

# Über die Bildung von Milchsäure und Acetessigsäure in der diabetischen Leber.<sup>1)</sup>

Von  
**G. Embden und S. Isaac.**

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

So zahlreich die experimentellen und klinischen Untersuchungen über das Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung sind, und so viele Einzelheiten durch ältere und namentlich neuere Forschungen über die Herkunft der Kohlenhydrate sowie der Acetonkörper bei der Zuckerkrankheit gewonnen wurden, so wenig sind einige Grundprobleme geklärt, welche die Frage nach dem Wesen des Diabetes mellitus beherrschen.

So kann die Frage, ob beim Diabetes es deswegen zur Zuckerausscheidung kommt, weil die Fähigkeit des Organismus, Zucker zu verbrennen, gestört ist, oder deshalb, weil bei der Zuckerkrankheit abnorm große Zuckermengen gebildet werden, immer noch nicht endgültig beantwortet werden.

Fast ebenso ungeklärt ist in seinen Einzelheiten der Zusammenhang, der zwischen der mangelhaften Kohlenhydratverwertung und der Acidosis beim Diabetes besteht.

Zum Teil ist die Unsicherheit, die auf diesem Gebiete herrscht, sicher durch die Unzulänglichkeit der angewendeten Methoden bedingt. Man mußte sich z. B., wenn man Aufklärung über das Schicksal eines in den diabetischen Organismus eingeführten Kohlenhydrates gewinnen wollte, mit der Feststellung begnügen, in welchem Maße es in den Stoffwechsel einbezogen wurde. Am eindeutigsten sind derartig

---

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

vorgenommene Versuche noch, wenn das eingeführte Kohlenhydrat quantitativ wieder ausgeschieden wird.

Viel schwieriger zu deuten sind Versuche, in denen ein von außen zugeführter Zucker ganz oder teilweise im diabetischen Organismus verschwindet. In manchen Fällen kann man wohl durch Beobachtung des respiratorischen Stoffwechsels gewichtige Anhaltspunkte für seine Verbrennung gewinnen; in anderen versagt aber auch dieses Mittel und es bleibt unklar, ob z. B. ein zugeführtes Kohlenhydrat in Glykogen umgewandelt oder ob es in Form irgendwelcher unbekannter intermediärer Auf- oder Abbauprodukte vom Organismus retiniert wurde.

Wenn die Beobachtung der respiratorischen Verhältnisse nicht zu eindeutigen Ergebnissen führt, so liegt das daran, daß die im Gesamtstoffwechselversuch untersuchten Endprodukte der Verbrennung nicht mehr als Abbauprodukte speziell der Kohlenhydrate erkennbar sind.

Von vornherein erscheint es daher aussichtsreicher, für die Frage des Schicksals der Kohlenhydrate beim Diabetes charakteristische intermediäre Abbauprodukte der Zucker heranzuziehen. Untersuchungen aus den letzten Jahren haben gezeigt, daß der Hauptweg des Kohlenhydratabbaues über Milchsäure verläuft; und wenn Milchsäure im Tierkörper auch aus einigen anderen Substanzen als Kohlenhydraten entstehen kann, wie z. B. aus Glycerin und Alanin, die übrigens ihrerseits wieder in engem genetischem Zusammenhang mit den Kohlenhydraten stehen, so ist doch offenbar die Hauptmenge der im Organismus gebildeten Milchsäure als ein Kohlenhydratderivat anzusehen.

Eine Beobachtung der Milchsäurebildung aus Kohlenhydrat ist am Gesamtorganismus nicht oder nur im beschränkten Umfange möglich.

Man muß vielmehr, um eindeutige Ergebnisse zu gewinnen, am isolierten Organ oder mit verschiedenartigen Zellsuspensionen arbeiten. Bei der Aufklärung des Schicksals der Kohlenhydrate im normalen Organismus hat namentlich die Leberdurchblutung bisher gute Dienste geleistet, und es lag daher nahe, gerade mittels dieser Methode auch über das

Verhalten der Kohlenhydrate bei den verschiedenartigen Formen des experimentellen Diabetes Aufschluß zu suchen.

Diese Aufgabe erschien um so verlockender, als auch über die neben der Zuckerausscheidung auffälligste und praktisch wichtigste Stoffwechselstörung im Diabetes, nämlich die Acidosis, gerade an der isolierten Leber in früheren Versuchen einige Aufklärungen gewonnen werden konnten. In diesen früheren Experimenten konnte nämlich gezeigt werden, daß die schon bei der Durchströmung der normalen Leber ohne irgendwelche Zusätze vorhandene Acetessigsäurebildung bei der Verwendung von diabetischen Tieren entstammenden Organen eine ganz gewaltige Steigerung erfährt. Es erschien von vornherein nicht ausgeschlossen, daß gerade die gegenseitigen Beziehungen von Zuckerverbrennung und Acidosis bei der ebenerwähnten Versuchsanordnung in klarerer Weise hervortreten würden, als es naturgemäß bei Versuchen am Gesamtorganismus der Fall ist.

#### Methodisches.

Wir nahmen unsere Versuche ganz in der im hiesigen Institut üblichen Weise vor. Wir verwendeten zum Teil Lebern von pankreaslosen Hunden drei Tage nach der totalen Pankreasexstirpation, zum Teil solche phloridzinvergifteter Tiere am vierten Tage nach Einleitung einer maximalen Phloridzinvergiftung, wobei wir uns des von Coolen<sup>1)</sup> angegebenen Verfahrens (einmal täglich Injektion von 1 g Phloridzin in 7 ccm Öl) bedienten. Die Tiere erhielten während der Vergiftungsperiode nur Wasser. Als Durchströmungsflüssigkeit verwendeten wir frisches defibriniertes Rinderblut. Bis zum Versuch wurde das Blut, das stets am Versuchstag gewonnen war, im Eisschrank aufbewahrt; die Versuchsdauer betrug höchstens zwei Stunden. Vor jedem Versuch wurde der Durchblutungsapparat sorgfältig mit Formalin sterilisiert. Dem Durchströmungsblut wurden wechselnde Mengen von Dextrose oder Lävulose kurz vor Beginn der Durchblutung

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

zugefügt. In dem Blute vor der Durchströmung wurden Milchsäure und Aceton bestimmt. Kurze Zeit nach Versuchsbeginn, in den meisten Fällen nach zwei bis fünf Minuten, wurde eine Blutprobe von 80 cc<sup>m</sup> entnommen, nach Schenck unter sechsfacher Verdünnung gefällt, entquecksilbert und bis zur schwach-sauren Reaktion mit Natronlauge versetzt, dann im Vakuum bei 45—50° eingedampft und in dem auf 50 ccm aufgefüllten, neutralisierten Filtrate der Zucker nach Lehmann-Maquenne bestimmt. Eine zweite Zuckerbestimmung im Durchblutungsblut erfolgte nach Ablauf einer Stunde eine dritte am Schlusse des Versuches. Eine Stunde nach Versuchsbeginn sowie am Ende des Versuches wurden noch Milchsäurebestimmungen nach v. Fürth und Charnaß in der im hiesigen Institut üblichen Weise <sup>1)</sup> ausgeführt. Gesamtacetonbestimmungen <sup>2)</sup> nahmen wir außer zu Beginn nur am Schlusse des Versuches vor.

