller Universitäten der Welt, sowie aller technischen, tierärztlichen und landwirtschaftlichen Hochschulen, ferner über sonstige wissenschaftliche Institute: Bibliotheken, Archive, archäologische und naturwissenschaftliche Museen, Sternwarten, gelehrte Gesellschaften usw. Ein vollständiges Register über ca. 40 000 Namen ermöglicht es, die Adresse und das Amt jedes einzelnen Gelehrten festzustellen. Die intensiven internationalen Beziehungen auf wissenschaftlichem Gebiet haben das Jahrbuch hervorgerufen und ihm bereits eine weite Verbreitung gesichert.

Die Fette

vom physiologisch-chemischen Standpunkte.

Von

Dr. Adolf Jolles,

Honorar-Dozent am k. k. Technologischen Gewerbemuseum in Wien.

8°. 71 Seiten. 1907. *M* 1.60.

Diese Schrift ist bestimmt, eine fühlbare Lücke in der einschlägigen Literatur auszufüllen und wird sowohl Physiologen als auch allen Medizinern, Chemikern und Pharmazeuten gute Dienste leisten.

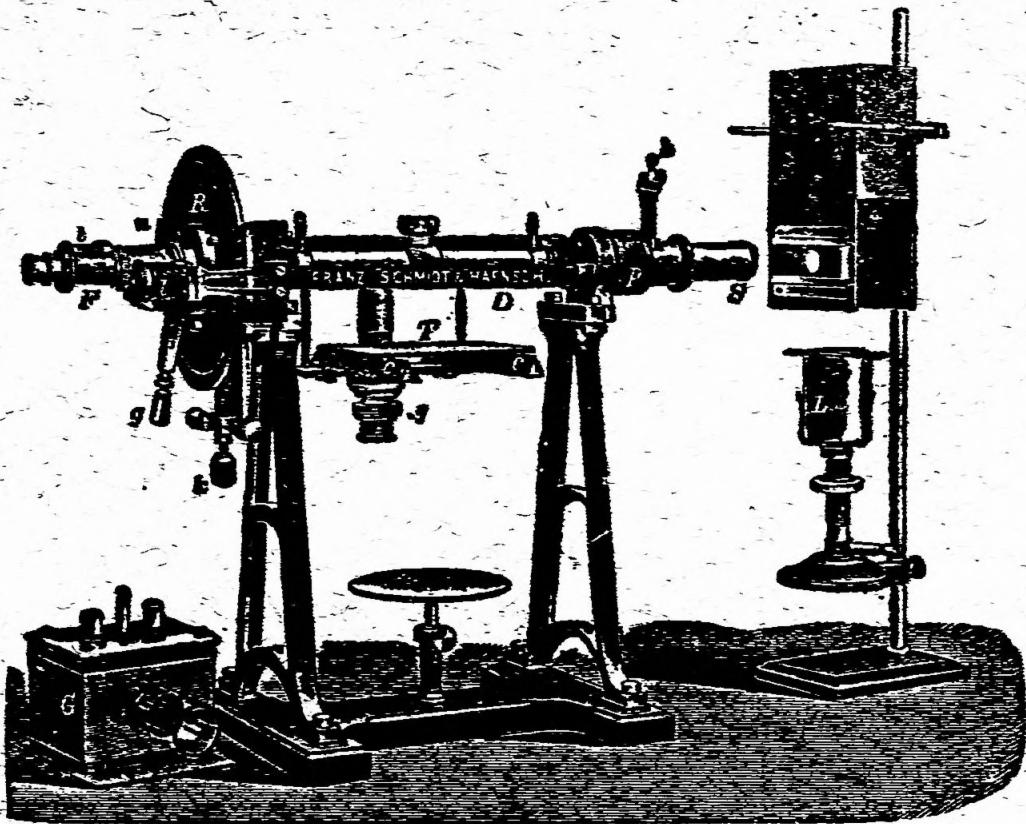
«Das Werkchen ist eine sehr fleißige Sammlung der neueren Forschungen auf dem Gebiete der Fettchemie, insoweit sie physiologisch bedeutsam sind, im Zusammenhang mit den in Betracht kommenden allgemeinen Erfahrungen der organischen und physikalischen Chemie. Die Anzahl der die wissenschaftlichen Arbeiten veröfentlichenden Zeitungen und Zeitschriften ist zu einer erstaunlichen Höhe angewachsen und macht es dem Einzelnen schon schwer, selbst auf kleinerem Gebiete, alle Abhandlungen und Leistungen zu verfolgen. Wer nun weiß, welches Maß von Mühe und Zeitaufwand es kostet, bei diesen Mengen von Publikationen eine so vielfach zerstreute einschlägige Literatur zu bearbeiten, wird dieser gewissenhaften Zusammenfassung Dank wissen.»

Österreichische Chemiker-Zeitung 1907, Nr. 16.

Franz Schmidt & Haensch

Berlin S. 42, Prinzessinnenstraße 16.

Werkstätten für Präzisions-Mechanik und Optik.



Polarisationsapparat nach Landolt.

Polarisations-
apparate,
Spektralapparate,
• Photometer,
Spektralphoto-
meter,
Kolorimeter,
sowie andere wissen-
schaftliche Instru-
mente für Labora-
toriumsgebrauch.

Preislisten kostenlos.

Verlag von **KARL J. TRÜBNER** in Straßburg.

Die chemischen Schutzmittel des Tierkörpers bei Vergiftungen.

Von **Emil Fromm.**

ao. Professor an der Universität Freiburg i. Br.

8^o. IV, 32 S. 1903. Preis *M* 1.—

«Die in bemerkenswerter Kürze und Klarheit geschriebene Broschüre versucht ein Bild des chemischen Rüstzeuges zu geben, dessen sich der Tierkörper bei denjenigen Vergiftungen bedient, deren Verlauf man chemisch verfolgen kann»

Naturwissenschaftliche Wochenschrift. N. F. III. Nr. 23.

