

# Über Milchsäure- und Zuckerbildung in der isolierten Leber.

## I. Über den Abbau der d-Sorbose.

## II. Über das Schicksal des d-Sorbitis und einiger anderer Hexite.

Von

Gustav Embden und Walter Griesbach.

Mit vierzehn Kurvenzeichnungen im Text.

(Aus dem städtischen chemisch-physiologischen Institut zu Frankfurt a. M.)  
(Ausgeführt mit Unterstützung der Manfred Bernhard-Schiff-Stiftung.)

(Der Redaktion zugegangen am 2. April 1914.)

In einer kürzlich erschienenen Untersuchung<sup>1)</sup> konnten wir dartun, daß die beiden Triosen, Dioxyaceton und Glycerinaldehyd, bei der künstlichen Durchströmung der Hundeleber zu einem erheblichen Teil in Zucker der Sechs-Kohlenstoffreihe umgewandelt werden. Bei der Durchströmung mit Dioxyaceton konnte ausschließlich die Bildung von d-Glukose nachgewiesen werden. In den Versuchen mit d-l-Glycerinaldehyd trat dagegen im wesentlichen ein anderer Zucker, nämlich d-Sorbose, auf.

Wir erblickten in der Umwandlung von d-l-Glycerinaldehyd in d-Sorbose einen Beweis dafür, daß Glycerinaldehyd direkt, d. h. unter Erhaltung der Drei-Kohlenstoffkette und unter Wahrung seiner sterischen Beschaffenheit sich im Organismus am Zuckeraufbau beteiligen könne.

Im Gegensatz zum Glycerinaldehyd und zum Dioxyaceton bildet unter genau den gleichen Versuchsbedingungen Glykolaldehyd keine merkliche Menge Sechs-Kohlenstoffzucker.<sup>2)</sup>

Die Tatsache, daß die Triosen mit besonderer Leichtigkeit im Organismus zu Sechs-Kohlenstoffzuckern aufgebaut

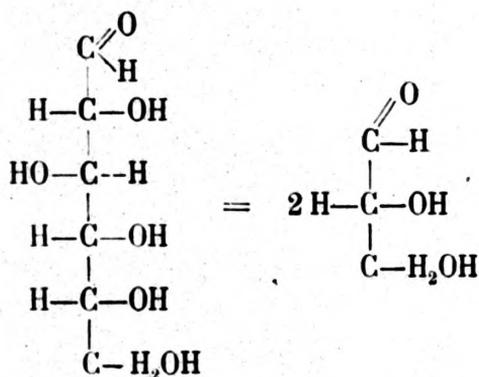
<sup>1)</sup> G. Embden, E. Schmitz und M. Wittenberg, Über synthetische Zuckerbildung in der künstlich durchströmten Leber, Diese Zeitschrift, Bd. 88, S. 210 ff., 1913.

<sup>2)</sup> K. Baldes und F. Silberstein (noch nicht veröffentlichte Versuche).

werden, steht im besten Einklange mit der früher geäußerten Vorstellung, daß auch beim Abbau von Hexosen zu Milchsäure Triosen auftreten.<sup>1)</sup>

Was insbesondere den Glycerinaldehyd betrifft, so hatten frühere Versuche über die durch lebensfrische Blutkörperchen durch die durchblutete Leber<sup>2)</sup> und durch lackfarbenes Blut<sup>3)</sup> erfolgende Umwandlung von d-l-Glycerinaldehyd in ein Gemenge von d- und l-Milchsäure, im Zusammenhalt mit der Tatsache, daß Traubenzucker bei seinem Abbau ausschließlich d-Milchsäure bildet, zu folgender Anschauung geführt:

Beim Abbau des Traubenzuckers erfolgt zunächst eine Spaltung des d-Glukosemoleküls in 2 Moleküle d-Glycerinaldehyd nach dem Schema



Der so entstandene d-Glycerinaldehyd wird unter Erhaltung seiner asymmetrischen Beschaffenheit in d-Milchsäure umgelagert.

Hiernach würde also d-l-Glycerinaldehyd nur wegen seines Gehaltes an der l-Komponente neben d-Milchsäure auch l-Milchsäure bilden. Somit wäre die sterische Beschaffenheit der aus Glycerinaldehyd entstehenden Milchsäure in ähnlicher Weise von der sterischen Beschaffenheit

<sup>1)</sup> G. Embden, K. Baldes und E. Schmitz, Über den Chemismus der Milchsäurebildung aus Traubenzucker im Tierkörper, *Biochem. Zeitschrift*, Bd. 45, S. 108, 1912.

<sup>2)</sup> Ebenda.

<sup>3)</sup> Walter Griesbach, Über Milchsäurebildung aus Kohlehydrat im lackfarbenen Blute, *Biochem. Zentralbl.*, Bd. 50, S. 457, 1913.

des Glycerinaldehyds abhängig, wie es die sterische Beschaffenheit der aus Glycerinaldehyd entstehenden Hexose nach den ebenerwähnten Versuchen über die Bildung von d-Sorbose aus d-l-Glycerinaldehyd ohne Zweifel ist.

Am einwandfreiesten würde natürlich die Abhängigkeit der Natur der Milchsäure von der Natur des Glycerinaldehyds sich erweisen lassen, wenn wenigstens eine der optischen Komponenten des Glycerinaldehyds isoliert zugänglich wäre. Solange das nicht der Fall ist, werden wir in dieser Hinsicht auf mehr indirekte Schlußfolgerungen angewiesen sein.

Levene und Meyer<sup>1)</sup> haben geglaubt aus der Tatsache, daß aus d-Mannose, deren Molekül man sich aus einem d-Glycerinaldehyd und einem l-Glycerinaldehyd zusammengesetzt denken kann, ausschließlich d-Milchsäure gebildet wird, schließen zu müssen, daß die von uns geäußerte Vorstellung über den Abbau der Kohlenhydrate unrichtig sei. Sie berücksichtigen dabei aber nicht, daß d-Mannose auch biologisch sehr leicht in d-Glukose umgelagert wird<sup>2)</sup> und daß demgemäß der Abbau der d-Mannose vielleicht ganz oder doch teilweise unter intermediärer Traubenzuckerbildung erfolgen könnte.

Vor allem aber ist es seitdem gerade auf Grund der in der eingangs erwähnten Arbeit mitgeteilten Tatsachen sehr wahrscheinlich geworden, daß auch biologisch in der Triose-reihe die Umwandlung der Aldose in die Ketose, d. h. von Glycerinaldehyd in Dioxyaceton und umgekehrt, sehr leicht erfolgt. Nur unter der Annahme, daß von den beiden Dioxyacetonmolekülen, die sich zu Traubenzucker verbinden, mindestens eines zunächst in Glycerinaldehyd umgewandelt wird, ist die Umwandlung von Dioxyaceton in Traubenzucker unter Erhaltung der Drei-Kohlenstoffkette denkbar. Andererseits ist das Auftreten einer Ketose der Sechs-Kohlenstoffreihe bei der Durchströmung mit Glycerinaldehyd am leichtesten verständ-

<sup>1)</sup> P. A. Levene und G. M. Meyer, On the action of leucocytes on some hexoses and pentoses, III. Journ. of Biol. Chem., 1913, Bd. 14, S. 149.

<sup>2)</sup> C. Neuberg und P. Mayer, Über das Verhalten stereoisomerer Substanzen im Tierkörper, II. Diese Zeitschrift, Bd. 37, S. 530.

lich unter der Annahme der primären Umwandlung eines Glycerinaldehyds in Dioxyaceton (näheres bei Embden, Schmitz und Wittenberg l. c.<sup>1)</sup>)).

Noch weniger als die Bildung von d-Milchsäure aus d-Mannose darf, wie wir an anderer Stelle ausgeführt haben,<sup>2)</sup> die Bildung von d-Milchsäure aus d-Lävulose als ein Beweis gegen das von uns für wahrscheinlich gehaltene Schema des Traubenzuckerabbaus angeführt werden.

Bei der Durchströmung mit d-l-Glycerinaldehyd wird nach den oben erwähnten Untersuchungen einerseits d-Sorbose, andererseits ein Gemenge von d- und l-Milchsäure gebildet. Die d-Sorbose und die l-Komponente der Milchsäure werden von uns als charakteristische Umwandlungsprodukte der unnatürlichen l-Komponente des Glycerinaldehyds aufgefaßt.

Es lag nun nahe, zu untersuchen, ob in der künstlich durchströmten Leber der Abbau des Sorbosemoleküls in ähnlicher Weise erfolge wie sein Aufbau. Wenn die Vorstellung richtig ist, daß dieser Aufbau aus einem Molekül-l-Glycerinaldehyd und aus einem Molekül Dioxyaceton erfolgt, so würden, falls der Abbau in gleicher Weise erfolgt wie der Aufbau, als erste Spaltungsprodukte des d-Sorbosemoleküls die beiden letztgenannten Substanzen auftreten müssen. Beim weiteren Abbau in der Leber würde dann nach den von uns gemachten Erfahrungen das Dioxyaceton d-Milchsäure bilden, der l-Glycerinaldehyd könnte zum Teil auf dem Umwege über Dioxyaceton (und dann vielleicht d-Glycerinaldehyd<sup>3)</sup>) ebenfalls in d-Milchsäure umgewandelt werden. Zu einem anderen Teil müßte

<sup>1)</sup> Es wäre durchaus möglich, daß gerade beim allmählichen Entstehen einer der beiden Triosen ihre Umwandlung in die andere leichter erfolgt, als wenn große Triosemengen im biologischen Versuche plötzlich hinzugefügt werden.

<sup>2)</sup> Walter Griesbach und S. Oppenheimer, Über Milchsäurebildung im Blute, V. Biochem. Zeitschrift, Bd. 55, S. 323, 1913. — S. Isaac, Über die Umwandlung von Lävulose in Dextrose in der künstlich durchströmten Leber, Diese Zeitschrift, Bd. 89, S. 81, 419.

<sup>3)</sup> Auf die von Dakin auf Grund ausgedehnter Versuche aufgestellte Hypothese, daß Methylglyoxal als Zwischenprodukt bei der Umwandlung von Glycerinaldehyd in Milchsäure in Betracht kommt, soll an anderer Stelle eingegangen werden.

aber, falls unsere früher geäußerte Vorstellung, daß Glycerinaldehyd unter Erhaltung seiner asymmetrischen Beschaffenheit in die entsprechende Milchsäure umgewandelt werden kann, richtig ist, aus l-Glycerinaldehyd l-Milchsäure entstehen.

Wir haben daher zunächst untersucht, ob dies tatsächlich der Fall ist.

