

# Über synthetische Zuckerbildung in der künstlich durchströmten Leber.

## II. Mitteilung.

Von

**Karl Baldes und Fritz Silberstein.<sup>1)</sup>**

Mit 18 Kurvenzeichnungen im Text.

(Aus dem Institut für vegetative Physiologie der Universität Frankfurt.)  
(Der Redaktion zugegangen am 16. März 1917.)

In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung von Embden, Schmitz und Wittenberg<sup>2)</sup> konnte gezeigt werden, daß bei der Durchströmung der Leber phloridzinvergifteter Hungerhunde mit einer Emulsion gewaschener Hundebuttkörperchen in Ringer-Lösung nur eine geringfügige Zuckerbildung auftritt, die vor allem in der ersten Zeit der Durchströmung erfolgt. Nach einer halben Stunde beginnt im Leerversuch die Kurve der Zuckerbildung außerordentlich flach zu verlaufen. In einer größeren Reihe von Leerversuchen betrug die Zuckerbildung während der zweiten Versuchsperiode, d. h. während der ganzen Versuchsdauer nach der ersten halben Stunde (die zweite Versuchsperiode schwankte zwischen 40 und 50 Minuten) zwischen 0,007 und 0,022‰.

Wurde nach Ablauf der ersten halben Stunde dem Durchblutungsblut eine zuckerbildende Substanz hinzugefügt, so war der Verlauf der Zuckerbildungskurve ein ganz anderer. Als Zuckerbildner von ganz besonderer Stärke erwies sich namentlich das Dioxyaceton. Die Zuckerbildung aus Dioxyaceton be-

<sup>1)</sup> Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurden im Sommersemester 1914 abgeschlossen.

<sup>2)</sup> Embden, Schmitz und Wittenberg, Über synthetische Zuckerbildung in der künstlich durchströmten Leber. Diese Zeitschrift, Bd. 88, 1913, S. 210.

trug unter Umständen mehr als das zehnfache der entsprechenden Leerversuche.

Ebenso wie Dioxyaceton zeigte auch d-l-Glycerinaldehyd ein sehr starkes Zuckerbildungsvermögen, nur daß hier nicht wie in den Dioxyacetonversuchen ausschließlich d-Glucose, sondern — mindestens ganz vorwiegend — d-Sorbose auftrat.

Auf die Schlußfolgerungen, die Embden, Schmitz und Wittenberg aus ihren Versuchen zogen, soll hier im einzelnen nicht eingegangen werden. Es sei nur erwähnt, daß sie insbesondere in der Bildung von d-Sorbose aus d-l-Glycerinaldehyd einen Beweis dafür erblickten, daß diese Triose ohne intermediäre Verkürzung der Dreikohlenstoffkette und unter Beibehaltung ihrer sterischen Anordnung in ein Hexosemolekül eintreten kann.

Weitere Versuche nahmen Embden, Schmitz und Wittenberg unter Zusatz von Glycerin vor. Die nach Glycerinzusatz beobachtete Vermehrung der Zuckerbildung war aber zu gering, um sichere Schlüsse aus ihr ziehen zu können.

In einer Arbeit von Embden und Griesbach<sup>1)</sup> wurde dann gezeigt, daß unter den in Frage kommenden Versuchsbedingungen auch d-Sorbit im Gegensatz zum d-Mannit und zum Dulcitol die Zuckerbildung in der durchbluteten Leber sehr erheblich steigert. Hier handelt es sich offenbar um oxydative Dextrosebildung unter intermediärem Auftreten von Lävulose.

Bereits in der Arbeit von Embden, Schmitz und Wittenberg wurde darauf hingewiesen, daß es bei der in Frage kommenden Versuchsanordnung sich nicht darum handelt, welche Substanzen überhaupt im Tierkörper und speziell in der Leber in Zucker umgewandelt werden können, sondern vielmehr darum, bei welchen Körpern diese Umwandlung mit besonderer Leichtigkeit geschieht.

So hat sich z. B. Glycerin unter den verschiedensten Bedingungen beim normalen und diabetischen Tiere als Glykogen- bzw. als Zuckerbildung erwiesen, ohne daß die Substanz unter den von Embden, Schmitz und Witten-

<sup>1)</sup> Embden und Griesbach, Über Milchsäure- und Zuckerbildung in der isolierten Leber. Diese Zeitschrift, Bd. 91, S. 251, 1914.

berg gewählten Versuchsbedingungen, wie bereits oben erwähnt, deutlich Zucker bildet.

Die Versuche der vorliegenden Arbeit wurden mit Milchsäure, mit Glycerinsäure, mit Glykolaldehyd und mit Brenztraubensäure angestellt.

Wir wählten gerade diese eben erwähnten Substanzen, um Anhaltspunkte für den Chemismus der Umwandlung von Milchsäure in Traubenzucker, die heute als eine gesicherte Tatsache betrachtet werden kann, zu gewinnen.

Nachdem die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen nahezu abgeschlossen waren, erschien eine Veröffentlichung von Barrenscheen,<sup>1)</sup> die sich zum Teil mit der Einwirkung der gleichen Substanzen auf die Zucker- und auch auf die Glykogenbildung in der isolierten Warmblüterleber beschäftigt.

Es werden hauptsächlich zwei verschiedene Anschauungen über den Chemismus der Synthese von Traubenzucker aus Milchsäure vertreten. Parnas und Bär<sup>2)</sup> haben die Vorstellung geäußert, daß der Weg von der Milchsäure zum Zucker über Glycerinsäure, Glykolaldehydcarbonsäure und Glykolaldehyd führe. 3 Moleküle Glykolaldehyd sollen nach ihnen zu 1 Molekül Traubenzucker zusammentreten.

Eine abweichende Anschauung äußerten Embden und M. Oppenheimer.<sup>3)</sup> Nach ihrer Ansicht wird die Milchsäure in Triose umgelagert und die entstandene Triose kondensiert sich unter dauernder Erhaltung des Dreikohlenstoffskeletts zum Zucker.