Verlag von **GUSTAV FISCHER** in Jena.

Soeben erschienen:

Neuere Ergebnisse auf dem speziellen Gebiete der Eiweißchemie.

Von

Emil Abderhalden,

o. Professor für Physiologie a. d. kgl. tierärztlichen Hochschule, Berlin.

Preis *M* 3.50.

**Über den Acetonkörpergehalt der Organe an Coma diabeticum
Verstorbener
nebst Beiträgen zur Theorie des Acetonstoffwechsels.**

II. Mitteilung.

Von

Dr. med. **H. Chr. Geelmuyden.**

(Aus dem physiologischen Institut der Universität in Christiania.)

(Der Redaktion zugegangen am 5. Dezember 1908.)

Im Bande XLI dieser Zeitschrift habe ich Untersuchungen über den Acetongehalt der Organe an Coma diabeticum Verstorbener veröffentlicht. In vier Fällen fand ich den Acetongehalt aller Organe über den bei einem nicht diabetischen Menschen beträchtlich erhöht. Die Leber enthielt weit weniger Aceton als die übrigen Organe.

Später habe ich noch Organe von 6 in Coma verstorbenen Diabetikern auf Acetonkörper untersucht. Es war meine Absicht, den Gehalt sowohl an Oxybuttersäure als an Aceton zu bestimmen. Die Bestimmungen des Acetons wurden wie in der genannten Abhandlung angegeben ausgeführt und gaben ganz dieselben Resultate wie früher: einen auffallenden Mindergehalt der Leber an Aceton. Die Zahlenwerte finden sich unten in der Tabelle.

Um die Oxybuttersäure zu bestimmen, versuchte ich zuerst die zerkleinerten Organe in Natronlauge zu lösen, die Lösung durch Säure und Metallsalze zu fällen und das Filtrat zur Extraktion mit Äther einzudampfen. Das Verfahren gelang schlecht wegen Schmierbildung beim Eindampfen. Dann versuchte ich den Organbrei einfach durch wiederholtes Auskochen mit essigsäurehaltigem Wasser zu extrahieren und durch Weiterbehandlung der vereinigten Filtrate die Säure zu bestimmen.

Auch diese Methodik schien mir, als sie zur praktischen Ausführung kam, nicht recht vertrauenswert. Schließlich blieb ich bei folgendem Verfahren stehen: 100—200 g der auf der Fleischhackmaschine zerkleinerten Organe wurden in 600 ccm Wasser suspendiert und danach 12 g KOH in Substanz hinzugefügt. Nach 24stündigem Digerieren bei Zimmertemperatur wurde auf dem siedenden Wasserbade bis zur Lösung des Organbreies erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit Schwefelsäure (100 ccm einer Lösung, welche 70 ccm konzentrierter H_2SO_4 im Liter enthielt) angesäuert, bis auf 1000 ccm angefüllt und in einen 2 Liter fassenden Meßzylinder filtriert. Zum Filtrat wurde das halbe Volumen desselben von einer 10%igen Phosphorwolframsäurelösung¹⁾ zugesetzt, wobei ein ziemlich voluminöser Niederschlag ausfiel. Nach dem Absitzen desselben wurde filtriert und das Filtrat gemessen. Das Filtrat wurde weiter nach Zusatz von Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion eingedampft und dessen Gehalt an Oxybuttersäure nach der Methode von Magnus-Levy²⁾ bestimmt. Gesetzt, es seien in C ccm Filtrat a Gramm Oxybuttersäure gefunden, so sind in dem abgewogenen Organbrei $1500 \frac{a}{C}$ Gramm Säure enthalten.

¹⁾ 100 g Phosphorwolframsäure, 100 ccm konzentrierte H_2SO_4 und 1000 ccm Wasser.

²⁾ Cfr. meine Abhandlung über diese Methode in der Hammarsten-Festschrift. Die dort veröffentlichte Prüfung der Methode ist mit Rücksicht auf die hier mitgeteilten Untersuchungen ausgeführt und bezweckt keine «Verbesserungen» an der Methode einzuführen. (Cfr. Magnus-Levys Reklamation in den Ergebnissen der inneren Medizin, Bd. I, S. 416.) Sie beabsichtigt nur eine zweckmäßige Handhabung der Methode zu finden und deren Fehlergrenzen zu bestimmen.

Einer anderen Äußerung Magnus-Levys (Ebendasselbst, S. 360), betreffend die Acetonbestimmung, nämlich daß man den Urtiter der Thio-sulfatlösung täglich und den gegenseitigen Titer der Jod- und Thiosulfatlösungen zweimal wöchentlich bestimmen muß, kann ich nach meiner Erfahrung auch nicht beistimmen. Daß sich der Titer dieser Lösungen verändern kann, findet man schon in den älteren Handbüchern der Analyse von Mohr und Fresenius notiert, und ich war schon bei meiner ersten Arbeit über Acetonurie darauf aufmerksam. Ich fand aber, daß, wenn die Titerflüssigkeiten aus reinen Reagenzien bereitet werden, sie

Nach diesem Verfahren sind vier Versuche ausgeführt. Die gewonnenen Zahlen führe ich nur für die zwei am besten gelungenen Versuche, V und VI, an. Die Analysen sind bei diesen Versuchen so genau wie möglich in derselben Weise ausgeführt, um vergleichbare Werte zu erhalten. Bei den vier übrigen Versuchen schwankten die gewonnenen Werte stärker als bei diesen. Bei mehreren stimmten sie jedoch mit den Versuchen V und VI insofern überein, daß die Leber und die Niere höheren Gehalt an Oxybuttersäure zeigten als die übrigen Organe.

Fall I. A. A., Arbeiter, 39 Jahre alt. Am 5./IX. 05 nach langem Aufenthalt im Spital moribund. Um 10 Uhr vormittags ca. 600 ccm Harn mit Katheter genommen. Enthält 0,343 g Oxybuttersäure und 0,106 g Aceton in 100 ccm. Fe_2Cl_6 +. Abends eine halbe Stunde vor dem Tode (9 Uhr 30 Min.) wieder ca. 100 ccm Harn mit Katheter genommen. Enthält 0,081 g Aceton in 100 ccm.