### Versuche.

Wir besprechen zunächst eine Reihe von 4 Versuchen, die wir unter Zusatz von 10 bis 10,8 g Dextrose an den Lebern von vier pankreaslosen Hunden ausführten. Die Hunde hatten nach der Pankreasextirpation keine Nahrung erhalten und hatten alle sehr starke Glykosurie und wenigstens am dritten Tage nach der Extirpation, an dem, wie bereits erwähnt, die Durchströmungsversuche vorgenommen wurden, eine deutliche Acetessigsäureausscheidung gezeigt. Die Leber bot in allen Fällen das charakteristische Aussehen des schwerverfetteten Organs.

Ehe wir zur Besprechung der bei dieser Versuchsanordnung gewonnenen Ergebnisse übergehen, wollen wir daran erinnern, daß bei der Durchströmung der Leber normaler Tiere nach 3—4tägigem Hunger ohne Zusatz zum Durchblutungsblut die von vornherein vorhandene Milchsäure nicht

<sup>1)</sup> Embden in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden, Bd. 5, S. 1256.

<sup>2)</sup> Wir sprechen von Gesamtacetonbestimmung deshalb, weil mittels der üblichen Bestimmung nach Messinger-Huppert das präformierte Aceton und das aus Acetessigsäure stammende nebeneinander bestimmt werden.

zunimmt, im Gegenteil fast regelmäßig eine starke Abnahme zeigt. (Embden und Kraus, S. Oppenheimer.)<sup>1)</sup> Ganz anders ist das Verhalten, wenn man dem Durchströmungsblut Traubenzucker in den auch von uns verwendeten Mengen hinzufügt. Hier kommt es nach zwei Stunden regelmäßig zu einer beträchtlichen Steigerung der Blutmilchsäure, die in 5 Versuchen von Embden und Kraus zwischen 51 und 150% des Ausgangswertes schwankte.

In der umstehenden Tabelle 1 sind die Ergebnisse der 4 Versuche, die wir unter Zusatz von Traubenzucker an den Lebern pankreasloser Hunde vornahmen, zusammengestellt. Die Kolonnen 1—3 geben Auskunft über das Gewicht der Versuchshunde unmittelbar vor dem Versuch, über das Lebergewicht, über die Menge des verwendeten Rinderblutes und die Dauer der Durchströmungsversuche. Kolonne 4 gibt die Menge der hinzugefügten Substanz an. In Kolonne 5 ist der Zuckergehalt des Blutes wenige Minuten nach Versuchsbeginn (B), eine Stunde nach Versuchsbeginn (C), sowie am Ende des Versuches (D), d. h. bei den vier Versuchen der Tabelle I, überall nach zwei Stunden angegeben.

In Versuch 3 ist in dieser Reihe unter A auch der ursprüngliche Zuckergehalt des angewandten Rinderblutes verzeichnet.

Kolonne 6 enthält Angaben über den Milchsäuregehalt des Blutes vor Versuchsbeginn (A), eine Stunde nach Versuchsbeginn (C) und am Ende des Versuches (D). Kolonne 9 gibt über die Acetonbildung pro Liter Durchströmungsblut am Ende des Versuches Aufschluß. Diese letzteren Werte wurden in der im hiesigen Institut üblichen Weise ermittelt, d. h. es wurde von der am Ende des Versuches gefundenen Acetonmenge der jedesmal ermittelte Acetongehalt des verwendeten Rinderblutes abgezogen.

Wir besprechen zunächst die in Kolonne 6 verzeichneten Milchsäurewerte. Die Ergebnisse der 4 Versuche stimmen

<sup>1)</sup> G. Embden und F. Kraus, Über Milchsäurebildung in der künstlich durchströmten Leber. I. Biochem. Zeitschr., Bd. 45, S. 1, 1912. — S. Oppenheimer, Dasselbe, II. Mitteilung. Ebenda, S. 34.

Tabelle 1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Versuchsnummer Gewicht des Hundes	Gewicht der Leber g	Menge der Durchströmungsflüssigkeit in ccm Versuchsdauer	Durchströmungsblood zugesetzte Substanz g	Zuckergehalt des Durchströmungsbloodes pro Liter in g	Milchsäuregehalt pro Liter Durchströmungsblood in g	Zu- oder Abnahme der Milchsaureblutung pro Liter Durchströmungsblood und in Prozent des Ausgangswertes A g	Abnahme des Zuckers nach der Durchblutung pro Liter Durchströmungsblood g	Acetonbildung pro Liter Durchströmungsblood in mg
1. Pankreasdiabetischer Hund, 3 Tage nach der Exstirpation 7,3 kg	203	2400 2 Stunden	10,0 Dextrose	A — B 5,22 C 5,40 D 5,59	A 0,846 0,852 B — C 0,521 D 0,432 0,435	— 0,40 — 47 %	+ 0,37	173
2. Pankreasdiabetischer Hund, 3 Tage nach der Exstirpation 6 kg	168	2250 2 Stunden	10,0 Dextrose	A — B 5,84 C 5,96 D 6,10	A 0,438 0,432 B — C 0,159 D 0,186 0,177 0,181	— 0,25 — 57 %	+ 0,26	325
3. Pankreasdiabetischer Hund, 3 Tage nach der Exstirpation 6,3 kg	158	2300 2 Stunden	10,8 Dextrose	A 0,80 B 4,87 C 5,12 D 5,40	A 0,396 0,407 B — C 0,130 D 0,196 0,199 0,197	— 0,20 — 50 %	+ 0,53	138
4. Pankreasdiabetischer Hund, 3 Tage nach der Exstirpation. 6 kg	200	2300 2 Stunden	10,0 Dextrose	A — B 4,51 C 4,89 D 4,66	A 0,328 B — C 0,120 D 0,144 0,128 0,136	— 0,19 — 58 %	+ 0,15	203

darin überein, daß während der Durchströmung ganz im Gegensatz zum Verhalten der normalen Hungerleber die dem Durchströmungsblut zugesetzte Dextrose nicht zu einer Vermehrung des Milchsäuregehaltes führte, im Gegenteil, ganz wie Embden und Kraus für die Durchblutung der normalen Hungerleber ohne Zusatz feststellten, fand in allen Fällen eine beträchtliche Abnahme des Milchsäuregehaltes statt. Der Milchsäuregehalt am Ende des Versuches ist, auf 1 Liter Durchströmungsflüssigkeit berechnet, um die in der oberen Reihe von Kolonne 7 verzeichneten Beträge vermindert. In der unteren Reihe dieser Kolonne ist angegeben, wie groß die Milchsäureabnahme in Prozent des auf zwei Dezimalstellen abgerundeten Ausgangswertes war.