Auch Dakin und Dudley,<sup>4)</sup> die als Zwischenprodukt zwischen Milchsäure und Triosen beim Aufbau des Zucker-

<sup>1)</sup> H. K. Barrenscheen, Über Glykogen- und Zuckerbildung in der isolierten Warmblüterleber. Bioch. Zeitschr., Bd. 58, 1914, S. 277.

<sup>2)</sup> Parnas und Baer, Über Zuckerabbau und Zuckeraufbau im tierischen Organismus. Bioch. Zeitschr., Bd. 41, S. 386, 1912.

<sup>3)</sup> Embden und M. Oppenheimer, Über den Abbau der Brenztraubensäure im Tierkörper. Bioch. Zeitschr., Bd. 45, S. 186, 1912.

<sup>4)</sup> H. D. Dakin und H. W. Dudley, The interconversion of  $\alpha$ -Amino-Acids,  $\alpha$ -Hydroxy-Acids and  $\alpha$ -Ketonic Aldehydes. Part. II. Journal of biol. chem., Bd. 15, 1913, S. 127.

moleküls Methylglyoxal annehmen, vertreten die Anschauung, daß das Dreikohlenstoffskelett bei der Umwandlung von Milchsäure in Zucker erhalten bleibt.

Durch die eingangs erwähnten Untersuchungen von Embden, Schmitz und Wittenberg über die Bildung von d-Sorbose aus d-l-Glycerinaldehyd darf es zwar als endgültig erwiesen angesehen werden, daß Glycerinaldehyd unter Erhaltung seines Dreikohlenstoffskeletts sich am Zuckeraufbau beteiligen kann. Damit ist aber natürlich noch keineswegs der Beweis erbracht, daß Milchsäure, sei es direkt, sei es auf dem Wege über Methylglyoxal in Triose umgelagert werden kann.

Wenn Milchsäure in der künstlich durchströmten Leber in Traubenzucker übergeht — und wir werden gleich sehen, daß dies in der Tat der Fall ist —, so ist von vornherein anzunehmen, daß die bei dieser Synthese in Betracht kommenden intermediären Produkte leichter oder mindestens ebenso leicht wie Milchsäure unter den gleichen Versuchsbedingungen Zucker bilden können.

Geht der Weg von der Milchsäure zum Zucker über Glycerinsäure und Glykolaldehyd, so ist demnach zu erwarten, daß diese beiden Substanzen unter den Versuchsbedingungen, unter denen Milchsäure Zucker bildet, ebenfalls in Zucker übergehen.

Wir wollen nun zunächst die Ergebnisse unserer Versuche mitteilen.

Bezüglich der Technik der Durchblutungsversuche haben wir den Angaben von Embden, Schmitz und Wittenberg und von Embden und Griesbach nur wenig hinzuzufügen. Wir wollen nur erwähnen, daß wir in dem größeren Teil der Versuche statt gewaschener Hundeblutkörperchen gewaschene Rinderblutkörperchen anwendeten. Embden und Griesbach haben bereits darauf hingewiesen, daß die in Leerversuchen unter Anwendung von gewaschenen Rinderblutkörperchen auftretende Zuckerbildung eher geringer ist als in den entsprechenden Versuchen mit gewaschenen Hundeblutkörperchen.

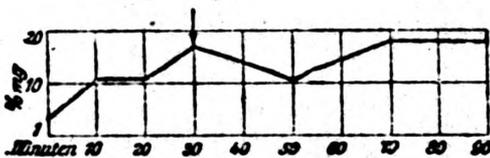
Das defibrinierte Blut — meist etwa 2000 ccm — wurde zentrifugiert und nach Entfernung des Serums dreimal mit trau-

benzuckerfreier Ringer-Lösung gewaschen. Die gewaschenen Blutkörperchen wurden mit traubenzuckerfreier Ringer-Lösung auf  $\frac{5}{4}$  des ursprünglichen Blutvolumens aufgefüllt. Die ersten 200—500 ccm Blut, die der Leber entströmten, wurden beseitigt. Die weiteren Einzelheiten der Versuchsanordnung gehen aus dem tabellarischen Protokollauszug am Ende der Arbeit hervor.

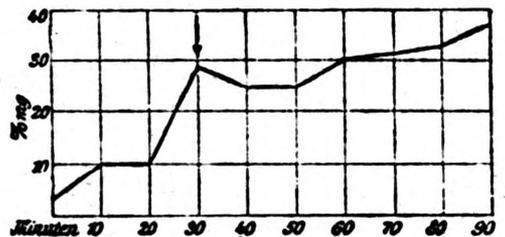
Auch wir haben zunächst noch drei Leerversuche mit gewaschenen Rinderblutkörperchen angestellt, die in Tabelle 1

Tabelle 1. Leerversuch.

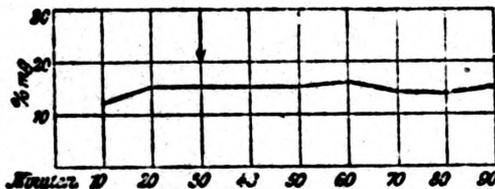
Datum des Versuchs	Nr. des Protokolls	Nr. des Versuchs	Zuckergehalt in Prozenten der Durchströmungsflüssigkeit											Zuckerbildung in der zweiten Versuchsperiode ‰
			Vor Versuchsbeginn	Nach 10 Min.	Nach 20 Min.	Nach 30 Min.	Nach 40 Min.	Nach 50 Min.	Nach 60 Min.	Nach 70 Min.	Nach 80 Min.	Nach 90 Min.		
			A	B	C	D	E	F	G	H	I	K		
27. X. 13	VI	1	0,003	0,011	0,011	0,017	0,014	0,011	0,015	0,018	0,018	0,018	0,018	0,001
24. XI. 13	XI	2	0,003	0,010	0,010	0,029	0,025	0,025	0,030	0,031	0,033	0,037	0,008	
17. XII. 13	XV	3	—	0,012	0,015	—	0,015	0,015	0,016	0,014	0,014	0,015	0,00	



Versuch 1. Leerversuch.



Versuch 2. Leerversuch.



Versuch 3. Leerversuch.