Die Anordnung unserer Versuche war ganz die früher geschilderte.<sup>1)</sup> Die zum Versuch benutzten Hunde wogen ca. 7 bis 9 kg und hatten vier Tage vor dem Versuche keine Nahrung erhalten. Die Durchströmung geschah mit Rinderblut, die Durchblutungsdauer betrug in allen Fällen zwei Stunden. Die weitere Verarbeitung des Blutes und die Bestimmung der Milchsäure nach v. Fürth und Charnass geschah ganz in der früher geschilderten Weise.<sup>2)</sup>

Mit d-Sorbose nahmen wir drei Versuche vor. Diese sind in Tabelle I (s. S. 256) zusammengestellt. Die untereinander stehenden Zahlen innerhalb der Einzelversuche geben die Resultate von Doppelbestimmungen wieder. Nur in Versuch 1 trat Milchsäurebildung auf, während in den Versuchen 2 und 3 eine Abnahme der Milchsäure beobachtet wurde. Da also die d-Sorbose nicht mit Regelmäßigkeit unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen Milchsäure bildet, waren wir leider nur in einem einzigen Versuch (Versuch 1) in der Lage, die sterische Natur der aus Sorbose gebildeten Milchsäure festzustellen.

Wir gingen dabei so vor, daß wir außer der Milchsäurebestimmung nach v. Fürth und Charnass aus dem Durchblutungsblute in Versuch 1 auch das Zinklactat in der früher geschilderten Weise darstellten. Es konnte ausschließlich das Zinksalz der natürlichen d-Milchsäure isoliert werden.

<sup>1)</sup> G. Embden und F. Kraus, Über Milchsäurebildung in der künstlich durchströmten Leber, I. Biochem. Zeitschr. Bd. 45, S. 5 ff., 1912. — S. Oppenheimer, Über Milchsäurebildung in der künstlich durchströmten Leber, II. Ebenda, S. 31 ff.

<sup>2)</sup> G. Embden und F. Kraus, sowie S. Oppenheimer, l. c. — Ferner Embden, in Abderhaldens Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden, Bd. 5, S. 1256.

Tabelle I.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nr. des Ver- suchs	Dem Durch- blutungs- blute zugesetzte Substanz	In 1200 ccm Filtrat A durch Titration bestimmte Menge Milchsäure in g	In 1200 ccm Filtrat B bestimmte Menge Milchsäure in g	In 100 ccm Blut A enthaltene Menge Milchsäure in g	In 100 ccm Blut B enthaltene Menge Milchsäure in g	Zu- oder Abnahme der Milchsäure nach Durchblutung pro 100 ccm Blut in g	in % des Ausgangs- wertes	Nach 1 Stunde in 100 ccm Blut enthaltene Menge Milchsäure in g
1	8 g d-Sorbose	0,0352 0,0338	0,0990	0,0176 0,0169	0,0495	+ 0,0319 + 0,0326	+ 181 + 193	—
2	7 g d-Sorbose	0,0432 0,0418	0,0234 0,0261	0,0216 0,0209	0,0117 0,0130	— 0,0099 — 0,0079	— 46 — 46	—
3	10 g d-Sorbose	0,0644 0,0619	0,0520 0,0513 0,0535	0,0322 0,0309	0,0260 0,0256 0,0267	— 0,0060 — 0,0053	— 18 — 17	0,0237

Erfolgte in diesem Versuch die Bildung der d-Milchsäure tatsächlich aus der zugesetzten d-Sorbose, was wir auf Grund unserer überaus zahlreichen übereinstimmenden Versuche, in denen Milchsäurebildung bei Durchströmung der glykogenarmen Leber ohne Zusatz ausblieb, durchaus glauben möchten, so bot von vornherein die Deutung dieses Versuches eine gewisse Schwierigkeit.

Unter der Voraussetzung, daß tatsächlich der Abbau der d-Sorbose in der künstlich durchströmten Leber auf dem umgekehrten Wege erfolgt wie ihr Aufbau aus d-l-Glycerinaldehyd, hätte nämlich nach den eben gemachten Ausführungen neben d-Milchsäure auch die l-Komponente der Milchsäure auftreten müssen.

Daß dies nicht der Fall war, konnte entweder dadurch bedingt sein, daß in der Leber beim Abbau auftretender l-Glycerinaldehyd sich anders verhält, als dem Durchblutungsblute zugesetzter, der schon von den Blutkörperchen ohne Mitwirkung der Leber mit großer Schnelligkeit in Milchsäure umgewandelt wird, oder aber, daß dem Abbau der Sorbose eine Umwandlung in einen anderen Zucker der Sechs-Kohlenstoffreihe vorausgeht, der nicht mehr die sterische Anordnung des unnatürlichen l-Glycerinaldehyds in seinem Molekül enthält.

Wir haben dementsprechend in einer weiteren Versuchsreihe geprüft, ob unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen d-Sorbose in der künstlich durchströmten Leber in Traubenzucker oder einen anderen Sechs-Kohlenstoffzucker umgewandelt wird.

Die Versuchsanordnung war ganz die in der mehrfach erwähnten Arbeit von Embden, Schmitz und Wittenberg geschilderte, nur wandten wir in den späteren Versuchen statt gewaschener Hundebutkörperchen gewaschene Rinderbutkörperchen an. Die Phloridzinvergiftung hatte auch hier stets 4 Tage gedauert. Statt der dreimal täglichen Injektion zwei-prozentiger alkoholischer Phloridzinlösung kamen einmal tägliche Injektionen von 1 g Phloridzin in 7 ccm Olivenöl nach dem Coolenschen Verfahren<sup>1)</sup> zur Anwendung. Der Zusatz der

<sup>1)</sup> Vgl. Lusk in Asher-Spiros Ergebnissen, Bd. 13, 1912.

Sorbose geschah genau wie in den Versuchen der eben erwähnten Arbeit erst 30 Minuten nach Versuchsbeginn, sodaß für jeden einzelnen Versuch die Kurve der Zuckerbildung ohne Zusatz festgestellt werden konnte.

Die Blutentnahmen erfolgten in den Versuchen dieser Reihe nach dem Zusatz der Substanz im allgemeinen nur von 20 zu 20 Minuten; die Gesamtdauer der Durchblutungsversuche betrug höchstens 100 Minuten.

Die Bestimmung des Traubenzuckers neben der Sorbose geschah in folgender Weise:

Bei jeder Entnahme wurden 80 ccm Blut in 690 ccm dest. Wasser gegossen. Nachdem das Blut völlig lackfarben geworden war, wurden unter dauerndem Schütteln 250 ccm kolloidale Eisenoxydlösung hinzugefügt. Die Enteiweißung wurde nach 10 Minuten langem Stehen durch Zusatz von 30 ccm gesättigter Natriumsulfatlösung unter starkem Umschütteln vollendet. Auf diese Weise wurden ausnahmslos völlig eiweißfreie und klare Filtrate erhalten. Für jede einzelne Zuckerbestimmung wurden 600 ccm des Filtrates bei schwach salzsaurer Reaktion im Vakuum und einer 50° nicht übersteigenden Temperatur des Heizwassers eingeengt und auf 50 ccm aufgefüllt. Diese Flüssigkeit diente zur Polarisation im 4 dm-Rohr und nach erfolgter Neutralisation resp. schwacher Alkalisierung zur titrimetrischen Bestimmung nach Maquenne.<sup>1)</sup>

Aus den so ermittelten Größen der Drehung und der Reduktion ließ sich der Gehalt an Dextrose und Sorbose unter Zugrundelegung der spezifischen Drehung und Reduktion dieser beiden Zucker in einer der Tollensschen Berechnungsart ähnlichen Weise ermitteln.

Mit Ausnahme des ersten Versuches wurde außerdem von den meisten der nach dem Sorbosezusatz entnommenen Proben ein aliquoter Filtratanteil in der von Embden, Schmitz und Wittenberg<sup>2)</sup> geschilderten Weise vergoren

<sup>1)</sup> Embden, Schmitz und Wittenberg, l. c. — Walter Griesbach und H. Strassner, Zur Methodik der Blutzuckerbestimmung, Diese Zeitschrift, Bd. 88, S. 207, 1913.

<sup>2)</sup> Embden, Schmitz und Wittenberg, l. c., S. 235.

und nach der Vergärung unter genau den gleichen Konzentrationsbedingungen wie vor der Vergärung die Flüssigkeiten polarimetrisch und titrimetrisch untersucht.

Die Versuche sind in umstehender Tabelle 2, Versuch 4 bis 7 zusammengestellt.

In Versuch 4 ergibt die Reduktionsbestimmung vor dem Sorbosezusatz, auf Traubenzucker berechnet, von 0,013% (sofort) bis auf 0,041% (nach 30 Minuten) ansteigende Werte, innerhalb der Periode nach dem Sorbosezusatz ändert sich der Gesamtreduktionswert nur wenig. (Siehe die erste Horizontalreihe der Tabelle.) Die abgelesene Drehung sinkt von  $-0,31^{\circ}$  (nach 50 Minuten; 20 Minuten nach Sorbosezusatz) auf  $-0,10^{\circ}$  am Ende des Versuches (siehe zweite Horizontalreihe). Die daraus für Sorbose und Dextrose berechneten Werte finden sich in der dritten und vierten Horizontalreihe der Tabelle. Die Werte für Dextrose sind fettgedruckt. Es ergibt sich, daß, während, wie eben erwähnt, nach 30 Minuten, d. h. unmittelbar vor dem Sorbosezusatz der Dextrosegehalt der Durchströmungsflüssigkeit 0,041% betrug, er 20 Minuten später auf fast 0,07%, nach weiteren 20 Minuten auf 0,09% und am Schlusse des Versuches auf 0,137% gestiegen ist.

Die Traubenzuckerbildung während der zweiten Versuchsperiode betrug also, wie aus der letzten vertikalen Reihe der Tabelle ersichtlich ist, 0,096%, d. h. mehr als das Vierfache der maximalen, in den früheren Versuchen ohne Zusatz beobachteten Bildung von 0,022%.<sup>1)</sup>

In der letzten Horizontalreihe der Tabelle ist für die zweite Versuchsperiode der Gesamtzuckergehalt aus der Summe der Sorbose und Dextrose berechnet. Da das Reduktionsvermögen der Sorbose ein geringeres ist, als das der Dextrose, weicht dieser Wert naturgemäß von den direkt titrimetrisch ermittelten und als Traubenzucker berechneten Zahlen etwas nach oben ab. Wie man aber aus den Zahlen der letzten Horizontalreihe ersieht, ändert sich auch bei dieser Berechnungsweise der Gesamtzuckergehalt des Blutes während der zweiten Versuchsperiode nur sehr unwesentlich.

<sup>1)</sup> Siehe Embden, Schmitz und Wittenberg, l. c., S. 218.

