

Universitäts- und Landesbibliothek Tirol

Handbuch der Physiologie des Menschen

in vier Bänden (und einem Ergänzungsbande)

Physiologie der Drüsen, Physiologie der inneren Sekretion, Harn-,
Geschlechts- u. Verdauungsorgane

Boruttau, Heinrich

1907

Die Physiologie der Leber. Von E. Weinland

Die Physiologie der Leber

von

E. Weinland.

Die Tatsachen, die über den Bau der Leber bekannt sind, werden hier nicht mitgeteilt. Über die feinere Anatomie der Leber siehe V. v. Ebner im 3. Bd. von Köllikers Handbuch der Gewebelehre 1902, S. 212 bis 245. Die Beobachtungen über die morphologischen Änderungen der Leberzellen beim Ablauf normaler und anormaler Prozesse sind von R. Metzner in diesem Bande behandelt.

Die Angaben, welche die Darstellung, Analyse und Eigenschaften der Stoffe betreffen, die in der Leber Veränderung erfahren, sind tunlichst kurz gefaßt, das Genauere ist in den betreffenden Handbüchern nachzusehen. Der Hauptraum ist der Darstellung der physiologischen Prozesse (chemische Umsetzungen, Sekretionen usw.) zugeteilt.

Als sehr schwierig erwies sich die Abgrenzung der chemischen Prozesse, die in dem Kapitel Leber zu behandeln sind. Für eine Reihe derselben, z. B. Glykogenbildung, Zuckerzersetzung, Harnstoffbildung, Gallensäurebildung, Gallenfarbstoffbildung, Harnsäurebildung usw., ist zwar die Entscheidung gegeben; für die große Zahl der Paarungen (Glykokoll, Glykuronsäure usw.) aber z. B., welche in den Körper eingeführte Stoffe erfahren, ist der Ort ihrer Bildung durchaus zweifelhaft. Ich habe hier nicht selten mit Rücksicht auf systematische Darstellung die Grenzen gewählt.

Bei der Anordnung der chemischen Umsetzungen ist nicht mit Hinsicht auf den Weg, der ihrer Ausscheidung dient, gruppiert worden, sondern möglichst mit Rücksicht auf die Zusammengehörigkeit der betreffenden Umsetzungen, doch kann auch hierbei nicht allen Beziehungen genügt werden. Es ist deshalb durch Verweisungen dem abzuhelpen gesucht worden.

Zusammenstellungen der Stoffe nach den Ausscheidungswegen sind z. B. für die Galle (S. 506) gegeben.

I. Gewicht der Leber.

Die menschliche Leber hat beim Erwachsenen im Mittel ein Gewicht von etwa $1\frac{1}{2}$ kg.

Bischoff¹⁾ fand bei einem kräftigen Manne von 33 Jahren mit 69,7 kg Körpergewicht das Gewicht der Leber zu 1577 g (2,3 Proz.), davon 69 Proz. Wasser²⁾. H. Vierordt³⁾ findet das ungefähre Mittel für den Mann zu 1579 g, für die Frau zu 1526 g.

¹⁾ Bischoff, Voit Physiol. des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung, Leipzig 1881, S. 346; Zeitschr. f. rat. Med., 3. Reihe, 20, 115, 1863. — ²⁾ Über den Gehalt an Trockensubstanz siehe auch z. B. S. 457. — ³⁾ Vierordt, Anatom.-physiol. Tabellen, Jena 1893, S. 20 bis 23.

Frerichs¹⁾ gibt das Lebergewicht beim Erwachsenen zu $\frac{1}{24}$ bis $\frac{1}{40}$ (4,2 bis 2,5 Proz.) des Körpergewichts an (0,82 bis 2,1 kg).

Bei Kindern ist die Leber relativ größer. Beim Neugeborenen fand Cramer²⁾ Lebergewichte von 137 g (4,1 Proz.), 87 g (4,2 Proz.), 66 g (3,0 Proz.); Schlesinger³⁾ fand Gewichte von nur 56 bis 54 g.

Die einzelnen Zellen der Leber sind beim Neugeborenen beinahe gleich groß wie beim Erwachsenen (Toldt und Zuckerkandl).

Beim Hunde fand Pavy⁴⁾ das Gewicht der Leber nach Fleischfütterung zwischen $\frac{1}{33}$ und $\frac{1}{21}$ (3,0 bis 4,7 Proz., im Mittel 3,3 Proz.) des Körpergewichts. Ich fand bei einigen Bestimmungen an Tieren, die nach mehrtägigem Hunger mit Zucker gefüttert worden waren, die Leber zu 2,6 bis 4,2 Proz. des Körpergewichts, auch Schöndorff⁵⁾ fand in zwei Tieren die Leber zu 2,5 bis 2,7 Proz. des Körpergewichts; bei kohlehydratreicher Nahrung fand Pavy 4,8 bis 9,5 Proz. des Körpergewichts, im Mittel 6,4 Proz., Schöndorff 4,1 bis 12,4 Proz., im Mittel 6,4 Proz.

Beim Kaninchen berechne ich nach mehreren Versuchen, in welchen die Tiere nach mehrtägigem Hungern verschiedene Zucker erhalten haben, 2,5 bis 4,2 Proz. Leber am Gesamtgewicht des Körpers.

Das Verhältnis des Lebergewichts zum Körpergewicht ist bei den drei aufgeführten Formen so gut wie völlig dasselbe (2,5 bis 4,7 Proz.), steigt jedoch bei kohlehydratreicher Nahrung stark an (12,4 Proz., Schöndorff). Ebenso ist bei Diabetischen eine Zunahme des Lebergewichts besonders durch Fett beobachtet worden (bis zu 14 Proz. bei einem Hund mit spontanem Diabetes, siehe S. 458). Bei starker Arbeit sinkt das Gewicht der Leber ab, Külz⁶⁾ erhielt beim Hund ein mittleres Gewicht von 2,1 Proz. des Körpergewichts (1,7 bis 2,5 Proz.), bei Hunger wurden noch niedrigere Werte beobachtet (1,5 Proz. nach 28 Hungertagen, Pflüger⁷⁾).

E. Maurel⁸⁾ hat das Verhältnis des Lebergewichts zur Gesamtoberfläche des Tieres innerhalb verschiedener Tierarten (Säugetiere, Vögel) unabhängig von Rasse und Alter konstant gefunden; das relative Lebergewicht ist nach demselben größer bei jungen Tieren als bei erwachsenen.

II. Die anorganischen Stoffe der Leber.

Von Anionen ist abgesehen von PO_4 (S. 459) und SO_4 (S. 479) zu nennen Cl; von Kationen K, Na (in geringerer Menge als K), Mg, Fe (S. 496), ferner Ca. Das Calcium⁹⁾ ist beim Kalb in beträchtlich größerer Menge in der Leber enthalten (bis zum 1,7fachen), als beim erwachsenen Rind, welches etwa 0,07 Proz. der Trockensubstanz davon enthält.

¹⁾ Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten 1, 18, 1858. — ²⁾ Cramer, Zeitschr. f. Biol. 24, 67, 1888. — ³⁾ Schlesinger, Hofmeisters Beiträge 4, 99, 101, 1904. — ⁴⁾ Pavy, Physiol. der Kohlehydrate 1895, deutsch von Grube. — ⁵⁾ Schöndorff, Pflügers Arch. 99, 191, 1903. — ⁶⁾ Külz, Ebenda 24, 45, 1881. — ⁷⁾ Pflüger, Das Glykogen, 2. Aufl. 1905, S. 181; Böhm und Hoffmann sahen das Körpergewicht bei der Katze unter verschiedenen Bedingungen zwischen $\frac{1}{16}$ und $\frac{1}{55}$ des Körpergewichts schwanken (Arch. f. exp. Pathol. 8, 271 und 287, 1878.) — ⁸⁾ Maurel, Compt. rend. de la Société de Biologie 55, 43 und 45, 1903 und Compt. rend. 135, 1002 und 136, 316 — ⁹⁾ Krüger, Zeitschr. f. Biol. 31, 392, 1895.

Der Gesamtschengehalt wurde zu 1,1 bis 1,4 Proz. der frischen Leber bestimmt¹⁾.

Der Wassergehalt der Leber schwankt; so fand z. B. Bischoff²⁾ bei einem 33-jährigen Manne von 70 kg 69 Proz. (Bibra³⁾ 76 Proz.), bei einem Neugeborenen 80 Proz. Wasser⁴⁾.

III. Anordnung der Bestandteile der Leber, Zufuhrwege, Nerven.

Das Parenchym der Leber setzt sich zusammen aus einer ungeheuren Menge gleichwertiger Einheiten (Zellen). Bei einer Schätzung des Lebergewichts zu 1,5 kg beim Menschen und bei einem mittleren Durchmesser der Leberzellen von 22μ (18 bis 26μ v. Ebner) ergibt eine ganz ungefähre Berechnung, wenn man ein Drittel der Leber für andere Gewebe usw. in Abzug bringt, viele Milliarden von Zellen (Tausende pro Milligramm) in diesem Organ.

Jede dieser Zellen ist einzeln von Kanälen umzogen, welche Zu- und Abfuhr von Stoffen bewirken. Es ist also eine äußerst reichliche Kommunikation ermöglicht, wie sie im Versuch (nach Zerstörung der genannten Ordnung) bis jetzt auch nicht entfernt erzielt werden kann.

An Wegen, welche Stoffe und andere Einwirkungsmittel zuleiten, besitzt die Leber eine größere Zahl als die meisten anderen Organe. Nämlich 1. die *Vena portarum*, 2. die *Arteria hepatica*, 3. Lymphbahnen, 4. Nerven.

1. Die Pfortader. Das die Hauptblutmenge enthaltende Zufuhrgefäß der Leberzellen ist ausgezeichnet dadurch, daß das in ihm bewegte Blut nicht direkt vom linken Ventrikel des Herzens stammt, sondern aus den Venen der Unterleibsorgane, besonders von Magen, Darm, Pankreas, Milz (nicht von den Nieren usw.), nachdem es in diesen Organen schon einmal in ein Capillarnetz ausgebreitet gewesen ist.

Auf diesem Wege erhält und verliert dieses Blut verschiedene Stoffe, welche in den betreffenden Abschnitten nachzusehen sind.

2. Die Leberarterie. Dieses Gefäß führt weniger Blut als die Pfortader, und dieses Blut wird größtenteils nicht direkt den Leberzellen zugeführt, sondern erst nachdem es eine capillare Bahn in der Glissonschen Kapsel usw. durchlaufen hat; die so sich bildenden Gefäße sind als Leberwurzeln der Pfortader anzusehen. Ein Teil des arteriellen Blutes tritt aber auch direkt in das (von der Pfortader gebildete) sehr reichmaschige Capillarnetz der Leberinselchen ein. Vielleicht ist es von Bedeutung, daß die Leberarterie bis in die feinsten Verzweigungen kräftige (glatte) Ringmuskeln besitzt. Über die Zusammensetzung des arteriellen Blutes siehe die betreffenden Abschnitte.

3. Lymphbahnen. Sie durchziehen das Lebergewebe sehr zahlreich an der Oberfläche und in der Tiefe (mit den Gefäßen) und bilden in den Leberinselchen perivaskuläre Lymphräume und Spalten. Die Lymphgefäße

¹⁾ Vgl. Vierordt, Daten und Tabellen 1903, Volkmann u. a. — ²⁾ Bischoff, Zeitschr. f. rat. Med., 3. Reihe, 20, 75, 1363. — ³⁾ Bibra, Chem. Fragmente über die Leber, Braunschweig 1849; über das Verhalten der Leberzellen beim Durchspülen der Leber mit Lösung verschiedener Neutralsalze, Säuren und Alkalien siehe Petry, Hofmeisters Beitr. 5, 245, 1904. — ⁴⁾ Weitere Angaben über anorganische Bestandteile der Leber siehe S. 499 und 507.

führen 1. durch das Zwerchfell in die Brusthöhle, 2. zu kleinen Lymphdrüsen in der Leberpforte und den Eingeweideplexus. Die Lymphgefäße besitzen (im Gegensatz zu Pfortader und Lebervenen) Klappen (v. Ebner).

Über die Zusammensetzung der Lymphe siehe den betreffenden Abschnitt.

4. Nerven. Sie treten zur Leber vom *Nervus sympathicus* und in kleineren Mengen vom *N. vagus*; sie führen in ihrem Verlauf einige (spärliche) Ganglien und breiten sich besonders mit der Leberarterie aus. Die Nervenfasern (marklose und markhaltige) treten einmal zur Gallenblase und zu den großen Gallengängen, zur Glissonschen Kapsel, zu den Lebervenen und zur Oberfläche (Hülle) der Leber, sodann aber dringen feinste Zweige in die Inselchen zwischen die Leberzellen ein. Wie diese verschiedenen Nerven endigen, ist nicht entschieden¹⁾.

Nach François-Franck und Hallion²⁾ entspringen die Vasoconstrictoren für *A. hepatica* und Pfortader von der 6. Brust- bis zur 2. Lendenwurzel des Rückenmarks.

IV. Die Prozesse in der Leber.

Bei der morphologischen Gleichwertigkeit aller Leberparenchymzellen ist es begründet, jeden der an der Leber beobachteten Vorgänge als von jeder Zelle ausführbar anzusehen. Gleichzeitig kann man sich aber innerhalb der kolossalen Zellenmenge der Leber große Schwankungen in der Tätigkeit der einzelnen Zelle in der Zeit denken, ohne daß dadurch das Gesamtergebnis gestört zu werden braucht.

Die Leberzelle läßt sich einem Gefäß vergleichen, in und an dem eine Reihe verschiedener chemischer und physikalischer Prozesse statthat. Diese Prozesse sollen im folgenden, soweit es möglich ist, kurz zusammengestellt werden.

A. Die Prozesse, die sich an den Kohlehydraten, Fetten und den übrigen N-freien Stoffen abspielen.

(Hier sind auch einige N-haltige Stoffe einbegriffen, wie z. B. Glukosamin, Jecorin, Chondroitinschwefelsäure usw.)

Ein sehr großer Teil der Prozesse in der Leber bezieht sich auf die Verarbeitung der Kohlehydrate.

1. Das Glykogen, $(C_6H_{10}O_5)_n$ ³⁾.

Unter normalen Ernährungsbedingungen wird der Leber eines reichlich mit Kohlehydraten gefütterten Tieres vom Darm durch die Pfortader, deren Traubenzuckergehalt v. Mering hierbei auf 4 pro mille, Pavy beim Kaninchen sogar auf 5 pro mille⁴⁾ ansteigen sah (gegenüber gewöhnlich etwa 1 bis

¹⁾ Vgl. Wolff, Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1902, S. 155. — ²⁾ François-Franck und Hallion, Arch. d. physiol. (5), 8, 908, 923, 1896; siehe auch Cavazzani und Manka, Arch. ital. de biol. 24, 294, 1895. — ³⁾ Max Cremer, Physiol. d. Glykogens; Ergebnisse der Physiol. 1, 803 bis 909, 1902; dort auch ausführliches Literaturverzeichnis, auf welches hier in der Hauptsache verwiesen wird; E. Pflüger, Das Glykogen, Pflügers Arch. 96, 1 bis 398, 1903 und 2. Aufl., Bonn 1905. —

⁴⁾ v. Mering, Arch. f. Physiol. 1877, S. 379 u. 413; Pavy, Physiol. der Kohlehydrate usw., 1895.

höchstens 2 pro mille, Claude Bernard¹⁾, J. Otto²⁾, Seegen³⁾ u. a.), Zucker in großer Menge zugeführt; auch durch den Chylus wird vermutlich indirekt Zucker der Leber zugeführt; Ginsberg⁴⁾ fand in ihm nach Einführung von Zucker in den unteren Dünndarm bis zu 5 pro mille Zucker (Hund). Dieser Zucker verläßt die Leber nur zum Teil wieder. Ein (verschieden) großer Teil desselben wird in den Leberzellen zurückgehalten, aufgespeichert. Popielski⁵⁾ berechnet diese Menge nach Versuchen an Hunden, bei welchen durch eine Ecksche Fistel ein direkter Übergang des Blutes aus der Pfortader in die *Vena cava inferior* bewirkt wurde, aus der Menge des nach Zuckerfütterung ausgeschiedenen Zuckers auf höchstens 24 bis 41 Proz.; doch dürfte, da im normalen Fall das zuckerreiche Pfortaderblut die Leber zuerst durchströmt, diese Berechnung nicht zwingend sein. Der sichere Nachweis, daß Zucker in der Leber festgehalten wird, wird dadurch geliefert, daß das Blut nach Passieren der Leber zuckerärmer ist (etwa 1 pro mille) als beim Eintritt in die Leber (Pavy).