(Versuch 1—3) zusammengestellt sind. In diesen Leerversuchen wurden vor Beginn der zweiten Versuchsperiode — also nach einer Versuchsdauer von 30 Minuten — 200 ccm Ringer-Lösung der Durchströmungsflüssigkeit unter starkem Rühren zugefügt. Die Zuckerbildung während der zweiten

Versuchsperiode ist in allen Versuchen außerordentlich gering. Im Versuch 1 ist am Schlusse des Versuchs nur 1 mg<sup>o</sup>/<sub>o</sub> Zucker mehr vorhanden als nach 30 Minuten. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß im Anfang der zweiten Versuchsperiode der Zuckergehalt etwas absinkt. In Versuch 2 werden 8 mg<sup>o</sup>/<sub>o</sub> Zucker während der zweiten Versuchsperiode gebildet und in Versuch 3 findet überhaupt keine Zuckerbildung während der zweiten Versuchsperiode statt. Sehr deutlich gehen diese Verhältnisse aus den graphischen Darstellungen der Leerversuche Figur 1—3 hervor. Der Augenblick des Zusatzes von Ringer-Lösung ist durch einen Pfeil gekennzeichnet.

In Tabelle 2 sind vier Versuche unter Zusatz von je 10 g d-l-Milchsäure zusammengestellt (in Versuch 5 wurden nur 7 g Milchsäure verwandt). Die Milchsäure war mit Ammoniak neutralisiert. Der Zusatz der Substanz erfolgte wie in allen früheren Versuchen nach Ablauf von 30 Minuten. Die zu dieser Zeit zugesetzte Flüssigkeitsmenge betrug auch hier stets 200 ccm.

Aus den 4 Versuchen der Tabelle 2 geht übereinstimmend hervor, daß Milchsäure die Zuckerbildung in der phloridzindiabetischen Leber unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen deutlich zu steigern vermag. Die Zuckerbildung während der zweiten Versuchsperiode schwankte, titrimetrisch bestimmt, zwischen 0,038<sup>o</sup>/<sub>o</sub> in Versuch 4, wo die zweite Periode nur 30 Minuten dauerte, und 0,062<sup>o</sup>/<sub>o</sub> in Versuch 7, in dem Rinderblut zur Anwendung gelangte. Die Steigerung der Zuckerbildungskurve durch Milchsäurezusatz geht besonders deutlich auch aus den Kurvenzeichnungen der Versuche 4—7 hervor. Auch hier und in allen folgenden Kurvenzeichnungen ist der Augenblick des Substanzzusatzes durch einen Pfeil gekennzeichnet.

Wir haben uns davon überzeugt, daß die auftretende reduzierende Substanz vergärbar ist.

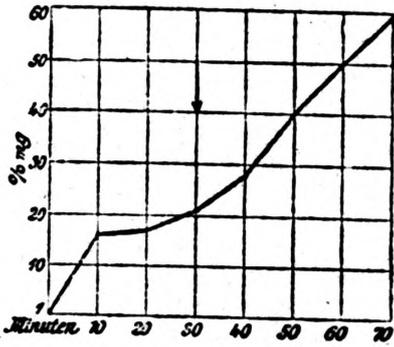
Neben der titrimetrischen Bestimmung haben wir in einem Teil der Versuche den Zucker auch polarimetrisch bestimmt. Wenn auch die polarimetrischen Bestimmungen im einzelnen von den titrimetrisch ermittelten Werten zum Teil nicht ganz unerheblich abweichen, was bei der Kleinheit der abgelesenen

## Milchsäure.

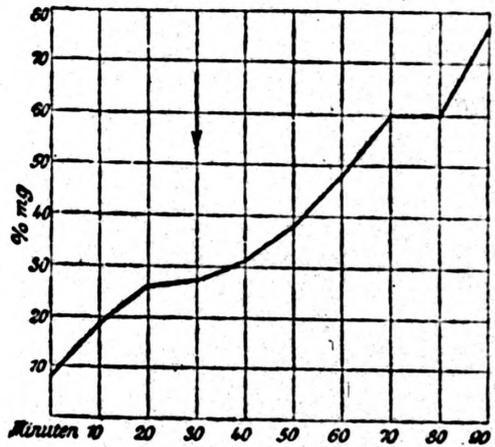
Tabelle 2.

Datum des Versuchs	Nr. des Proto- kolls	Nr. des Ver- suchs	Zuckergehalt in Prozenten der Durchströmungsflüssigkeit										Zucker- bildung in der zweiten Versuchs- periode  ‰	Bemerkungen
			Vor Ver- suchs- beginn A	Nach 10 Min. B	Nach 20 Min. C	Nach 30 Min. D	Nach 40 Min. E	Nach 50 Min. F	Nach 60 Min. G	Nach 70 Min. H	Nach 80 Min. I	Nach 90 Min. K		
2. X. 12	I	4	0,00	0,016	0,017	0,021	0,028	0,040	0,050	0,054	—	—	0,038	Hundeblut
25. IX. 13	II	5	0,008	0,019	0,026	0,027	0,031	0,038	0,048	0,060	0,060	0,077	0,050	Hundeblut 7 g d-l-Milchsäure
2. X. 13	III	6	0,005	0,026	0,027	0,030	0,038	0,049	0,055	0,067	0,079	0,081	0,054	Hundeblut
30. X. 13	VII	7	0,001	0,001	0,021	0,020	0,034	0,047	0,062	0,064	0,073	0,082	0,062	Rinderblut

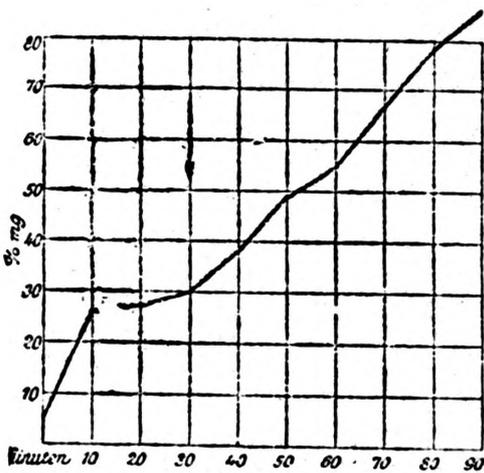
Drehungswinkel nicht wundernehmen kann, so führten doch im Prinzip beide Methoden zum gleichen Ergebnis.