100 g Leber	enthalten (6./IX.)	9,5 mg Aceton	
100 » Muskel	» (6./IX.)	26,1 »	»
100 » Niere	» (7./IX.)	41,0 »	»
100 » Gehirn	» (7./IX.)	35,6 »	»
100 » Leber	» (7./IX.)	7,1 »	»
100 » Lunge	» (8./IX.)	27,7 »	»
100 » Leber	» (12./IX.)	7,8 »	»
100 » Muskel	» (12./IX.)	13,9 »	»
100 » Gehirn	» (12./IX.)	22,6 »	»

Fall II. K. J., Arbeiterfrau 42 Jahre alt. Kam moribund ins Spital. † 25./IX. 05 um 6 Uhr nachmittags. Sektion am folgenden Morgen.

sich lange unverändert halten. Veranlaßt durch die oben erwähnte Äußerung Magnus-Le'vys habe ich 10 Monate alte Lösungen von Jod und Thiosulfat geprüft. Ich habe vorrätig eine Lösung von Arsenik, von welcher 1 ccm 1 mg Aceton entspricht. Auf diese Lösung, welche sich unbegrenzt lange unverändert hält, wird die Jodlösung gestellt und auf die Jodlösung wieder die Thiosulfatlösung. Es zeigte sich, daß die Jodlösung gar keine und die Thiosulfatlösung nur eine ganz unbedeutende Veränderung erhalten hatte. 100 ccm der letzteren entsprachen ursprünglich 99,0 ccm, nach 10 Monaten 98,3 ccm der Jodlösung.

100 ccm Harn	enthalten	88,3 mg Aceton
100 g Leber	»	6,3 » »
100 » Lunge	»	34,4 » »
100 » Niere	»	23,4 » »
100 » Muskel	»	18,0 » »

Fall III. M. M., Arbeiter 32 Jahre alt. † 25./XI. 05. Sektion 28./XI. 05. Der Harn enthielt kurz vor dem Tode 0,683 g Oxybuttersäure und 0,147 g Aceton in 100 ccm.

100 g Lunge	enthalten (28./XI.)	16,2 mg Aceton
100 » Leber	» (29./XI.)	12,5 » »
100 » Niere	» (29./XI.)	16,6 » »
100 » Gehirn	» (29./XI.)	19,5 » »
100 » Milz	» (30./XI.)	20,3 » »
100 » Leber	» (30./XI.)	5,1 » »
100 » Muskel	» (1./XII.)	18,9 » »

Fall IV. P. K., Photograph, 31 Jahre alt. † 30./III. 06 um 12 Uhr mittags. Sektion 31./III. morgens.

100 ccm Harn	enthalten (31./III.)	46,0 mg Aceton
100 g Leber	» (31./III.)	2,3 » »
100 » Gehirn	» (31./III.)	19,5 » »
100 » Blut	» (31./III.)	16,1 » »
100 » Niere	» (31./III.)	11,4 » »
100 » Muskel	» (31./III.)	19,0 » »
100 » Lunge	» (2./IV.)	12,3 » »

Fall V. A. Z., Monteur 47 Jahre alt. 3./I. 07 um 10 Uhr vormittags. Sektion 12 Stunden später. Harn, während der Nacht vor dem Tode gelassen, enthält 229 mg Aceton in 100 ccm.

100 ccm Harn aus der Blase enthalten 137,0 mg Aceton und (4./I.) 646 mg Oxybuttersäure

100 g Leber	enthalten	14,5 mg Aceton (4./I.)	und	245 mg Oxybuttersäure
100 » Blut	»	50,6 » » (4./I.)	»	119 » »
100 » Muskel	»	34,8 » » (4./I.)	»	110 » »
100 » Gehirn	»	51,4 » » (4./I.)	»	146 » »
100 » Lunge	»	50,3 » » (4./I.)	»	77 » »
100 » Niere	»	41,8 » » (5./I.)	»	181 » »
100 » Milz	»	54,1 » »		
100 » Pankreas	»	33,4 » »		
100 » Leber	»	11,9 » » (15./I.)	»	309 » »
100 » Muskel	»	27,0 » »		

Versuch VI. P. F., Arbeiter, 28 Jahre alt. † 12./VI. 07 um 5 Uhr nachmittags. 13./VI. um 10 Uhr vormittags.

100 ccm Harn aus der Blase enthalten 278,8 mg Aceton und
498 mg Oxybuttersäure

100 g Leber	enthalten	26,2 mg Aceton	und	404 mg Oxybuttersäure
100 » Niere	»	47,8 »	»	293 »
100 » Blut	»	53,2 »	»	244 »
100 » Muskeln	»	53,8 »	»	176 »

Versuch VII. Nicht diabetische Leiche. M. J., Dienstmädchen, 58 Jahre alt. † 24./IV. 07. Sektion 25./IV. 07.

Atheromasia Aortae. Tumor hypophyseos cerebri. (Keine Acromegalie.)

100 g Blut	enthalten	25 mg Oxybuttersäure ¹⁾
100 » Leber	»	35 »
100 » Muskeln	»	21 »

Wie man sieht, ist der Gehalt der Organe sowohl an Aceton²⁾ als an Oxybuttersäure in den Diabetikerleichen über die Norm stark erhöht. Der Harn enthält die größten Mengen von beiden Substanzen. Von den Organen enthält die Leber am meisten Oxybuttersäure und — wie schon in meinen früher mitgeteilten Untersuchungen gefunden. — am wenigsten Aceton, auffallend viel weniger als die übrigen Organe. Die Niere enthält weniger Oxybuttersäure als die Leber, mehr als die übrigen Organe. Dann folgt der Reihe nach das Blut und die Muskeln.