Bei der Aufspeicherung in der Leber erfährt dieser Zucker eine Veränderung, er wird zu einem stärkeähnlichen Produkt, dem Glykogen (entdeckt von Claude Bernard⁶⁾ 1857, etwa gleichzeitig dargestellt von V. Hensen) umgewandelt⁷⁾.

a) Eigenschaften des Glykogens, $(C_6H_{10}O_5)_n$ ⁸⁾.

Glykogen ist löslich in Wasser, Glycerin usw., die Lösung ist weißlich opaleszent; ob sie als eine wirklich echte Lösung oder als eine colloidale Lösung anzusehen sei, ist fraglich. In Beobachtungen Raehlmanns⁹⁾ mit dem Zsigmondy-Siedentopfschen Ultramikroskop ließ sich eine Glykogenlösung als aus Partikeln zusammengesetzt erkennen; auf Zusatz von Diastase verschwanden diese Partikel allmählich. Das Molekulargewicht des Glykogens ist nicht festgestellt¹⁰⁾.

Glykogen ist nicht löslich in absolutem Alkohol, Äther, Chloroform usw. Nach Gatin-Grużewska¹¹⁾ fällt es in eigentümlichen Formen, auch in prismatischen kristallähnlichen Gebilden aus ganz reinen Lösungen durch Alkohol. Fällungen erhält man in Glykogenlösungen ferner durch gesättigtes Barytwasser, Gerbsäure, Bleiessig, Eisenchlorid, essigsäures Eisen usw. Synthetisch ist Glykogen bis jetzt nicht erhalten worden.

¹⁾ Cl. Bernard, *Leçons sur le diabète*, Paris 1877, Baillière. — ²⁾ J. Otto, *Pflügers Arch.* 35, 467, 1885. — ³⁾ Seegen, *Zuckerbildung im Tierkörper*, Berlin 1900. — ⁴⁾ Ginsberg, *Pflügers Arch.* 44, 306, 1889. — ⁵⁾ Popielski, *Zentralbl. f. Physiol.* 14, 193, 1900. — ⁶⁾ Cfr. *L'oeuvre de Claude Bernard*, Paris 1881. — ⁷⁾ Das Vorkommen anderer Polysaccharide neben Glykogen in der Leber in geringerer Menge dürfte nicht zu bezweifeln sein, besonders das von Dextrinen bzw. von einem keine Jodreaktion gebenden Achrooglykogen als Zwischenstufen zwischen Glykogen einerseits und Maltose (Glykose) andererseits; über Isomaltose in der Leber siehe Röhm und Spitzer, *Zentralbl. f. d. med. Wissensch.* 31, 849, 1893. Böhm und Hoffmann konnten einen derartigen Stoff z. B. in einem Leberstück, das 24 Stunden gelegen hatte, nachweisen (siehe bei Abbau des Glykogens). — ⁸⁾ Kekulé, *Pharmaz. Zentralbl.* 1858, S. 300. — ⁹⁾ E. Raehlmann, *Berl. klin. Wochenschr.* 1904, S. 186; *Zeitschr. f. ärztl. Fortb.* 1904, Nr. 5; Gatin-Grużewska und Biltz, *Pflügers Arch.* 105, 115, 1904. — ¹⁰⁾ Gatin-Grużewska, *Pflügers Arch.* 103, 282, 1904. — ¹¹⁾ Dieselbe, *Pflügers Arch.* 102, 569, 1904 und 100, 634 u. 635, 1903.

Glykogen gibt mit Jod eine intensiv braunrote bis violette Färbung; beim Erwärmen verschwindet die braunrote Farbe und tritt beim Erkalten wieder auf. Claude Bernard¹⁾ erhielt mit dem Glykogen aus Muskeln, die gelähmt oder zur Ruhe gezwungen waren (Kaninchen), bei der Jodprobe eine mehr blaue Färbung (wie bei Stärkemehl). Naunyn²⁾ sah bei Hühnern das Muskelglykogen mit Jod eine violette Färbung annehmen, während das Leberglykogen sich rotbraun färbte. Die verschiedenen Glykogenpräparate aus verschiedenen Organismen sind in ihrer Färbbarkeit durch Jod nicht gleich. Glykogen kann durch die Jodprobe im Gewebe nachgewiesen werden³⁾ (gelbe Färbung des Gewebes beweist nichts), doch muß man sich vor der Verwechslung mit Amyloid, Chitin usw. hüten⁴⁾.

Glykogen bildet, bei 100° getrocknet, ein weißes Pulver ohne Geschmack und Geruch. Es besitzt starkes optisches Drehungsvermögen; nach den bisher genauesten Bestimmungen beträgt $[\alpha]_D$

nach Cramer ⁵⁾	200,2°
„ Cremer ⁶⁾	198,9°
„ Gatin-Grużewska ⁷⁾	196,57°
„ Harden and Young ⁸⁾	198,3°

Glykogen reduziert Kupferoxyd und andere Metalloxyde nicht, löst aber Kupferhydroxyd in alkalischer Lösung auf.

Durch Erhitzen mit Säuren wird Glykogen (in wässriger Lösung) gespalten. Dabei verschwindet die Opaleszenz, und es treten nacheinander Dextrine (Achrooglykogen), Maltose und endlich Glykose auf; ob hierbei eine Isomaltose zu unterscheiden ist, bedarf der Aufklärung. Ebenso wie durch Säure wird Glykogen durch die sehr weit verbreiteten diastatischen Fermente, z. B. des Speichels, des Pankreas, des Blutes, der Leber usw., gespalten. (Siehe unten Abbau des Glykogens.)

Eine in letzter Zeit besonders von Pflüger und seiner Schule diskutierte, schon von Ehrlich⁹⁾ aufgeworfene Frage ist es, ob das Glykogen im lebenden Gewebe als solches oder etwa als Glykogen-Eiweißverbindung (gebunden an eine Trägersubstanz) enthalten sei. Sichere Anhaltspunkte für die Auffassung, daß es sich hierbei um eine chemische Verbindung im engeren Sinne handle, sind bis jetzt nicht beigebracht. (Vgl. Cremer, Loeschke¹⁰⁾).

Zur Darstellung und quantitativen Bestimmung des Glykogens sind verschiedene Methoden angegeben worden, die am geeigneten Orte nachzusehen sind¹¹⁾. Im Prinzip beruhen dieselben meist auf der oben erwähnten Löslichkeit des Glykogens in Wasser, seiner Fällbarkeit durch Alkohol. Die das Glykogen einschließenden Gewebe werden gewöhnlich durch Kalilauge in Lösung gebracht, welche das Glykogen nicht angreift. Aus dieser Lösung

¹⁾ Claude Bernard, *Leçons sur le diabète*, 1877, p. 553. — ²⁾ Naunyn, *Arch. f. experiment. Pathol.* 3, 85 u. 97, 1875. — ³⁾ Barfurth, *Arch. f. mikrosk. Anat.* 25, 259, 1885. — ⁴⁾ Gierke, *Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels*, Jena 1905; Harden and Young, l.c. — ⁵⁾ Cramer, *Zeitschr. f. Biol.* 24, 67, 1888. — ⁶⁾ Cremer, *Münc. med. Wochenschrift* 41, 525, 1894. — ⁷⁾ Gatin-Grużewska, *Pflügers Arch.* 102, 569, 1904. — ⁸⁾ Harden and Young, *Transact. of the Chem. Soc.* 81 (1902). — ⁹⁾ Ehrlich, *Zeitschr. f. klin. Med.* 6, 33, 1883. — ¹⁰⁾ Loeschke, *Pflügers Arch.* 102, 592, 1904. — ¹¹⁾ Vgl. E. Pflüger, *Das Glykogen*, 2. Aufl. 1905, S. 53 usw.

kann das Glykogen direkt¹⁾ oder nach vorheriger Fällung der Eiweißkörper (häufig mit Quecksilberjodid-Jodkalium in salzsaurer Lösung nach Brücke) ausgefällt werden.

Pflüger empfiehlt, das erhaltene Glykogen zu invertieren (siehe unten) und die erhaltene Dextrose zu bestimmen.

b) Glykogenmenge.

Die Menge, in der das Glykogen in der Leber gefunden wird, ist eine sehr schwankende. In erster Linie ist sie abhängig von dem Ernährungszustande des Tieres.

Die bis jetzt beobachteten maximalen Werte betragen beim Hund bis zu 18,7 Proz. (Schöndorff²⁾), beim Kaninchen 16,8 Proz. (J. Otto³⁾), beim Huhn 15,3 Proz. (J. Otto), bei der Gans 10,5 Proz. (Erwin Voit⁴⁾). Mit dieser großen Anhäufung von Glykogen nimmt das Gewicht der Leber prozentual zum Körper bedeutend zu. Pavy sah dasselbe beim Hund von im Mittel 3,5 Proz. auf im Mittel 6,6 Proz. (9,9 bis 4,4 Proz.) steigen.

Das Glykogen liegt in den Leberzellen als amorphe Masse zwischen den Maschen des Zelleninhaltes, häufig reichlicher in den Regionen der Zelle, die der *Vena intralobularis* zugekehrt sind. Im Zellkern ließ es sich beim gesunden Tiere nicht nachweisen.

Die verschiedenen Partien der Leber scheinen keine beträchtlichen Unterschiede im Glykogengehalt aufzuweisen, wie diesbezügliche Untersuchungen von Külz⁵⁾ u. a. lehren. Dagegen ist das Verhältnis der Menge des Leberglykogens zum Glykogen des übrigen Körpers ein wechselndes, je nach verschiedenen Faktoren (Hunger; Muskelarbeit, Fütterung usw.) kann es wesentlich schwanken, beträchtlich weniger (Külz⁶⁾), sowie auch mehr als 1 bis zum 4fachen (Schöndorff beim Hund) betragen.

Schöndorff fand beim Hund im Maximum bei sehr reichlicher Fütterung mit Fleisch und Kohlehydrat pro Kilogramm Körpergewicht 37,9 g Glykogen⁷⁾.

Auch im Neugeborenen ist die Leber glykogenhaltig. Cramer⁸⁾ fand in derselben 1,0 bis 2,2 Proz. Glykogen. Butte⁹⁾ fand reichlich Glykogen in der Leber von neugeborenen Hunden und vom Hundefötus, dagegen relativ viel weniger in der Leber des Muttertieres am Ende der Schwangerschaft. In der Leber von Föten vom Rind, Schwein, Lamm, aus der ersten Hälfte der Fötalperiode konnte Pflüger¹⁰⁾ stets Glykogen nachweisen, meist in geringer Menge, hier und da aber auch reichlicher. Külz¹¹⁾ wies Glykogen in der ersten Anlage des Hühnchens nach, nach etwa 60stündiger Bebrütung, jedoch in sehr geringer Menge.

¹⁾ F. W. Pavy, *Physiol. d. Kohlehydrate*, deutsch von Grube, 1895; Pflüger, *Pflügers Arch.* 53, 491, 1893; 55, 394, 1894; 93 (1903); 95, 17, 1903; 96, 1, 1903; Schöndorff, *Pflügers Arch.* 99, 191, 1903; Pflüger und Nerking, *Pflügers Arch.* 76, 531, 1899; 85, 321, 1901; u. a. — ²⁾ Schöndorff, *Pflügers Arch.* 99, 191, 1903. — ³⁾ J. Otto, *Zeitschr. f. Biol.* 28, 245, 1891. — ⁴⁾ E. Voit, *Ebenda* 25, 543, 1889. — ⁵⁾ Külz, *Ebenda*, 22, 161, 1886; Cramer, *Ebenda* 24, 67, 1888; Grube, *Pflügers Arch.* 107, 483, 1905. — ⁶⁾ Külz, *Beitr. z. Kenntn. d. Glykogens*, Marburg 1890. — ⁷⁾ Schöndorff, *Pflügers Arch.* 99, 221, 1903. — ⁸⁾ Cramer, *Zeitschr. f. Biol.* 24, 67, 1888. — ⁹⁾ Butte, *Compt. rend. Soc. Biol.* 46, 379, 1894. — ¹⁰⁾ Pflüger, *Pflügers Arch.* 102, 305 bis 319, 1904 und 95, 19. — ¹¹⁾ Külz, *Pflügers Arch.* 24, 61, 1881.

Am Ende des Winterschlafs findet sich beim Murmeltier Glykogen in der Leber, sowie im übrigen Körper (C. Voit u. a.¹⁾). Kaninchen enthalten, wie Gürber²⁾ zeigte, im Sommer viel weniger Glykogen als im Winter. Ebenso ist bei Winterfröschen der Glykogengehalt größer als bei Sommerfröschen; die Leber der Tiere enthält im Frühling am meisten Glykogen³⁾. In der Leber von Winterfröschen fand Aldehoff⁴⁾ selbst nach zweimonatlicher Karenz noch relativ bedeutende Glykogenmengen, im Gegensatz zu dem Verhalten bei Sommerfröschen. In der Leber von Wintersalmen⁵⁾, die in Bonn gefangen waren, fand sich kein Glykogen.

c) Sonstiges Vorkommen des Glykogens.

Das Glykogen findet sich, abgesehen von der Leber, wohl in sämtlichen Organen des Säugetierkörpers⁶⁾. Für seine große Bedeutung im Lebensprozeß der Tiere spricht, daß es bis jetzt bei allen Tieren, Vertebraten und Evertbraten, bei welchen nach demselben gesucht worden ist, nachgewiesen wurde⁷⁾, bei den Wirbellosen, zum Teil in sehr großen Mengen (bei Taenien bis zu 47 Proz., bei Ascariden bis zu 34 Proz. der Trockensubstanz des Gesamtkörpers, Weinland⁸⁾).

Es haben sich bis jetzt bei den Tieren nicht verschiedene Polysaccharide als Reservestoffe gefunden, sondern stets ein Glykogen. Dagegen besitzen bekanntlich die Pflanzen verschiedene Reservekohlehydrate, z. B. ein Polysaccharid der Lävulose, das Inulin, in den Knollen der Georginen und Dahlien, Mannan, ein Polysaccharid der Mannose, in den Früchten (Steinnüssen) von *Phytalephas macrocarpa* (Elfenbeinpalm) usw. Es ist nicht wahrscheinlich, daß ein zweites Reservepolysaccharid in einer Tiergruppe den Platz des Glykogens einnimmt, da, wie erwähnt, in sämtlichen größeren Tiergruppen Glykogen schon nachgewiesen ist. Bemerkenswert ist, daß Glykogen auch in Pilzen, z. B. den Hefezellen⁹⁾, als Reservestoff auftritt (Errera, Cremer).

d) Bildung des Glykogens.

Als Bildner von Glykogen hat man eine Reihe von Stoffen nachzuweisen gesucht. Ehe auf dieselben im einzelnen eingegangen werden kann, sind kurz die Wege dieses Nachweises zu erörtern.

1. Das glykogenarm („frei“) gemachte (jedoch nicht kranke) Tier wird mit dem betreffenden Stoff gefüttert und nach einigen Stunden bis einem Tag usw. das Glykogen in der Leber (und dem übrigen Körper, wenn dies nötig erscheint) bestimmt.