Während der Milchsäuregehalt des Blutes also im Verlaufe des Durchströmungsversuches eine starke Verminderung erfuhr, zeigt der Zuckergehalt in allen Fällen eine merkliche Steigerung, die im Verhältnis zu dem durch den Dextrosezusatz bedingten hohen Blutzuckergehalt zu Beginn des Versuches nicht sehr erheblich ist, aber durchaus außerhalb der Fehlergrenzen der Bestimmung liegt. Bereits Lattes<sup>1)</sup> hat in einer früher aus dem hiesigen Institut veröffentlichten Arbeit gezeigt, daß auch bei der Durchströmung der glykogenfreien Leber pankreasloser Hunde mit Rinderblut es zu einer Zuckerbildung von ähnlicher Größenordnung kommt, wie sie Embden<sup>2)</sup> in der Leber von Hungerhunden, die durch Strychninisierung glykogenfrei gemacht waren, beobachtet hatte.

Vergleicht man die in Kolonne 7 und 8 verzeichneten Werte für die Milchsäureabnahme und Zuckerzunahme pro Liter Durchströmungsblut, so sieht man, daß in Versuch 1, wo etwa 0,40 g Milchsäure aus dem Durchströmungsblut verschwanden, 0,37 g Zucker gebildet wurden. In Versuch 2 verschwanden 0,25 g Milchsäure, während 0,26 g Zucker gebildet wurden. Auch in Versuch 4 ist die Menge der ver-

<sup>1)</sup> L. Lattes, Über die Zuckerbildung in der künstlich durchbluteten Leber diabetischer Tiere. Bioch. Zeitschr., Bd. 20, S. 215, 1909.

<sup>2)</sup> G. Embden, Über Zuckerbildung bei Durchblutung der glykogenfreien Leber. Hofmeisters Beitr., Bd. 6, S. 44, 1905.

schwundenen Milchsäure von 0,19 g von ähnlicher Größenordnung wie die des gebildeten Traubenzuckers (0,15 g), während in Versuch 3 erheblich mehr Traubenzucker gebildet wurde (0,53 g), als Milchsäure verschwand (0,20 g). Wir halten es auf Grund der voranstehenden Arbeit von Baldes und Silberstein für sicher, daß die ziemlich nahe Übereinstimmung der Milchsäureabnahme und Zuckerbildung in den drei Versuchen bei von Versuch zu Versuch verschiedener absoluter Größe kein Zufall ist, sondern daß die verschwundene Milchsäure entsprechend den Versuchsergebnissen der eben genannten Autoren zu Zucker aufgebaut wurde, und wir erblicken in den eben besprochenen Versuchen einen weiteren Beleg für die Zuckerregeneration aus Milchsäure in der Leber.

Auch in den eben erwähnten früheren Versuchen Embdens, in denen eine recht beträchtliche Zuckerbildung bei der Durchströmung der glykogenfreien Leber mit normalem Blut erfolgte, dürfte die wesentlichste Quelle des neugebildeten Zuckers nichts anderes als Milchsäure gewesen sein.

Die Tatsache, daß in Versuch 3 weit mehr Dextrose gebildet wurde, als Milchsäure verschwand, beweist jedenfalls, daß hier außer der Milchsäure noch andere Quellen für die Zuckerbildung vorhanden waren.

Ganz kurz können wir das Verhalten der Acetonbildung (richtiger Acetessigsäurebildung) in dieser Versuchsreihe besprechen. Aus Kolonne 9 geht hervor, daß überall eine äußerst beträchtliche Vermehrung der Acetessigsäurebildung gegenüber der Norm vorhanden war. Während in der normalen Leber unter den Versuchsbedingungen dieser Arbeit etwa höchstens 27 bis 30 mg Aceton pro Liter gebildet werden, schwankt in den 4 Versuchen der Tabelle I die Acetonbildung zwischen 138 mg (Versuch 3) und 325 mg (Versuch 2).

Das Ergebnis der 4 Dextroseversuche an der Leber pankreasdiabetischer Hunde läßt sich also dahin zusammenfassen, daß im Gegensatz zum Verhalten der normalen Hungerleber die zugesetzte Dextrose den Milchsäuregehalt des Blutes nicht zu steigern vermochte, sondern daß gerade wie im Leerversuch eine starke Verminderung der Milchsäure während der Durch-

blutung eintrat. Allem Anschein nach wurde die verschwundene Milchsäure im wesentlichen zu Zucker umgewandelt. Die Werte für die Acetonbildung sind von abnormer Höhe, d. h. ebenso wie in den früheren Versuchen von Embden und Lattes<sup>1)</sup> ließ sich die acidotische Störung des diabetischen Organismus auch noch an der isolierten Leber nachweisen.

Ehe wir an den Versuch, diese Ergebnisse zu deuten, herantreten, wollen wir die unter Zusatz von Lävulose vorgenommenen Durchströmungsversuche besprechen.

In Tabelle 2 sind drei derartige Versuche zusammengestellt. Im Versuche 5 erfolgte, allerdings erst nach zweistündiger Durchblutung, eine ganz geringe Zunahme der Milchsäure; der Gesamtzuckergehalt (Lävulose + Dextrose) hielt sich nach vorübergehender Zunahme auf dem gleichen Niveau.<sup>2)</sup> Offenbar hatte, wie aus den in der letzten Reihe der Kolonne 5 aufgeführten Zahlen hervorgeht, in der ersten Stunde eine sehr merkliche Zuckerbildung (von 0,24 g pro Liter) stattgefunden; in der zweiten Stunde erfolgt ein Wiederrückgehen des Zuckergehalts bis zum Ausgangswert.

Es zeigte also in diesem Versuche die Lävulose ein fast gleiches Verhalten wie in den vorher erwähnten 4 Versuchen die Dextrose, d. h. es fand kein oder doch ein nur sehr geringgradiger Abbau derselben zu Milchsäure statt.

Entsprechend den Ergebnissen der in Tabelle 1 aufgeführten Versuche ist auch in diesem Versuche die Acetessigsäurebildung sehr hoch (149 mg pro Liter). Im folgenden Versuche 6, in dem nur eine Stunde durchblutet wurde, fand schon innerhalb dieser eine beträchtliche Zunahme der Milchsäure statt. Der Zucker hatte trotzdem zugenommen, sodaß auch in diesem Falle eine Zuckerbildung aus anderen Quellen als Milchsäure anzunehmen ist. In diesem Versuche, in wel-

<sup>1)</sup> G. Embden und L. Lattes. Über die Acetessigsäurebildung in der Leber des diabetischen Hundes. Hofmeisters Beiträge, Bd. 11, S. 327, 1908.