Was bedeuten nun diese Befunde? Läßt sich aus ihnen auf die normale, im Leben stattfindende Funktion der Organe im Acetonstoffwechsel schließen, und im Falle, welche ist diese Funktion?

Magnus-Levy³⁾ scheint geneigt zu sein, den Verschiedenheiten im Gehalte der Organe an Acetonkörpern jede stoffwechselfathologische Bedeutung abzusprechen. Er sagt: «Aus dem verschiedenen Gehalt der Organe an Oxybuttersäure kann ein Schluß auf deren Bildungsstätte nicht gezogen werden. Dazu sind diese Stoffe viel zu leicht diffusibel und werden viel zu leicht von den Zellen aus dem Blute angezogen».

¹⁾ Nicht qualitativ identifiziert.

²⁾ Cfr. meine Acetonbestimmung der Organe einer nicht diabetischen Frau. L. c., S. 131.

³⁾ Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. I, S. 399.

Daß Diffusionsprozesse vor oder nach dem Tode stattfinden, mag richtig sein. Es scheint mir aber, daß sie dazu beitragen müssen, bestehende Differenzen auszugleichen, und wenn man in der Leiche regelmäßig auftretende Unterschiede im Acetonkörpergehalt der Organe findet, so müssen diese folglich a fortiori für eine verschiedene Beteiligung der Organe am Acetonstoffwechsel beweisend sein. Daß sie einfach nur durch Diffusionsprozesse hervorgebracht sein sollten, will mir nicht recht verständlich vorkommen. Meinen Befunden scheint mir der Wert eines ergänzenden Gliedes in der Reihe der neueren Arbeiten auf dem uns hier beschäftigenden Gebiete der pathologischen Physiologie beigemessen werden zu müssen. Als solches beurteilt, glaube ich, dürfen sie ihre Stelle behaupten.

Die in meiner oben zitierten Abhandlung in dieser Zeitschrift, Bd. XLI, geäußerten Gedanken über die Bildung und den Umsatz von Acetonkörpern im tierischen Organismus lassen sich kurz in folgenden Sätzen resumieren:

Die Acetonkörper, d. h. die Oxybuttersäure und die Acetessigsäure, sind intermediäre Stoffwechselprodukte, welche im normalen Stoffwechsel entstehen, um wieder umgesetzt zu werden. Das Aceton ist kein solches. Letzteres ist sozusagen nur ein zufälliges Abfallsprodukt, welches durch Spaltung von Acetessigsäure entsteht.

Die Acetonkörper entstehen aus Fett. Sie werden wahrscheinlich in allen Organen des Tierkörpers gebildet und vorzugsweise oder vielleicht ausschließlich in der Leber weiter umgesetzt.

Der Einfluß des Umsatzes von Kohlenhydraten auf den Umsatz der Acetonkörper könnte möglicherweise dadurch zustande kommen, daß die Acetonkörper mit Kohlenhydraten eine Synthese eingehen, welche notwendig für deren weiteren Umsatz sei.

Seitdem diese Abhandlung abgefaßt wurde, sind mehrere wichtige, die Physiologie der Acetonkörper betreffende Tatsachen, welche die dort geäußerten Vermutungen teils bestätigen, teils korrigieren, entdeckt worden.

Als solche neu entdeckte Tatsachen sind zu verzeichnen, daß es eine ganze Reihe von Substanzen gibt, welche in den Körper einverleibt die Acetonkörperausscheidung vermehren. Solche ketogene oder ketoplastische Substanzen sind außer dem Fett mehrere niedrige Fettsäuren und Aminosäuren und einige einfach zusammengesetzte Eiweißkörper (Satta, Baer und Blum, Borchardt und Lange).¹⁾ Zweitens haben namentlich Embden und seine Mitarbeiter¹⁾ mittels Durchblutungsversuche und Versuche mit überlebendem Organbrei nachgewiesen, daß die Leber, nicht aber die übrigen Organe, die Fähigkeit besitzt, verschiedene Fettsäuren und Aminosäuren in Acetessigsäure überzuführen. Meine oben ausgesprochene Vermutung, daß die Acetonkörper in allen Organen des Tierkörpers gebildet werden, scheint demnach dahin berichtigt werden zu müssen, daß sie ausschließlich oder jedenfalls ihrem allergrößten Betrage nach in der Leber ihren Ursprungsort haben. Damit stimmt auch mein hier mitgeteilter Befund überein, daß die Leber in Diabetikerleichen reicher an Oxybuttersäure ist als die übrigen Organe. Es soll jedoch nicht ganz außer Frage gestellt werden, ob nicht kleine Mengen von Acetonkörpern auch in anderen Organen als in der Leber gebildet werden. Es gibt nämlich gewisse, später zu besprechende Andeutungen, daß dies möglicherweise der Fall sein könnte.

Die andere von mir ausgesprochene Vermutung, daß die Acetonkörper vorzugsweise oder vielleicht ausschließlich in der Leber umgesetzt werden, wird durch die Arbeit von Embden und Michaud²⁾ im wesentlichen bestätigt. Die Verfasser finden: «die Fähigkeit der Acetessigsäureumwandlung ist an kein bestimmtes Organ gebunden, wenn auch quantitative Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Organe vorhanden sind.» Ich glaube, daß meine Befunde an Diabetikerleichen die Leber als

¹⁾ Literatur bei Magnus Levy, Die Acetonkörper, Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. I, S. 352. — Weiter: Arbeiten von Embden und seinen Mitarbeitern sowie von Friedmann in Beiträge zur chem. Physiologie und Pathologie, Bd. XI, Heft 5—10.

²⁾ Embden und Michaud, Über den Abbau der Acetessigsäure im Tierkörper, I. Mitteil., Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol., Bd. XI, S. 332.

das zur Acetessigsäurevernichtung vorzugsweise befähigte Organ anzeigen.