Tabelle  
Versuch 4

Zeitpunkt nach Beginn der Durchblutung	sofort	Nach 10 Min.	Nach 20 Min.	Nach 30 Min.
In dem auf 50 ccm eingengten Filtrat durch Reduktion an 20 ccm gefundene Menge Zucker in mg	2,4	5,6	6,4	7,7
In dem gleichen Filtrat durch Polarisation im 4 dm-Rohr abgelesene Drehung	+0,02°	+0,07°	+0,09°	+0,11°
Daraus für das Blut berechnet: Sorbitose } Dextrose } in g ‰	— 0,013	— 0,031	— 0,037	— 0,041
Gesamtzuckermenge im Blute in g ‰	—	—	—	—

Versuch 5

Zeitpunkt nach Beginn der Durchblutung	sofort	Nach 10 Min.	Nach 20 Min.	Nach 30 Min.
In dem auf 50 ccm eingengten Filtrat durch Reduktion an 20 ccm gefundene Menge Zucker in mg	1,7 vergoren	4,2	4,8	5,0
In dem gleichen Filtrat durch Polarisation im 4 dm-Rohr abgelesene Drehung	+0,020° vergoren	+0,040°	+0,080°	+0,070°
Daraus für das Blut berechnet: Sorbitose } Dextrose } in g ‰	— 0,009	— 0,023	— 0,026	— 0,027
Dextrose vergoren	—	—	—	—
Gesamtzuckermenge im Blute in g ‰	—	—	—	—

## II.

Durchblutung mit 7 g d-Sorbitose.

Nach 40 Min.	Nach 50 Min.	Nach 60 Min.	Nach 70 Min.	Nach 80 Min.	Nach 90 Min.	Nach 100 Min.	In der II. Versuchsperiode gebild. Dextrose g ‰
—	49,8	—	48,8	—	50,2	—	—
—	—0,31°	—	—0,18°	—	—0,10°	—	—
—	0,214	—	0,191	—	0,160	—	—
—	0,069	—	0,090	—	0,137	—	0,096
—	0,283	—	0,281	—	0,297	—	—

Durchblutung mit 7 g d-Sorbitose.

Nach 40 Min.	Nach 50 Min.	Nach 60 Min.	Nach 70 Min.	Nach 80 Min.	Nach 90 Min.	Nach 100 Min.	In der II. Versuchsperiode gebild. Dextrose g ‰
37,4	—	41,2	—	40,35	—	40,2	—
—	—	33,1	—	28,3	—	25,8	—
—0,33°	—	—0,34°	—	—0,25°	—	—0,25°	—
—	—	—0,40°	—	—0,36°	—	—0,35°	—
0,188	—	0,199	—	0,173	—	0,173	—
0,022	—	0,031	—	0,057	—	0,055	0,028
—	—	0,033	—	0,057	—	0,052	—
0,210	—	0,230	—	0,230	—	0,228	—

Tabelle II

Versuch 6.

Fortsetzung.

Durchblutung mit 10 g d-Sorbose.

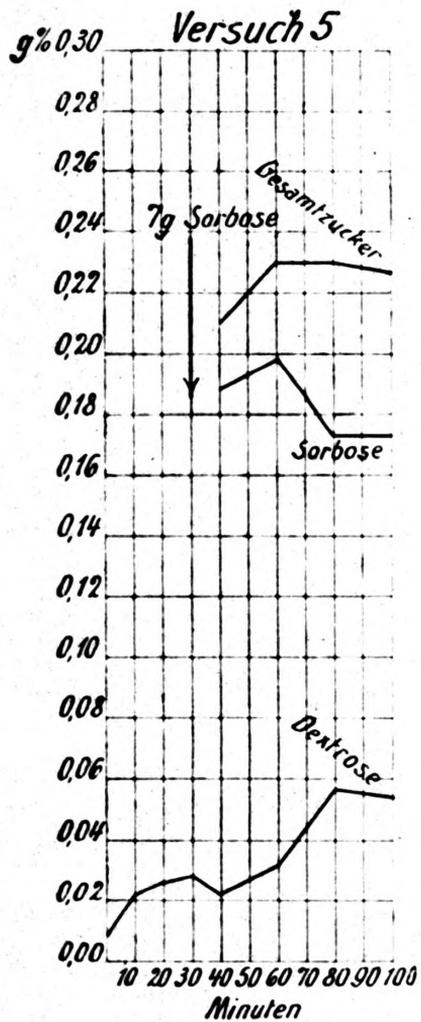
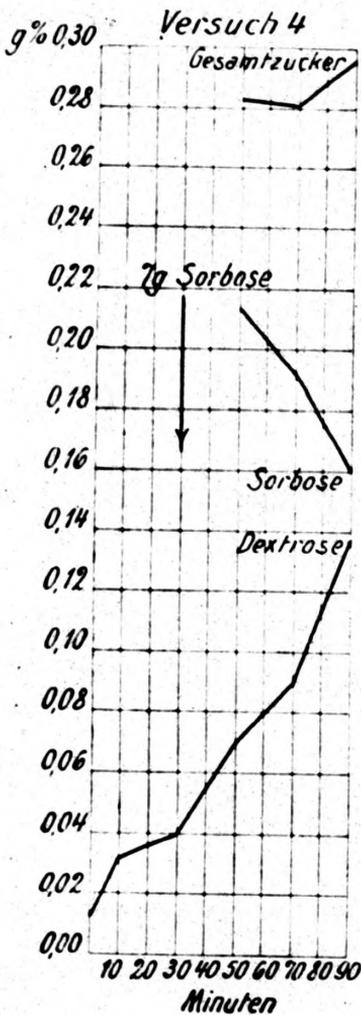
Zeitpunkt nach Beginn der Durchblutung	sofort	Nach 10 Min.	Nach 20 Min.	Nach 30 Min.	Nach 40 Min.	Nach 50 Min.	Nach 60 Min.	Nach 70 Min.	Nach 80 Min.	Nach 90 Min.	In der II. Versuchsperiode gebildete Dextrose in g %
In dem auf 50 ccm eingengten Filtrat durch Reduktion bestimmte Menge Zucker in mg	— vergoren	4,5	6,2	6,2	51,8	—	49,9	—	47,2	45,9	—
		—	—	—	—	—	39,7	—	39,7	34,5	—
In dem gleichen Filtrat durch Polarisation im 4 dm-Rohr abgelesene Drehung	— vergoren	+0,01°	+0,04°	+0,05°	-0,54°	—	-0,40°	—	-0,28°	-0,20°	—
		—	—	—	—	—	-0,50°	—	-0,46°	-0,40°	—
Daraus für das Blut berechnet:											
Sorbose	—	—	—	—	0,279	—	0,237	—	0,200	0,179	—
Dextrose	—	0,012	0,017	0,017	0,004	—	0,041	—	0,070	0,094	0,077
Dextrose vergoren	—	—	—	—	—	—	0,052	—	0,092	0,104	—
Gesamtzuckermenge im Blute in g %	—	—	—	—	0,283	—	0,278	—	0,270	0,273	—

Versuch 7.

Durchblutung mit 10 g d-Sorbose.

Zeitpunkt nach Beginn der Durchblutung	sofort	Nach 10 Min.	Nach 20 Min.	Nach 30 Min.	Nach 40 Min.	Nach 50 Min.	Nach 60 Min.	Nach 70 Min.	Nach 80 Min.	Nach 90 Min.	In der II. Versuchsperiode gebildete Dextrose in g %
In dem auf 50 ccm eingengten Filtrat durch Reduktion an 20 ccm bestimmte Menge Zucker in mg	2,2 vergoren	3,4	5,3	5,3	55,4	—	51,5	—	51,2	51,5	—
		—	—	—	—	—	40,4	—	33,2	29,8	—
In dem gleichen Filtrat durch Polarisation im 4 dm-Rohr abgelesene Drehung	0,00° vergoren	+0,05°	+0,05°	+0,05°	-0,52°	—	-0,32°	—	-0,20°	-0,15°	—
		—	—	—	—	—	-0,44°	—	-0,39°	-0,34°	—
Daraus für das Blut berechnet:											
Sorbose	—	—	—	—	0,281	—	0,221	—	0,189	0,177	—
Dextrose	0,012	0,019	0,029	0,029	0,024	—	0,071	—	0,108	0,124	0,095
Dextrose vergoren	—	—	—	—	—	—	0,060	—	0,098	0,118	—
Gesamtzuckermenge im Blute in g %	—	—	—	—	0,305	—	0,292	—	0,297	0,301	—

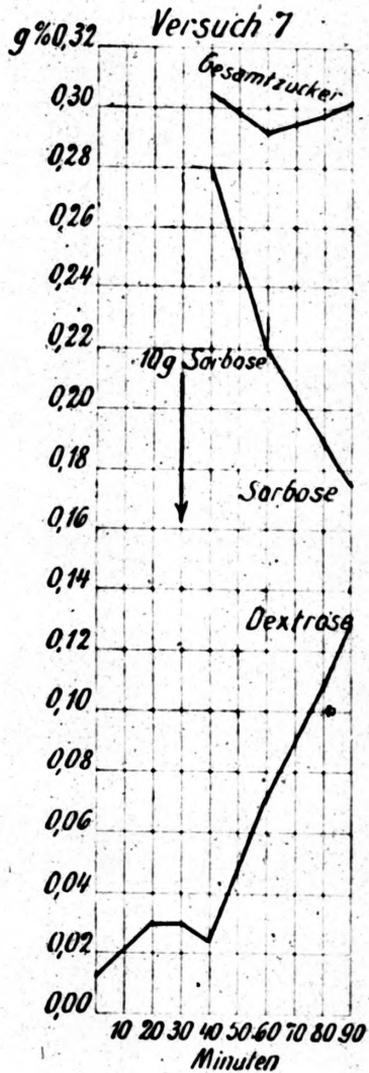
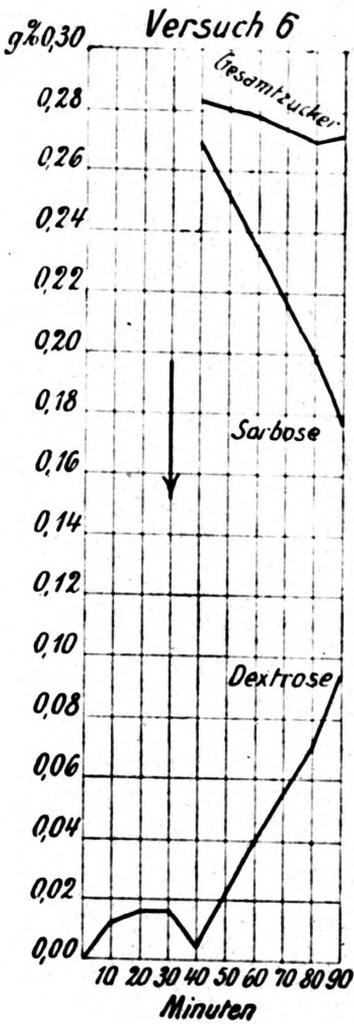
Im folgenden Versuch (Versuch 5) verläuft die Kurve der Zuckerbildung während der ersten Versuchsperiode schon von der zweiten Entnahme (10 Minuten nach Versuchsbeginn) ab fast horizontal; 10 Minuten nach dem Zusatz der Sorbose ist der Traubenzuckergehalt durch die beim Sorbosezusatz erfolgende Verdünnung ein wenig abgesunken, um nun allmählich auf annähernd 0,055% anzusteigen. Freilich beträgt hier die



Traubenzuckerbildung während der zweiten Versuchsperiode nur 0,028%, sie ist also nur um ein wenig größer als der während der früheren Leerversuche beobachtete Maximalwert. Wenn demnach diesem Versuche auch keine volle Beweiskraft für die Zuckerbildung aus Sorbose zukommt, so weicht dennoch der Verlauf der Zuckerbildungskurve von dem eines Leerver-

suches, in dem niemals beobachtet werden konnte, daß die Kurve während der zweiten Versuchsperiode steiler ansteigt, als während der ersten, in charakteristischer Weise ab.