<sup>2)</sup> Die getrennte Bestimmung von Dextrose und Lävulose erfolgte in der früher von Isaac geschilderten Weise. Diese Zeitschrift. Bd. 89, 1914, S. 78.

Tabelle 2.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Versuchsnummer Gewicht des Hundes	Ge- wicht der Leber g	Menge der Durch- strömungs- flüssigkeit in ccm Versuchs- dauer	Dem Durchströ- mungs- blut zuge- setzte Substanz g	Zuckergehalt des Durchströmungs- blutes pro Liter Flüssigkeit Dex- trose Lävu- lose Gee- samt- zucker	Milchsäure- gehalt pro Liter Durch- strömungsblut in g	Zu- oder Abnahme der Milchsäure pro Liter Durch- strömungsblut u. in Prozent des Ausgangswertes g	des Zuckers pro Liter Durch- strömungsblut g	Aceton- bildung pro Liter Durch- strömungs- flüssigkeit in mg
5. Pankreasdia- betischer Hund, 3 Tage nach der Exstirpation 4,2 kg	278	2200 2 Stunden	10,0 Lävulose	A — B 0,69 C 2,09 D 3,01 — 2,82 1,66 0,51 — 3,51 3,75 3,52	A 0,200 B — C — D 0,252 { 0,257 0,263	+ 0,06 + 30 %	+ 0,01	149
6. Pankreasdia- betischer Hund, 3 Tage nach der Exstirpat. 9,0 kg	230	2000 1 Stunde	10,0 Lävulose	A — B 0,73 C 2,98 — 3,42 1,34 — 4,15 4,32	A 0,264 B — C 0,461 { 0,461 0,461	+ 0,20 + 77 %	+ 0,17	64
7. Pankreasdia- betischer Hund, 3 Tage nach der Exstirpation 7,8 kg	201	2200 1 1/2 Stunden.	10,0 Lävulose	A — B 0,53 C 1,96 D 2,03 — 3,35 1,58 0,81 — 3,88 3,54 2,84	A 0,321 B — C 0,405 D 0,571 { 0,571 0,570	+ 0,25 + 78 %	— 1,04	53

chem im Gegensatz zu allen bisher besprochenen eine sehr deutliche Milchsäurebildung stattgefunden hatte, war die Acetonbildung sehr niedrig (64 mg pro Liter) im Verhältnis zu den sonst bei der Durchblutung pankreasdiabetischer Lebern erhaltenen Werten.

Ein ähnliches Ergebnis lieferte Versuch 7, nur daß hier die Zuckerabnahme ganz wesentlich stärker war, als es der Milchsäurebildung entsprach. Auch in diesem Versuche betrug bei einer Milchsäurebildung von 0,25 g die gebildete Acetonmenge nur 53 mg.<sup>1)</sup>

Aus den bisher mitgeteilten Versuchen geht also hervor, daß in den Lebern pankreasdiabetischer Tiere dem Durchblutungsblute zugesetzte Dextrose in vier Fällen nicht zu Milchsäure abgebaut wurde; unter dem Einflusse zugefügter Lävulose fand einmal in einem Versuche von zweistündiger Dauer eine ganz geringe, in zwei anderen Versuchen von 1- bis 1½stündiger Dauer eine sehr deutliche Milchsäurebildung statt, die allerdings wesentlich geringer war als die früher unter Lävulosezusatz bei der Durchblutung der normalen Hungerleber beobachtete Vermehrung der Milchsäure im Durchströmungsblute.<sup>2)</sup>

In den Versuchen, in denen keine Milchsäure aus Zucker gebildet wurde, war die Acetessigsäurebildung von der sonst bei diabetischen Lebern beobachteten Stärke; in den beiden Versuchen aber, in denen das zugefügte Kohlenhydrat unter Milchsäurebildung abgebaut wurde, war sie weitaus geringer.

Bei der Durchblutung der Leber pankreasdiabetischer Hunde unter Zusatz von Kohlenhydraten stehen Milchsäure- und Acetessigsäurebildung und damit Zuckerabbau und Acet-

<sup>1)</sup> Ob die starke Abnahme der Lävulose ohne entsprechende Milchsäurezunahme in diesem Versuche etwa auf Glykogenbildung aus Lävulose beruhte, vermögen wir nicht zu entscheiden. Für gewöhnlich bleibt bei unserer Art der Versuchsanordnung Glykogenbildung in der Leber jedenfalls völlig aus.

<sup>2)</sup> Die entsprechenden, von S. Oppenheimer (Bioch. Zeitschr., Bd. 45, 1912, S. 37, Tabelle III) bei Durchströmung mit d-Lävulose ermittelten Milchsäurebildungswerte pro Liter Durchblutungsblut schwankten zwischen 0,55 und 1,25 g gegen 0,06 g bis 0,25 g in unseren Versuchen.

essigsäurebildung demnach in einem Abhängigkeitsverhältnisse, insofern bei fehlender Milchsäurebildung die Acetessigsäurebildung hoch ist, bei vorhandenem Abbau der Kohlenhydrate zu Milchsäure aber so niedrige Werte aufweist, wie sie sonst bei der Durchströmung pankreasdiabetischer Lebern nicht beobachtet werden.

Die Tatsache, daß zugesetzte Lävulose in der isolierten Leber pankreasloser Hunde, im Gegensatz zu Dextrose, angegriffen werden kann, steht in bestem Einklang mit der früher von Minkowski<sup>1)</sup> gemachten Feststellung, daß Lävulose leichter als Dextrose vom Gesamtorganismus pankreasloser Hunde assimiliert wird.

Auch in der normalen Hungerleber wird übrigens Lävulose<sup>2)</sup> weit leichter zu Milchsäure abgebaut, als Dextrose.

Wir gehen nunmehr zur Besprechung der an den Lebern phloridzindiabetischer Hunde gewonnenen Ergebnisse über.

In Tabelle 3 sind 6 unter Zusatz von Dextrose vorgenommene Versuche zusammengestellt. In vier von diesen Versuchen (8, 9, 12, 13) erfolgte ebensowenig wie bei der Durchströmung der Lebern pankreasloser Hunde eine Bildung von Milchsäure; im Gegenteil, in diesen Versuchen trat eine Abnahme der Milchsäure auf, die in Versuch 8, 9 und 12 sehr beträchtlich ist, aber auch in Versuch 13 außerhalb der Fehlergrenze der Bestimmung liegt. In Versuch 10 ist dagegen wie in Normalversuchen eine merkliche, in Versuch 11 eine sehr starke Zunahme der Milchsäure eingetreten. Vergleicht man die Kolonnen 7 und 8, so sieht man, daß auch hier ein deutliches Alternieren der Milchsäure- und Zuckerbildung zu beobachten ist. In den Versuchen 8, 9, 12 und 13, in denen während des Versuches Milchsäure verschwunden ist, wurde Zucker gebildet; in dem Versuch 11, in dem eine außerordentlich große Milchsäurebildung auftrat (0,64 g pro Liter), ver-

---

<sup>1)</sup> O. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Archiv für exp. Path. u. Pharm., Bd. 31, S. 85, 1893.