Drittens ist von Friedmann¹⁾ der Nachweis geliefert worden, daß die Leber das Vermögen besitzt, aus einfacher gebauten Substanzen, wie Acetaldehyd, Acetessigsäure synthetisch aufzubauen.

Endlich scheint zur allgemeinen Anerkennung gelangt zu sein, was ich früher — Waldvogel gegenüber — nicht glaubte einräumen zu dürfen, nämlich daß es wirklich Zustände gibt wie Narcosen, Vergiftungen und vielleicht Fieber, in denen Acetonurie auftritt, trotzdem, daß erhebliche Mengen von Kohlenhydraten im Körper umgesetzt werden.

Beim ersten Anblick scheinen einige dieser Neuentdeckungen uns zu zwingen, unsere bisherigen Anschauungen über die Physiologie der Acetonkörper, namentlich die über ihre Bildung zu modifizieren. Bisher galt meistens das Fett als ausschließliche Quelle der Acetonkörper. Jetzt wird man die Möglichkeit einer Bildung aus Abbauprodukten des Eiweißes sowie durch Synthese zugeben müssen.

Aber selbst wenn man dies tut, so bleibt doch die Frage bestehen, unter welchen Umständen und in welchem Umfange diese verschiedenen Bildungsweisen statthaben. Unsere bisherigen klinischen und experimentellen Erfahrungen geben kaum noch andeutungsweise einen Aufschluß darüber. Die Fütterungs- und Durchblutungsversuche mit isolierten amidierten resp. nicht amidierten Körpern der Fettreihe können zwar einzelne Funktionen im internen Stoffwechsel zum Vorschein bringen. Aber solche unter sehr einseitigen Bedingungen angestellten Versuche dürfen nur mit der größten Vorsicht benutzt werden, um Schlüsse auf den Umfang und die Bedeutung dieser Funktionen im lebenden Organismus zu ziehen. Darauf deutet unter anderem auch die in den späteren Jahren gemachte Erfahrung, daß sich der menschliche Organismus an die kohlenhydratarme Kost derart gewöhnen kann, daß eine bestehende Acetonurie nach und nach verschwindet. Es scheint sich der intermediäre Stoff-

¹⁾ Friedmann, Zur Kenntnis des Abbaues der Carbonsäuren im Tierkörper, V. Mitteil., Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol., Bd. XI, S. 202.

wechsel den Verhältnissen derart adaptieren zu können, daß sich die einzelnen Funktionen desselben dem Umfange nach gegen einander verschieben, d. h. in Bezug auf die hier erörterten Fragen, daß die Acetonkörper vielleicht einmal vorzugsweise aus Eiweißkörpern, ein anderes Mal aus Fett, ein drittes Mal durch Synthese gebildet werden können, oder daß ein und dieselbe Substanz vielleicht einmal in Zucker, ein anderes Mal in Acetonkörper umgewandelt werden kann. —

Es gibt einen Tatsachenkomplex, welcher in neuerer Zeit ermittelt ist, und welcher mit dem bekannten Tatsachenbestande betreffs der Bildung und des Umsatzes von Acetonkörpern so viele Analogien und Berührungspunkte aufweist, daß man sich gegen den Gedanken kaum wehren kann, daß zwischen den beiden Gebieten ein wirklicher ursächlicher Zusammenhang besteht. Es sind dies die Tatsachen, welche in der namentlich von Rosenfeld¹⁾ ausgebildeten Lehre von der physiologischen und pathologischen Fettwanderung zusammengefaßt sind. Nach dieser Lehre kommt bekanntlich derjenige Zustand der Organe, den man früher als Fettdegeneration bezeichnete, nicht durch eine degenerative Umwandlung von Eiweißstoffen in Fett zustande, sondern durch eine Wanderung von Fett aus den großen Depots namentlich im Unterhautzellgewebe in die Organe. Eine solche Verfettung kommt bei den verschiedensten pathologischen Zuständen des Organismus vor, so bei Vergiftung mit Phloridzin, Phosphor, Arsen, Antimon, Alkohol und Chloroform, bei Überhitzung und nach Ausrottung des Pankreas. Das Fett häuft sich vorzüglich in der Leber, aber, wie es scheint, auch in anderen Organen, wie in dem Herzen und möglicherweise auch in den Muskeln an. Gleichzeitig schwindet das Glykogen aus der Leber. Gelingt es nun, durch Fütterung mit Glykogenbildnern wiederum eine Ablagerung von Glykogen in der Leber zu erlangen, so schwindet das Fett aus der Leber. Gelingt es dagegen wie bei der Phosphorvergiftung nicht, so schwindet auch nicht die Fettablagerung. Es besteht also gewissermaßen ein Antagonismus zwischen

¹⁾ Artikel: Fettbildung (II. Teil) in Ergebnisse der Physiologie, Bd. II, Abteil. I, S. 50.

der Glykogen- und Fettablagerung in der Leber (Rosenfeld), gerade so wie ein «Antagonismus» zwischen Acetonurie und Kohlehydratumsatz besteht. In denselben Zuständen, in welchen sich Fettleber vorfindet, tritt auch Acetonurie ein und beide verhalten sich ganz gleich auch insofern, als bei der Phosphorvergiftung, in welcher Kohlehydratfütterung keine Glykogensynthesen zustande bringt, dieselbe auch ohne Einfluß auf die Acetonurie ist. Auch im Diabetes finden sich ähnliche Verhältnisse. Bekanntlich ist hier in den schweren Fällen, in welchen die Acetonurie am stärksten entwickelt ist, auch die Glykogensynthese stark herabgesetzt. Zwar ist, so weit mein Wissen reicht, über Fettleber im menschlichen Diabetes nichts bekannt; dagegen soll nach Naunyn bei Hunden die an spontanem Diabetes leiden, sowie beim Pankreasdiabetes bei Hunden Fettleber auftreten. Und im menschlichen Diabetes findet man — ähnlich wie bei Phosphorvergiftung — namentlich bei den in Coma endigenden Fällen eine ausgesprochene Lipämie: «So sehen wir die Lipämie zustande kommen als den äußersten Grad der Symptomenreihe der unvollständigen Fettverbrennung, eine Stufenleiter, deren niederster Grad die Acetonurie ist, die gefolgt von dem höheren Range der Diaceturie, der Ausscheidung von Oxybuttersäure, deren Höhepunkt die Lipämie ist» (Rosenfeld)¹⁾.