Um einen Ausgangspunkt zu haben für die Beurteilung der Menge des vor der Fütterung im Tier enthaltenen Glykogens dienen Kontrollbestimmungen in völlig gleich vorbereiteten Tieren. Hierbei ist besonders bei den höheren Tieren zu beachten, daß die individuellen Verschiedenheiten sehr große sind; dies fällt besonders ins Gewicht, wenn, wie gewöhnlich, die Zahl der Kontroll- und Versuchstiere eine sehr kleine ist; sodann bleibt,

¹⁾ Voit, Zeitschrift f. Biol. 14, 118, 1878; Külz, Pflügers Arch. 24, 74. —

²⁾ Gürber, Sitzungsberichte d. Würzb. med.-phys. Gesellsch. 1895, S. 17. —

³⁾ Athanasius, Pflügers Arch. 74, 561, 1899; vgl. Pflüger, Ebenda 71, 318, 1898. — ⁴⁾ Aldehoff, Zeitschr. f. Biol. 25, 137, 1889; vgl. auch Werth-

mann, Einfluß der Jahreszeit auf den Stoffwechsel, Diss., Würzburg 1894. — ⁵⁾ Pflüger, Pflügers Arch. 96, 130, 1903. — ⁶⁾ Schöndorff, Pflügers Arch. 99, 191, 1903. — ⁷⁾ Vgl. Creighton, Microscopic Researches on Glycogen Part 1 and 2, London 1896 bis 1899. — ⁸⁾ Weinland, Zeitschr. f. Biol. 41, 69, 1901; Busch,

Diss., Utrecht 1905. — ⁹⁾ Errera, Compt. rend. 101, 253, 1885.

auch bei dem sicheren Nachweis der Steigerung im Glykogengehalt nach Zufuhr eines bestimmten Stoffes, die Frage offen, ob dieses Glykogen direkt aus dem zugeführten Stoff entstanden ist oder mittelbar, indem durch denselben ein Teil der an sich im Körper in Zersetzung gehenden Stoffe vor weiterer Zersetzung geschützt wird und als Glykogen zur Ablagerung gelangt, oder auch (in gewissen Fällen) indem eine Wanderung des Glykogens veranlaßt wird von einem Organ ins andere.

Als solche im Körper in Zersetzung gehende Stoffe kommen Eiweiß und Fett in Frage. C. Voit¹⁾ hat im Hinblick darauf den während des Versuchs ausgeschiedenen Stickstoff bestimmt, daraus die diesem am Eiweiß entsprechende Menge Kohlenstoff berechnet und hieraus sodann unter Berücksichtigung des Kohlenstoffs der Exkrete die maximale aus dem Kohlenstoff des zersetzten Eiweiß ableitbare Menge von Glykogen berechnet (für das Kaninchen entspricht so $1 \text{ g N} = 6,0 \text{ g Eiweiß } 5,7 \text{ g Glykogen}$). War mehr Glykogen im Tier gebildet worden, als diese Menge betrug, so konnte dasselbe nicht aus dem zersetzten Eiweiß des Körpers herkommen. Über das Fett siehe weiter unten! Auf weitere Punkte die hier in Betracht kommen, z. B. die zeitlichen Ausscheidungsverhältnisse des Stickstoffs, vorübergehende Zurückhaltung stickstoffhaltiger Zersetzungsprodukte im Tier, teilweisen Abbau des Eiweißmoleküls usw., kann hier nicht eingegangen werden.

Einfacher liegt die Möglichkeit des Nachweises von Glykogenbildung für manche niedere Tiere, welche sich in großer Individuenzahl mit geringerer individueller Verschiedenheit erhalten lassen, so daß die Kontrollbestimmungen eine größere Sicherheit gewähren. Doch bleiben auch hier die oben erwähnten Bedenken über die Herkunft des gebildeten Glykogens. Viel klarer ist dies zu beantworten bei anaëroben Tieren (*Ascaris* usw.), indem hier erstens eine Glykogenbildung aus Fett völlig ausgeschlossen ist, da die Tiere keinen Sauerstoff aufnehmen, vielmehr die in ihnen gebildete Fettsäure ausscheiden, und zweitens auch das Eiweiß, das vom hungrigen Tier (in sehr geringer Menge) zersetzt wird, im extremsten Falle nur so viel Kohlehydrat zu bilden vermag, als dem in demselben enthaltenen Sauerstoff (nicht dem C wie beim aëroben Tier) entspricht, wenn man nicht die Annahme machen will, daß der nötige Sauerstoff etwa aus Wasser entnommen wurde. Es ist aus diesen Gründen bei diesen Tieren ein besonders sicherer Entscheid über die Bildung von Glykogen aus einem zugeführten Stoff möglich.

2. Eine andere Methode besteht darin, daß nicht das Glykogen als solches im Tier nachgewiesen wird, sondern (siehe S. 427, sowie S. 444) derjenige Stoff, der sowohl als Bildungsmaterial wie als Abbauprodukt des Glykogens im Körper sicher erkannt ist, nämlich Traubenzucker.

Dieser wird aus einem Organismus gewonnen, welcher diabetisch ist, oder künstlich diabetisch gemacht wird (durch Exstirpation des Pankreas von Mering und Minkowski), durch subcutane Injektion von Phloridzin (von Mering usw.); (siehe Diabetes, S. 464).

Auch auf diesem Wege ist die Frage nach dem Mutterkörper der ausgeschiedenen Dextrose meist eine schwierige, aus denselben Gründen, wie denen, die oben angegeben sind.

¹⁾ C. Voit, Zeitschr. f. Biol. 28, 245, 1891.

3. Es läßt sich auf dem Wege der Bestimmung der Aufnahmen und Ausgaben eines Tieres (im Gesamtstoffwechselversuch) ein Schluß ziehen auf die Art der Umsetzung im Körper und damit auch (indirekt) auf die Frage nach der Bildung von Zucker (Glykogen) aus anderen Stoffen.

4. Es ist an die Methode zu erinnern, bei künstlicher Durchblutung der Leber unter Zusatz des zu prüfenden Stoffes die Glykogenbildung zu verfolgen, sowie an das Verfahren, im Preßsaft der Gewebe nach Zusatz eines Zuckers auf Glykogenbildung zu prüfen.

Weitere methodische Angaben sind beim einzelnen Fall gegeben.

Glykogenmengen unter 1 bis 2 g sind beim Kaninchen nie für sicher bindende Schlüsse zu verwerten, da solche Mengen — auch während des Hungerns — aus dem zersetzten Eiweiß und nicht aus der verfütterten Substanz abgeleitet werden können.

α) Bildung von Glykogen aus stickstofffreien Stoffen.

Kohlehydrate.

Bei der Verdauung im Verdauungskanal werden die Poly- und Disaccharide vor ihrer Resorption gespalten. Es kommen somit nicht diese selbst auf dem Pfortaderweg an die Leberzellen, sondern (mit verschwindenden Ausnahmen, z. B. von etwas Maltose¹⁾ nur Monosaccharide.

Hexoaldosen.

1. Traubenzucker, (d-Glykose, r-Dextrose) entsteht aus Stärkemehl (durch Kochen mit verdünnten Säuren, durch die diastatischen Fermente), ferner aus Rohrzucker zur Hälfte neben Lävulose (ebenfalls durch Kochen mit verdünnten Säuren, sowie durch Invertin) aus Milchzucker zur Hälfte neben Galaktose (durch Kochen mit verdünnten Säuren und durch Laktase) usw.

Versuche von Erwin Voit²⁾ bei der Gans, die 10,5 Proz. Glykogen in der Leber enthielt nach Fütterung mit Reis, ferner von C. Voit, Jacob Otto³⁾ am Kaninchen, welches 9,3 g (16,85 Proz.) Glykogen in der 55 g schweren Leber enthielt, als es 8½ Stunden nach Fütterung mit 80 g Dextrose getötet wurde, sodann Versuche am Huhn mit 15,3 Proz. Glykogen in der Leber von 35 g Gewicht (der Hahn hatte nach fünf Hungertagen 50 g Dextrose erhalten, worauf er nach 7½ Stunden getötet wurde), sowie zahlreiche andere genügen sowohl den Forderungen in bezug auf möglichst geringen Anfangsglykogengehalt (mehrtägiger Hunger vor dem Versuch, Kontrolltiere mit verhältnismäßig sehr geringem Glykogengehalt) als auch der Voitschen Forderung betreffend das Verhältnis der N-Ausscheidung zum Glykogengehalt (siehe oben S. 432).

In der künstlich durchbluteten und mit Dextrose gespeisten Leber (Katze) gelang ebenfalls der Nachweis einer Glykogenanhäufung (Brodies Perfusionsapparat). Die Bestimmung des ursprünglichen Glykogengehaltes

¹⁾ Lépine und Boulud, Compt. rend. Soc. Biol. 53, 1061, 1901; Röhm ann und Nagano, Pflügers Arch. 95, 533, 1903. — ²⁾ Erwin Voit, Zeitschr. f. Biol. 25, 543, 1889. — ³⁾ (J. Otto) C. Voit, Zeitschr. f. Biol. 28, 245, 1891.

geschah in einem vor dem Versuch abgebundenen kleinen Stück der Leber ¹⁾. Wird die Glykose subcutan zugeführt, so bewirkt sie ebenfalls reichlich Ansatz von Glykogen ²⁾.

Bei Ascariden gelang der Nachweis der Bildung von Glykogen aus Dextrose (s. oben S. 432!), indem der Glykogengehalt von 5,9 Proz. bei zweimal täglicher Injektion von Dextrose auf 6,4 Proz. anstieg, während er in derselben Zeit bei den Kontrolltieren auf 4,5 Proz. ³⁾ absank.

Bei allen Tieren, die bisher geprüft worden sind, hat die d-Glykose sich als ein Glykogenbildner erwiesen.

COH
HCOH
HOCH
HOCH
HCOH
CH₂OH

2. d-Galaktose, entsteht aus Milchzucker zur Hälfte neben Dextrose durch Kochen mit verdünnten Säuren, durch Laktase, ist ferner verbreitet im Pflanzenreich, z. B. in Agar-Agar usw. Galaktose wurde als Glykogenbildner (beim Kaninchen) sicher nachgewiesen in Versuchen, welche der Voitschen Forderung in bezug auf das Verhältnis N zu C sicher genügten. (Weinland ⁴⁾, Sommer ⁵⁾).

3. Mannosen, z. B. im Mannan verschiedener Pflanzen (z. B. Steinnüsse), im Salepschleim aus Orchisknollen usw. enthalten; weder r-Mannose, noch l-Mannose, noch i-Mannose haben sich bis jetzt mit Sicherheit als Glykogenbildner nachweisen lassen (vgl. Cremer ⁶⁾, Neuberg und P. Mayer ⁷⁾).

CHO.
HOCH
HOCH
HCOH
HCOH
CH₂OH

Ebenso sind alle anderen Aldohexosen, z. B. d-Sorbose (Neuberg und Mayer ⁷⁾), α-Glukoheptose (Wohlgemuth ⁸⁾), ferner Glukosamin (Fabian ⁹⁾) usw., zweifelhafte Glykogenbildner, bzw. sicher nicht zur Glykogenbildung in den bisher darauf untersuchten Tieren befähigt.

Auch für Chitose ¹⁰⁾, das amidfreie Derivat des Glukosamins, welches aus dem Chitin der Insekten usw. erhalten wird, eine Hexose von noch unbekannter Konfiguration ¹¹⁾, hat sich kein sicheres Ergebnis gewinnen lassen ¹²⁾.

Ketohexosen.

1. d-Fruktose (d-Lävulose, Fruchtzucker), im Rohrzucker ein Disaccharid bildend (zu gleichen Teilen mit Dextrose), durch Kochen mit verdünnten Säuren, ferner durch Invertin aus diesem zu erhalten; im Inulin (in Georginenknollen) ein Polysaccharid bildend (daraus durch Kochen mit Säuren zu erhalten) usw. Der sichere Nachweis, daß der Fruchtzucker ein Glykogenbildner ist, wurde (im Voitschen Sinne) erbracht z. B. beim Hahn (J. Otto) mit 4,0 g (10,5 Proz.) Glykogen in der Leber 8 Stunden nach Fütterung mit

¹⁾ Grube, Journ. of Physiol. 29, 276 und 266 (Brodie), 1903 und Pflügers Arch. 107, 590, 1905. Vgl. Luchsinger, Diss., Zürich 1875, Doyon et Morel, Compt. rend. Soc. Biol. 56, 190, 1904. — ²⁾ Lusk (Voit), Zeitschr. v. Biol. 28, 288, 1891. — ³⁾ Ritter und Weinland, Zeitschr. f. Biol. 43, 490, 1902. — ⁴⁾ Weinland, Ebenda 40, 374, 1900. — ⁵⁾ Sommer, Die Verwertung des Milchzuckers im tierischen Organismus, Würzburg 1899. — ⁶⁾ Cremer, Zeitschr. f. Biol. 29, 484, 1892 (Habilitationsschrift). — ⁷⁾ Neuberg und Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 530, 1903. — ⁸⁾ Wohlgemuth, Ebenda 35, 568, 1902. — ⁹⁾ Fabian, Ebenda 37, 167, 1899. — ¹⁰⁾ Neuberg, Berichte 35, 4009, 1902. — ¹¹⁾ Fischer und Leuchs, Ebenda 36, 24, 1903. — ¹²⁾ Cathcart, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 423, 1903.

54,8 g Lävulose; das Tier hatte vor dem Versuch 4 Tage gehungert. Auf anderem Wege wies Minkowski beim Hunde, der durch Exstirpation des Pankreas diabetisch gemacht war, die Bildung von Glykogen aus Lävulose nach, indem nach Zufuhr von Lävulose eine sehr bedeutende Glykogenmenge in der Leber sich fand.

Subcutane Zufuhr von Lävulose bewirkt ebenfalls reichliche Glykogenanhäufung (C. Voit). Cremer¹⁾ hat beobachtet, daß der Hefepreßsaft nach Lävulosezugabe Vermehrung des Glykogengehaltes aufweist.

Doyon und Morel erhielten Glykogenvermehrung in der mit Lävulose durchspülten Leber²⁾.

Außer der Fruktose ist für keine Ketohehexose der Nachweis erbracht, daß sie Glykogen im tierischen Körper zu bilden vermag.

Was die Pentosen ($C_5H_{10}O_5$) betrifft, so ist Glykogenbildung bis jetzt weder aus l-Arabinose, noch d- und r-Arabinose, noch Xylose usw. sicher erwiesen³⁾. Auch für Rhamnose (eine Methylpentose) hat sich kein sicherer Beweis erbringen lassen (l-Arabinose erscheint in geringerer Menge im Harn als d-Arabinose⁴⁾).

Eine andere Frage ist diejenige, ob diese und andere Zucker, die nicht als eigentliche Glykogenbildner sich haben erweisen lassen, imstande sind, die Glykogenbildung bzw. den Verbrauch der Vorräte an Glykogen indirekt zu beeinflussen. Dies dürfte sich für mehrere derselben wahrscheinlich machen lassen.

Der Pentosen-(l-Xylose-)Gehalt der Leber ist nach Grund⁵⁾ etwa $\frac{1}{2}$ Proz. der Trockensubstanz; eine Ablagerung von Xylan nach Zufuhr per os (Kaninchen) in der Leber sah Slowtzoff⁶⁾; für eine Entstehung von l-Xylose aus d-Glukuronsäure durch Fäulnisbakterien brachten Salkowski und Neuberg⁷⁾ Beobachtungen bei.

Von Tetrosen und Triosen wie von Heptosen, Oktosen, Nonosen ist bisher keine als sichere Glykogenbildnerin nachgewiesen worden.

Der zeitliche Verlauf der Glykogenablagerung in der Leber nach Zufuhr von glykogenbildenden Zuckern ist abhängig neben anderem von der Menge des zugeführten Zuckers; je geringer diese ist, um so eher kommt es zu einem Maximum. Beim Huhn fand Hergenhahn⁸⁾ dieses Maximum ungefähr 12 bis 20 Stunden nach der Fütterung mit Rohrzuckermengen von 10 bis 30 g. Beim Kaninchen, das längere Zeit gehungert hat, fand Külz⁹⁾ 4 Stunden nach Reichung eines kohlehydratreichen Futters die Ablagerung von Glykogen beginnen, das Maximum der Glykogenanhäufung in der Leber

¹⁾ Cremer, Berichte 32, 2062, 1899. — ²⁾ Doyon und Morel, Compt. rend. Soc. Biol. 56, 190, 1904. — ³⁾ Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893, S. 193; Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 393, 1901. Cremer, Zeitschr. f. Biol. 29, 484, 1892; 32, 49, 1895; 42, 428, 1901. J. Frentzel, Pflügers Arch. 56, 273, 1894. Neuberg und Wohlgemuth, Ber. 34, 1745, 1901 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 41, 1902. — ⁴⁾ Neuberg und Wohlgemuth, Ber. 34, 1745, 1901 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 41, 1902. — ⁵⁾ Grund, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 111, 1902. — ⁶⁾ Slowtzoff, Ebenda 34, 181, 1901. — ⁷⁾ Salkowski und Neuberg, Ebenda 36, 261, 1902. — ⁸⁾ Hergenhahn, Zeitschr. f. Biol. 27, 215, 1890. — ⁹⁾ Külz, Pflügers Arch. 24, 1, 1881.