<sup>2)</sup> S. Oppenheimer, Über Milchsäurebildung in der künstlich durchströmten Leber. II. Mitteilung. Bioch. Zeitschr., Bd. 45, 1912, S. 38.

schwand eine noch größere Menge Zuckers<sup>1)</sup> (1,28 g pro Liter). In Versuch 10, wo 0,11 g Milchsäure gebildet wurden, war allerdings der Zuckergehalt am Schlusse des Versuches ebenso groß, wie zu Beginn. Eine Stunde nach Versuchsbeginn aber war eine deutliche Steigerung des Zuckergehalts (0,26 g pro Liter Durchströmungsflüssigkeit) vorhanden. Es liegt nahe, die am Schlusse des Versuches vorhandene Milchsäurebildung von 0,11 g pro Liter Durchströmungsblut auf diese vorübergehend auftretende Vermehrung des Zuckergehalts zurückzuführen, umsomehr, als in der Tat die Milchsäurebildung erst in der zweiten Stunde einsetzte, in welcher der Zuckergehalt wieder auf seinen Ausgangswert zurückging.

In den Versuchen, in denen Milchsäure verschwand, überwog mit Ausnahme von Versuch 12 die gebildete Zuckermenge die verschwundene Milchsäuremenge sehr erheblich. Es scheint danach, als ob die Leber der phloridzinvergifteten Tiere mehr als die der pankreaslosen Hunde außer aus Milchsäure noch aus anderen Substanzen Zucker bildet, vielleicht einfach deswegen, weil ihr solche Substanzen in größerer Menge als der Leber pankreasloser Hunde zur Verfügung stehen.<sup>2)</sup>

Auch in diesen Versuchen an der Phloridzinleber besteht entschieden ein Zusammenhang zwischen der Milchsäurebildung und der Acetonbildung, in dem oben bei den Versuchen an den Lebern pankreasloser Hunde besprochenen Sinne. In Versuch 8 und 9 wurde keine Milchsäure aus Dextrose gebildet, und dementsprechend finden sich hier hohe Werte für die Acetonbildung (224 und 134 mg). In den Versuchen 10 und 11 ist Milchsäurebildung vorhanden, und die Acetonbildung hält sich innerhalb relativ niedriger Werte (59 und 67 mg). In den beiden letzten Versuchen (12 und 13) sind allerdings die Acetonwerte trotz Ausbleibens der Milchsäurebildung niedrig (72 und 53 mg). Freilich geht schon aus den Versuchen von Embden und Lattes (a. a. O. S. 328, Tabelle 1)

<sup>1)</sup> Siehe Seite 307, Fußnote 1.

<sup>2)</sup> Auch die eben besprochene vorübergehende Zuckerbildung in Versuch 10 erfolgte ja nicht auf Kosten von Milchsäure (s. Kolonne 5 u. 6).

Tabelle 3.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Versuchsnummer Gewicht des Hundes	Gewicht der Leber g	Menge der Durchströmungsflüssigkeit in ccm Versuchsdauer	Der Durchströmungsflüssigkeit zugesetzte Substanz g	Zuckergehalt pro Liter Durchströmungsblut g	Milchsäuregehalt pro Liter Durchströmungsblut g	Zu- oder Abnahme der Milchzuckerblutung pro Liter Durchströmungsflüssigkeit u. in Prozent des Ausgangswertes g	Abnahme des Zuckers nach der Durchblutung pro Liter Durchströmungsflüssigkeit g	Acetonbildung pro Liter Durchströmungsblut in mg
8. Phloridzin- hund 10 kg	320	2400 2 Stunden	11,0 Dextrose	A —	A 0,256 { 0,264	— 0,13 — 50 %	+ 0,22	224
				B 3,56	B —			
				C 3,87	C 0,125			
				D 3,78	D 0,130 { 0,130			
9. Phloridzin- hund 8,5 kg	345	2400 2 Stunden	10 Dextrose	A —	A 0,243 { 0,231	— 0,12 — 50 %	+ 0,30	134
				B 3,96	B —			
				C 4,21	C 0,049			
				D 4,26	D 0,117 { 0,115			
10. Phloridzin- hund 8,5 kg	315	2300 2 Stunden	11,0 Dextrose	A —	A 0,218 { 0,201	+ 0,11 + 55 %	± 0	59
				B 4,21	B —			
				C 4,47	C 0,209			
				D 4,21	D 0,316 { 0,314			

Fortsetzung.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Versuchsnummer Gewicht des Hundes	Gewicht der Leber g	Menge der Durchströmungsflüssigkeit in ccm Versuchsdauer	Der Durchströmungsflüssigkeit zugesetzte Substanz g	Zuckergehalt pro Liter Durchströmungsblut in g	Milchsäuregehalt pro Liter Durchströmungsblut g	Zu- oder Abnahme der Milchsäure nach der Durchblutung pro Liter Durchströmungsflüssigkeit u. in Prozent des Ausgangswertes g	Abnahme des Zuckers nach der Durchblutung pro Liter Durchströmungsflüssigkeit g	Acetonbildung pro Liter Durchströmungsblut in mg
11. Phloridzhund 10,4 kg	270	2400 2 Stunden	6,0 Dextrose	A —	A 0,184 0,183	+ 0,64 + 350 %	— 1,28	67
				B 2,33	B —			
				C 1,84	C 0,389			
				D 1,05	D 0,833 0,820			
12. Phloridzhund 6 kg	250	2400 2 Stunden	10,0 Dextrose	A —	A 0,437 0,411	— 0,22 — 53 %	+ 0,23	72
				B 4,07	B —			
				C 4,26	C 0,118			
				D 4,30	D 0,204 0,207			
13. Phloridzhund 8,5 kg	230	2400 2 Stunden	10,0 Dextrose	A —	A 0,312 0,308	— 0,04 — 13 %	+ 0,28	72
				B 3,91	B —			
				C 4,19	C 0,243			
				D 4,19	D 0,268 0,283			

und ebenso aus der voranstehenden Arbeit von Baldes und Silberstein (Tabelle 6, Vers. 1 u. 3) hervor, daß auch in Leerversuchen an der Leber von Phloridzintieren die Steigerung der Acetessigsäurebildung manchmal nicht sehr ausgesprochen ist.