Die bis jetzt bekannten Tatsachen über Fettwanderung und Acetonurie scheinen mir alle auf das Fett als die hauptsächlichste Quelle der Acetonkörper hinzuweisen. Außerdem geht aus ihnen, wie es mir scheint, unzweideutig hervor, daß die Umprägung des Fettes behufs weiterer Ausnützung im Organismus ebenso wie die der Acetonkörper durch den gleichzeitigen «Umsatz von Kohlenhydraten» oder richtiger vielleicht Glykogenbildung bedingt oder jedenfalls sehr erleichtert wird. Die Umprägung des Fettes und die Bildung der Acetonkörper scheint hauptsächlich in der Leber stattzufinden. Daß «Fettdegeneration» jedoch auch in anderen Organen, wie in dem Herzen und in den Muskeln gefunden wird, könnte indessen darauf deuten, daß die Acetonkörper möglicherweise auch

¹⁾ Berliner klin. Wochenschr., 1906, Nr. 19.

anderswo im Körper als in der Leber gebildet werden können, jedenfalls in kleineren Mengen.

Über die spezielle Art und Weise, wie die Acetonkörper aus dem Fett hervorgehen, sowie über die quantitativen Verhältnisse, in denen dies geschieht, äußern sich die Autoren verschieden. Magnus-Levy¹⁾ meint auf Grund seiner quantitativen Bestimmungen derselben in Coma schließen zu müssen, daß aus einem Molekül Fett ein Molekül Oxybuttersäure entsteht. v. Noorden und Mohr denken an «eine primäre qualitative Störung des Fettstoffwechsels». v. Noorden stellt zur Prüfung hin, «ob nicht die Acetonkörperbildung aus Fett eng mit der Zuckerbildung aus Fett verbunden ist. Die — fakultative — Zuckerbildung aus Fett findet nur dann statt, wenn der Organismus aus irgend einem Grunde Mangel an Kohlenhydraten leidet, und dabei fallen die Acetonkörper als Nebenprodukte ab». ²⁾ Ich selbst habe die Vermutung ausgesprochen, daß der Abbau des Fettes auf zwei verschiedenen Wegen, auf einem über Kohlenhydrate, auf einem anderen über Acetonkörper erfolge.

Die Frage nach der Bildungsweise der Acetonkörper hängt eng mit der nach ihrem weiteren Umsatze im Körper zusammen. Die Versuche, die eine zu lösen, werden beeinflußt durch die Art und Weise, wie man sich die Lösung der andern denkt. Die meisten Autoren scheinen geneigt zu sein, die Acetonkörper als wirkliche Durchgangsglieder im normalen, intermediären Stoffwechsel aufzufassen. Dann entsteht aber die Frage nach dem weiteren Schicksal dieser Körper. Da ihre Vernichtung tatsächlich von dem Umsatz von Kohlenhydraten abhängig ist, so gilt es natürlich, sich eine Vorstellung zu bilden von den physiologisch-chemischen Vorgängen, welche dieser Abhängigkeit zugrunde liegen. Die meisten Autoren stellen sich vor, daß es eben die Verbrennung der Kohlenhydrate ist, welche eine Verbrennung der Acetonkörper verursacht. Gewöhnlich wird Nasses sekundäre Oxydation als Erklärung der Wirkung vom Kohlenhydratumsatz auf die

¹⁾ l. c.

²⁾ v. Noorden, Handb. der Pathologie des Stoffwechsels, Bd. II, S. 80.

Acetonurie ins Feld geführt. (Naunyn, v. Noorden und andere.) Rosenfeld¹⁾ äußert sich über die Einwirkung der Kohlenhydrate auf den Fettumsatz — und da nach ihm das Fett die Quelle der Acetonkörper ist, dürfen seine Äußerungen auch den letzteren gelten — folgendermaßen: «So dürften wir uns also denn die Vorstellung bilden, daß jene Ablagerung von Fetten in der Leber dadurch zustande kommt, daß die Fette nicht verbrannt werden, daß der Grund dieser Schonung der Fette darin zu suchen ist, daß es der Leber an Kohlenhydraten gebricht, welche gewissermaßen die Rolle des Katalysators, des Sauerstoffüberträgers bei den Fetten spielen, und daß das Verschwinden des Fettes in einer Oxydation der Fette besteht, welche durch die Mitwirkung der Kohlenhydrate ins Brennen geraten. — Wir haben das Fett zwar als Brennstoff, nicht aber als Zündstoff anzunehmen. Der Zündstoff für die Fette sind die Kohlenhydrate Es bleiben aber noch zwei Dinge sehr rätselhaft; das ist die Beziehung, welche die Kohlenhydrate zu den Fetten haben, wenn sie die Fette verbrennen helfen. Handelt es sich um irgend eine chemische Verbindung zwischen Fetten und Kohlenhydraten oder sind vielleicht die Kohlenhydrate notwendig, um die Zellen lebenskräftig genug zu machen, daß sie das Fett bewältigen können, oder besteht irgend ein anderer, noch nicht vorzusehender Zusammenhang? Die Entscheidung darüber stehe dahin.»