Dies geht auch aus dem Diagramm des Versuches hervor, in das die Kurve des Dextrose- und des Sorbose-Gehaltes, sowie auch die Gesamtzuckerwerte eingetragen sind.



Ein weiterer Versuch, den wir wegen verschiedener technischer Unvollkommenheiten nicht ausführlich veröffentlichen wollen, zeigte übereinstimmend mit dem eben besprochenen keine deutliche Beeinflussung der Dextrosebildung durch den Sorbosezusatz, während die beiden letzten Versuche (Versuche 6 und 7) dem zuerst beschriebenen (Versuch 4) außer-

ordentlich ähnlich sind. Nur tritt in den Versuchen 6 und 7 die Einwirkung der Sorbose auf die Glukosebildung noch deutlicher hervor, als in Versuch 4, weil innerhalb der ersten Versuchsperiode die Zuckerbildung nur äußerst niedrige Werte erreicht.<sup>1)</sup>

In diesen Versuchen wurde ein Teil der Blutfiltrate vergoren; genau wie bei dem unvergorenen Filtratanteil wurden je 600 ccm bei schwach mineralsaurer Reaktion im Vakuum eingeengt und wieder auf 50 ccm aufgefüllt. Auch hier wurden wie bei den ursprünglichen Filtraten je 20 ccm der eingeengten Flüssigkeit zur Reduktionsbestimmung nach Maquenne benutzt. In der zweiten Horizontalreihe der genannten Versuchstabellen ist das Ergebnis dieser Reduktionsbestimmungen nach Vergärung angegeben, ebenso wie in der ersten Horizontalreihe das der entsprechenden Bestimmungen vor Vergärung.

Wie man sieht, zeigt sich fast ausnahmslos eine starke Abnahme des nicht vergärbaren Zuckers während des Versuches. Berechnet man aus der Differenz der ersten Horizontalreihe (Zucker vor der Vergärung) und der zweiten Horizontalreihe (Zucker nach der Vergärung) den vergorenen Zucker als Traubenzucker, so gelangt man zu dem in der vorletzten Horizontalreihe verzeichneten Werte. Wie man sieht, stimmen diese Werte in Versuch 5 nahezu völlig mit dem aus dem Verhältnis von Reduktion und Drehung vor der Vergärung ermittelten überein, in den Versuchen 6 und 7 weichen die nach beiden Methoden gewonnenen Ergebnisse zum Teil nicht ganz unerheblich von einander ab. Im Prinzip stimmen aber auch hier die mit beiden Methoden erhaltenen Resultate durchaus überein.

Im ganzen geht aus den Versuchen 4 bis 7 ohne Frage hervor, daß durch Zusatz von d-Sorbose zur

---

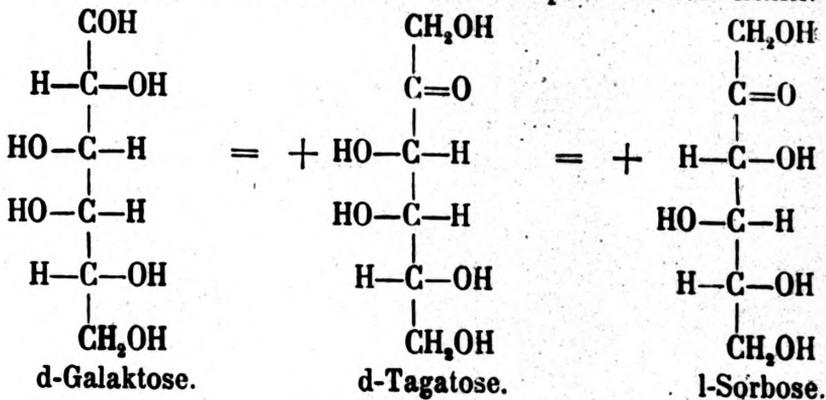
<sup>1)</sup> Anm. In diesen Versuchen wurden, wie aus dem untenstehenden Protokollauszug hervorgeht, statt gewaschener Hundeblutkörperchen, gewaschene Rinderblutkörperchen benutzt. Nach unseren bisherigen Erfahrungen ist bei Anwendung von Rinderblutkörperchen die Zuckerbildung in Leerversuchen noch geringer, als in entsprechenden Versuchen mit Hundeblut.

Durchströmungsflüssigkeit der Umfang der Dextrosebildung in der Leber phloridzinvergifteter Tiere ganz erheblich gesteigert werden kann, und wir möchten es für fast unzweifelhaft halten, daß die gebildete Dextrose aus der zugesetzten Sorbose selbst entstand.

Der Weg, auf dem diese Umwandlung erfolgt, ist von vornherein keineswegs klar, und eine chemische Analogie nicht ohne weiteres aufzufinden.

Wohl werden zusammengehörige (epimere) Zucker, wie d-Glukose, d-Mannose, d-Lävulose<sup>1)</sup> oder d-Galaktose, d-Talose, d-Tagatose<sup>2)</sup> oder l-Gulose, l-Idose, l-Sorbose<sup>3)</sup> leicht durch Alkaliwirkung ineinander umgelagert, was möglicherweise durch das Auftreten der den epimeren Zuckern gemeinschaftlichen Enolform bedingt sein dürfte.

Ebenso liegen auch Beobachtungen dafür vor, daß die sterische Anordnung der Gruppen am  $\beta$ -Kohlenstoffatom durch Alkaliwirkung verändert werden kann, wofür die Umwandlung von d-Galaktose in l-Sorbose als Beispiel dienen kann.<sup>4)</sup>



Eine derartige chemische Umlagerung am  $\beta$ -Kohlenstoffatom einer Hexose ist aber bisher nicht beobachtet worden.

Mit bekannten chemischen und biologischen Tatsachen würde eine Annahme übereinstimmen, die wir im folgenden erörtern möchten.

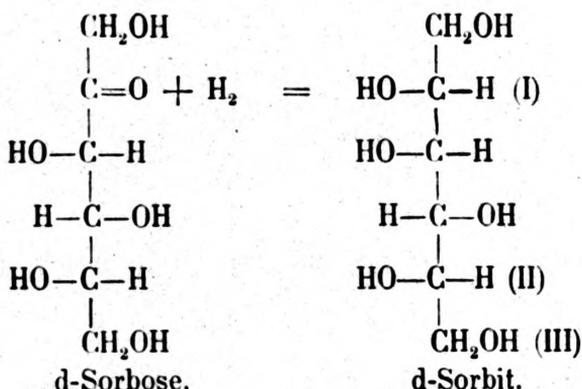
<sup>1)</sup> Lobry de Bruyn et Alberda van Ekenstein, Action des alcalis sur les sucres. Rec. des travaux chim. des Pays-Bas, Bd. 14, S. 156, 202.

<sup>2)</sup> Dieselben, Rec., Bd. 15, S. 92; Bd. 16, S. 257.

<sup>3)</sup> Dieselben, Rec., Bd. 27, S. 1.

<sup>4)</sup> Rec., Bd. 19, S. 1.

Genau so, wie Glycerinaldehyd<sup>1)</sup> und, nach unveröffentlichten Versuchen des einen von uns (Griesbach), Dioxyaceton in der künstlich durchströmten Leber zum Teil in Glycerin übergeführt wird, könnte d-Sorbose zu einem Teil in d-Sorbit umgewandelt werden, nach folgendem Schema:



Aus d-Sorbit, der bei der Oxydation durch das Sorbosebakterium an der mit I bezeichneten Stelle in d-Sorbose übergeht, könnte in der durchströmten Leber durch Oxydation an der mit III bezeichneten Stelle gerade so, wie unter der Einwirkung chemischer Oxydation, d-Glukose, oder auch durch Oxydation an der mit II bezeichneten Stelle d-Lävulose entstehen, die dann nach dem kürzlich von Isaac<sup>2)</sup> im hiesigen Institute gemachten Erfahrungen leicht unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen in d-Glukose übergehen würde.

Wir haben nun, um diese Möglichkeit zu prüfen, Versuche über die Zuckerbildung aus d-Sorbit in der künstlich durchströmten Leber angestellt.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Embden, Baldes und Schmitz, Über den Chemismus der Glycerinbildung im Tierkörper, Biochem. Zeitschr., Bd. 45, S. 174, 1912.

<sup>2)</sup> S. Isaac, l. c.

<sup>3)</sup> Anm.: Bei der Darstellung der d-Sorbose gingen wir von reinem d-Sorbit aus und verfahren ganz nach der Angabe G. Bertrands (Ann. de chim. et de phys., 1904, S. 229 ff.).

Den d-Sorbit gewannen wir aus reifen Vogelbeeren. Bei der Darstellung aus Vogelbeeren hielten wir uns im Prinzip an die Angaben von Boussingault (C. r., Bd. 74, S. 939, 1872) und vor allem von Vincent und Delachanal (C. r., Bd. 108, S. 147, 1889). Einige kleine Änderungen, die wir an dem Verfahren vornahmen, wollen wir im

Die Anordnung war ganz die gleiche wie bei den Sorboseversuchen. In allen Fällen benutzten wir Rinderblutkörperchen, wodurch die Zuckerbildung der ersten Versuchsperiode (vor dem Sorbitzusatz) eine sehr geringe wird.

Die Ergebnisse der Versuche sind aus der unstehenden Tabellen III, Versuche 8—11, ersichtlich.

Auch hier sind jeweils in der zweiten Horizontalreihe die in der früher angegebenen Blutfiltratmenge titrimetrisch ermittelten mg Traubenzucker angegeben, nur daß statt 20 ccm Filtrat 40 ccm zur Reduktionsbestimmung benutzt wurden.

---

folgenden kurz schildern, weil sie, wie wir glauben, eine ganz wesentliche Erleichterung bei der Gewinnung von reinem d-Sorbit darstellen.