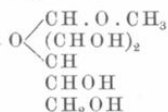
fand sich mit beträchtlichen Schwankungen zwischen der 10. und 20. Stunde. Prausnitz¹⁾ sah beim Huhn das Maximum zwischen der 12. und 24. Stunde.

A. Ott²⁾ fand beim Kaninchen in der Norm das Maximum in der Leber 12 bis 15 Stunden nach der Fütterung; im Fieber lag das Maximum etwas früher, vermutlich infolge rascheren Glykogenverbrauchs.

Es ist bemerkenswert, daß die nächstverwandten, nur in der sterischen Konfiguration verschiedenen Monosaccharide sich so äußerst verschieden im Tierkörper verhalten.

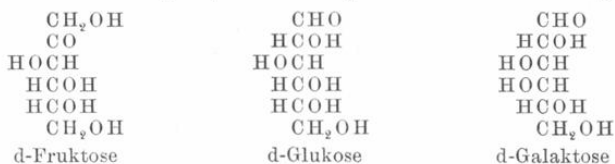
Auch bei anderen stereoisomeren Körpern, z. B. den Weinsäuren, sind Unterschiede gefunden worden in ihrem Verhalten im Tierkörper. Meso- und l-Weinsäure werden im Körper des Hundes reichlicher verbrannt als d-Weinsäure und als Traubensäure (Brion³⁾). Ebenso zeigen die drei Arabinosen nach Neuberg und Wohlgemuth⁴⁾ ein verschiedenes Verhalten im Tierkörper.

Es kann nicht daran gezweifelt werden, daß derartige Unterschiede der zugeführten Stoffe weitgehend auf die Umsetzungen innerhalb der Zellen Einfluß nehmen. Es ist hierbei daran zu erinnern, daß E. Fischer es hat wahrscheinlich machen können, daß Fermente je nach der Konfiguration des Stoffes, auf den sie treffen, diesen zu spalten vermögen oder nicht. So konnte z. B. eine Emulsinlösung wohl eine bestimmte Glukosidform (β -Methylglukosid) spalten, nicht aber den zugehörigen stereomeren Körper α -Methylglukosid⁵⁾



der durch Hefenextrakte gespalten wird (Maltase).

Allen echten Glykogenbildnern unter den Zuckern kommt eine weitgehende sterische Übereinstimmung zu, wie die folgende Zusammenstellung zeigt.



d-Fruktose und d-Glukose sind in vier Gliedern völlig gleich. Sie bedürfen, um ineinander übergeführt werden zu können, nur einer Strukturänderung an zwei C-Atomen der Kette. Dementsprechend liefern beide Hexosen mit Phenylhydrazin dasselbe Osazon. d-Glukose und d-Galaktose unterscheiden sich nur in einem, dem γ -C-Atom, sind sonst völlig gleich. Es liegt nahe, daran zu denken, daß damit die gemeinsame Fähigkeit dieser drei Hexosen zur Glykogenbildung zusammenhängt. Daß der tierische Körper gewisse Hexosen ineinander überzuführen vermag, scheint aus der

¹⁾ Prausnitz, Jahresber. d. Gesellsch. f. Morphol. und Physiol. München 5, 21 und Zeitschr. f. Biol. 26, 377. — ²⁾ A. Ott, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1871, Heft 2 und 3. — ³⁾ Brion, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 283, 1898. — ⁴⁾ Neuberg und Wohlgemuth, Ber. 34, 1745, 1901; vgl. Cremer, Zeitschr. f. Biol. 42, 441, 1901. — ⁵⁾ E. Fischer und Beensch, Berichte 27, 2985 und 3479; Fischer, Ebenda 28, 1433.

Angabe von P. Mayer ¹⁾ hervorzugehen, daß l-Mannose vom Kaninchen zum Teil als l-Glukose ausgeschieden wird.

C. Voit hat eine Parallele gezogen zwischen dem Glykogenbildungsvermögen und dem Gärungsvermögen bei der Hefe. Die Zucker, die am leichtesten zu vergären vermögen, Dextrose und Lävulose, sind auch in besonders kräftigem Maße imstande, Glykogen zu bilden. Cremer hat diesen Gedanken weiter ausgeführt ²⁾.

Di- und Polysaccharate.

Es ist schon (S. 433) bemerkt worden, daß die Di- und Polysaccharide bei der normalen Zufuhr durch den Darmkanal in diesem gespalten und im wesentlichen als Monosaccharide der Leber zugeführt werden. Es fällt deshalb die Frage nach ihrer Fähigkeit, Glykogen zu bilden, in der Hauptsache mit der Beantwortung derselben Frage für die Monosaccharide zusammen, nämlich in allen den Fällen, in welchen der Darm ein Ferment besitzt oder bilden kann, das die betreffenden Di- und Polysaccharide in Monosaccharide zu spalten vermag ³⁾.

Daß die Leber ein Di- oder Polysaccharid, welches der Darm nicht zu spalten vermag, in Glykogen umsetzen kann, ist bis jetzt nicht beobachtet.

Eine weitere Frage ist es, ob die Leber überhaupt Di- und Polysaccharide (speziell solche, die der Organismus im Darm enzymatisch zu spalten vermag), wenn sie direkt ins Blut gebracht werden (mit Umgehung des Darmes) in Glykogen überzuführen vermag. Die in dieser Hinsicht angestellten Versuche ergaben, daß der Körper Rohrzucker, sowie Milchzucker, die ihm auf diese Weise zugeführt werden, nicht zu verwerten vermag, daß dieselben vielmehr im Harn vollständig oder fast vollständig wieder erscheinen ⁴⁾. Es fehlt also ein hierzu fähiges Ferment im Blut, sowie in der Leber; nur durch länger dauernde subcutane Zufuhr von Rohrzucker hat sich ein solches (beim jungen Hund) erhalten lassen ⁵⁾.

Für die Maltose liegt die Sache dadurch anders, daß das Blut, sowie die Leberzellen ein Ferment (Maltase) enthalten, welches Maltose in Glykose überzuführen vermag. Es ist damit dem Körper möglich, die Maltose auch nach subcutaner oder intravasculärer Zufuhr (bei Umgehung des Darmes) in Dextrose umzuwandeln. Ob dies für eine weitere Verarbeitung derartiger zugeführter Maltose zu Glykogen jedoch nötig ist, ist unbekannt. Ähnlich ist die Frage für Dextrine, Glykogen, Stärkemehl zu beurteilen ⁶⁾.

Bemerkenswert sind Versuche (Miura ⁷⁾ über die Bildung von Glykogen nach Fütterung von Inulin beim Kaninchen. Es waren unter denselben

¹⁾ Paul Mayer, 20. Kongr. f. innere Medizin 1902; Neuberg und Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 530, 1903. — ²⁾ C. Voit, Zeitschr. f. Biol. 28, 245, 1891; Cremer, Ebenda 42, 438, 1901; u. a. a. O. — ³⁾ Claude Bernard, Leçons sur le Diabète, 1877; C. Voit für Rohrzucker, Röhmman, E. Weinland für Milchzucker. Bei diesem Disaccharid tritt der Unterschied zwischen jungen (saugenden) und erwachsenen Tieren besonders scharf hervor. — ⁴⁾ Cl. Bernard, Dastre, Arch. d. physiol. 21, 718, 1891; F. Voit, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. und Physiol. München 12, 71, 1896; Pavy, Journ. of Physiol. 24, 429, 1899; vgl. P. Mayer, Fortschr. d. Medizin 21, 417, 1903. — ⁵⁾ Weinland, Zeitschr. f. Biol. 47, 279, 1905. — ⁶⁾ F. Voit, Sitzungsber. der Ges. f. Morphol. und Physiol. 13, 106 und 110, 1897. — ⁷⁾ Miura, Zeitschr. f. Biol. 32, 255, 1895.

neben fast zweifellos positiven auch sicher negative, so daß man annehmen muß, daß auch hier (wie bei den anderen Di- und Polysacchariden) ein anderer Faktor entscheidend mitspricht, nämlich derjenige, ob das Inulin vorher im Verdauungstraktus des betreffenden Individuums gespalten wird oder nicht. Dies dürfte wechseln, je nachdem die Säure des Magensafts in wechselnder Stärke (Verdünnung) und Zeitdauer auf das zugeführte Inulin einwirkte, denn Inulin wird durch die Säure des Magensafts bei Körpertemperatur gespalten (Chittenden¹⁾, Weinland).

Von den Säuren der Zuckerarten ist für keine der Nachweis erbracht, daß sie ein echter Glykogenbildner sei. Külz²⁾ glaubte dies z. B. für Glykuronsäureanhydrid



beim Huhn nachgewiesen zu haben, doch sind die von ihm erhaltenen Glykogenmengen für den Beweis nicht ausreichend. Das Vorhandensein von Glykuronsäure in der Leber nach dem Tode ist von Lépine und Boulud³⁾ angegeben worden. (Über die Paarungen der Glykuronsäure s. S. 454, ferner S. 451).

Auch von den Alkoholen der Zucker hat sich bis jetzt keiner als Glykogenbildner erweisen lassen. Versuche über Dulcit, Mannit, Erythrit usw. liegen von Külz vor.

Dagegen hat sich ein anderer Alkohol, das Glycerin, $\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})_3$, mit großer Wahrscheinlichkeit als Glykogenbildner erwiesen. Versuche, die hierfür sprechen, liegen einmal auf dem Wege der Bestimmung des Glykogens im Versuchs- und Kontrolltier vor, besonders von Sigmund Weiß⁴⁾ und E. Külz beim Huhn und von Luchsinger⁵⁾ am Huhn und Kaninchen.

Sodann beobachteten Külz und v. Mering, daß bei gewissen Diabetesformen auf Zufuhr von Glycerin eine beträchtliche Steigerung des ausgeschiedenen Traubenzuckers erfolgte, und in letzter Zeit hat Cremer⁶⁾ beim Hund im Phloridzindiabetes (siehe unten S. 465) nach Glycerinfütterung Dextroseausscheidung beobachtet in Mengen, welche die ohne Glyceringabe (vorher und nachher) beobachtete Größe weit überschritten, so daß das Verhältnis von Dextrose im Harn zu N im Harn von 3:1 auf 5, ja 6, sogar 8:1 während der Glycerinzufuhr stieg. Analoge Ergebnisse mit Werten des Verhältnisses von D:N bis zu etwa 14:1 erhielt darauf Lüthje⁷⁾ bei Wiederholung der Versuche am Hund mit Pankreasdiabetes (s. unten). Es sei bemerkt, daß bei der Bildung von Glykogen (oder Glykose) aus Glycerin eine Oxydation statthaben muß.

Die Bildung von Glykogen bzw. Dextrose aus Fettsäure ist von verschiedener Seite behauptet bzw. angenommen worden, doch liegt zurzeit keine beweisende Beobachtung dafür vor. Die Entstehung von Zucker

¹⁾ Chittenden, Amer. Journ. of Physiol. 2, XVII, 1898. — ²⁾ Külz, Festschrift für Ludwig 1890. — ³⁾ Lépine und Boulud, Compt. rend. Soc. Biol. 53, 1041, 1901. — ⁴⁾ S. Weiß, Sitzungsber. d. K. Akad. d. Wiss. zu Wien 67 (3), 5, 1873. — ⁵⁾ Luchsinger, Pflügers Arch. 9, 289, 1874. — ⁶⁾ Cremer, Münchner med. Wochenschr. 1902 und Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. 1902, Heft 2. — ⁷⁾ Lüthje, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 80, 98, 1904; vgl. auch Cremer, Erg. d. Biochem. 1, 890, 1902.

(Glykogen) aus Neutralfett (Fettsäure + Glycerin) ist ebenfalls angenommen worden; soweit sich dieselbe auf die Heranziehung des Glycerins am Fett (etwa 11 Proz.) beschränkt, wird sie im Prinzip kaum sich bestreiten lassen. Für die Hauptmasse des Fettes, die Fettsäuren, dagegen ist aus keiner Beobachtung Sicheres zu entnehmen. Der Wege, die zum Nachweis der Zuckerbildung aus Fett eingeschlagen wurden, sind mehrere.

Es wurden Leberpartikel mit Fett (Fettsäure) in der Wärme mit Luft digeriert (Seegen¹⁾, Weiß²⁾ und dabei eine Zunahme des Traubenzuckers gegenüber Kontrollpartien beobachtet. Welches die Quelle dieses Zuckers war, ist ungewiß geblieben. Die Wiederholung dieser Versuche durch Abderhalden und Rona³⁾ ergab ein negatives Resultat (Leber des Hammels).

Besonders erwähnt seien Versuche der Verfütterung von Fett bei Diabetes (beim Menschen). Ein Diabetiker schied in 15 Tagen bei strengster Diät 99 g N und 1170 g Zucker aus (Rumpf⁴⁾). Auch beim Hund mit Phloridzindiabetes (Hartogh und Schumm⁵⁾) ließen sich Zuckermengen erhalten, die über die aus dem gleichzeitig ausgeschiedenen N ableitbaren hinausgingen. Ein Hund von 60 kg lieferte in 24 Tagen 1288,3 g Zucker neben 252,2 g N⁶⁾. Das Verhältnis von D zu N betrug im Mittel des ganzen Versuchs 5:1, während einzelner Perioden stieg es auf 9:1, während eines Tages sogar auf 13:1.

Einen Anhaltspunkt für die Auffassung, daß Fett Dextrose zu bilden vermöge, liefern ferner die Ergebnisse von Respirationsversuchen: Beim Murmeltier geht im tiefen Winterschlaf der respiratorische Quotient (das Verhältnis der ausgeatmeten Kohlensäure zum aufgenommenen Sauerstoff) so weit herab, daß an eine Zurückhaltung von aufgenommenem Sauerstoff gedacht werden muß. In welchem Stoffe dieser Sauerstoff zurückgehalten wird (vielleicht in Kohlensäure⁷⁾), hat sich bis jetzt nicht erweisen lassen (Regnault und Reiset⁸⁾). C. Voit⁹⁾ wies auf den reichlichen Glykogengehalt der Tiere am Ende des Winterschlafs hin und brachte ihn mit Zersetzung von Eiweiß oder Fett in Beziehung (vgl. Pembrey¹⁰⁾, Rafael Dubois u. a.). Auch Zuntz und Lehmann fanden beim Hungerer Cetti Werte für den respiratorischen Quotienten, die unter dem theoretischen Werte für Fettverbrennung liegen¹¹⁾, ebenso kann der respiratorische Quotient beim schweren Diabetes bis auf 0,63 herabgehen.

¹⁾ Seegen, Pflügers Arch. 39, 132 u. 137, 1896. — ²⁾ Weiß, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24, 542, 1898. — ³⁾ Abderhalden u. Rona, Ebenda 41, 303, 1904. — ⁴⁾ Rumpf, Berlin. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 9, S. 185 und Zeitschr. f. klin. Med. 45, 260, 1902, Deutsch. med. Wochenschr. 1900, S. 639. — ⁵⁾ Hartogh und Schumm, Arch. f. exper. Path. 45, 11 u. 29, 1901. — ⁶⁾ Vgl. hierzu aber Landergreen, Skandinav. Arch. f. Physiol. 14, 112, 1903; Lüthje, Zeitschr. f. klin. Med. 39, 397, 1900. — ⁷⁾ R. Dubois, Physiol. de la marmotte, Paris 1896, p. 88. — ⁸⁾ Regnault und Reiset, Ann. d. Chem. u. Pharm. 70, 275, 1850. — ⁹⁾ C. Voit, Zeitschr. f. Biol. 14, 112, 1878. — ¹⁰⁾ Pembrey, Journ. of Physiol. 27, 66, 1901. — ¹¹⁾ Zuntz und Lehmann, Virch. Arch. 131, Supplbd., 197, 1893. Beim Hühnchen im Ei (Bohr, Skandinav. Arch. f. Physiol. 14, 398 u. 417, 1903), bei den Fliegenpuppen während der Metamorphose (Weinland, Zeitschr. f. Biol. 47, 186, 1905) sind ebenfalls sehr niedere respiratorische Quotienten beobachtet worden, vgl. auch Magnus-Levy, Verhandl. d. phys. Ges. zu Berlin 1903/4, S. 5 und Zeitschr. f. klin. Med. 1905, S. 56.