Ich selbst habe, wie oben angedeutet, der Vermutung Ausdruck gegeben, daß die im normalen Stoffwechsel gebildeten Acetonkörper mit Kohlenhydraten eine Synthese eingehen, welche notwendig für deren weiteren Umsatz ist.²⁾

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c. S. 136. Anm.: Trotzdem ich die mit Glykuronsäure stattfindenden Synthesen nur als Beispiele einer synthetischen Beteiligung der Kohlehydrate im Körper überhaupt anführe, um die Berechtigung meiner Gedanken zu stützen, so hat man doch dies dahin mißverstanden, daß ich eine Theorie aufgestellt haben sollte, nach der die Acetonkörper im normalen Stoffwechsel immer eine Synthese mit Glykuronsäure eingehen. Baer sucht sogar diese «Theorie» experimentell zu widerlegen (Über die Einwirkung der Glykuronsäureausscheidung auf die Acidose, Zeitschrift für klin. Medizin, Bd. LVI, H. 1 u. 2). Meine Abhandlung enthält keine

Angesichts der Tatsache, daß bei gewissen Vergiftungen und vielleicht im Fieber Acetonurie bestehen kann trotz der Verbrennung von Kohlenhydraten im Körper, scheint mir die Hypothese von der sekundären Oxydation der Acetonkörper durch die Kohlenhydratverbrennung wenig wahrscheinlich. Auch Magnus-Levy hat diese Schwierigkeit empfunden: «So will uns scheinen, als ob der Glykogenschwund bei vielen Intoxikationen zu groß sei und sich zu schnell vollziehe, als daß man eine einfache Verbrennung des Glykogenzuckers nach Maßgabe des Energiebedürfnisses annehmen könne; es scheint fast nötig, an eine qualitative Änderung des Kohlenhydratstoffwechsels zu denken.»¹⁾

Nun geht aber aus allem oben Angeführten ziemlich deutlich hervor, daß wir in der Tat eine Änderung im Kohlenhydratstoffwechsel kennen, welche bei allen Zuständen, die zur Acetonurie führen, nie auszubleiben scheint, nämlich die Einschränkung oder der gänzliche Ausfall der Glykogenbildung.²⁾

solche Theorie. Im Gegenteil sage ich ausdrücklich (S. 139): «Ob nun die Acetonkörper im intermediären Stoffwechsel einer Paarung mit vorgebildeter Glykuronsäure oder mit anderen Kohlenhydraten oder Derivaten von solchen, welche vielleicht nachher zu Glukuronsäure oxydiert werden, oder wie überhaupt die weiteren Umsetzungen nach einer eventuellen Paarung verlaufen, dies entzieht sich natürlich jeder weiteren Diskussion, ist aber auch für die weitere Fortführung unserer Überlegungen ganz gleichgültig. Als Hauptsache soll nur hervorgehoben werden, daß die vorliegenden Beobachtungen über Glukuronsäurepaarung für die Annahme einer Synthese zwischen Acetonkörpern und Kohlenhydraten oder Derivaten von solchen eine ganz gute Stütze abgeben.» — Diese Worte enthalten doch — absichtlich — eine ganz starke Reservation gegen den Vorwurf allzu positiven Theoretisierens.

Daß ich die Berechtigung des Gedankens, daß die Acetonkörper im intermediären Stoffwechsel synthetische Verwendung finden dürften, noch aufrecht erhalte, geht zur Genüge aus meiner hier vorliegenden Abhandlung hervor. Derselbe Gedanke hat sich ja auch anderen Autoren aufgedrängt. Einen ähnlichen, über ein Ineinandergreifen des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels nebst einem experimentellen Belege findet man bei Spiro, Zur Lehre vom Kohlenhydratstoffwechsel, Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol., Bd. X, S. 277.

¹⁾ l. c. S. 402.

²⁾ Cfr. die zusammenfassenden Darstellungen in den verschiedenen

Es scheint mir in der Tat, daß wir den Tatsachen einen richtigeren Ausdruck geben dürften, wenn wir den Satz: «Acetonkörper entstehen bei Kohlenhydratkarenz» fallen lassen zugunsten des Satzes: «Acetonkörper entstehen, wenn die Glykogenbildung in der Leber stark eingeschränkt ist.»

Stellen wir uns nun, von jeder theoretischen Befangenheit frei, einem solchen Sachverhalt gegenüber, so wird unser erster Gedanke natürlich der sein, daß das Fett, resp. die Acetonkörper in der Leber in Glykogen umgewandelt werden. Daß die Acetonkörper eine Durchgangsstufe bei der Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat darstellen, ist eine schon mehrfach geäußerte Vermutung [Minkowski,¹⁾ Spiro²⁾]. Magnus-Levy³⁾ hat versucht, experimentelle Stützen für diese Hypothesen zu finden: «Die bisherigen Versuche haben aber noch nichts ergeben, was für sie zu verwerten wäre.» Sofern die Versuche Magnus-Levys an überlebenden Organen ausgeführt sind, kann das auch nicht verwundern. Denn obwohl Embden und Michaud in überlebenden Organen eine Ver-nichtung von Acetessigsäure festgestellt haben, so braucht ein Ausbleiben einer Zucker- oder Glykogenbildung doch durchaus nicht zu beweisen, daß eine solche im lebenden Organismus nicht stattfindet. Im überlebenden Organ könnte die Umwandlung auf irgend einer Zwischenstufe stehen bleiben. Außerdem scheint es mir sehr zweifelhaft, ob unsere jetzigen Methoden der Kohlenhydratbestimmung überhaupt scharf genug sind, um für die kleinen Mengen, um die es sich nach den Versuchen von Embden und Michaud handeln würde, einen unzweideutigen Ausschlag zu geben. Von Beobachtungen an lebenden

Kapiteln in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, sowie die von Rosenfeld über Fettstoffwechsel (Ergebnisse der Physiologie, Bd. II, Abteil. I) und von Magnus-Levy (Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. I). Außerdem: Arthur Marum, Über die Beziehungen zwischen dem Glykogengehalte der Organe und der Acidose beim Phloridzindiabetes, Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol., Bd. X, S. 105.

¹⁾ Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXXI, S. 189 und Pflügers Archiv, Bd. CXI, S. 13.

²⁾ Zitiert nach Magnus-Levy, l. c. S. 405.

³⁾ l. c. S. 406.