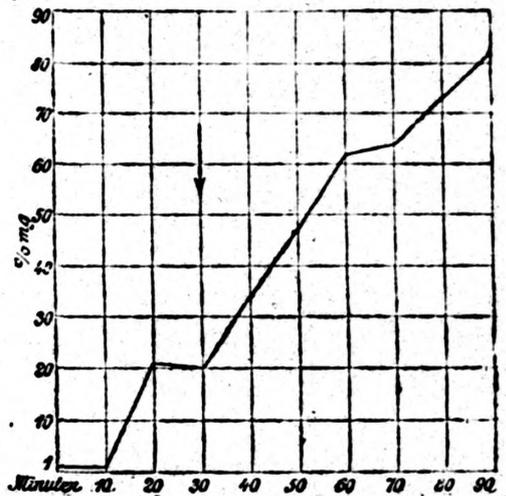
Milchsäure. Versuch 4.



Milchsäure. Versuch 5.



Milchsäure. Versuch 6.



Milchsäure. Versuch 7.

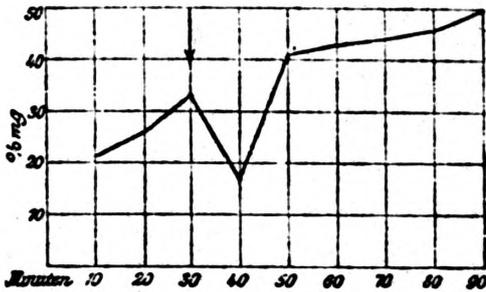
Mit Glycerinsäure wurden ebenfalls 4 Versuche vorgenommen. Aus der Tabelle 3 (Versuch 8—11) und aus den Kurvenzeichnungen 8—11 geht hervor, daß die Zuckerbildung in der zweiten Versuchsperiode zwischen 0,010% in Versuch 9 und 0,018% in Versuch 11 schwankte. Nirgends erreicht also die Zuckerbildung während der zweiten Versuchsperiode den in früheren Leerversuchen beobachteten Maximalwert.

In Versuch 11 sind über den titrimetrisch ermittelten Werten auch die polarimetrisch gewonnenen angegeben. Sie liegen zum größten Teil merklich höher als die Reduktionswerte, der Gesamtverlauf der Zuckerbildungskurve ist aber ein sehr ähnlicher wie der auf Grund der Titration ermittelte,

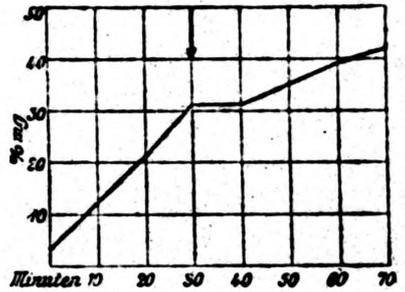
Tabelle 3.  
Glycerinsäure.

Datum des Versuchs	Nr. des Proto- kolls	Nr. des Ver- suchs	Zuckergehalt in Prozenten der Durchströmungsflüssigkeit										Zucker- bildung in der zweiten Versuchs- periode %	Bemerkungen
			Vor Ver- suchs- beginn A	Nach 10 Min. B	Nach 20 Min. C	Nach 30 Min. D	Nach 40 Min. E	Nach 50 Min. F	Nach 60 Min. G	Nach 70 Min. H	Nach 80 Min. I	Nach 90 Min. K		
9. X. 13	IV	8	—	0,021	0,026	0,033	0,017	0,041	0,043	0,044	0,046	0,050	0,017	Hundeblut
5. XI. 13	VIII	9	0,008	0,015	0,015	0,021	0,024	0,026	0,028	0,031	0,030	0,031	0,010	Rinderblut
10. XI. 13	IX	10	0,003	—	0,021	0,031	0,051	0,035	0,035	0,042	0,043	—	0,012	Rinderblut
13. III. 13	Webs VIII	11	polari- metrisch	[0,037]	[0,048]	[0,064]	[0,064]	[0,074]	[0,074]	[0,079]	—	—	[0,015]	Hundeblut
			titri- metrisch	0,033	0,036	0,038	0,044	0,051	0,051	0,056	—	—	0,018	

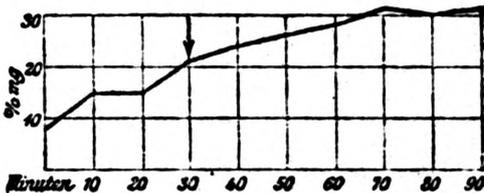
und die polarimetrisch bestimmte Zuckerbildung während der zweiten Versuchsperiode ist sogar etwas geringer als die auf Grund der Reduktionsbestimmungen berechnete.



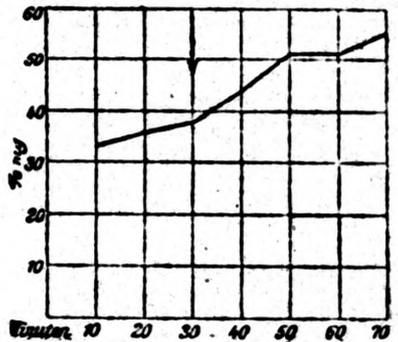
Glycerinsäure. Versuch 8.



Glycerinsäure. Versuch 10.



Glycerinsäure. Versuch 9.



Glycerinsäure. Versuch 11.

Mit diesem negativen Ergebnis unserer 4 Glycerinsäureversuche steht das positive Resultat in Widerspruch, das Barrenscheen in dem einen von ihm unter Zusatz von Glycerinsäure angestellten Versuche erhielt.<sup>1)</sup>

Die Ergebnisse von 5 Versuchen unter Zusatz von Glykolaldehyd sind in Tabelle 4 (Versuch 12—16) zusammengestellt.

Hier ist eine titrimetrische Bestimmung ebensowenig wie in den früheren Versuchen von Embden, Schmitz und Wittenberg mit Glycerinaldehyd und Dioxyaceton möglich.