Der genau nach den Angaben von Boussingault vergorene und eingekochte Vogelbeersaft, den wir mittels einer Fruchtpresse gewonnen hatten, wurde nicht, wie vorgeschrieben, mit Äthylalkohol, sondern mit Methylalkohol extrahiert (1 l Methylalkohol auf je 400 ccm des eingekochten Vogelbeersaftes). Der bei der Behandlung mit Methylalkohol ungelöst bleibende Niederschlag läßt sich ohne weiteres durch Filtration an der Nutsche entfernen, was bei den äthylalkoholischen Extrakten nicht der Fall ist. Die weitere Behandlung des Methylalkoholextraktes war zunächst ganz die früher für das äthylalkoholische angegebene. Die Flüssigkeit wurde mit Ätzbaryt und Bleiessig gefällt, die Filtrate von diesen Fällungen mit Schwefelsäure vom Blei und Baryt befreit. Nach der Entfernung der Hauptmenge der Schwefelsäure durch Baryt wurde die Flüssigkeit auf dem Wasserbade bis zur sirupösen Konsistenz eingengt und nach Meunier (C. r., Bd. 108, S. 148; Bd. 110, S. 577; Bd. 111, S. 49) mit Benzaldehyd in die Dibenzalverbindung übergeführt. Nach 24stündigem Stehen wurde der entstandene Krystallkuchen in der Reibschale gut zerkleinert und gründlich auf der Nutsche gewaschen. Die Zerlegung der Dibenzalverbindung geschah in der üblichen Weise mit verdünnter Schwefelsäure, nach der Zerlegung wurde zunächst die wässerige, den Sorbit enthaltende Schicht, im Scheidetrichter von der im wesentlichen Benzaldehyd und Benzoesäure enthaltenden braunschwarz gefärbten Schicht sorgfältig getrennt. Die Reste der Benzoesäure wurden nach erfolgter Wasserdampfdestillation mit Äther extrahiert, die wässerige Schicht mit Baryt fast völlig von Schwefelsäure befreit und auf dem Wasserbade zum nahezu wasserfreien Sirup eingengt, wobei dieser fast ungefärbt blieb. Dieser Sirup krystallisiert unmittelbar beim Abkühlen, namentlich wenn er mit einigen Sorbitkrystallen geimpft wird. Die Reinigung des Sorbits erfolgte durch Verreiben mit kaltem absoluten Alkohol.

Tabelle III.

Versuch 8. Durchblutung mit 10 g d-Sorbit.

Zeitpunkt nach Beginn der Durchblutung	sofort	Nach 10 Min.	Nach 20 Min.	Nach 30 Min.	Nach 40 Min.	Nach 50 Min.	Nach 60 Min.	Nach 70 Min.	Nach 80 Min.	Nach 90 Min.	In der II. Versuchsperiode gebildeter Zucker %
In dem auf 50 ccm eingengten Filtrat durch Reduktion an 40 ccm gefundene Menge Zucker in mg	Spuren	5,3	4,8	4,7	12,4	—	26,5	32,3	38,3	43,4	—
In dem gleichen Filtrat durch Polarisation im 4 dm-Rohr abgelesene Drehung	0,00°	—	+ 0,05°	+ 0,05°	0,00°	—	0,00°	+ 0,035°	+ 0,07°	+ 0,10°	—
Daraus für Blut { Dextrose } berechnet { Lävulose } in g %	Spuren	0,014	0,013	0,013	0,022	—	0,047	0,064	0,081	0,092	—
Gesamtzuckermenge im Blute in g %	—	—	—	—	0,012	—	0,025	0,024	0,024	0,026	—
					0,034	—	0,072	0,088	0,105	0,118	0,105

Versuch 9. Durchblutung mit 10 g d-Sorbit.

In dem auf 50 ccm eingengten Filtrat durch Reduktion an 40 ccm gefundene Menge Zucker in mg	0,0	7,13	8,8	9,1	15,7	19,3	25,8	30,1	34,2	40,7	—
In dem gleichen Filtrat durch Polarisation im 4 dm-Rohr abgelesene Drehung	0,0°	+ 0,10°	+ 0,09°	+ 0,09°	+ 0,05°	+ 0,07°	+ 0,09°	+ 0,09°	+ 0,08°	+ 0,12°	—
Daraus für Blut { Dextrose } berechnet { Lävulose } in g %	0,0	0,018	0,024	0,025	0,037	0,047	0,062	0,070	0,075	0,094	—
Gesamtzuckermenge im Blute in g %	—	—	—	—	0,006	0,006	0,009	0,013	0,019	0,018	—
					0,043	0,053	0,071	0,083	0,094	0,112	0,087

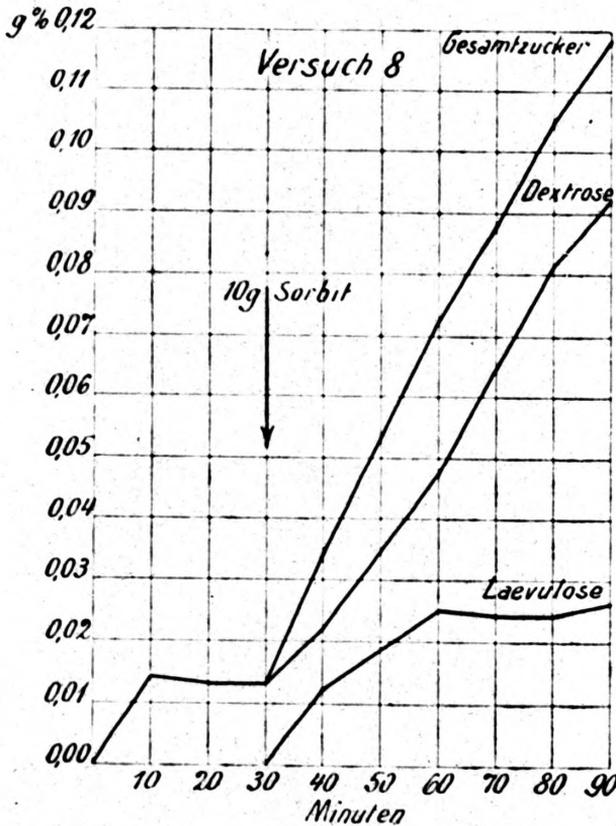
Versuch 10. Durchblutung mit 10 g d-Sorbit.

In dem auf 50 ccm eingengten Filtrat durch Reduktion an 40 ccm gefundene Menge Zucker in mg	Spuren	3,7	4,7	6,0	9,9	13,7	20,2	22,3	24,9	26,8	—
In dem gleichen Filtrat durch Polarisation im 4 dm-Rohr abgelesene Drehung	+ 0,020°	+ 0,030°	+ 0,035°	+ 0,030°	- 0,01°	- 0,04°	- 0,01°	+ 0,01°	- 0,015°	- 0,015°	—
Daraus für Blut { Dextrose } berechnet { Lävulose } in g %	Spuren	0,010	0,013	0,016	0,016	0,018	0,034	0,042	0,039	0,045	—
Gesamtzuckermenge im Blute in g %	—	—	—	—	0,012	0,021	0,022	0,021	0,026	0,029	—
					0,028	0,039	0,056	0,063	0,065	0,074	0,058

Versuch 11. Durchblutung mit 10 g d-Sorbit.

In dem auf 50 ccm eingengten Filtrat durch Reduktion an 40 ccm gefundene Menge Zucker in mg	0,0	6,97	6,8	9,3	14,2	17,6	—	27,5	32,9	37,9	—
In dem gleichen Filtrat durch Polarisation im 4 dm-Rohr abgelesene Drehung	—	+ 0,03°	+ 0,04°	+ 0,05°	+ 0,015°	+ 0,030°	—	+ 0,08°	+ 0,10°	+ 0,13°	—
Daraus für Blut { Dextrose } berechnet { Lävulose } in g %	0,00	0,019	0,019	0,025	0,026	0,037	—	0,064	0,077	0,091	—
Gesamtzuckermenge im Blute in g %	—	—	—	—	0,010	0,012	—	0,012	0,014	0,013	—
					0,036	0,049	—	0,076	0,091	0,104	0,079

In Versuch 8 steigt dieser Wert von nicht genau bestimm-  
baren Spuren im Anfange auf 4,7 mg nach 30 Minuten. 10 Mi-  
nuten nach dem Sorbitzusatz, also 40 Minuten nach Versuchsbe-



ginn, ist der Reduktionswert bereits auf 12,4 mg gewachsen, um unter dauerndem Anstieg am Schlusse des Versuchs (90 Minuten nach Versuchsbeginn) den hohen Wert von 43,4 mg zu erreichen.

Diesen Titrationswerten entspricht nun aber keineswegs das optische Verhalten der Blutfiltrate. Nach 30 Minuten wurde hier im 4-dm-Rohr eine Drehung von  $+0,05^\circ$  beobachtet, nach 40 Minuten und auch nach 60 Minuten

war die Lösung inaktiv, während in der letzten halben Stunde ein allmähliches Ansteigen auf  $+0,10^\circ$  festgestellt wurde.

Dieser Widerspruch zwischen den titrimetrisch und polarimetrisch ermittelten Zuckerwerten mußte den Gedanken an das Auftreten eines linksdrehenden Zuckers nahe legen.

Die nach dem Sorbitzusatz gewonnenen Blutfiltrate gaben nun im Gegensatz zu dem Verhalten von Leerversuchen eine sehr deutliche Reaktion von Seliwanoff.<sup>1)</sup> Wurden die Blutfiltrate vergoren, so konnte an ihnen weder Reduktion noch Drehung beobachtet werden, auch die Seliwanoffsche Reaktion war verschwunden.<sup>2)</sup> Danach war ein unvergärbarer Zucker bei der Durchströmung mit d-Sorbit nicht aufgetreten.

<sup>1)</sup> Embden, Schmitz und Wittenberg, l. c., S. 234.

<sup>2)</sup> Die spezifische Drehung des d-Sorbit ist so gering, daß sie bei der Ablesung nicht in Betracht kommt.

Die Seliwanoffsche Reaktion und das optische Verhalten der Blutfiltrate ließ es unter diesen Umständen als kaum zweifelhaft erscheinen, daß der bei der Durchströmung mit d-Sorbit neben d-Glukose auftretende vergärbare Zucker als d-Lävulose anzusprechen sei.