Für Oxysäuren, z. B. Milchsäure, $C_3H_5O_3$ ($= \frac{1}{2}$ Glykose), ist bis jetzt eine Glykogenbildung beim Tier (wohl aber bei der Hefe, Laurent¹⁾) nicht erwiesen worden (vgl. Luchsinger²⁾), doch erhielten Embden und Salomon³⁾ beim pankreaslosen Hund auf Zufuhr von Natriumlaktat Vermehrung der Zuckerausscheidung. Ebenso wenig wie aus Milchsäure wurde bis jetzt aus anderen N-freien Stoffen Glykogenbildung erzielt.

β) Bildung von Glykogen aus stickstoffhaltigen Stoffen.

Der Nachweis für das Glykogen(Zucker)bildungsvermögen der Eiweißstoffe ist in zahlreichen Untersuchungen auf verschiedenem Wege unternommen worden. Reichliche Schwierigkeiten haben sich demselben entgegen gestellt. Die angehäuften Glykogenmengen in den Versuchen, in welchen nach Eiweißfütterung das Glykogen bestimmt wurde, ist niemals von ähnlicher Größe wie nach Verfütterung der glykogenbildenden Hexosen. Doch ist das Ergebnis zahlreicher Versuche insofern ein positives, als das Versuchstier (Kaninchen, Hund usw.) mehr Glykogen enthielt als das Kontrolltier. Alle diese Versuche (von Claude Bernard, von Mering⁴⁾, Wolffberg⁵⁾, Külz⁶⁾, Bendix⁷⁾ und zahlreichen anderen) (mit Kasein, Fibrin, Serumalbumin, Eialbumin, Ovalbumin usw.) sind jedoch nicht sicher beweisend, besonders wenn man dem Glycerin am Fett ein Glykogenbildungsvermögen zuschreibt.

Versuche, ob die überlebende Leber imstande sei, aus Pepton usw. Zucker zu bilden (Seegen u. a.), haben bis jetzt kein positives Ergebnis geliefert, ebensowenig wie die Versuche über Bildung von Zucker aus Fett in überlebenden Organen⁸⁾.

Butte⁹⁾ sah in der herausgenommenen Leber nur so viel Zucker entstehen, als dem Glykogenehalt derselben entsprach; wenn kein Glykogen in der Leber enthalten war, entstand auch kein Traubenzucker. Dasselbe sah Montuori¹⁰⁾.

Hirsch und Rolly¹¹⁾ untersuchten, ob sich bei infektiösem Fieber eine Glykogenbildung aus Eiweiß nachweisen lasse. Sie machten Tiere (Kaninchen) durch Strychnin möglichst glykogenarm und fanden nunmehr in den Kontrolltieren kein Glykogen, wohl aber in sämtlichen mit *Bacterium coli commune* infizierten Tieren. Rolly beobachtete ferner bei Kaninchen zur Zeit der prämortalen Stickstoffsteigerung im Harn das Vorhandensein von

¹⁾ Ann. de la Soc. Belge de Microscopie 14, 29, 1890. — ²⁾ Luchsinger Beitr. z. Physiol. des Glykogens, Zürich 1875; Röhrmann, Pflügers Arch. 39, 21 u. 35, 1886. — ³⁾ Embden und Salomon, Hofmeisters Beiträge 6, 63, 1904. —

⁴⁾ v. Mering, Pflügers Arch. 14, 274 u. 280, 1877. — ⁵⁾ Wolffberg, Zeitschr. f. Biol. 12, 277, 1876. — ⁶⁾ Külz, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens, Marburg 1891. — ⁷⁾ Bendix, Zeitschr. f. phys. Chem. 32, 479, 1901. — ⁸⁾ Böhm und Hoffmann, Hofmeister, Neumeister, Zuntz und Cavazzani, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898, S. 539; Fr. Kraus jun., Pflügers Arch. 90, 630, 1902 und 98, 452, 1903 (Durchblutungsversuche an der überlebenden Leber mit dem Apparat von E. Freund). In letzter Zeit hat Embden die Versuche mit Durchblutung der glykogenfrei gemachten Leber wieder aufgenommen (Hofmeisters Beiträge 6, 44, 1905). — ⁹⁾ Butte, Compt. rend. Soc. Biol. 46, 333, 1894. — ¹⁰⁾ Montuori, Arch. italien. de biol. 25, 144. — ¹¹⁾ Rolly, Arch. f. klin. Med. 83, 107, 1905; Hirsch und Rolly, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 78, 380, 1903.

Glykogen, während dieses bei in analoger Weise (mit Strychnin) behandelten Kontrolltieren vor der Periode der Stickstoffsteigerung fehlte.

Sodann sind wichtige Versuche an diabetischen Organismen angestellt worden. Beim Menschen mit schwerem Diabetes können auch bei möglichst kohlehydratfreier Kost fortwährend bedeutende Mengen von Zucker ausgeschieden werden, so sah z. B. Külz¹⁾ einen Diabetiker, der nur Kasein erhielt, in 5 Tagen 441,9 g Zucker ausscheiden (s. oben bei Fett, vgl. F. Kraus²⁾ und besonders Mohr³⁾). Beim Pankreasdiabetes (Hund) fand sich, daß die Zuckerausscheidung bei Fleischfütterung auf 1 g N im Urin 2,8 bis 3 g Dextrose beträgt, unabhängig von der absoluten Höhe der N-Ausscheidung (Minkowski⁴⁾). Die Konstanz dieses Verhältnisses ward neuerdings von Pflüger bestritten.

Beim Phloridzindiabetes ist, wenn derselbe durch tägliche mehrmalige Injektion von Phloridzin zum „totalen“ gemacht wird (von Mering⁵⁾, Prausnitz⁶⁾, Cremer und Ritter, Lusk⁷⁾, Löwi u. a.), die Zuckerausscheidung im Verhältnis zum N im Urin noch bedeutend größer, 3,8 bis 4,2 g Dextrose auf 1 g N. (Geht man vom C aus, so können aus 1 g N des Fleisches etwa 8 g Dextrose gebildet werden, v. Mering, vgl. S. 432!) Hartogh und Schumm sahen bei einer 60 kg schweren Dogge das Verhältnis von D:N gar auf 9,0:1 (ja 13:1) steigen, so daß es Schwierigkeiten bereitet, sämtlichen Zucker (s. S. 439) aus zersetztem Eiweiß abzuleiten⁸⁾). Auch durch Leimfütterung konnte Lusk beim total phloridzindiabetischen Tier eine starke Steigerung der ausgeschiedenen Dextrose erzielen⁹⁾.

Kumagawa u. Miura erhielten am 39. Hungertage von einem Hunde von 11 kg auf Injektion von Phloridzin innerhalb 5 Tagen 62 g Zucker ausgeschieden¹⁰⁾.

Nach diesen Befunden an diabetischen Organismen, die in längeren Perioden täglich viele Gramm von Dextrose parallel mit der N-Ausscheidung im Urin lieferten, und denen sich in letzter Zeit weitere bestätigende Versuche von Luthje¹¹⁾ anschlossen, kann man der Auffassung (Pflüger), daß diese großen Zuckermengen sämtlich auf präformierten Zucker (als Glykogen an Eiweiß gebunden usw.) zurückzuführen seien, nicht beitreten. In letzter Zeit hat auch Pflüger diese Auffassung verlassen und das Fett als die Quelle dieses Zuckers angenommen. Hierbei ist jedoch zu bedenken, daß bei den genannten Versuchen nicht die Zufuhr von Fett, sondern die von Eiweiß Steigerung der Dextroseausscheidung bewirkt.

Ob es überhaupt berechtigt ist, dem Zuckeranteil, der in gewissen Eiweißkörpern, z. B. Mucin aus Sputum, F. Müller¹²⁾ enthalten ist, bei der Frage

¹⁾ Külz, Arch. f. exp. Path. 6, 140, 1877. — ²⁾ F. Kraus, Berlin. klin. Wochenschr. 1904, S. 4. — ³⁾ Mohr, Zeitschr. f. klin. Med. 1904, S. 52. — ⁴⁾ Minkowski, Arch. f. exper. Path. 31, 97, 1893. — ⁵⁾ v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med. 16, 435, 1889; ein Hund von 26,2 kg z. B. schied 275 g Dextrose aus (die Dextrose des Phloridzins ist dabei nicht abgezogen) nach zweitägigem Hunger in 11 Tagen (v. Mering). — ⁶⁾ Prausnitz, Zeitschr. f. Biol. 29, 168, 1892. — ⁷⁾ Lusk, ebenda 42, 31, 1901; Reilly, Nolan u. Lusk, Amer. Journ. of Physiol. 1, 395, 1898. — ⁸⁾ Arch. f. exper. Path. 45, 11, 1901. — ⁹⁾ Vgl. Therman, Skandinav. Arch. f. Phys. 17, 1, 1905. — ¹⁰⁾ Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898, S. 431. — ¹¹⁾ Luthje, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 79, 499, 1904 und Pflügers Arch. 106, 160, 1904. — ¹²⁾ F. Müller, Zeitschr. f. Biol. 42, 468, 1901.

nach der Bildung von Zucker aus Eiweiß eine große Bedeutung zuzuschreiben¹⁾ ist fraglich (Fr. Müller), wenn man bedenkt, daß ein Kohlehydrat einmal zahlreichen Eiweißkörpern, z. B. dem Kasein, völlig fehlt, daß es ferner auch da, wo es vorhanden ist, meist nur einen kleinen bis sehr kleinen Teil des Eiweiß ausmacht. Endlich ist für die Erörterung dieses Punktes beim hungrigen diabetischen Tier zu bedenken, daß es eine durch nichts begründete Auffassung ist, der Tierkörper könne in Zeiten von Zuckermangel ohne weiteres alle Zuckerreste, die sich in den chemischen Verbindungen festgelegt finden (welche doch, mindestens zum Teil, seine Existenz erst ermöglichen), beliebig herausreißen, ohne seine Existenz zu gefährden oder gar unmöglich zu machen.

Es muß ferner hier daran erinnert werden, daß die am diabetischen Organismus erhaltenen Resultate nie in demselben Maße beweisend sind wie jene, die ein in seinen Funktionen normaler Organismus liefert. Der diabetische Organismus funktioniert abnorm, und man kann deshalb nicht wissen, wie weit die an ihm erhaltenen Resultate ebenfalls abnorm sind.

Ein Moment endlich ist bei Beurteilung der Glykogenbildungsfrage für Fett wie für Eiweiß zu bedenken, nämlich die große Bedeutung, die dem Glykogen und Traubenzucker im tierischen Haushalt nach vielen Beobachtungen zukommt. Diese Wichtigkeit läßt es nicht wahrscheinlich erscheinen, daß der Organismus für die Gewinnung dieses Stoffes nur einen Weg, den der Bildung aus einigen Kohlehydraten der Nahrung (sowie auch aus dem Zucker am Eiweiß) und etwa noch aus Glycerin besitze, daß er aber nicht imstande sei, wenn jene Quellen versagen, für diesen Zweck das Eiweiß- oder Fettsäuremolekül nutzbar zu machen. Es hat durchaus nichts Auffallendes, daß der Körper aus den für ihn häufigsten Zuckern Glykogen zu bilden vermag, nicht aber aus den selteneren, anders konfigurierten; und ebensowenig kann es auffallend erscheinen, daß er wiederum aus einigen anderen im Gang des Stoffabbaues in ihm reichlich gebildeten einfacheren Stoffen diesen Stoff aufzubauen imstande sei¹⁾.

Für die N-haltigen einfacheren Spaltungsprodukte des Eiweiß, z. B. Leucin (F. Müller²⁾), hat sich bis jetzt kein Glykogenbildungsvermögen mit Sicherheit nachweisen lassen. R. Cohn³⁾ fand nach Fütterung von 16 bis 30 g Leucin beim Kaninchen nach mehrtägigem Hunger bis zu 2,3 g Glykogen in der Leber, im Kontrolltier beträchtlich geringere Mengen. Simon⁴⁾ hatte ein direkt negatives Ergebnis (Kaninchen), ebenso Halsey⁵⁾. Ebensowenig hat sich für Glykosamin⁶⁾, einen der Kohlehydratanteile des Eiweiß, Glykogenbildungsvermögen nachweisen lassen. Für d-Alanin, $\text{CH}_3\cdot\text{CHNH}_2\cdot\text{COOH}$, α -Amidopropionsäure, geben Neuberg und Langstein⁷⁾ an, daß sie ein Glykogenbildner sei; sie fanden in mit

¹⁾ Es sei hier bemerkt, daß Pflüger in neuester Zeit ebenfalls den oben angeführten Standpunkt verlassen hat, und zwar nicht das Eiweiß, wohl aber das Fett, und zwar auch dessen Fettäureanteil als mögliche Glykogenquelle im Körper in Betracht zieht. — ²⁾ F. Müller, Deutsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 13; Zeitschr. f. Biol. 42, 547, 1901. — ³⁾ R. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 211, 1899, u. a. — ⁴⁾ Simon, ebenda 35, 315, 1902. — ⁵⁾ Halsey, Amer. Journ. of Physiol. 10, 229; vgl. übrigens auch Mohr, Zeitschr. f. klin. Med. 1904. (Ein Diabetiker schied bei Fütterung mit Leucin mehr Dextrose aus.) — ⁶⁾ Fabian, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 167, 1899. — ⁷⁾ Neuberg und Langstein, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903, Supplbd., S. 514.

Alanin gefütterten Kaninchen, die gehungert hatten, 1 bis 2 g Glykogen in der Leber, daneben Milchsäure im Harn. Auch F. Kraus¹⁾ kam in Versuchen an mit Phloretin vergifteten Hungerkatzen zur Ansicht, daß inaktives Alanin ein Zuckerbildner sei, ebenso fanden Embden und Salomon²⁾ in Versuchen am pankreaslosen Hund regelmäßig auf Zufuhr von Alanin starke Vermehrung der Dextroseausscheidung. Ähnlich verhielt es sich aber bei Zufuhr von Glykokoll, sowie von Asparagin (s. unten). Ich füge hier noch an, daß Paul Mayer³⁾ bei subcutaner Einführung von Diaminopropionsäure, $(\text{CH}_2\text{NH}_2.\text{CHNH}_2.\text{COOH})$, beim Kaninchen im Harn Glycerinsäure, $(\text{CH}_2\text{OH}.\text{CHOH}.\text{COOH})$, erhielt und diesen Befund mit der Bildung von Zucker in Zusammenhang bringt (über Asparagin, Glykokoll usw. s. unten). Endlich sei hier noch eine Beobachtung von Embden⁴⁾ erwähnt: Embden fand bei Durchblutung der fast zucker- und glykogenfreien Leber (durch Strychnin) in dem Durchblutungsblut eine oft beträchtliche Zunahme des Zuckers; welches die Quelle dieses Zuckers ist, bleibt unbekannt.

γ) Glykogen sparende und vermehrende Stoffe.

Nach den direkten Glykogenbildnern sind Stoffe zu nennen, welche die Bildung von Glykogen begünstigen, ohne selbst in das entstehende Glykogenmolekül einzutreten.

Es ist oben (S. 435) bemerkt, daß hierunter wohl alle Zucker, Pentosen usw. gehören, nach deren Fütterung eine geringe Vermehrung des Glykogens sich nachweisen läßt. Ähnliche Beobachtungen, bei denen aber die Möglichkeit einer Wanderung des Glykogens in die Leber nicht ausgeschlossen ist, wurden gemacht (Röhm ann⁵⁾ beim Kaninchen nach Beigabe von Ammonkarbonat, Glykokoll, Asparagin zur Nahrung; ebenso fand Külz⁶⁾ nach Fütterung mit Harnstoff beim Huhn und Kaninchen eine geringe Vermehrung des Glykogens in der Leber. Ferner beobachtete Nebelthau (Berger) beim pankreasdiabetischen Hunde nach Zufuhr von Acetamid (absolut und relativ), sowie auch von Asparagin vermehrte Dextroseausscheidung⁷⁾, ebenso Embden und Salomon auf Glykokoll und Asparagin⁸⁾. Knopf⁹⁾ sah auch im Phloridzindiabetes auf Asparagingaben die Zuckerausscheidung steigen. Nebelthau sah bei zahlreichen Substanzen, z. B. bei Chloralhydrat, Paraldehyd, nach deren Fütterung den gesamten Glykogengehalt des Körpers beim Huhn vermehrt gegenüber dem Kontrolltier. Doch sind diese Steigerungen nie bedeutende. Cremer erzielte beim Kaninchen im Paraldehydschlaf in 15 Stunden 2 g Glykogen in der Leber nach 4 tägigen Hunger¹⁰⁾. Auch noch einige andere Narkotika, z. B. Chloralamid, scheinen eine ähnliche Wirkung auszuüben.