Auch an den Lebern phloridzindiabetischer Tiere wurde eine Reihe von Versuchen unter Lävulosezusatz ausgeführt. Sechs derartiger Versuche sind in Tabelle IV (Nr. 14—19) zusammengestellt. In Versuch 14 ist trotz anderthalbstündiger Durchblutung eine beträchtliche Abnahme der Milchsäure eingetreten ( $-0,19$  g) und daneben eine sehr viel erheblichere Zuckerbildung ( $+0,97$  g). Die Lävulose ist am Schlusse des Versuches zum größeren Teile in Dextrose umgewandelt, wie aus Kolonne 5 hervorgeht. In diesem Versuch wurde leider eine Acetonbestimmung nicht ausgeführt. Im folgenden Versuche 15 wurde bei einstündiger Durchblutung keine merkliche Änderung des Milchsäurebestandes beobachtet, es hat eine geringe Zuckerbildung stattgefunden, und entsprechend dem Ausbleiben eines merklichen Abbaues von Lävulose zu Milchsäure findet sich ein hoher Acetonwert (163 mg). In den sämtlichen folgenden — ebenfalls einstündigen — Versuchen (16—19) findet sich eine starke Milchsäurebildung aus Lävulose; überall ist dementsprechend der Zuckergehalt am Ende des Versuches vermindert, wobei in den Versuchen 16, 17 und 18 ein gewisser Parallelismus zwischen Milchsäurebildung und Verschwinden des Zuckers unverkennbar ist. In Versuch 19 dagegen ist bei einer Milchsäurebildung von 0,39 g pro Liter nur eine ganz geringe Zuckermenge verschwunden. Hier waren also offenbar noch erhebliche Mengen zuckerbildender Substanz — und damit milchsäurebildender Substanz — disponibel. Ganz entsprechend dem starken Kohlenhydratabbau hält sich in den eben besprochenen Versuchen die Acetonbildung innerhalb relativ niedriger Werte, in Versuch 16 immerhin 70 mg, in den folgenden 3 Versuchen ist sie nur wenig höher als in Leerversuchen an der normalen Leber (38—45 mg). Ein Versuch an der normalen Leber nach viertägigem Hunger (Versuch 20) zeigte bei einer Milch-

säurebildung von 0,49 g pro Liter, die der höchsten bei Phloridzinlebern aufgetretenen Milchsäurebildung entspricht, ein Verschwinden von 0,53 g Zucker. Der Umfang der Acetonbildung hält sich innerhalb der für den Leerversuch an der normalen Leber bekannten Werte.

Aus den im Vorstehenden mitgeteilten Versuchen geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß der Abbau zugesetzter Lävulose und mehr noch jener der Dextrose in der künstlich durchströmten diabetischen Leber im Gegensatz zur Leber normaler Tiere mehr oder weniger vollständig ausbleiben kann.

Ganz einheitlich ist das Ergebnis der Dextroseversuche an Lebern pankreasloser Hunde, wo es in keinem Falle unter den Versuchsbedingungen, die in der normalen Leber zu starker Milchsäurebildung führen, zu einer Milchsäurebildung kam. Dementsprechend trat hier auch nirgends eine Abnahme, überall vielmehr eine deutliche Zunahme des Blutzuckergehaltes ein, die in den meisten Versuchen der verschwundenen Milchsäuremenge annähernd entsprach. Hiermit ist es wohl zum ersten Male in einwandfreier Weise gelungen, neben der acidotischen Stoffwechselstörung auch eine Störung des Kohlenhydratabbaus in der isolierten Leber diabetischer Tiere nachzuweisen. Die mangelnde Fähigkeit der diabetischen Leber, aus Hexosen Glykogen zu bilden, konnte bereits vor kurzem in Versuchen von Barrenscheen<sup>1)</sup> auch am isolierten Organ festgestellt werden.

Es wäre gewiß verlockend, aus diesen Befunden den Schluß zu ziehen, daß die Leberzelle pankreasloser Hunde drei Tage nach der Operation vollkommen die Fähigkeit zur Traubenzuckerspaltung verloren hat.

Aber so einfach liegen die Dinge doch wohl nicht. Ganz abgesehen davon, daß in einem Teil der Lävuloseversuche zugesetzte Lävulose in Milchsäure umgewandelt wurde, weist eine vergleichende Betrachtung der in den verschiedenen Versuchen dieser Arbeit beobachteten Acetessigsäurebildung darauf

<sup>1)</sup> H. K. Barrenscheen, Über Glykogen- und Zuckerbildung in der isolierten Warmblüterleber. Bioch. Zeitschr., Bd. 58, 1914, S. 303 ff.

Tabelle 4.

Versuchsnummer Gewicht des Hundes	Gewicht der Leber g	Menge der Durchströmungsflüssigkeit in ccm Versuchsdauer	Durchströmungsblut zuge- setzte Substanz g	Zuckergehalt des Durchströmungs- blutes pro Liter Flüssigkeit			Milchsäure- gehalt pro Liter Durch- strömungs- flüssigkeit in g	Zu- oder Abnahme des Zuckers pro Liter Durch- strömungs- flüssigkeit g	Aceton- bildung pro Liter Durch- strömungs- flüssigkeit in mg
				Dex- trose	Lävu- lose	Ge- samt- zucker			
14. Phloridzin- hund 7 kg	240	1600 1 1/2 Stund.	10,3 g Lävulose	A —	—	—	A 0,348	— — 0,19 — 54 %	—
				B 0	3,76	3,76	B —		
				C 3,12	1,61	4,73	C 0,170 0,146		
15. Phloridzin- hund 11,2 kg	560	2000 1 Stunde	6,0 Lävulose	A —	—	—	A 0,159 0,159	+ 0	163
				B 1,23 (n. 10 Min.)	1,49	2,72	B —		
				C 2,97	0	2,97	C 0,157 0,151		
16. Phloridzin- hund 6,7 kg	170	1800 2 Stunden	12,0 Lävulose	A —	—	—	A 0,402 0,429	+ 0,49 + 117 %	70
				B 0,94 (n. 10 Min.)	4,49	5,43	B —		
				C 5,08	0,02	5,10	C 0,880 0,937		

Fortsetzung.