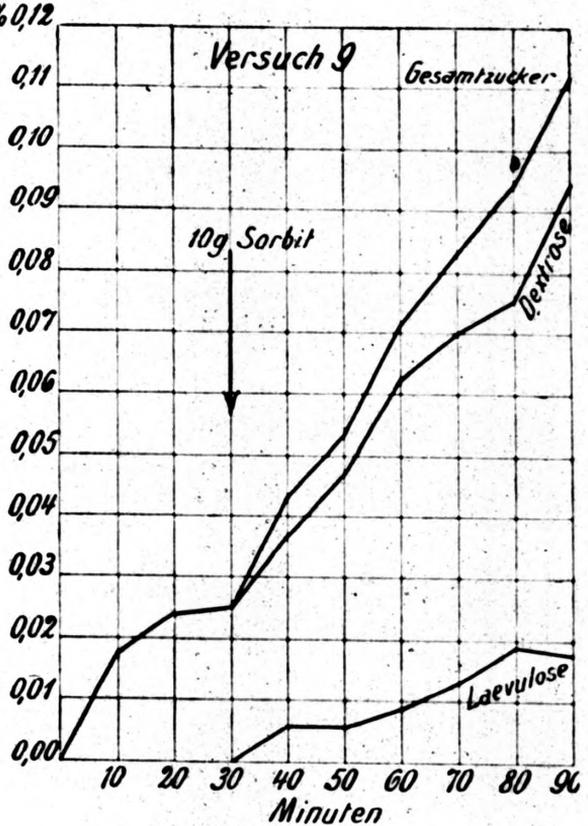
Damit stimmt völlig überein, daß mit Phenylhydrazin ohne weiteres ausschließlich das typische Glukosazon gewonnen wurde. Dagegen gelang es nicht, das charakteristische Methylphenylosazon der Lävulose darzustellen. Offenbar waren der Darstellung dieser Verbindung die großen, noch in den Blutfiltraten vorhandenen Sorbitmengen hinderlich.

Trotzdem scheint uns aus dem geschilderten Verhalten der Blutfiltrate das Auftreten von d-Lävulose bei der Durchströmung mit d-Sorbit mit Sicherheit hervorzugehen.

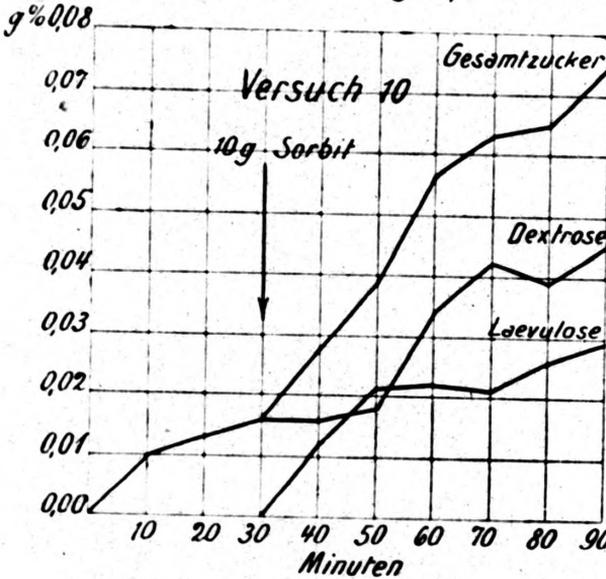
Hiermit dürfte zum ersten Male die oxydative Bildung von Lävulose im Tierkörper erwiesen worden sein.

Die folgenden drei Versuche verhalten sich im Prinzip ganz ebenso wie Versuch 8, wenn auch in keinem Fall die Zuckerbildung während der zweiten Versuchsperiode den hohen Wert dieses Versuchs erreicht.

Nur Versuch 10 sei noch besonders hervorgehoben. Hier beträgt die Menge des während der zweiten Versuchsperiode gebildeten Gesamtzuckers 0,058%; sie ist also zwar 2—3mal größer als der Maximalwert im Leerversuch, hingegen merklich geringer als in den übrigen Sorbitversuchen. Auffälligerweise

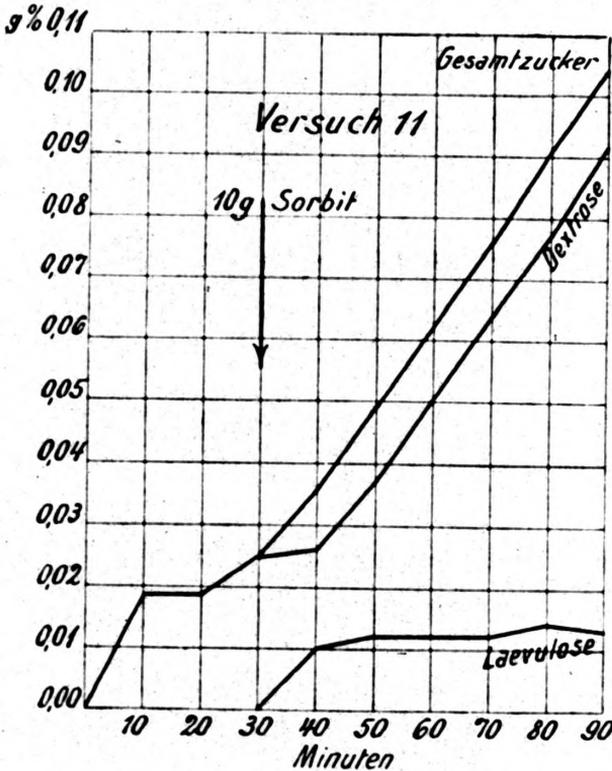


tritt nun nach dem Sorbitzusatz gerade in diesem, technisch nicht sehr gut gelungenen Versuche eine geringe, aber unverkennbare Linksdrehung in den Blutfiltraten auf, was durchaus im Sinne einer Lävulosebildung spricht. Betrachtet man die Kurvenzeichnung, die die Lävulose und Dextrosebildung in diesem Versuche wiedergibt, so sieht man, daß während der



ersten 20 Minuten nach dem Sorbitzusatz, in denen der Gesamtzuckergehalt auf weit über das Doppelte steigt, die Dextrosebildung nicht merklich in die Höhe geht, vielmehr durch den Sorbitzusatz zunächst ausschließlich Lävulosebildung hervorgerufen wird.

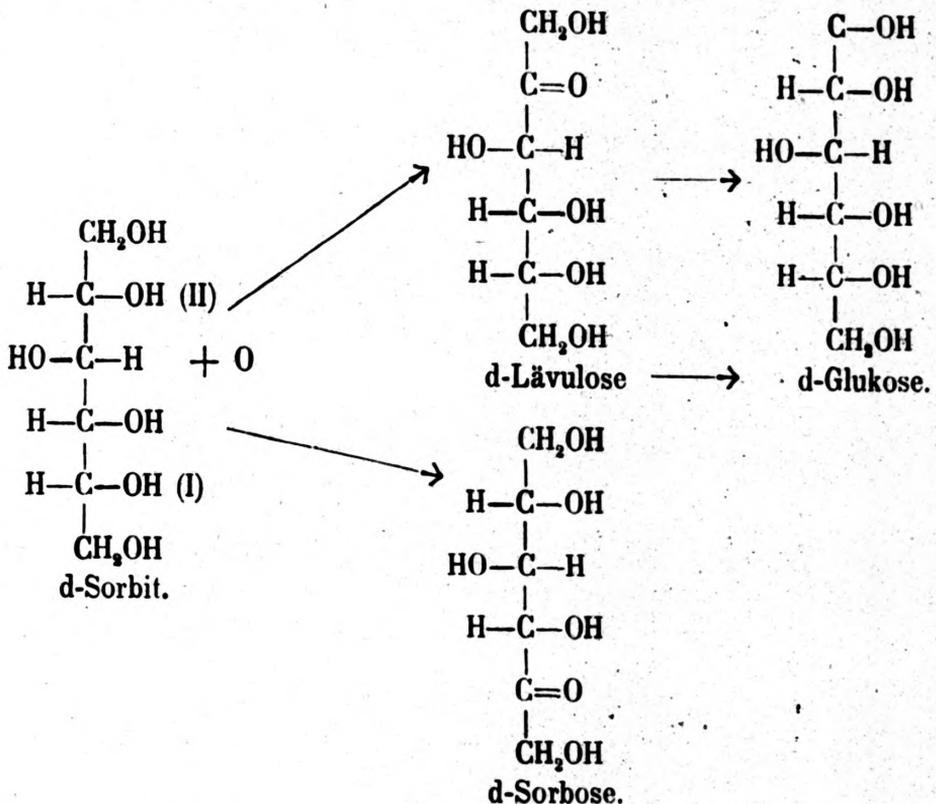
Damit kommen wir auf die Deutung, die wir den eben besprochenen Versuchen geben möchten.



Wir halten es für durchaus wahrscheinlich, daß bei der Oxydation des d-Sorbit in der Leber primär d-Lävulose gebildet wird und daß diese, ganz entsprechend den oben erwähnten Untersuchungen Isaacs, in der Leber in d-Glukose umgelagert wird.

Die Oxydation des Sorbits durch den tierischen Orga-

nismus wäre hiernach das Gegenstück zu der oxydativen Umwandlung durch das Sorbosebakterium.<sup>1)</sup> In beiden Fällen erfolgt der Oxydationsangriff an der einer primären benachbarten sekundären Alkoholgruppe. Das Sorbosebakterium greift an dem in der untenstehenden Formel des d-Sorbit mit I bezeichneten C-Atom an, die künstlich durchströmte Leber an dem mit II bezeichneten, wodurch eben d-Sorbose und d-Lävulose gebildet werden.



Es ist eine seit Rosenfelds<sup>2)</sup> Untersuchungen bekannte Tatsache, daß d-Sorbit im tierischen Organismus relativ gut ausgenützt wird. Dieses Verhalten darf auf Grund unserer Versuche wohl so erklärt werden, daß d-Sorbit sehr leicht in d-Lävulose und damit in Traubenzucker und Glykogen umgewandelt werden kann.

Im Gegensatz zum d-Sorbit wird d-Mannit nach Rosenfeld nur sehr unvollkommen assimiliert.

<sup>1)</sup> Bertrand, Gabriel, Ann. de chim. et de phys., 1904, S. 181 ff.

<sup>2)</sup> Rosenfeld, G., Untersuchungen über Kohlehydrate. Zentralbl. f. inn. Med., 1900, Nr. 7, S. 177.

Tabelle IV.

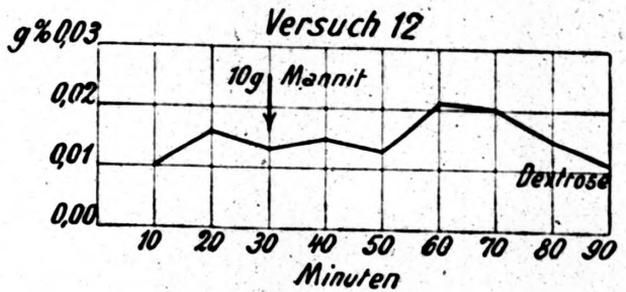
Versuch 12. — Durchblutung mit 10 g d-Mannit.