Die Versuche wurden zum Teil mit Rinderblütkörperchen-, zum Teil mit Hundebloodkörperchenaufschwemmung ausgeführt. Die Glykolaldehydlösung wurde unmittelbar vor dem Versuch aus ganz reiner Dioxymaleinsäure nach den Vorschriften von Nef<sup>2)</sup> dargestellt. Hierbei ist es für den Verlauf der Reaktion

<sup>1)</sup> F. K. Barrenscheen, a. a. O., S. 298.

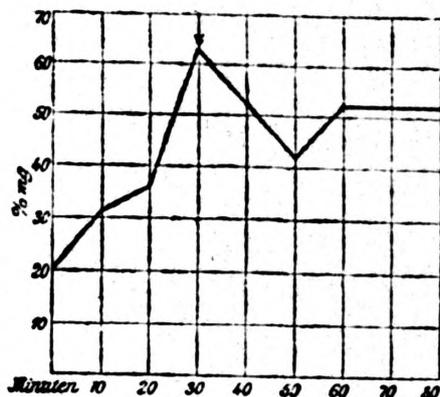
<sup>2)</sup> Nef, Darstellung von Glykolaldehyd über Trioxybernsteinsäure. Ann. d. Chem., Bd. 357, S. 290, 1907.

## Glykonaldehyd.

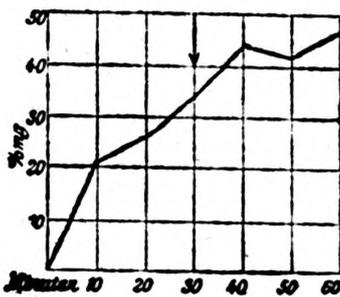
Tabelle 4.

Datum des Versuchs	Nr. des Protokolls	Nr. des Versuchs	Zuckergehalt in Prozenten der Durchströmungsflüssigkeit									Zuckerbildung in der zweiten Versuchsperiode ‰	Bemerkungen		
			Vor Versuchsbeginn A	Nach 10 Min. B	Nach 20 Min. C	Nach 30 Min. D	Nach 40 Min. E	Nach 50 Min. F	Nach 60 Min. G	Nach 70 Min. H	Nach 80 Min. I				
17. XI. 13	X	12	Polari- sation	0,020	0,031	0,036	0,063	0,052	0,042	0,052	0,047	0,052	0,052	0,00	Rinderblut
26. XI. 13	XII	13	Polari- sation	0,00	0,021	0,026	0,034	0,044	0,042	0,042	0,047	—	—	0,013	Rinderblut
7. II. 13	Webs III	14	Polari- sation	0,01	0,020	0,041	0,041	0,031	0,031	0,031	0,041	0,041	—	0,00	Hundeblut
21. II. 13	Webs V	15	Polari- sation	0,015	0,041	0,046	0,056	0,051	0,046	0,046	0,046	—	—	0,00	Hundeblut
28. II. 13	Webs VI	16	Polari- sation	0,015	0,041	0,046	0,056	0,051	0,056	0,066	0,061	—	—	0,005	Hundeblut

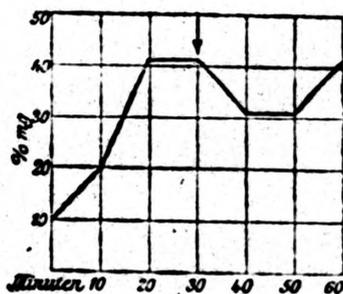
günstig, wenn man hin und wieder kleine Tonstückchen in die Flüssigkeit wirft. Es wurden für jeden Versuch 27 g



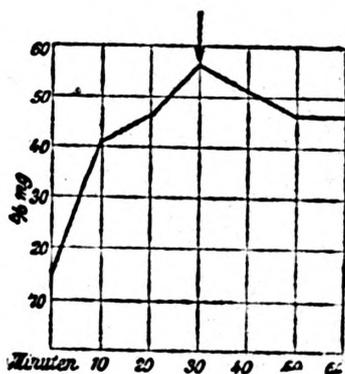
Glykolaldehyd. Versuch 12.



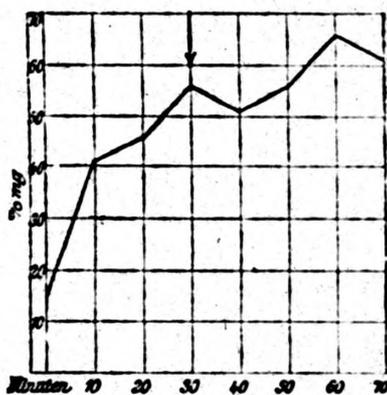
Glykolaldehyd. Versuch 13.



Glykolaldehyd. Versuch 14.



Glykolaldehyd. Versuch 15.



Glykolaldehyd. Versuch 16.

Dioxymaleinsäure verwendet, woraus sich theoretisch nicht ganz 11 g Glykolaldehyd berechnen. Bekanntlich ist aber nach den Erfahrungen Nefs die Umwandlung der Dioxymaleinsäure in Glykolaldehyd niemals vollständig. Zum Schluß wurde die saure Reaktion der Flüssigkeit unter guter Abkühlung durch Zusatz von Ammoniak beseitigt. Die so gewonnene Flüssigkeit wurde direkt zum Versuch verwendet, wiederum unter Auffüllung auf ein Volumen von 200 ccm.

In keinem der Versuche konnte eine Steigerung der Zuckerbildung durch den Glykolaldehydzusatz beobachtet werden, im Gegenteil in dreien der Versuche (Versuch 12, 14 und 15) tritt während der zweiten Versuchsperiode keinerlei Zuckerbildung ein, was ja auch in einem Teil der Leerversuche beobachtet wurde.

Die in den beiden anderen Versuchen (Versuch 13 und 14) beobachtete Zuckerbildung während der zweiten Versuchsperiode bleibt durchaus innerhalb der früher für die Leerversuche festgestellten Grenzen.