Versuchsnummer Gewicht des Hundes	Menge der Durchströmungsflüssigkeit in ccm Versuchsdauer	Durchströmungsblut zuge-setzte Substanz g	Zuckergehalt des Durchströmungs- blutes pro Liter Flüssigkeit		Milchsäure- gehalt pro Liter Durch- strömungs- flüssigkeit in g	Zu- oder Abnahme der Milchsäure pro Liter Durch- strömungs- flüssigkeit und in Prozent des Aus- gangswertes A g	Abnahme des Zuckers pro Liter Durch- strömungs- flüssigkeit g	Aceton- bildung pro Liter Durch- strömungs- flüssigkeit in mg
			Dex- trose	Lävu- lose				
17. Phloridzin- hund 5,6 kg	1900 1 Stunde	10,0 Lävulose	A —	—	0,298 { 0,298	+ 0,31 + 104 %	— 0,30	38
			B 1,05 (10 Min. n. Beginn)	3,33	4,38			
			C 2,73	1,35	4,08			
18. Phloridzin- hund 10 kg	2000 1 Stunde	7,0 Lävulose	A —	—	0,147 { 0,150	+ 0,24 + 160 %	— 0,26	38
			B 0,29	2,54	2,83			
			C 2,01	0,56	2,57			
19. Phloridzin- hund 12 kg	2000 1 Stunde	7,0 Lävulose	A —	—	0,177 { 0,181	+ 0,39 + 215 %	— 0,08	45
			B 0,36	2,55	2,91			
			C 1,71	1,12	2,83			
20. 4 tägiger Hungerhund	2000 1 Stunde	7,0 Lävulose	A —	—	0,308 { 0,304	+ 0,49 + 161 %	— 0,53	23
			B 1,13	2,49	3,62			
			C 2,77	0,32	3,09			

hin, daß zwischen dem Umfange dieser Acetessigsäurebildung und dem des Kohlenhydratabbaues zu Milchsäure enge Beziehungen bestehen.

In einer früheren Untersuchung haben Embden und Wirth<sup>1)</sup> gezeigt, daß die Acetessigsäurebildung aus verschiedenartigen Substanzen in der isolierten Leber ausbleiben kann, wenn außer dem Acetessigsäurebildner eine Substanz dem Durchströmungsblute zugefügt wird, die ohne intermediäre Acetessigsäurebildung in der Leber oxydierbar ist. So bleibt z. B. die Acetessigsäurebildung aus zugesetzter Isovaleriansäure aus, wenn neben der Isovaleriansäure Normalvaleriansäure zugefügt wird. Auch in den abnorm glykogenhaltigen Lebern war die Acetonbildung aus Isovaleriansäure in mehrfachen Versuchen der genannten Autoren herabgemindert. Diese und ähnliche Versuche deuteten Embden und Wirth derart, daß zwei verschiedene dem Durchströmungsblut zugefügte verbrennliche Substanzen, von denen die eine bei ihrem Abbau Acetessigsäure bildet, die andere aber nicht, gleichsam miteinander in Konkurrenz treten. Je nachdem die acetessigsäurebildende oder die nichtacetessigsäurebildende Substanz sich stärker an den Oxydationsprozessen beteiligt, wird die Hemmung der Acetessigsäurebildung ausbleiben oder eintreten.<sup>2)</sup> Die genannten Autoren übertrugen die an der isolierten Leber gewonnenen Versuchsergebnisse auch auf den Gesamtorganismus. Nach der von ihnen entwickelten Vorstellung beruht die antiketogene Wirkung einer Substanz auf ihrer leichten Verbrennlichkeit im Organismus ohne intermediäre Acetessigsäurebildung, und die Acidosis, die bei kohlenhydratfreier Ernährung normaler Menschen sowie bei Zuckerkranken,

---

<sup>1)</sup> Embden und Wirth, Über Hemmung der Acetessigsäurebildung in der Leber. Bioch. Zeitschr., Bd. 27, S. 1, 1910.

<sup>2)</sup> Nach neueren von Embden und Baldes (Bioch. Zeitschr., Bd. 55, S. 301) sowie von Embden und Loeb (Diese Zeitschrift, Bd. 88, S. 251) angestellten Versuchen scheint es so, als ob neben der Verbrennlichkeit der dem Durchströmungsblut zugesetzten Substanzen und zum Teil mehr noch als diese Verbrennlichkeit die Bindung dieser Substanzen an bestimmte Molekularkomplexe der Zelle in Betracht kommt, was hier zunächst außer acht bleiben soll.

welche Kohlenhydrate nur ungenügend verwerten können, eintritt, muß danach als die Folge eines Fehlens einer konkurrierenden Verbrennung von Kohlenhydrat angesehen werden. Diese Anschauungen erfahren durch die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit, wie wir glauben, eine Bestätigung, und in gewisser Weise eine Erweiterung.

Bei den bisherigen Betrachtungen über das Wesen der Acidosis und ihrer Beziehungen zur Kohlenhydratverbrennung hat man im wesentlichen nur die antiketogene Wirkung der Kohlenhydrate, d. h. ihre Fähigkeit, vermindern auf die Acidosis einzuwirken, ins Auge gefaßt.

Aus den oben mitgeteilten Versuchen scheint hervorzugehen, daß umgekehrt auch eine die Spaltung der Kohlenhydrate herabsetzende Wirkung der Acetessigsäurebildung anzunehmen ist. Wenigstens glauben wir, daß möglicherweise in unseren Dextroseversuchen an den Lebern pankreasloser Hunde deswegen die Milchsäurebildung aus Dextrose ausblieb, weil die dem Durchblutungsblute zugesetzte Dextrose nicht imstande war, die reichlich in der diabetischen Leber vorhandenen acetessigsäurebildenden Substanzen aus dem Stoffwechsel zu verdrängen. Wo zugesetztes Kohlenhydrat in der diabetischen Leber zu Milchsäure abgebaut wurde, wie in Versuch 6 und 7, in denen in der Leber eines pankreaslosen Hundes eine deutliche Milchsäurebildung aus Lävulose eintrat, da war die Acetessigsäurebildung deutlich gehemmt. Das gleiche Verhalten findet sich auch im größten Teile der an der Leber phloridzindiabetischer Hunde vorgenommenen Versuche. In Versuch 8 und 9 ist bei hoher Acetessigsäurebildung keine Milchsäurebildung aus Dextrose, im Gegenteil, eine Abnahme der Milchsäure während des Versuches eingetreten, und umgekehrt findet sich in Versuch 10 und 11 bei erheblicher Milchsäurebildung aus Traubenzucker eine deutliche Hemmung der Acetonbildung.

Auch die sämtlichen an phloridzindiabetischen Lebern vorgenommenen Lävuloseversuche zeigen das gleiche Verhalten. In dem einen Versuch 15, wo bei ausbleibender Milchsäurebildung eine Acetonbestimmung vorgenommen wurde,

ist die Acetessigsäurebildung eine sehr hohe, in den übrigen Versuchen, in denen Milchsäurebildung auftrat, finden sich niedrige Acetessigsäurewerte. Nur zwei der unter Zusatz von Dextrose an den Lebern phloridzindiabetischer Hunde vorgenommenen Versuche (Versuch 12 und 13 der Tabelle 3) fallen aus der Reihe. In beiden Fällen finden sich trotz ausbleibenden Kohlenhydratabbaues zu Milchsäure relativ niedrige Acetonwerte. In Versuch 13 fand allerdings bei der Durchströmung unter Zuckerzusatz nur eine sehr geringfügige Abnahme des Milchsäuregehaltes statt, während in unseren neueren Leerversuchen diese Abnahme stets deutlich war. Wir möchten überdies an die oben erwähnten Untersuchungen von Embden und Baldes und Embden und Loeb erinnern, wonach allem Anscheine nach für die Verdrängung einer Substanz durch eine zweite in erster Linie nicht deren konkurrierende Beteiligung an den oxydativen Vorgängen, sondern nur die Bindung an bestimmte Molekularkomplexe der Zelle notwendig ist, wobei diese Komplexe für die aus dem Stoffwechsel verdrängte Substanz gleichsam verstopft werden.