Zeitpunkt nach Beginn der Durchblutung	sofort	Nach										In der II. Versuchs- periode gebildeter Zucker %
		10 Min.	20 Min.	30 Min.	40 Min.	50 Min.	60 Min.	70 Min.	80 Min.	90 Min.		
In dem auf 50 ccm eingeeengten Filtrat durch Reduktion an 40 ccm gefundene Menge Zucker in mg												
	0	3,7	5,99	4,7	5,5	4,8	7,8	7,2	5,7	4,0		—
Daraus im Blute: Dextrose in g %												
	—	0,010	0,016	0,013	0,015	0,013	0,021	0,020	0,015	0,011		— 0,002

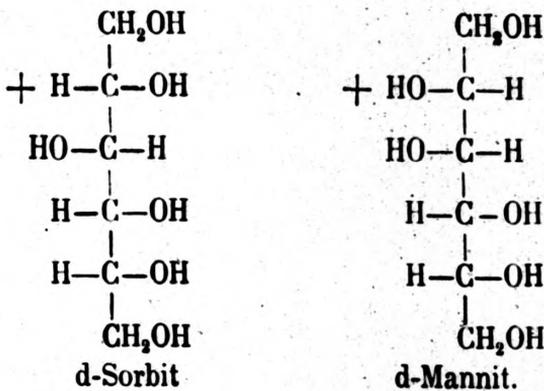
Versuch 13. — Durchblutung mit 10 g d-Mannit.

Zeitpunkt nach Beginn der Durchblutung	sofort	Nach										In der II. Versuchs- periode gebildeter Zucker %
		10 Min.	20 Min.	30 Min.	40 Min.	50 Min.	60 Min.	70 Min.	80 Min.	90 Min.		
In dem auf 50 ccm eingeeengten Filtrat durch Reduktion an 40 ccm gefundene Menge Zucker in mg												
	0	3,6	4,2	6,2	—	7,8	8,1	9,6	9,3	9,9		—
Daraus im Blute: Dextrose in g %												
	—	0,010	0,010	0,17	—	0,021	0,022	0,026	0,025	0,027		+ 0,010

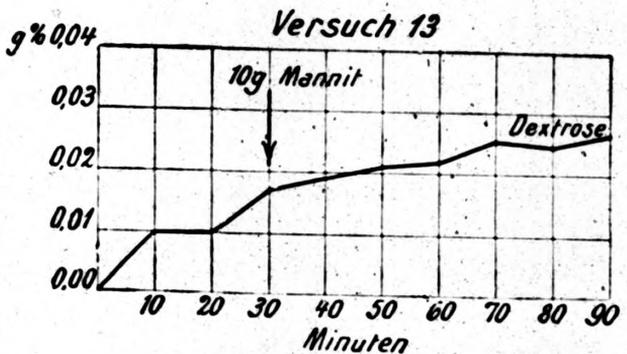
Wir haben, veranlaßt durch unsere Erfahrungen am d-Sorbit, auch den Einfluß des d-Mannits auf die Zuckerbildung in der Leber untersucht. Wie aus der Tabelle IV (Versuche 12 und 13) und ebenso aus den entsprechenden Kurvenzeichnungen hervorgeht, vermag der Zusatz von d-Mannit die Zuckerbildung in der Leber nicht im mindesten zu steigern: die Kurven gleichen vollkommen den in Leerversuchen erhaltenen (siehe vorstehende Tabelle).



Die Struktur des d-Mannits unterscheidet sich von derjenigen des d-Sorbit nur durch die verschiedene sterische Anordnung an einem einzigen C-Atom (dem mit + bezeichneten).



Durch die Oxydation der sekundären Alkoholgruppe dieses C-Atoms zur Keto-Gruppe würde sowohl d-Sorbit wie d-Mannit in d-Lävulose umgewandelt werden. Tatsächlich erfolgt aber



diese Umwandlung eben nur beim d-Sorbit.

Wenn d-Sorbit in d-Lävulose und d-Glukose umgewandelt wurde, d-Mannit hingegen nicht, so war es von vornherein

wahrscheinlich, daß sich in geeigneten Durchströmungsversuchen mit d-Sorbit im Gegensatz zum d-Mannit das charakteristische intermediäre Umwandlungsprodukt der beiden genannten Zucker, nämlich d-Milchsäure, nachweisen lassen würde.

Dieser Nachweis gelang ohne weiteres.

Die betreffenden Versuche (Versuch 14—17 der Tabelle V) wurden unter den gleichen Bedingungen angestellt, wie die Milchsäureversuche mit d-Sorbose, d. h. an Lebern von Hunden, die 4 Tage gehungert hatten und unter Benutzung von defibriniertem Rinderblut. Zu einem großen Teil wurden die Bestimmungen doppelt ausgeführt; aus der Tabelle sind die Resultate dieser Doppelbestimmungen direkt ersichtlich.

Die Versuche mit d-Sorbit (Versuch 14 und 15) zeigen ein sehr starkes Ansteigen der Milchsäure: in Versuch 14 beträgt der Milchsäuregehalt des Blutes vor der Durchströmung etwa 0,022‰, nach der Durchströmung etwa 0,093‰, er ist also auf mehr als das Vierfache des Ausgangswertes gestiegen (um 323‰ Kolonne 8). In Versuch 15 (Kolonne 7) ist der absolute Betrag der Milchsäurebildung genau ebenso groß, wie in Versuch 14 (0,071 g pro 100 ccm Blut), während die prozentische Steigerung bei dem etwas höheren Ausgangswert in Versuch 15 mit 237‰ hinter der in Versuch 14 zurückbleibt.

Ganz im Gegensatz dazu zeigen die beiden Versuche mit d-Mannit (Versuch 16 und 17) eine ganz deutliche Abnahme der Milchsäure, die in beiden Fällen zwischen 30 und 40‰ des Ausgangswertes beträgt. Das Verhalten der Milchsäurebildung in den Versuchen mit d-Mannit unterscheidet sich also ebenso wie dasjenige der Zuckerbildung nicht von dem in Leerversuchen beobachteten.

In Kolonne 9 der Tabelle 5 ist in dreien der Versuche noch der Prozentgehalt des Blutes nach einstündiger Durchströmung angegeben. Wie man sieht, hat in Versuch 15 die Milchsäurebildung aus d-Sorbit nach dieser Zeit (0,068‰) erst etwa das Doppelte des Ausgangswertes erreicht. In den beiden Mannitversuchen ist der Milchsäurewert nach einer Stunde noch wesentlich niedriger, als nach zwei Stunden, so in Versuch 16 etwa 0,007‰ nach einer Stunde gegen annähernd den doppelten

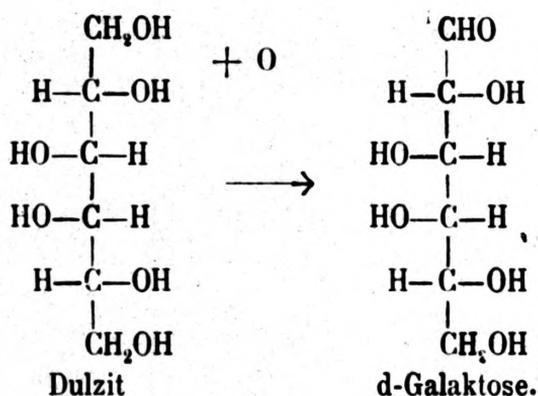
Tabelle V.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nr. des Versuchs	Dem Durchblutungsblute zugesetzte Substanz	In 1200 ccm Filtrat A durch Titration bestimmte Menge Milchsäure in g	In 1200 ccm Filtrat B bestimmte Menge Milchsäure in g	In 100 ccm Blut A enthaltene Menge Milchsäure in g	In 100 ccm Blut B enthaltene Menge Milchsäure in g	pro 100 ccm Blut in g	Zu- oder Abnahme der Milchsäure nach Durchblutung in % des Ausgangswertes	Nach 1 Stunde in 100 ccm Blut enthaltene Menge Milchsäure in g
14	7 g d-Sorbit	0,0445	0,1867	0,0223	0,0934	+0,0711	+ 323	—
15	10 g d-Sorbit	0,0605	0,2020 0,2025	0,0303	0,1010 0,1013	+0,0710	+ 237	0,068
16	10 g d-Mannit	0,0461 0,0439	0,0279 0,0286	0,0230 0,0219	0,0139 0,0143	— 0,0091 — 0,0076	— 39 — 35	0,0068
17	10 g d-Mannit	0,0810 0,0799	0,0531 0,0486	0,0405 0,0399	0,0265 0,0243	— 0,0140 — 0,0156	— 34 — 39	0,0240

Betrag nach zwei Stunden. Die Erfahrung, daß in Leerver-  
suchen oder bei Durchströmung mit nicht Milchsäure bildenden  
Substanzen in der ersten Stunde die Milchsäurewerte stark  
absinken, um in der zweiten Stunde wieder etwas anzusteigen,  
haben wir sehr häufig gemacht. Allem Anscheine nach bleibt  
auch bei Durchströmung der glykogenarmen Leber mit zucker-  
armem Blut nicht jede Milchsäurebildung aus; in der ersten  
Stunde überwiegen aber die Prozesse, welche zum Verschwinden  
von Milchsäure führen, die Milchsäurebildung stärker als in  
der zweiten Stunde. Dem entspricht auch die früher mitgeteilte  
Tatsache, daß die Milchsäurebildung aus dem nicht sehr stark  
Milchsäure bildenden Traubenzucker oft erst nach zweistündiger  
Durchströmung deutlich hervortritt.

Vergleicht man die in den Sorbitversuchen gewonnenen  
Werte mit den früheren Ergebnissen von Embden und  
Kraus<sup>1)</sup> mit Traubenzucker und S. Oppenheimer<sup>2)</sup> mit Lävulose,  
so sieht man, daß die Durchblutung mit Sorbit zu einer  
wesentlich stärkeren Milchsäurebildung als die mit Trauben-  
zucker führte, ja, daß diese Bildung zum Teil die in den Lävulose-  
versuchen beobachtete erreicht. Das steht aufs beste  
damit in Einklang, daß aus d-Sorbit tatsächlich d-Lävulose  
gebildet wird.

Es lag nahe, nunmehr auch Versuche mit Dulzit an-  
zustellen, demjenigen Alkohol, der der im Organismus, wenigstens  
in gebundener Form, weitverbreiteten Galaktose entspricht.

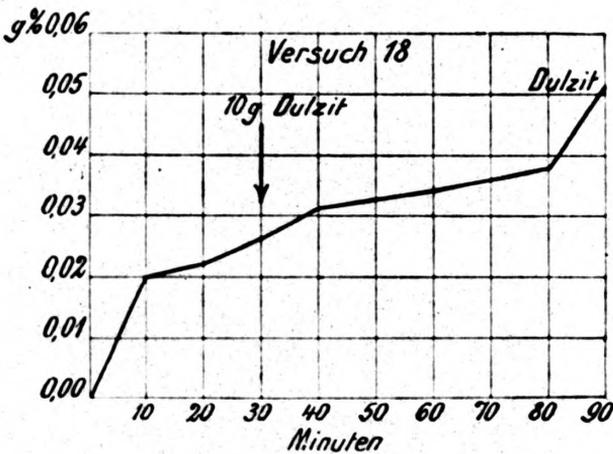


<sup>1)</sup> Embden und Kraus, l. c., S. 14, Tab. 3.