Auch hier weichen unsere Ergebnisse von denen Barrenscheens ab, der in dem einen von ihm vorgenommenen Versuche deutliche Zuckerbildung aus Glykolaldehyd beobachtete.<sup>1)</sup>

Methämoglobinbildung im Blute konnte in keinem Falle beobachtet werden, trotzdem das Blut während der zweiten Versuchsperiode fortlaufend spektroskopisch untersucht wurde.

Auch dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen Barrenscheens, der bei Verwendung von Glykolaldehyd in größerer Konzentration nach wenigen Minuten ein fast vollständiges Verschwinden des Oxyhämoglobins unter Auftreten von Methämoglobin bemerkte.<sup>2)</sup>

Wir haben also an sich keine Veranlassung, das Ausbleiben der Zuckerbildung aus Glykolaldehyd auf eine Giftwirkung zurückzuführen, beabsichtigen diese Frage aber noch besonders zu prüfen. In bezug auf die Zuckerbildung bleibt der Widerspruch zwischen unseren negativen Befunden in fünf übereinstimmenden Versuchen und dem einem Versuch Barrenscheens, der ein positives Ergebnis hatte, also unaufgeklärt.

---

<sup>1)</sup> Barrenscheen, a. a. O., S. 300 und 301.

<sup>2)</sup> Barrenscheen, a. a. O., S. 290.

Barrenscheen macht die Angabe, daß nicht nur Glykolaldehyd, sondern auch Glycerinaldehyd bereits in einer Konzentration von 0,3% nach wenigen Minuten eine unmittelbar erkennbare Methämoglobinbildung im Blute bei einer Temperatur von 39° hervorruft. Wir können die Richtigkeit dieser Angabe für Glycerinaldehyd ebenso wenig wie für Glykolaldehyd (von letzterem verwendeten wir sorgfältig neutralisierte Lösungen) bestätigen. Eine allmählich einsetzende Methämoglobinbildung ist uns zwar aus unseren anfänglichen Versuchen mit

Paul Mayer<sup>1)</sup> konnte nach subcutaner Zufuhr von 8—10 g Glykolaldehyd bei Kaninchen Traubenzuckerausscheidung beobachten, deren Herkunft aus dem eingeführten Glykolaldehyd er angesichts der durch den Glykolaldehyd hervorgerufenen Vergiftungssymptome selber nicht für bewiesen hält.

In der jüngsten Zeit haben Sansum und Woodyatt<sup>2)</sup> Glykolaldehydversuche an maximal mit Phloridzin vergifteten Hunden ausgeführt. Ihre Ergebnisse waren derart, daß sie sich über die Frage, ob Glykolaldehyd unter den von ihnen gewählten Versuchsbedingungen überhaupt in Zucker übergehen kann, nur mit größter Vorsicht äußern.

Wenn Glykolaldehyd in unseren Durchblutungsversuchen nicht in Zucker übergeht, so ist damit natürlich keineswegs ausgeschlossen, daß unter anderen Umständen diese Umwandlung erfolgt. So möchten wir glauben, daß die Möglichkeit der Umwandlung von Glykolaldehyd in Traubenzucker für die künstlich durchströmte Schildkrötenleber durch den Versuch von Parnas und Baer<sup>3)</sup> als erwiesen betrachtet werden darf.

In den Versuchen von Barrenscheen wurden die auf Zuckerbildung in der isolierten Leber zu prüfenden Substanzen dem Durchblutungsblut sofort bei Versuchsbeginn zugesetzt, in unseren Versuchen erst nach 30 Minuten. Es erscheint nicht als ausgeschlossen, daß in unseren Versuchen während der halbstündigen Durchblutung schon eine starke Schädigung der Leber in ihrem Zuckerbildungsvermögen eintrat.

Glycerinaldehyd bekannt. Die Methämoglobinbildung blieb aber bei zweistündigem Stehen des Glycerinaldehyds mit Blutkörperchen und ebenso bei einstündigen Durchblutungsversuchen entweder vollständig aus oder trat erst gegen Ende des Versuches in spektroskopisch eben erkennbaren Spuren auf, als wir den Glycerinaldehyd gründlicher reinigten. Die zur Methämoglobinbildung führende Verunreinigung des Glycerinaldehyds, die sich anscheinend bereits in einem stechenden Geruch des trockenen Präparates zu erkennen gibt, kann durch mehrfaches gründliches Waschen mit absolutem Alkohol leicht beseitigt werden. Embden.

<sup>1)</sup> P. Mayer, Experimentelle Beiträge zur Frage des intermediären Stoffwechsels der Kohlenhydrate. Diese Zeitschrift, Bd. 28; S. 135, 1903.

<sup>2)</sup> W. D. Sansum und R. T. Woodyatt, Studies of the Theory of Diabetes. III. J. of Biol. Chem., Bd. 17, 1914, S. 521.

<sup>3)</sup> I. Parnas und I. Baer, Über Zuckeraufbau und Zuckerabbau im tierischen Organismus. Bioch. Zeitschr., Bd. 41, S. 386, 1912.

Für unsere Fragestellung kommt es aber, wie bereits erwähnt, nicht darauf an, ob Glykolaldehyd in der künstlich durchströmten Leber oder im Gesamtorganismus überhaupt in Zucker übergehen kann, sondern darauf, ob der Hauptweg der Umwandlung der Milchsäure in Traubenzucker über Glycerinsäure und Glykolaldehyd führt.

Aus den Versuchen der vorliegenden Arbeit geht hervor, daß Milchsäure in der künstlich durchströmten Hundeleber regelmäßig eine Steigerung der Zuckerbildung hervorruft, und daß unter den genau gleichen Versuchsbedingungen Glycerinsäure und Glykolaldehyd ohne erkennbaren Einfluß auf den Umfang der Zuckerbildung sind.