¹⁾ F. Kraus, Berliner klin. Wochenschr. 1904, S. 4. — ²⁾ Embden und Salomon, Hofmeisters Beiträge 5, 507. — ³⁾ Paul Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 59, 1904. — ⁴⁾ Embden, Hofmeisters Beiträge 6, 44, 1904. — ⁵⁾ Röhm ann, Pflügers Arch. 39, 21, 1886. — ⁶⁾ Külz, Beitr. z. Kenntnis d. Glykogens 1891. — ⁷⁾ Nebelthau, Zeitschr. f. Biol. 28, 138, 1891; Berger (Dissert.), Münchn. med. Wochenschr. 1902, S. 917. — ⁸⁾ Embden und Salomon, Hofmeisters Beitr. 6, 63, 1905. — ⁹⁾ Knopf, Arch. f. exper. Path. 49, 123, 1903. — ¹⁰⁾ Cremer, Zeitschr. f. Biol. 29, 489, 1892.

Die Stoffe und Mittel, welche eine Verminderung des Glykogens zu bewirken imstande sind, sind S. 444 ff. besprochen.

2. Die Spaltung des Glykogens in der Leber zu Dextrose und ihre Ursachen.

Das Glykogen, welches in der Leber aufgespeichert und so dem Blutkreislauf entzogen ist, erfährt keine weitere Kondensation mehr, so daß etwa ein stärkemehlähnliches Produkt aus ihm entstehen würde. Es verschwindet vielmehr durch bestimmte Ursachen, z. B. im Hunger, bei Muskelarbeit, durch Nerveneinfluß usw. (s. unten) innerhalb kurzer Zeit (wenige Tage, ja selbst Stunden, s. unten) aus der Leber vollständig oder zum größten Teil. Es ist deshalb kein Zweifel, daß es im Lebensprozeß der Zellen eine sehr bedeutende Rolle spielt.

Die Leberzellen besitzen das Vermögen, Glykogen in Dextrose überzuführen (Cl. Bernard¹⁾ u. a.). Die entstandene Dextrose wurde durch das Drehungsvermögen, Osazon, Gärungsvermögen usw. sicher als solche erkannt.

Ob für die Verarbeitung des Glykogens in der Leber die Spaltung in Dextrose notwendig ist, ist fraglich. Nach Pavy²⁾ sollte dies überhaupt nicht geschehen, die Leber vielmehr die Dextrose dem Blut entziehen und weiter verarbeiten³⁾, und zwar neben anderem zu Fett. Die Spaltung des Glykogens in der herausgenommenen Leber sollte lediglich ein postmortaler Vorgang sein. Das Vorhandensein einer Leberdiastase (s. unten, S. 447) wäre unter diesen Umständen schwer verständlich, ebenso die sicheren Beobachtungen über das Verschwinden des Leberglykogens unter Auftreten von Zucker im Blute bei bestimmten Ursachen (s. unten). Über das im lebenden Körper eingehaltene Tempo in der Glykogenspaltung in der Leber (gegenüber der anfänglich beträchtlichen Geschwindigkeit des Prozesses in der herausgenommenen Leber, vgl. Prausnitz⁴⁾) läßt sich nichts angeben. Die letztere Erscheinung erinnert an die Beschleunigung der Zuckerbildung in der Leber auf sensible Reize usw.⁵⁾ (siehe unten).

Die Versuche, beim normalen Tiere (Cl. Bernard, Pavy, v. Mering, Otto⁶⁾ u. a.) eine Zunahme des Lebervenen- und damit des arteriellen Blutzuckers gegenüber demjenigen der übrigen Venen nachzuweisen⁷⁾ (nur auf Insulte — Schmerz usw. — hat sich stets eine vermehrte Zuckerausfuhr aus der Leber erweisen lassen⁸⁾), sind bis jetzt nicht sicher erfolgreich gewesen; doch bedeutet dies wenig, denn da das Blut fortwährend in rascher Bewegung immer neue Stoffmengen aufnehmen und zuführen kann, so braucht

¹⁾ Cl. Bernard, *Compt. rend.* 85, 519, 1877 u. a. — ²⁾ Pavy, *Physiol. d. Kohlehydrate*, 1895. — ³⁾ Sicher ist, daß in der Leber außer Glykogen auch Zucker enthalten ist. Pavy fand in der ganz frisch untersuchten Leber 2 bis 3 pro Mille Zucker, selten nur 1 pro Mille (Hund, Katze, Kaninchen). (*Physiol. der Kohlehydrate*.) — ⁴⁾ Prausnitz, *Zeitschr. f. Biol.* 26, 411, 1890. — ⁵⁾ Vgl. Seegen, *Zentralbl. f. d. med. Wiss.* 87, 337. — ⁶⁾ J. Otto, *Pflügers Arch.* 35, 467, 1885. — ⁷⁾ Vgl. J. Seegen, *Zentralbl. f. Physiol.* 1900, Nr. 22; Pavy, *Physiol. d. Kohlehydrate*, deutsch von Grube, 1895, S. 162. — ⁸⁾ Abeles, *Anzeiger d. k. k. Ges. d. Ärzte, Wien*, 13. Mai 1887 u. a.

in der Zeiteinheit die Differenz im Dextrosegehalt des zugeführten Blutes gegen das abgeführte nur sehr klein zu sein und kann doch, auf längere Zeit ausgedehnt, große Beträge erreichen. Kleine Differenzen fallen aber hier in die Versuchsfehler der Methodik¹⁾. Wenn es ferner auch sicher ist, daß Fett (Fettsäure) aus Glykogen entstehen kann (s. S. 447), so schließt dies doch eine vorhergehende Spaltung in Dextrose nicht aus.

Nach Entfernung der Leber bis auf kleine Reste fand sich (Hund) nach Verlauf mehrerer Stunden noch etwa 0,5 pro Mille Dextrose im Blute, gegenüber etwa 1 pro Mille zu Beginn des Versuches. Die Schnelligkeit des Absinkens und die relative Abnahme schwankte sehr in verschiedenen Versuchen²⁾ (vgl. auch die Angaben bei Minkowski³⁾, Seegen⁴⁾, Schenck⁵⁾ usw.).

Es hat sich gezeigt, daß das Glykogen in der Leber reichlich in Dextrose gespalten und zum Verschwinden gebracht werden kann (eine Bildung von Zucker aus anderem Material als Kohlehydrat hat sich in der überlebenden Leber bis jetzt nicht beweisen lassen, s. S. 439 ff.). Dieses Verschwinden wird durch bestimmte Ursachen bewirkt.

Beim hungernden Tier, welches keinerlei Nahrung zugeführt erhält, findet sich, daß das Glykogen in der Leber in wenigen Tagen stark abnimmt, doch ist es sehr schwer, im einzelnen Falle den Grad der Abnahme richtig anzugeben, da sehr bedeutende Schwankungen im Glykogengehalt auch bei hungernden Tieren⁶⁾ beobachtet werden. Es kann sich hierbei möglicherweise um eine — besonders bei längerer Hungerdauer allmählich sich ausbildende — vikariierende Neubildung von Glykogen handeln, aus Stoffen, die am Körper während des Hungers in Zersetzung kommen (s. S. 438 ff.), ferner um die Wirkung prämortaler Steigerung der Zersetzung N-haltigen Materials und damit des daraus sich bildenden Zuckers (s. S. 440 ff.) usw. So wird man z. B. den Befund Pflügers, der bei einem Hunde nach 28 Hungertagen noch 52,5 g Zucker (Glykogen) (auf 33,6 kg gegen ursprünglich 49 kg Körpergewicht) beobachtete, gewiß nicht ohne weiteres verallgemeinern wollen.

Andere Ursachen, die den Glykogenbestand, besonders der Leber, vermindern, bestehen in längere Zeit andauernder, anstrengender Arbeit; so gelang es z. B. beim Hunde (Külz⁷⁾), nach vorhergehender reichlicher Fütterung, durch fünf- bis siebenstündiges Ziehenlassen eines schweren Wagens die Leber bis auf Spuren glykogenfrei zu machen (auch das Tretrad ist verwendet worden).

Durch Vermittelung von Nerven kann die Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber von anderen Stellen des Körpers aus angeregt werden. Der Zuckerstich (Cl. Bernard), eine Läsion am Boden des vierten Ventrikels in der Medianlinie, zwischen einer Linie, die den Ursprung der beiden *Nervi acustici*, und einer zweiten, die den der beiden Vagi verbindet, hat eine meist mehrere Stunden dauernde Zuckerausscheidung im Harn im Gefolge. Dabei

¹⁾ Bing, Skand. Arch. z. Physiol. 9, 336; Flügge, Zeitschr. f. Biol. 13, 133, 1877. — ²⁾ Pavy und Siau, Journ. of Physiol. 29, 375, 1903. — ³⁾ Minkowski, Arch. f. exper. Pathol. 21, 41, 1886. — ⁴⁾ Seegen, Zuckerbildung im Tierkörper, 2. Aufl., Berlin 1900. — ⁵⁾ Schenck, Pflügers Arch. 57, 553, 1894. — ⁶⁾ Aldehoff, Zeitschr. f. Biol. 25, 137, 1889; Pflüger, Pflügers Arch. 91, 119, 1902. — ⁷⁾ Külz, Pflügers Arch. 24, 41, 1881 und Beitr. z. Kenntnis d. Glykogens, Marburg 1890.

findet eine Vermehrung des Zuckers im Blute¹⁾ statt bis zu 0,4 Proz. (ähnlich wie beim Pankreasdiabetes, s. S. 466). Der diese Wirkung vermittelnde Reiz wird durch den *Nervus vagus* (und andere periphere Nerven, z. B. die *Nervi ischiadici*) der Medulla zugeführt. Auch durch Einleitung 1proz. Kochsalzlösung ins Blut (Kaninchen), durch Morphium und einige andere Stoffe scheint dieses Zentrum in der Medulla gereizt werden zu können. Von der Medulla wird die Reizleitung durch das Rückenmark (bis zur Höhe des ersten Dorsalwirbels) und weiter durch die *Nervi splanchnici major* und *minor* der Leber zugeführt. Durchschneidung der *Nervi splanchnici* macht den Zuckerstich unwirksam (C. Eckhard²⁾), ebenso verhindert es den Kochsalz- oder Morphiumdiabetes. Nur die Leber liefert den in diesen Fällen auftretenden Zucker (Moos³⁾, Moritz Schiff⁴⁾). Die Zugschnürung der Lebergefäße (Schiff beim Frosch) hebt die Zuckerausscheidung auf. Ob es sich dabei um eine Wirkung auf die Blutgefäße der Leber (Cl. Bernard) handelt oder um eine spezifische Wirkung der Nerven auf die Leberzellen, durch welche diese zur Fermentproduktion angeregt werden (Pflüger⁵⁾), ist unentschieden. Ausgehend von der letzteren Vorstellung kann man daran denken, daß eine vermehrte Bildung von Zucker (etwa beim Pankreasdiabetes, s. S. 464) bedingt sei durch das Fehlen eines Stoffes, der normalerweise vom Pankreas produziert werde und die überstarke Bildung von Zucker in der Leber zu hemmen vermöge (Montuori⁶⁾, Caparelli⁷⁾, Pflüger u. a.).

Auch die Beobachtung, daß durch sich Sträuben, Krämpfe, Verletzungen, Reizung sensibler Nerven, Schmerz usw. die Zuckersekretion der Leber vermehrt wird, ist hier anzuführen⁸⁾. Dieselbe Wirkung hat z. B. Strychnin (Langendorff⁹⁾, Frentzel¹⁰⁾ u. a.). Andere Gifte wirken durch Schädigung der Leber, z. B. Phosphor, Arsen; ferner liegen Angaben vor über Kohlenoxyd, Amylnitrit, Chloroform, Atropin, Methylviolett, Curare, Nitrobenzol, Sublimat (Gürber¹¹⁾ usw., welche ebenfalls Glykogenschwund bewirken. Ferner wird das Glykogen zum Schwinden gebracht durch den Wärmestich (Rolly¹²⁾, Fieber beschleunigt ebenfalls den Glykogenzerfall (May¹³⁾. Weiter wirken in ähnlicher Weise Injektionen von verdünnter Schwefelsäure in den *Ductus choledochus* (E. Pick¹⁴⁾). Dann sind zu nennen Versuche über künstliche Stauung der Galle (durch Unterbindung der Gallengänge F. v. Reuß¹⁵⁾, Asphyxie (Seegen¹⁶⁾, Unterbindung der Darmarterien (Slosse¹⁷⁾ usw. Auch

¹⁾ Bock u. Hoffmann, Experimentalstudien über Diabetes, Berlin 1874, Oliven.
— ²⁾ C. Eckhard, Beitr. z. Anat. u. Physiol. 4. — ³⁾ Moos, Arch. f. wiss. Heilkunde 4, 37. — ⁴⁾ Moritz Schiff, Untersuchung über die Zuckerbildung in der Leber, Würzburg 1859. — ⁵⁾ Pflügers Arch. 96, 316, 1903; Das Glykogen, 2. Aufl., 1905, S. 394. — ⁶⁾ Montuori, Arch. italiennes de biol. 25, 122, 1896. — ⁷⁾ Capparelli, Malys Jahrb. f. 1893, 23, 569. — ⁸⁾ Cavazzani (Pflügers Arch. 57, 181, 1894 u. a. a. O.) gibt an, daß auch Reizung des *Plexus coeliacus* (Hund) Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber zur Folge habe. — ⁹⁾ Langendorff, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1886 (Suppl.), S. 269. — ¹⁰⁾ Frentzel, Pflügers Arch. 56, 273, 280, 1894. — ¹¹⁾ Kissel (Gürber), Dissert., Würzburg 1894. — ¹²⁾ Rolly, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 78, 249, 1903. — ¹³⁾ May, Zeitschr. f. Biol. 30, 1, 1894. — ¹⁴⁾ F. Pick, Arch. f. exper. Pathol. 33, 305, 1894, und E. Pick, ebenda 32, 382, 1893. — ¹⁵⁾ v. Reuß, ebenda 41, 19. — ¹⁶⁾ Seegen, Wien. klin. Wochenschrift 16, 239, 1903. — ¹⁷⁾ Slosse, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890 (Suppl.), S. 162 (siehe hierüber auch bei Zersetzung des Zuckers, S. 447).

bei Pankreasdiabetes tritt eine starke Verminderung des Leberglykogens ein (s. unten, S. 467) usw.

Dieses Verschwinden von Glykogen, das auf einer Umwandlung desselben in Dextrose beruht, geschieht durch ein diastatisches Ferment (Cl. Bernard).

In den Leberzellen findet sich, selbst nach völligem Auswaschen der Blutwege, ebenso wie in Blut und Lymphe ein diastatisches Ferment (Cl. Bernard, v. Wittich, Bial¹⁾, Borchardt²⁾ u. a.), welches auch in der toten Leber noch wirksam ist (verschieden schnell, Butte) und sich aus den Geweben im wässrigen Extrakt gewinnen läßt, ebenso als Glycerin- oder wässriger Extrakt aus der mit absolutem Alkohol gehärteten Leber (Pavy³⁾). Dieses Ferment erscheint auch seiner quantitativen Wirkung nach, soweit eine solche bestimmbar und unter den hier vorliegenden, sehr komplizierten Bedingungen mit denjenigen in den Leberzellen vergleichbar ist, wohl befähigt, die Überführung des Glykogens in Dextrose zu vollbringen. Auch bei Gegenwart von Chloroform, das die Protoplasmawirkung aufhebt (Salkowski⁴⁾), wirkt dieses Ferment; Arthus und Huber⁵⁾ stellen dasselbe für Fluornatriumgegenwart fest. Dastre⁶⁾ rechnet die Leberdiastase unter die Endoenzyme.