<sup>2)</sup> S. Oppenheimer, l. c., S. 37, Tab. 2.

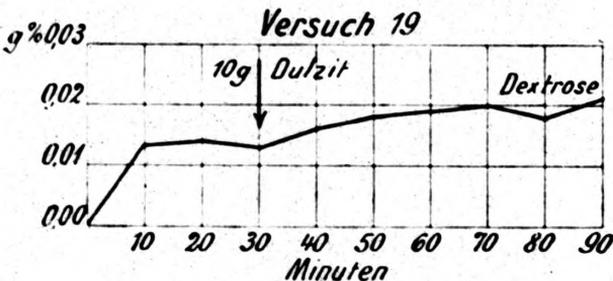


Die Versuche 18 und 19 der Tabelle VI wurden genau wie die früheren Zuckerbildungsversuche unter Zusatz von 10 g resp. 9 g Dulzit (Kahlbaum) angestellt. Versuch 18 weist nur in den letzten 10 Minuten ein etwas stärkeres



Ansteigen der Zuckerkurve auf, als in den Leerversuchen. (Die Gesamtzuckerbildung in der zweiten Versuchsperiode beträgt hier 0,027% gegen den Maximalwert von 0,022% im Leerversuch). Versuch 19 zeigt keinerlei Beein-

flussung der Zuckerbildungskurve durch den Dulzitzusatz. Die Ergebnisse der polarimetrischen Untersuchung, die nicht in die Tabelle aufgenommen wurden, scheinen in Versuch 18, im Gegensatz zu Versuch 19, im Sinne einer geringfügigen Bildung von d-Galaktose zu sprechen, d. h. die Rechtsdrehung der Blut-



filtrate nahm etwas stärker zu, als es der Berechnung der titrimetrisch ermittelten Werte auf Traubenzucker entsprach.

Doch möchten wir bei der Geringfügigkeit der

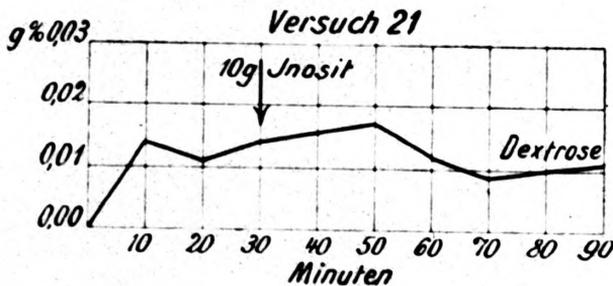
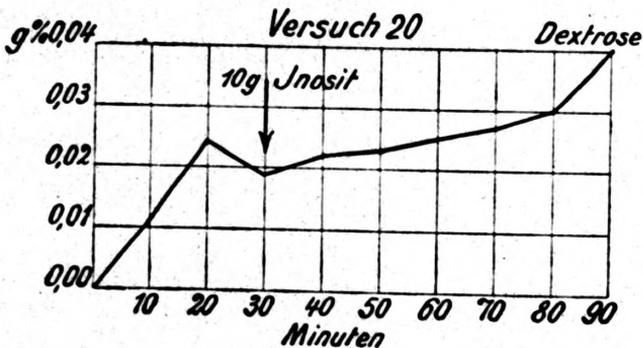
in Frage kommenden Werte und bei dem widersprechenden Ergebnis des Versuchs 19 dem Versuch 18 keine entscheidende Bedeutung zuerkennen. Eine irgendwie in Betracht kommende Bildung von Galaktose oder einem anderen reduzierenden Zucker findet bei der Durchströmung mit Dulzit jedenfalls nicht statt. Der Dulzit wird auch nach den Untersuchungen Rosenfelds anscheinend noch schlechter als der d-Mannit im Organismus ausgenutzt.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Rosenfeld, l. c., S. 182.



## Anhang:

Zum Schluß wollen wir noch einige Versuche mit einer Substanz erwähnen, die nach früheren Versuchen anscheinend im Tierkörper unter gewissen Bedingungen in Milchsäure übergehen kann,<sup>1)</sup> und bei der die intermediäre Bildung von Hexose von besonderem Interesse wäre. Wir meinen den Inosit,<sup>2)</sup> der sich freilich gerade in Durchströmungsversuchen von S. Oppenheimer<sup>3)</sup> nicht als Milchsäurebildner erwiesen hatte. Mit diesem Ergebnis stimmen auch die Resultate der Versuche 20 und 21 überein, in denen eine halbe Stunde nach Versuchsbeginn dem Durchströmungsblute je 10 g Inosit hinzugefügt wurden. Die Kurve der Zuckerbildung unterscheidet sich in beiden Versuchen nicht merklich von der in früheren Leerversuchen beobachteten, d. h. ein Übergang von Inosit in Zucker konnte bei unserer Versuchsanordnung nicht bemerkt werden (siehe vorstehende Tabelle).



<sup>1)</sup> P. Mayer, Über das physiologische Verhalten von Inosit, Bioch. Zeitschr., Bd. 9, S. 533, 1908. — W. Griesbach und S. Oppenheimer, Über Milchsäurebildung im Blute. Bioch. Zeitschr., Bd. 55, S. 328, 1913.

<sup>2)</sup> Wir verdanken den Inosit der Freundlichkeit der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel.

<sup>3)</sup> S. Oppenheimer, l. c., S. 43.

### Zusammenfassung:

1. d-Sorbose bildete in einem von drei Durchströmungsversuchen an der glykogenarmen Hundeleber Milchsäure, in zwei anderen Versuchen nicht. In dem positiv verlaufenen Versuch konnte die gebildete Milchsäure als d-Milchsäure identifiziert werden.

2. Die künstlich durchblutete Leber phloridzinvergifteter Tiere kann d-Sorbose in d-Glukose umwandeln. Die unter 1 erwähnte Bildung von d-Milchsäure aus d-Sorbose dürfte auf dem Umwege über d-Glukose erfolgen.

3. Der Chemismus des Überganges von d-Sorbose in d-Glukose ist nicht aufgeklärt und ohne unmittelbare chemische Analogie. Es wäre denkbar, daß d-Sorbose zunächst in d-Sorbit übergeht. Jedenfalls bildet d-Sorbit bei der künstlichen Durchströmung der Hungerleber sehr reichlich d-Milchsäure und geht in der künstlich durchströmten Phloridzinleber in Zucker, und zwar in ein Gemenge von d-Lävulose und d-Glukose über. Allem Anscheine nach wird hierbei primär d-Lävulose gebildet.

4. Im Gegensatz zum d-Sorbit ist d-Mannit nicht imstande, in der isolierten Leber Zucker oder Milchsäure zu bilden.

5. Auch Dulzit ist auf die Kurve der Zuckerbildung in der künstlich durchströmten Phloridzinleber ohne Einfluß. Das gleiche gilt für Inosit.

Die bisherigen Versuchsergebnisse an sechswertigen Alkoholen reichen noch nicht aus, um für das Schicksal dieser Substanzen im tierischen Organismus ähnliche gesetzmäßige Regeln aufzustellen, wie sie Bertrand für das Verhalten dieser und anderer Alkohole gegenüber dem Sorbosebakterium erkannte.

Die Versuche der vorliegenden Arbeit wurden durch eine Unterstützung der Manfred Bernhard Schiff-Stiftung zu Frankfurt a. M. ermöglicht; wir möchten dem Kuratorium dieser Stiftung auch an dieser Stelle unseren wärmsten Dank aussprechen.

Tabelle VIII. — Protokollauszug.

Nr. des Versuchs	Gewicht des Hundes kg	Gewicht der Leber g	Vorbehandlung des Hundes	Menge und Art der Durchströmungsflüssigkeit	Zusatz zum Durchblutungsblut	Fällung des Blutes	Acetonbildung pro Liter mg
1	7,5	135	Hunger	1600 ccm Rinderblut	8 g d-Sorbose in 100 ccm H <sub>2</sub> O	Nach Schenck	—
2	8,2	181	›	1600 ccm Rinderblut	7 g d-Sorbose in 100 ccm H <sub>2</sub> O	›	—
3	6,0	165	›	2000 ccm Rinderblut	10 g d-Sorbose in 200 ccm H <sub>2</sub> O	›	—
4	8,6	245	Phlorhizin Hunger	2200 ccm gewaschene Hundebutkörperchen auf $\frac{1}{4}$ aufgefüllt.	7 g d-Sorbose in 100 ccm H <sub>2</sub> O u. 100 ccm Ringer	Mit Eisen	—
5	7,6	168	›	2250 ccm gew. Hundebutkörper.	desgl.	desgl.	—
6	10,0	302	›	2070 ccm gew. Rinderbutkörper.	10 g d-Sorbose in 200 ccm H <sub>2</sub> O	›	135
7	12,6	460	›	desgl.	desgl.	›	266
8	7,7	232	›	›	10 g d-Sorbit in 200 ccm H <sub>2</sub> O	›	151
9	8,5	260	›	›	desgl.	›	252
10	5,6	205	›	›	›	›	255
11	8,2	280	›	2175 ccm gew. Rinderbutkörper.	›	›	241
12	9,0	252	›	2070 ccm gew. Rinderbutkörper.	10 g d-Mannit in 200 ccm H <sub>2</sub> O	›	168
13	8,0	245	›	2150 ccm gew. Rinderbutkörper.	desgl.	›	175
14	8,6	177	Hunger	1600 ccm Rinderblut	7 g d-Sorbit in 100 ccm H <sub>2</sub> O	Nach Schenck	—
15	9,5	205	›	2100 ccm Rinderblut	10 g d-Sorbit in 100 ccm H <sub>2</sub> O u. 100 ccm Ringer	›	—
16	8,7	145	›	2200 ccm Rinderblut	10 g d-Mannit in 100 ccm H <sub>2</sub> O u. 100 ccm Ringer	›	—
17	11,0	257	›	1750 ccm Rinderblut	desgl.	›	—
18	14,4	640	Phlorhizin Hunger	2070 ccm gewaschene Rinderbutkörperchen	10 g Dulzit in 100 ccm H <sub>2</sub> O u. 100 ccm Ringer	Mit Eisen	139
19	11,3	250	›	2100 ccm gewaschene Rinderbutkörperchen	9 g Dulzit in 100 ccm H <sub>2</sub> O u. 100 ccm Ringer	desgl.	—
20	8,5	270	›	2070 ccm gewaschene Rinderbutkörperchen	10 g Inosit in 200 ccm H <sub>2</sub> O	›	252
21	8,3	220	›	2150 ccm gewaschene Rinderbutkörperchen	10 g Inosit in 100 ccm H <sub>2</sub> O u. 100 ccm Ringer	›	157