Wie dem auch sein mag, jedenfalls geht aus unseren Versuchen hervor, daß in der diabetischen Leber der Abbau von Dextrose und Lävulose und der Umfang der Acetessigsäurebildung in einem alternierenden Verhältnisse stehen, derart, daß reichliches Auftreten von Acetessigsäure den Abbau der Kohlenhydrate zu Milchsäure zurückdrängt, reichliche Milchsäurebildung das Auftreten von Acetessigsäure vermindert.

Für das Verständnis der Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel beim Diabetes mellitus sind möglicherweise auch die Wechselbeziehungen, die zwischen Milchsäurebildung und Zuckerbildung in der Leber bestehen, von erheblicher Bedeutung.

Wie es scheint, erfolgt wenigstens unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen in der Leber die synthetische Zuckerbildung in der Hauptsache auf dem Wege über Milchsäure und umgekehrt führt unter den gleichen Bedingungen die die Verbrennung einleitende Zuckerspaltung zu Milchsäurebildung.

Es handelt sich hier allem Anscheine nach — wenigstens im biologischen Sinne — um eine umkehrbare Reaktion:

Durch Zuckerzusatz kann man Milchsäurebildung, durch Milchsäurezusatz kann man Zuckerbildung in der Leber erzwingen.

Hiernach sind die Zuckerbildung in der Leber und der Zuckerabbau in der Leber nicht zwei verschiedene, voneinander unabhängige Vorgänge, sondern Ausdruck ein und derselben reversiblen Reaktion,<sup>1)</sup> die je nach den besonderen Umständen vorwiegend in der einen oder in der anderen Richtung verläuft.

Es würde sich also, die Richtigkeit der eben entwickelten Anschauungen vorausgesetzt, bei der diabetischen Störung des Kohlenhydratstoffwechsels um Verschiebung der den Zuckeraufbau und den Zuckerabbau beherrschenden Gleichgewichtsreaktion in der Richtung der Synthese handeln.

Kohlenhydratabbau und Acidosis alternieren allem Anscheine nach deswegen miteinander, weil die Umsetzungsvorgänge in der Leber bald auf Kosten von Kohlenhydraten, deren Abbau nicht zu Acetessigsäurebildung, sondern zu intermediärem Auftreten von Milchsäure führt, bald auf Kosten von Fettsubstanzen erfolgt, die bei ihrem Abbau Acetessigsäure bilden, ohne daß dabei Milchsäure auftritt.

Diese Vorstellung ist vielleicht auch für die Klinik des Diabetes mellitus nicht ohne Bedeutung. Denn hiernach würde der Zuckerkrankte Acetessigsäure ausscheiden, weil er infolge schlechter Verwertung der Kohlenhydrate Fette in größerem Umfange als der normale Mensch verbrennen muß; und weiterhin wird es durch sie verständlich gemacht, daß durch eine infolge mangelhafter Kohlenhydratverwertung einmal zustande gekommene Acidosis eine weitere Verschlechterung der Kohlenhydratausnutzung bewirkt wird. Wenn Naunyn im Anschluß an Vorstellungen von Nasse zur Erklärung des Auftretens der Acetonkörper die Auffassung vertreten hat, daß die Oxydation des leicht verbrennlichen Zuckers die Energie der Verbrennungsvorgänge im Organismus steigere, ähnlich wie ein bereits brennendes Feuer brennbare Stoffe in seiner Umgebung ent-

---

<sup>1)</sup> Oder einer geordneten Reihenfolge solcher Reaktionen.

zündet, eine Vorstellung, die von Rosenfeld die bekannte Fassung erhielt: Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlenhydrate, so gibt diese Erklärung, wie Magnus Levy in seiner zusammenfassenden Darstellung über die Acetonkörper hervorhebt,<sup>1)</sup> keinen befriedigenden Einblick in die in Frage kommenden Vorgänge. Ein solcher wird unseres Erachtens angebahnt durch unsere eben erörterten experimentell erwiesenen Anschauungen über das Alternieren von Kohlenhydrat- und Fettabbau in der diabetischen Leber. Man braucht daher auch nicht zur Erklärung der Acidosis auf kürzlich geäußerte Anschauungen von Ringer zurückzugreifen, der das Ausbleiben intermediärer Synthesen zwischen Acetonkörpern und Kohlenhydraten für das Auftreten der ersteren verantwortlich macht.<sup>2)</sup> Offenbar stellen die Acetonkörper, wenigstens Oxybuttersäure und Acetessigsäure, keine an sich abnormen, sondern normale intermediäre Produkte dar.

Ferner machen es die von uns gegebenen Erörterungen verständlich, daß beim Diabetes nicht Verlust oder Schädigung von Fermenten die Ursache des mangelhaften Kohlenhydratabbaues ist: damit stimmen auch noch nicht veröffentlichte Versuche von Hagemann sehr gut überein, der zeigen konnte, daß die Blutkörperchen derselben pankreasdiabetischen Tiere, deren Leber Dextrose nicht abbaute, diesen Zucker in normalem Umfange in Milchsäure verwandelten.

### Zusammenfassung.

Die tatsächlichen Ergebnisse dieser Arbeit sind, kurzgefaßt, folgende:

1. Die Leber pankreasdiabetischer Hunde baut im Gegensatz zur Hungerleber normaler Tiere Dextrose nicht zu Milchsäure ab, dagegen unter Umständen Lävulose, wenn auch in geringerem Umfange als die Leber normaler Hungerhunde.

<sup>1)</sup> A. Magnus-Levy, Die Acetonkörper. Ergebnisse der inneren Medizin, Bd. 1, 1908.

<sup>2)</sup> Daß z. B. das Ausbleiben der Acetessigsäurebildung unter dem Einfluß von Propionsäure nicht auf einer Zuckerbildung aus Propionsäure beruht, geht aus noch unveröffentlichten Versuchen von A. Loeb hervor.

2. Die Lebern phloridzindiabetischer Tiere zeigen ein ähnliches Verhalten, nur daß bei ihnen auch Dextrose häufig zu Milchsäure umgewandelt wird.

3. Kohlenhydratabbau zu Milchsäure und Acetessigsäurebildung während der Durchströmung der Leber diabetischer Tiere stehen in einem alternierenden Verhältnis, insofern bei ausbleibendem Kohlenhydratabbau sehr viel Acetessigsäure auftritt, und umgekehrt, bei vorhandenem Abbau der Kohlenhydrate die Acetessigsäurebildung sehr gering ist.

---