Ob es sich bei dieser Fermentwirkung um ein oder um zwei Fermente handelt, deren erstes die Spaltung nur bis zur Maltosestufe führt, während das zweite die Maltose spaltet, ist noch unentschieden. Sicher sind (in kleinen Mengen) Dextrin und Maltose neben Glykose (in der Hauptmasse) als Produkte des Glykogens bei der Einwirkung dieses Fermentes nachgewiesen worden.

Außer auf Glykogen vermag die Leberdiastase auch auf Stärkemehl spaltend zu wirken. Ist das Lebergewebe (in wässriger Lösung) gekocht worden, so läßt sich keine diastatische Wirkung mehr konstatieren (Pavy und Siau⁷⁾). Auch in der Galle findet sich diastatisches Ferment, das vermutlich aus der Leber stammt (v. Wittich, Kaufmann [D'Alfort⁸⁾] beim Schwein, Schaf, Ochsen, nicht beim Hund⁹⁾).

3. Die Zersetzungen des Zuckers in der Leber.

Es hat sich ergeben, daß das aus Reservestoffen in der Leber aufgespeicherte Glykogen (sowie die in geringer Menge vorhandenen Dextrine und Maltose) in dieser in Dextrose gespalten werden können. Es liegt bis jetzt kein Grund für die Annahme vor, daß das Glykogen als solches zersetzt werde, und ich bespreche deshalb die weiteren Umwandlungen, die die Kohlehydrate in der Leber erfahren, an dieser Stelle.

¹⁾ Bial, Pflügers Arch. 52, 137, 1892; 55, 434, 1894; Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, S. 249. — ²⁾ Borchardt, Pflügers Arch. 100, 259, 1903. — ³⁾ Pavy, Journ. of Physiol. 20, IV, 1896 und 22, 391, 1897/1898. Arthus u. Huber, Arch. de physiol. 1892, p. 651. — ⁴⁾ Salkowski, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890, S. 554; Pflügers Arch. 56, 351, 1894. — ⁵⁾ Arthus u. Huber, Arch. de physiol. 1892. — ⁶⁾ Dastre, Compt. rend. Soc. Biol. 53, 34, 1901. — ⁷⁾ Pavy u. Siau, Journ. of Physiol. 27, 457, 1902. — ⁸⁾ Kaufmann (D'Alfort), Compt. rend. Soc. Biol. 1889, p. 600 u. 611. — ⁹⁾ Über die Wirkung von Glycerin auf die Glykogenabnahme siehe Weiß, Sitzungsber. d. Wien. Akad. 67 (3), 13, 1873. O. Kissel (Gürber), Dissert. Würzburg 1894. W. B. Ransom, Journ. of Physiol. 8, 99, 1887.

Dabei ist zugleich der Tatsache zu gedenken, daß auch andere Zucker als die echten Glykogenbildner, z. B. alle bisher darauf untersuchten Hexosen, Pentosen usw., in dem Organismus verwertet werden. Ihre Ausscheidung im Harn trifft stets nur einen Teil des zugeführten Zuckers, nie die gesamte Menge, wie bei den oben (S. 437) erwähnten Disacchariden Rohrzucker und Milchzucker. Es ist kein begründeter Zweifel daran zu hegen, daß wenigstens ein Teil dieser Verwertung der Leber zufällt, und es ist deshalb bei den Zersetzungen des Zuckers in der Leber wohl in erster Linie an Dextrose zu denken, daneben aber sind auch die anderen Hexosen, z. B. Lävulose, Galaktose usw., zu nennen, ebenso wie im ferneren Umkreise die Pentosen und andere Monosaccharide, sowie vielleicht ihre Alkohole usw. Da jedoch über das Schicksal dieser zuletzt genannten Stoffe nichts Sicheres bekannt ist, so wird sich die folgende Darstellung, wenn nichts Besonderes bemerkt wird, auf das Verhalten des Traubenzuckers beziehen.

Die Zersetzungen der Dextrose in der Leber lassen sich in zwei Gruppen scheiden; einmal in solche, welche ohne Sauerstoffaufnahme möglich sind (anaerobe Zersetzungen), sodann in solche, welche mit Oxydation verbunden sein müssen (aerobe Zersetzungen).

a) Die anaeroben Zuckerzersetzungen in der Leber¹⁾.

In Hinsicht auf die relativ geringe Blutmenge, welche die *Arteria hepatica* der Leber zuführt, im Gegensatz zur *Vena portarum*, deren Blut schon ein Capillargebiet durchlaufen hat und dementsprechend — in verschiedenem Grade — sauerstoffärmer die Leber passiert, ist die Möglichkeit von chemischen Prozessen ohne Sauerstoffaufnahme in der Leber besonders deutlich. Derartige Prozesse sind den Gärungsprozessen der niederen Pflanzen und Tiere anzureihen und müßten sich auch in ähnlicher Weise abspielen.

Die Bildung von Fett aus Kohlehydrat im tierischen Organismus ist unzweifelhaft erwiesen.

K. B. Lehmann und E. Voit sahen bei der Gans²⁾, die mit Reis gefüttert wurde, eine sehr starke Zurückhaltung von C im Körper. M. Rubner beobachtete dasselbe am Hunde³⁾, der mit Rohrzucker und Stärke gefüttert wurde. Der anaerob lebende Eingeweidewurm *Ascaris lumbricoides* vermag Glykogen (Dextrose) in Valeriansäure (in erster Linie) und Kohlensäure zu spalten und scheidet dabei die Fettsäure, die er nicht weiter verwerten kann, aus⁴⁾.

Es liegt nahe, die beim Prozeß der Fettbildung im höheren Tiere nötigen Umsetzungen, speziell die Bildung der Fettsäure (natürlich neben Kohlensäure) aus Dextrose wenigstens teilweise der Leber zuzuschreiben (vgl. Noël Paton⁵⁾; Pavy, s. unten). In neuester Zeit haben Hildesheim und Leathes⁶⁾ angegeben, daß sie bei Digestion von Kaninchenleberbrei unter Luftdurch-

¹⁾ Genauer (wenn auch sprachlich nicht einwandfrei) wäre ein Wort, welches nicht von der Luft, sondern vom Sauerstoff ausgeht, also etwa „anoxibiotische“ und „oxybiotische“ Zersetzungen unterscheiden ließe. — ²⁾ K. B. Lehmann und E. Voit, Sitzungsber. d. Königl. Bayer. Akad. d. Wiss., math.-phys. Kl., 1885, S. 244 und Zeitschr. f. Biol. 42, 619, 1901. — ³⁾ Rubner, Zeitschr. f. Biol. 22, 272, 1886. — ⁴⁾ Weinland, ebenda 42, 55, 1901. — ⁵⁾ Noël Paton, Journ. of Physiol. 19, 167 u. 202, 1895/1896. — ⁶⁾ Hildesheim u. Leathes, Journ. of Physiol. 31, I, 1904.

leitung — freilich nicht stets — eine Zunahme des Fettgehaltes beobachteten, die bei Glykogenzusatz vermehrt war. Von anderer Seite werden besonders die Zellen des Unterhautbindegewebes mit der Bildung von Fett aus Kohlehydrat in Beziehung gebracht¹⁾. Fr. Kraus fand in Kaninchenlebern, die er einige Wochen bakterienfrei bei Körpertemperatur aufbewahrte, zu Ende des Versuches nicht mehr Fett als zu Anfang¹⁾.

Magnus Levy²⁾ hat bei der Autolyse der Leber einen solchen Prozeß der Fettsäurebildung vermutlich aus Kohlehydraten über Milchsäure (Gärungs- und d-Milchsäure) angenommen, aber die Mengen der erhaltenen Fettsäuren und Säuren usw. (Essigsäure, Buttersäure, Capronsäure?, auch Ameisensäure, ferner Bernsteinsäure, Schwefelwasserstoff wurden gefunden) sind leider nicht groß genug, um sichere Schlüsse zuzulassen. Siegert³⁾ fand bei der Autolyse der Leber keine Vermehrung des Gehaltes an höheren Fettsäuren, auch der Ätherextrakt war nicht vermehrt. Die Annahme Pavys, daß in der Leber aus Glykogen Fett gebildet werde, wurde schon erwähnt (s. S. 444). Pembrey⁴⁾ beobachtete, daß beim Murmeltier im Herbst bei vorwiegender Kohlehydratkost der resp. Quotient auf ein Mittel von 1,21 ansteigt, und bringt dies mit einer Bildung von Fett aus Kohlehydrat in Beziehung. Erinnert sei in diesem Zusammenhange auch an die Beobachtung von Liebig⁵⁾, welche Magnus Levy²⁾ bestätigt hat, daß Leberstücke, in Wasser bei 37° digeriert, reichlich Wasserstoff produzieren (vgl. die Wasserstoffbildung bei der bakteriellen Buttersäuregärung).

Eine anaerobe Glykolyse⁶⁾ wird von Stoklasa⁷⁾ und seinen Mitarbeitern für den Preßsaft der Leber, sowie für ausgefällte Niederschläge desselben angegeben, wobei es sich im wesentlichen um eine alkoholische Gärung handeln soll⁸⁾. Auch von der Bildung von Milchsäure und niederen Fettsäuren ist die Rede. Von anderer Seite, z. B. Arnheim und Rosenbaum⁹⁾, Feinschmidt¹⁰⁾ usw. konnte in bakterienfreien Versuchen der Alkohol nicht mit Sicherheit bzw. nicht in beträchtlicher Menge nachgewiesen werden (vgl. auch Magnus Levy, oben). Auch Landsberg¹¹⁾ findet, daß sich die Menge des Alkohols bei der Autolyse nicht vermehrt, wohl aber beim Eintreten von Fäulnis¹²⁾. Die Resultate Stoklasas bedürfen noch weiterer

¹⁾ Rosenfeld, Ergebnisse d. Physiol., Biochemie **1**, 671. Fr. Kraus, Arch. f. exper. Pathol. **22**, 174, 1887. — ²⁾ Magnus Levy, Hofmeisters Beiträge **2**, 261, 1902. — ³⁾ Siegert, ebenda **1**, 114, 1902. — ⁴⁾ Pembrey, Journ. of Physiol. **37**, 407, 1901/1902. — ⁵⁾ Liebig, Chem. Briefe 1865, S. 286. — ⁶⁾ Glykolyse im Blute siehe z. B. Pavy u. Siau, Journ. of Physiol. **27**, 451, 1901/1902. — ⁷⁾ J. Stoklasa, Pflügers Arch. **101**, 311, 1904; Hofmeisters Beiträge **3**, 460, 1903; Deutsche med. Wochenschr. 1904, S. 198; Ber. **36**, 4058, 1903; Ber. **35** (1903); Zentralbl. f. Physiol. **17**, 465, 1903; **18**, 793, 1904; Ber. **664**, 1905 usw.; vgl. auch Bach u. Batelli, Dégradation des hydrates de carbone dans l'organisme animal. — ⁸⁾ Vgl. neben anderen Rajewsky, Pflügers Arch. **11**, 122, 1875, welcher den Nachweis erbrachte, daß geringe Alkoholmengen in den Geweben enthalten sein können. — ⁹⁾ Arnheim und Rosenbaum, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**, 220, 1903. — ¹⁰⁾ Feinschmidt, Hofmeisters Beiträge **4**, 511, 1904; auch Portier (Compt. rend. Soc. Biol. **57**, 129, 1904) konnte die Beobachtungen von Stoklasa nicht bestätigen. — ¹¹⁾ Landsberg, Hoppe-Seilers Zeitschr. **41**, 505, 1904; vgl. Batelli, Compt. rend. **137**, 1079, 1903. — ¹²⁾ R. Kaufmann (Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 434, 1903) machte darauf aufmerksam, daß die antiseptischen Stoffe große Bakterienmengen nicht zu töten vermögen, sondern nur kleine Mengen von Bakterien.

Verfolgung. Stoklasa erhielt z. B. auch eine Vergärung von Milchzucker durch die Lunge¹⁾.

In die letzte Zeit fallen Angaben von R. Hirsch²⁾, sowie besonders von Cohnheim³⁾, nach welchen in Übereinstimmung mit einer Hypothese von Lépine⁴⁾ Muskelbrei bzw. Leberbrei (R. Hirsch), mit Pankreasbrei versetzt, stärkere Glykolyse bewirkt als jede von beiden Komponenten einzeln. (Vgl. auch Arnheim und Rosenbaum (l. c.), sowie Braunstein⁵⁾, der die Auffassung vertritt, daß es sich bei der Glykolyse nicht um eine kombinierte Wirkung zweier Agenzien handelt; ferner die Kritik der Cohnheimschen Versuche durch Embden und Claus⁶⁾, welche an Bakterienwirkungen denken.)

Daran, daß die Zersetzung von Dextrose zu Fettsäure und Kohlensäure durch ein Ferment (oder durch ein Zusammenwirken einiger Fermente) bewirkt wird, ähnlich demjenigen, welches in den Hefezellen die Zersetzung des Zuckers in Alkohol und Kohlensäure bedingt (der von H. und E. Buchner entdeckten Zymase), wird man mit einer gewissen Berechtigung denken (auch bei Ascaris gelang es, ähnliche Resultate zu erzielen).

Es ist hier noch des starken Reduktionsvermögens des Lebergewebes zu gedenken⁷⁾; dasselbe läßt sich nachweisen durch Entfärbung zugesetzten Indigos oder Methylenblaus, Alizarinblaus usw., ferner durch Reduktion von Oxyhämoglobinlösung (Bernstein). Aus der von Helier⁸⁾ vorgeschlagenen Messung des Reduktionsvermögens der Leber nach der Menge des reduzierten Permanganats dürften sich keine Schlüsse auf das Reduktionsvermögen der Leber ziehen lassen, da jede organische Substanz Permanganat reduziert. Abelous und Gerard⁹⁾ erhielten mit wässerigen Extrakten (unter Zusatz von Chloroform, Thymol usw.) der Leber bei 37° Reduktion von Nitraten zu Nitriten, auch Methylenblau wurde entfärbt. Vielleicht ist die Entfärbung von Melaninen durch Leberbrei (Hellman¹⁰⁾) ebenfalls hierherzuziehen.

- b) Die Zersetzungen des Zuckers in der Leber, die mit Sauerstoffaufnahme verbunden sind (oxybiotische Zersetzungen).

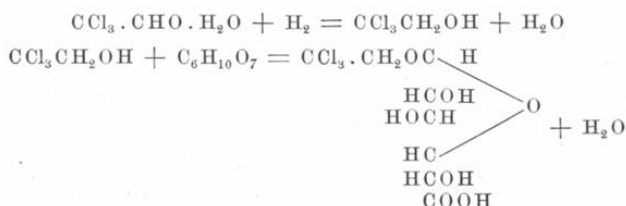
Durch das Zusammenwirken der anoxybiotischen und oxybiotischen Zersetzungen (wenn nicht durch diese allein) muß im Organismus Zersetzung der Kohlehydrate in CO₂ und Wasser zustande kommen. Es hat sich soeben gezeigt, daß über die anoxybiotischen Zersetzungen in der Leber sehr wenig bekannt ist, ebenso liegt die Sache für die Zersetzungen mit Sauerstoffaufnahme. Eine Anzahl der mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit der Leber einerseits und den Kohlehydraten andererseits zuzuschreibenden Prozesse sei im folgenden aufgeführt.

¹⁾ Stoklasa, Deutsche med. Wochenschr. 1904, S. 198. — ²⁾ Hirsch, Hofmeisters Beiträge 4, 535, 1904. — ³⁾ Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 336, 1903; 42, 401, 1904; 43, 547, 1905. — ⁴⁾ Lépine, Le diabète et son traitement, Paris 1899 und La semaine médicale, 2. Dez. 1903. — ⁵⁾ Braunstein, Zeitschr. f. klin. Med. 51, 359. — ⁶⁾ Embden und Claus, Hofmeisters Beiträge 6, 214 u. 343, 1905. — ⁷⁾ Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, Berlin 1885; vgl. Magnus-Levy, Hofmeisters Beiträge 2, 278, 1902; Bernstein, Unters. a. d. physiol. Inst. Halle, Heft 1, 1888, S. 135. — ⁸⁾ Helier, Compt. rend. 128, 319. — ⁹⁾ Abelous und Gerard, ebenda 129, 56 u. 164, 1899. — ¹⁰⁾ Hellman, Arch. internat. de pharm. 12, 271, 1903.