Tieren liegen in der Tat, wie oben angedeutet wurde, schon mehrere vor, welche für eine Glykosebildung aus Fett resp. aus Acetonkörpern deutlich genug zu sprechen scheinen. Ich möchte besonders die Beobachtung Marums¹⁾ hervorheben, daß bei Phloridzinvergiftung starke Acetonurie mit Glykogenbildung alterniert, und die von Zuntz und Rosenfeld,²⁾ daß das Fett in der Leber bei hungernden und phloridzinvergifteten Hunden selbst bei fortgesetztem Hunger verschwindet und neugebildetem Glykogen Platz gibt, wenn die Vergiftung aufhört.

Geben wir dem Gedanken Raum, daß sich die Acetonkörper bei der Glykogensynthese beteiligen, so bleibt doch die Frage noch offen, warum diese Synthese nur dann ausbleibt, wenn Kohlenhydrate mehr weniger vollständig aus dem Stoffwechsel ausgeschlossen sind. Warum ist diese Mitwirkung der Kohlenhydrate zur Vollbringung der Synthese notwendig? Am nächsten müßte man sich wohl denken, daß die Leber und die übrigen Organe, welche die Synthese zustande brachten, zwar nicht aus Acetonkörpern allein Glykogen bilden, wohl aber dieselben an schon anwesendes Kohlenhydrat anknüpfen könnten.

Meine Befunde über den Gehalt der Organe im Coma verstorbenen Diabetiker an Acetonkörpern scheinen mir im großen und ganzen den oben geäußerten Gedanken über die Physiologie der Acetonkörper sich leicht einzufügen. Sie dürften am nächsten an die Seite von den Versuchen mit überlebenden Organen zu stellen sein. Die gefundenen Unterschiede sind wohl — jedenfalls zum Teil — als eine Folge «überlebender» Funktionen der Organe aufzufassen. Beim lebenden Diabetiker würde man ohne Zweifel andere Verhältnisse finden.

Alles in allem scheinen mir die Vorgänge, die zu den von mir gefundenen Unterschieden im Acetonkörpergehalt der Organe in Diabetikerleichen geführt haben, folgende zu sein:

Während des Lebens wird Oxybuttersäure — ausschließlich oder jedenfalls hauptsächlich — in der Leber gebildet. Von dort wird die Säure mit dem Blute nach den übrigen

¹⁾ l. c.

²⁾ Rosenfeld, l. c. S. 84 und 85.

Organen geführt und dort in verschiedenem Maße aufgenommen. In Anbetracht dessen, daß im schweren Diabetes der Fettumsatz sowohl wegen der fettreichen Nahrung als deswegen, weil der Kohlenhydratumsatz so stark eingeschränkt ist, sehr stark gesteigert sein muß, dürfte die Bildung der Oxybuttersäure vorzugsweise aus Fett stattfinden und im Verhältnis zu der beim gesunden, normal ernährten Menschen stattfindenden Bildung stark vermehrt sein.

Die Bildung der Säure in der Leber, welche ein oxydativer Vorgang sein muß, muß natürlich sehr bald nach dem Stocken des Blutstromes aufhören. Daher kommt es wohl auch, daß sich der Gehalt der Leber an Oxybuttersäure nur mit einem relativ kleinen Betrage über den der übrigen Organe erhebt.

Auch die Überführung der Oxybuttersäure in Acetessigsäure ist ein oxydativer Vorgang. Derselbe scheint nach Embdens Versuchen in der Leber vor sich zu gehen, und die gebildete Säure dürfte wie die Oxybuttersäure zum Teil mit dem Blute fortgeführt werden, um in andere Organe aufgenommen zu werden. Das Vermögen, die Oxybuttersäure in Acetessigsäure zu überführen, scheint aber ein viel mehr begrenztes zu sein, als das der Oxybuttersäurebildung. Denn bei schwerer diabetischer Acidose macht die Oxybuttersäure immer den weitaus größten Betrag der im Harn ausgeschiedenen Gesamtmenge beider Säuren aus, und in den Organen findet sich ein im Verhältnis zum Gehalte an Oxybuttersäure viel geringerer an Acetessigsäure. Zu dem letzteren Befunde könnte es wohl auch beitragen, wenn die weitere Verarbeitung der Acetessigsäure nach dem Tode länger fort dauert, als ihre Bildung. Daß dies jedenfalls in der Leber stattfindet, dürfte, nach dem Mindergehalt dieses Organs an Aceton zu urteilen, unzweifelhaft sein. Die Leber dürfte in der Tat der Ort der hauptsächlichlichen Vernichtung der Acetonkörper sein.

Es ist auffallend, daß gerade im schwersten Diabetes, in welchem das Vermögen, die Acetonkörper zu vernichten, so stark herabgesetzt ist, ein Zeugnis einer solchen Funktion sich noch bis zum Tode bewahrt und kundgibt, und noch mehr auffallend, sofern die oben geäußerten Vermutungen über das Verhältnis dieser Vernichtung zur Glykogenbildung richtig sein

sollte. Der Mindergehalt der Leber an Aceton könnte diesem Gedanken gerade zu widersprechen scheinen. Denn wir wissen, daß die Glykogenbildung in der Leber beim schweren Diabetes so stark herabgesetzt ist, daß manchmal kein Glykogen mehr in demselben Organ nach dem Tode nachzuweisen ist. Es ist aber zu bedenken, daß ein völliges Auslöschen dieser Funktion, so lange das Leben noch fort dauert, wohl kaum jemals stattfindet, selbst wenn ihr Produkt, das Glykogen, im Leichenorgan nicht mehr enthalten ist. Denn die gebildeten Mengen, die in der Tat sehr klein sein dürften, konnten nach dem Tode wieder verzuckert sein.

Für die Überlassung des Materials und sonstige freundliche Unterstützung danke ich dem Direktor des hiesigen pathologisch-anatomischen Institutes, Herrn Professor Harbitz und seinen Assistenten!