Diese Tatsachen sprechen jedenfalls nicht für die Annahme, daß die Umwandlung der Milchsäure in Traubenzucker auf dem von Parnas und Baer angenommenen Wege erfolgt, dagegen steht das bisher vorliegende Beobachtungsmaterial im besten Einklang mit der von O. Porges,<sup>1)</sup> sowie von Embden und Oppenheimer<sup>2)</sup> und von Dakin und Dudley<sup>3)</sup> geäußerten Vorstellung, daß die Umwandlung der Milchsäure durch Umlagerung in Triose (Dakin nimmt hierbei die intermediäre Bildung von Methylglyoxal an) geschieht, von der dann zwei Moleküle sich zu Hexose kondensieren. Denn aus den mehrfach erwähnten Versuchen von Embden, Schmitz und Wittenberg geht hervor, daß unter den Versuchsbedingungen dieser Arbeit Dioxyaceton und Glycerinaldehyd erheblich leichter als Milchsäure und ganz im Gegensatz zu Glykolaldehyd in Hexose umgewandelt werden können.

Nachdem wir gezeigt hatten, daß Milchsäure in der künstlich durchströmten Leber den Umfang der Traubenzucker-

---

<sup>1)</sup> O. Porges, Über den Abbau der Fettsäuren im Organismus. Erg. d. Physiologie, Bd. 10, 1910, S. 46.

<sup>2)</sup> Embden und M. Oppenheimer, Über das Verhalten der Brenztraubensäure im Tierkörper. Bioch. Zeitschr., Bd. 45, S. 187, 1912.

<sup>3)</sup> H. D. Dakin und H. W. Dudley, The interconversion of  $\alpha$ -Amino-Acids,  $\alpha$ -Hydroxy-Acids and  $\alpha$ -Ketonic Aldehydes. Part. II. J. of Chem., Bd. 15, 1913, S. 127.

bildung deutlich zu steigern vermag, haben wir auch eine Substanz untersucht, die in Durchblutungsversuchen ihrerseits leicht in Milchsäure umgewandelt wird, nämlich die Brenztraubensäure.<sup>1)</sup> Zwei derartige Versuche, in denen die Zuckerbildung naturgemäß nur auf polarimetrischem Wege verfolgt werden konnte, finden sich in Tabelle 5, Versuch 17 und 18.

Tabelle 5. Brenztraubensäure.

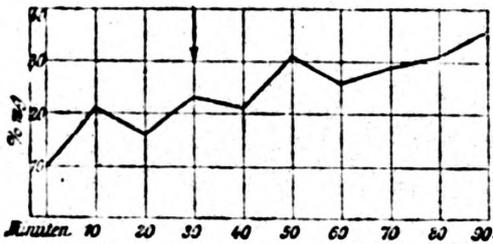
Datum des Versuchs	Nr. des Protokolls	Nr. des Versuchs	Zuckergehalt in Prozenten der Durchströmungsflüssigkeit										Zuckerbildung in der zweiten Versuchsperiode %	Bemerkung
			Vor Versuchsbeginn	Nach 10 Min.	Nach 20 Min.	Nach 30 Min.	Nach 40 Min.	Nach 50 Min.	Nach 60 Min.	Nach 70 Min.	Nach 80 Min.	Nach 90 Min.		
			A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.	H.	I.	K.		
3. XII. 13	XIII	17	0,010	0,021	0,016	0,023	0,021	0,031	0,026	0,029	0,031	0,036	0,013	Rindblut
11. XII. 13	XIV	18	0,00	0,00	0,026	0,026	0,031	0,041	0,041	0,052	0,052	0,052	0,026	Rindblut

In Versuch 17 erreicht die Zuckerbildung innerhalb der zweiten Versuchsperiode (0,013%) nicht den früher in Leerversuchen gefundenen Maximalwert, in Versuch 18 überschreitet sie diesen Wert nur um ein so Geringes (0,026% gegen 0,022%), daß wir daraus irgend welche Schlüsse nicht ziehen möchten, zumal die polarimetrische Bestimmung bei der Kleinheit der abgelesenen Drehungswinkel an sich mit größeren Fehlern als die titrimetrische behaftet ist. Der negative Befund im Durchblutungsversuch (auch Barrenscheen<sup>2)</sup> beobachtete in dem von ihm mit Brenztraubensäure angestellten Versuch keine Zuckerbildung) spricht aber natürlich keineswegs dagegen, daß Brenztraubensäure im Gesamtorganismus unter geeigneten Versuchsbedingungen in Zucker übergehen kann. Im Gegenteil, die prinzipielle Möglichkeit dieser Umwandlung erscheint uns durch die Tatsache ihres Über-

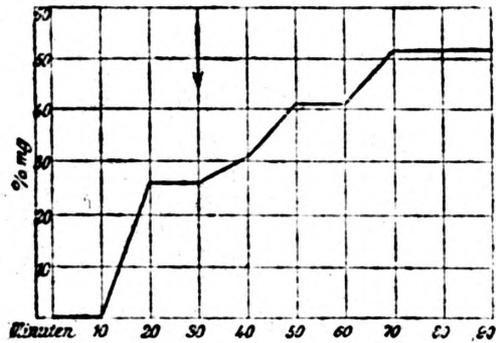
<sup>1)</sup> Embden und M. Oppenheimer, Über das Verhalten der Brenztraubensäure im Tierkörper. II. Mitteilung. Bioch. Zeitschr., Bd. 55, 1913, S. 335.

<sup>2)</sup> Barrenscheen, a. a. O., S. 299.

gangs in Milchsäure — auch im Durchblutungsversuch — erwiesen. Offenbar ist aber im Durchblutungsversuch die Umwandlung von Brenztraubensäure in Milchsäure, die ja nur



Brenztraubensäure. Versuch 17.



Brenztraubensäure. Versuch 18.

eine Nebenreaktion darstellt, nicht genügend groß, um eine deutliche Zuckerbildung hervorzurufen.

Die wesentlichsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind folgende:

1. Die Milchsäure erweist sich in der künstlich durchströmten Leber phloridzindiabetischer Hunde als deutlicher Zuckerbildner, was in Übereinstimmung mit einem Versuche Barrenscheens steht.

2. Unter den gleichen Versuchsbedingungen konnte eine Zuckerbildung aus Glycerinsäure und Glykolaldehyd nicht beobachtet werden.

3. Aus den unter 1 und 2 mitgeteilten Tatsachen wird gefolgert, daß die Umwandlung von Milchsäure in Traubenzucker höchstwahrscheinlich nicht auf dem Wege über Glycerinsäure und Glykolaldehyd sich vollzieht, jedenfalls nicht in der Hauptreaktion. Dagegen stimmen alle bisher beobachteten Tatsachen mit der Annahme überein, daß die Umwandlung von Milchsäure in Traubenzucker auf dem Wege über Triose vor sich geht.

4. Eine deutliche Beeinflussung der Zuckerbildung durch Brenztraubensäure konnte nicht beobachtet werden. Offenbar ist dazu die während der Durchblutung aus Brenztraubensäure gebildete Milchsäuremenge zu gering.

Protokollauszug.

Tabelle 6.

1	2	3	4	5	6	7	8
Nr. des Versuchs	Datum	Gewicht des Hundes kg	Gewicht der Leber g	Art und Menge der Durchströmungsflüssigkeit	Zugesetzte Substanz	Am Schlusse des Versuchs i. 1 Ltr. d. Durchströmungsflüssigkeit vorhandene Ges.-Acetonmenge in mg	Bemerkungen
1	27. X. 13	6,4	192	ca. 2400 ccm Rinderblutkörperchenemulsion	200 ccm Ringer-Lösung ohne Traubenzucker und Alkali	77	Die Angabe der Menge der Durchströmungsflüssigkeit ist in diesem und in allen folgenden Versuchen unter Abzug derjenigen Flüssigkeit erfolgt, die im Anfang des Versuchs der Leber entströmte und fortgegossen wurde. Die Menge dieser Flüssigkeit schwankte zwischen 200 u. 500 ccm.
2	24. IX. 13	7,9	195	2200 ccm Rinderblutkörperchenemulsion	dasselbe	171	
3	17. XII. 13	6,5	149	2150 ccm Rinderblutkörperchenemulsion	dasselbe	36	
4	2. X. 12	6,5	195	2500 ccm Hundebhutkörperchenemulsion	10 g d-l-Milchsäure mit NH <sub>3</sub> neutralisiert	145	
5	25. IX. 13	6,4	136	2100 ccm (?) Hundebhutkörperchenemulsion	7 g d-l-Milchsäure mit NH <sub>3</sub> neutralisiert	nicht bestimmt	
6	2. X. 13	8,9	250	1920 ccm Hundebhutkörperchenemulsion	10 g d-l-Milchsäure mit NH <sub>3</sub> neutralisiert	67	

Tabelle 6 (Fortsetzung).

1	2	3	4	5	6	7	8
Nr. des Versuchs	Datum	Gewicht des Hundes kg	Gewicht der Leber g	Art und Menge der Durchströmungsflüssigkeit	Zugesetzte Substanz	Am Schlusse des Versuchs i. 1 Ltr. d. Durchströmungsflüssigkeit vorhandene Ges.-Acetonmenge in mg	Bemerkungen
7	30. X. 13	9,4	265	ca. 2100 ccm Rinderblutkörperchenemulsion	10 g d-l-Milchsäure mit NH <sub>3</sub> neutralisiert	100	
8	9. X. 13	6,8	245	ca. 2160 ccm Hundeblutkörperchenemulsion	10 g d-l-Glycerinsäure mit NH <sub>3</sub> neutralisiert in 30 ccm H <sub>2</sub> O	361	sehr starke Leberverfettung
9	5. XI. 13	7,2	162	2200 ccm Rinderblutkörperchenemulsion	10 g d-l-Glycerinsäure mit NH <sub>3</sub> neutralisiert in 200 ccm Flüssigkeit (100 ccm H <sub>2</sub> O + 100 ccm Ringer-Lösung)	169	
10	10. XI. 13	7,8	432	2120 ccm Rinderblutkörperchenemulsion	10 g d-l-Glycerinsäure mit NH <sub>3</sub> neutralisiert in 200 ccm Flüssigkeit (100 ccm H <sub>2</sub> O + 100 ccm Ringer-Lösung)	379	
11	13. III. 13	6,0	182	2000 ccm (?) Rinderblutkörperchenemulsion	6 g d-l-Glycerinsäure mit NH <sub>3</sub> neutralisiert in 200 ccm Flüssigkeit (100 ccm H <sub>2</sub> O + 100 ccm Ringer-Lösung)	nicht bestimmt	
12	17. XI. 13	9,4	305	ca. 2500 ccm Rinderblutkörperchenemulsion	Glykolaldehyd aus 27 g Dioxy-maleinsäure mit NH <sub>3</sub> neutralisiert in 200 ccm Lösung (100 ccm H <sub>2</sub> O + 100 ccm Ringer-Lösung)	52	

Tabelle 6 (Fortsetzung).

1	2	3	4	5	6	7	8
Nr. des Versuchs	Datum	Gewicht des Hundes kg	Gewicht der Leber g	Art und Menge der Durchströmungsflüssigkeit	Zugesetzte Substanz	Am Schlusse des Versuchs i. 1 Ltr. d. Durchströmungsflüssigkeit vorhandene Ges.-Acetommenge in mg	Bemerkungen
13	26. XI. 13	13,0	550	2165 ccm Rinderblutkörperchenemulsion	dasselbe wie in Versuch 12	139	
14	7. II. 13	6,8	240	ca. 2100 ccm Hundebutkörperchenemulsion	dasselbe wie in Versuch 13 in 196 ccm Kochsalzlösung 0,85%	nicht bestimmt	
15	21. II. 13	6,1	225	ca. 2000 ccm Hundebutkörperchenemulsion	dasselbe wie in Versuch 14 in 192 ccm Kochsalzlösung 0,85%	nicht bestimmt	
16	28. II. 13	4,6	125	ca. 2000 ccm Hundebutkörperchenemulsion	dasselbe wie in Versuch 15	nicht bestimmt	
17	3. XII. 13	9,7	245	2170 ccm Rinderblutkörperchenemulsion	10 g Brenztraubensäure (durch Vakuumdestillation frisch gereinigt) mit NaOH neutralisiert in 200 ccm H <sub>2</sub> O	226	
18	11. XII. 13	8,5	355	2170 ccm Rinderblutkörperchenemulsion	dasselbe wie in Versuch 17	186	