Die Bildung von Glykuronsäure aus Dextrose.



Nach Fütterung der (hungernden) Tiere mit verschiedenen Stoffen, z. B. Chloralhydrat (Thierfelder¹⁾) kommt es zur Ausscheidung von Glykuronsäure (unter Wasseraustritt gepaart mit Trichloräthylalkohol, welcher durch Reduktion aus Chloralhydrat entsteht; Urochloralsäure).



E. Külz erhielt bei einem Hunde nach mehrstündiger Arbeit im Tretrad und 14tägiger Karenz auf Chloralgaben (65 g) im Harn 69,2 g Urochloralsäure.

Paul Mayer²⁾ beobachtete, daß Kaninchen, die durch 10 bis 12tägigen Hunger glykogenarm gemacht waren, nach Zufuhr von Campher nur sehr kleine Glykuronsäuremengen ausschieden; gab er aber gleichzeitig mit dem Campher auch Dextrose, so stieg die Glykuronsäureausscheidung (zu der Höhe, die sie vor dem Hunger innegehabt hatte). Ferner kann es z. B. bei Kaninchen bei Dyspnoe durch Luftabschluß zu vermehrter Ausscheidung von Glykuronsäure kommen³⁾. Im übrigen ist zu bemerken, daß die Entstehung der Glykuronsäure aus Dextrose noch nicht völlig sicher erwiesen ist. O. Loewi⁴⁾ z. B. dachte an eine Bildung derselben aus Eiweiß. Endlich ist hier an die Beobachtung von Paul Mayer zu erinnern, daß Glukonsäure, $\text{COOH} \cdot (\text{CHOH})_4 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, im Organismus in Zuckersäure, $\text{COOH}(\text{CHOH})_4\text{COOH}$, übergeht⁵⁾, und daß Oxalsäure (s. S. 461) sowohl aus dieser wie aus Dextrose und Glykuronsäure hergeleitet werden kann; in der Leber der Tiere (Kaninchen) finden sich nicht unbeträchtliche Oxalsäuremengen. Nach Zufuhr von Äthylenglykol, $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, beobachtete Paul Mayer⁶⁾ beim Kaninchen Ausscheidung von Glykolsäure, $(\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{COOH})$, im Harn.

Des weiteren findet sich im Harn nach Fütterung mit den Alkoholen d- und i-Arabit, Pentose (Neuberg und Wohlgemuth⁷⁾). Es liegt nahe, daran zu denken, daß hier ein Oxydationsprozeß möglicherweise in der Leber, die bei der Veränderung der Kohlehydrate große Bedeutung hat, stattfindet.

Am winterschlafenden Murmeltier findet nach Dubois⁸⁾ u. a. während des Erwachens und des Sicherwärmens ein rapides Schwinden des

¹⁾ Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10, 163, 1886. E. Külz, Beitr. z. Kenntnis d. Glykogens 1890, S. 50; weiteres über die Glykuronsäuren s. S. 454; vgl. Fischer und Piloty, Ber. 24, 522, 1891. — ²⁾ Paul Mayer, Zeitschr. f. klin. Med. 47 (1/2), 1902; vgl. auch Hildebrandt, Arch. f. exper. Pathol. 44, 278, 1900 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 141, 1902. — ³⁾ Paul Mayer, Deutsche med. Wochenschr. 1901, Nr. 16 u. 17, S. 243, 262. — ⁴⁾ Loewi, Arch. f. exper. Pathol. 47, 56, 1901. — ⁵⁾ Paul Mayer, Ber. 34, 492, 1901. — ⁶⁾ Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38, 135, 1903. — ⁷⁾ Neuberg und Wohlgemuth, Ber. 34, 1745, 1901; Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 41, 1902. — ⁸⁾ R. Dubois, Phys. comparée de la marmotte, Paris 1896.

Leberglykogens statt. Gleichzeitig erwärmte sich die Leber, oft um 10° und mehr über die angrenzenden Gewebe. Wenn das Pfortaderblut verhindert wurde, durch die Leber zu fließen (Ligatur, Ecksche Fistel), so kam es nicht zur Erwärmung des Tieres. Schon Cl. Bernard beobachtete, daß das Lebervenenblut wärmer ist als das Pfortaderblut. Dubois nimmt an, daß dieser Erscheinung eine Verbrennung des Zuckers zugrunde liege, der aus dem Glykogen entstanden ist, und daß diese Verbrennung die für das Tier zur Erwärmung nötige Kalorienmenge zum großen Teil liefere.

Auch Cavazzani¹⁾ nimmt eine Beziehung des Zuckers der Leber zur Wärmebildung an. Über ein Versagen des Wärmestiches bei völlig glykogenfrei gemachten Tieren hat Rolly²⁾ Mitteilung gemacht.

Die nähere Untersuchung der Oxydationsprozesse der Leber hat ergeben, daß dieselben — wenigstens zum Teil — nicht an die organisierte Struktur gebunden sind, sondern daß gewisse Oxydationen durch Extrakte, die verschieden weitgehend gereinigt werden konnten und Fermenteigenschaften zeigten, hervorgebracht werden können. (Die hierher gehörigen Entdeckungen wurden von Schoenbein³⁾ eingeleitet.) Von derartigen Fermenten seien hier genannt:

Die Salicylase (Aldehydase), findet sich⁴⁾ in der Leberzelle, wird durch Kälte nicht getötet, wohl aber verliert sie ihre Wirkung durch Kochen, ist leicht löslich in Wasser, kann durch Alkohol gefällt werden. Jacoby⁵⁾ reinigte das Ferment durch Fällungen mit Uranylacetat und erhielt ein eiweißfreies Präparat. Dieses Ferment ist imstande, Salicylaldehyd zu Salicylsäure (Schmiedeberg⁶⁾), Benzylalkohol zu Benzoesäure zu oxydieren und ähnliche Reaktionen, z. B. die Oxydation von Formaldehyd (Pohl⁷⁾ zu Ameisensäure, auszuführen, es wirkt jedoch nicht auf sämtliche organische Stoffe oxydierend⁸⁾: Stearinsäure, Palmitinsäure, Essigsäure z. B. vermag es nicht weiter zu oxydieren. Versuche von P. Mayer⁹⁾, Äthylenglykol, CH₂OH . CH₂OH, durch Digestion mit Leberbrei zu oxydieren, waren ohne Erfolg. Die Salicylase wird wie die echten Fermente bei ihrer Wirkung nicht verbraucht.

Junge Tiere sollen reicher an Salicylase sein (Abelous), während nach Pfaundler¹⁰⁾ die oxydative Energie der Organe beim Kinde in den ersten sechs Monaten schwächer ist als später (vgl. Zanichelli¹¹⁾).

Ob ein weiteres von Abelous und Biarnès¹²⁾ unterschiedenes Oxydationsferment, die Globulinoxidase, welche auf Salicylaldehyd ohne Wirkung ist, jedoch Guajak tinktur zu bläuen vermag, in der Leber ebenfalls wirksam

¹⁾ Cavazzani, Arch. ital. de biol. 33, 415, 1900. — ²⁾ Rolly, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 78, 250, 1903. — ³⁾ Schoenbein, Zeitschr. f. Biol. 3, 325. — ⁴⁾ Abelous, Arch. de physiol. 95, 195, 239; Compt. rend. Soc. Biol. 48, 97, 262, 1896. — ⁵⁾ Jacoby, Virchows Arch. 157, 235, 1899; Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 135, 1900. — ⁶⁾ Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathol. 14, 288 u. 379, 1881. Jacquet, ebenda 29, 386, 1892. — ⁷⁾ Pohl, ebenda 38 (1896). — ⁸⁾ Die Oxydation von Phenol zu Brenzkatechin durch Leberbrei beobachtete Pfüger (Das Glykogen, 2. Aufl., S. 334). — ⁹⁾ P. Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38, 135, 1903. — ¹⁰⁾ Pfaundler, Jahrb. f. Kinderheilk. 1901, S. 54. — ¹¹⁾ Zanichelli, Arch. di Farmak. sperim. III, 3 (8), 315. — ¹²⁾ Abelous und Biarnès, Compt. rend. Soc. Biol. 49, 285, 493, 559, 576; 50, 459; Arch. d. physiol. 1898, p. 664; vgl. Erich Meyer, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 35.

ist, ist nicht entschieden, das Ferment ist nachgewiesen im Blut, Eiter usw. Ferner findet sich in der Leber eine Peroxydase (indirekte Oxydase), ein Ferment, welches nur in Gegenwart von Peroxyden, besonders von H_2O_2 , zu wirken vermag (Lépinos¹⁾). [Ähnlich wie die Peroxydasen wirken bei manchen Pflanzen, z. B. dem Lackbaum (*Rhus vernicifera*) in Tongking, in dessen Oxydationsferment, der Laccase, Mangansalze.]

Spitzer hat die Vermutung ausgesprochen, daß die Nucleoproteide, die wesentlichen Bestandteile des Zellkernes, vermöge ihres Gehaltes an organisch gebundenem Eisen eine besondere Bedeutung als Sauerstoff-Überträger und oxydierende Substanzen der Gewebe hätten, und er läßt die Glykolyse nur in O-haltigem Blute stattfinden²⁾. [Loeb³⁾ hat in weiterer Verfolgung dieser Vorstellung den Kern als das Oxydationsorgan der Zelle aufgefaßt (vgl. auch Lillie⁴⁾, doch ist dem von verschiedener Seite widersprochen worden (Prowazek⁵⁾, Verworn⁶⁾); auch an das Vorhandensein von Kernen (allerdings z. B. bei *Ascaris* in relativ geringer Zahl) in den Zellen der anaëroben Organismen ist hier zu erinnern.] Spitzer hat solche Nucleoproteide speziell aus der Leber dargestellt.

Auf weitere „Oxydasen“ der Leber wird unten, S. 486 (Purinkörper) die Rede kommen. Ob die eben genannten Oxydasen und Peroxydasen speziell mit der Oxydation des Zuckers und seiner Zersetzungsprodukte zu tun haben, ist nicht entschieden.

Die genauere Aufklärung der hier als Stoffe bezeichneten Wirkungen ist noch nicht zu geben. Nach Bach und Chodat⁷⁾ hat man zu unterscheiden zwischen Oxygenasen einerseits, eiweißartigen Körpern, die molekularen Sauerstoff aufnehmen und Peroxyde bilden, Peroxydasen andererseits, die nur in Gegenwart der Peroxyde wirken, indem sie deren Wirksamkeit außerordentlich erhöhen, und endlich Katalasen, die Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und Sauerstoff zerlegen (Loew⁸⁾).

Diese letztere Wirkung kommt auch dem Lebergewebe zu (Hepatokatalase, Batelli und Stern⁹⁾, und zwar nach Spitzer in einem Grade, der nur durch Blut und Milz übertroffen wird¹⁰⁾. Nasse¹¹⁾ dachte bei der Oxydation, z. B. des Zuckers, an eine Spaltung von Wasser, so, daß an Stelle des H OH tritt und H frei wird, welcher nunmehr Sauerstoff aktivieren könnte.

Zurzeit scheint es begründet, für die Aufklärung der hier beobachteten Erscheinungen zunächst die anorganischen Analoga, speziell die Katalyse des Hydroperoxyds, durch Platin (Schoenbein) heranzuziehen als die

¹⁾ Lépinos, Compt. rend. Soc. Biol. 51, 428, 1899. Bach u. Chodat, Bioch. Zentralbl. 1, 417 u. 457, 1903; Linossier, Compt. rend. Soc. Biol. 50, 373, 1898. —

²⁾ Spitzer, Pflügers Arch. 67, 615, 1897; 60, 303, 1895; vgl. auch Böhmman und Spitzer, Ber. 28, 567, 1895. — ³⁾ Loeb, Arch. f. Entwicklungsmechanik 8, 689, 1899. — ⁴⁾ Lillie, Amer. Journ. of Physiol. 7, 412, 1902. — ⁵⁾ Prowazek, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 2, 385, 1903. — ⁶⁾ Verworn, Festschr. f. E. Haeckel, 1904. —

⁷⁾ Bach und Chodat, Biochem. Zentralbl. 1, Nr. 11 u. 12, 1903, S. 417 u. 457. —

⁸⁾ Loew, Bull. of Agricult. Dep. Washington 1900. [Batelli und Stern (Compt. rend. Soc. Biol. 58, 235) sahen die Katalase durch verschiedene Gewebsextrakte (z. B. der Leber) unwirksam gemacht werden (Antikatalase).] — ⁹⁾ Batelli und Stern, Compt. rend. 138, 923, 1904; Compt. rend. Soc. Biol. 1904, p. 374 u. 405; 58, 235. — ¹⁰⁾ Spitzer, Pflügers Arch. 67, 621, 1897. — ¹¹⁾ Rostocker Zeitung 1895, S. 363.

einfachen Paradigmen und mit der Aufstellung verschiedener Fermente vor-sichtig zu sein.

Daß beim Diabetes nach Pankreasexstirpation die Zuckerzersetzung im Organismus aufgehoben sei, hat sich nicht beweisen lassen¹⁾.

4. Glykuronsäure, $\text{COH} \cdot (\text{CHOH})_4 \cdot \text{COOH}$.

Siehe oben, S. 435, 438, 451.

Die Glykuronsäure ist rechtsdrehend, liefert, mit Säure erhitzt, wie die Pentosen Furfurol.

Die Glykuronsäure²⁾ paart sich im Organismus mit zahlreichen (auch körperfremden) Stoffen, welche eine Hydroxylgruppe besitzen, sowie mit anderen Stoffen, wahrscheinlich nachdem an denselben durch Oxydation, oder Reduktion, oder durch beides, eventuell auch durch Hydratation eine Hydroxylgruppe sich gebildet hat. Alle diese gepaarten Säuren drehen links. Die Glykuronsäure wurde von Lépine in der Leber beobachtet³⁾.

Es ist zu vermuten, daß die Paarung der Glykuronsäure zum Teil in der Leber stattfindet. Bial⁴⁾ gibt an, nach Mentholfütterung in der Galle (Hund) Mentholglykuronsäure konstatiert zu haben. J. Pohl⁵⁾ zeigte, daß bei Vergiftung mit Äthylendiamin die Paarung bei den verschiedenen mit Glykuronsäure zusammentretenden Stoffen bald gar nicht (Phenolglykuronsäure), bald stark gehemmt ist (z. B. Urochloralsäure). Ob diese Erscheinung auf eine Verschiedenheit des Ortes der Bildung zu beziehen ist oder auf mehrere Momente, bleibt fraglich.

Eine kurze Zusammenstellung der hauptsächlichen Paarungen der Glykuronsäure im Tierkörper wird an anderer Stelle (Harn) gegeben, so sei hier im wesentlichen darauf verwiesen und nur bemerkt, daß die in Paarung tretenden Stoffe sowohl der aliphatischen wie der cyklischen Reihe angehören.

Durch ihren Kohlehydratgehalt schließen sich einige Stoffe den bisher aufgezählten Stoffen an.

Das Jecorin.

Jecorin wurde von Drechsel⁶⁾ aus der Leber (Pferd, Delphin) dargestellt, findet sich auch in anderen Organen, z. B. im Blut⁷⁾ usw.

Jecorin ist löslich in Äther, unlöslich in absolutem Alkohol; es reduziert (wie Traubenzucker) alkalische Kupferoxydlösung beim Kochen, gärt mit Hefe, läßt sich nach Bing zerlegen in Lecithin + Dextrose. Dementsprechend

¹⁾ Über die Herabsetzung der Oxydationsprozesse im Tierkörper bei Phosphor-intoxikation liegen Beobachtungen von J. Bauer vor (J. Bauer, Zeitschr. f. Biol. 7, 63, 1871; 14, 527, 1878; vgl. hierzu Athanasius, Pflügers Arch. 74, 511, 1899; vgl. auch Jacoby). — ²⁾ Vgl. Neuberg, Erg. der Biochemie 3, 373, 1904. — ³⁾ Lépine, Compt. rend. 135, 139, 1902; 134, 398, 1902; Compt. rend. Soc. Biol. 1901. — ⁴⁾ Bial, Zentralbl. f. Phys. 1904, S. 39; vgl. van Leersum, Hofmeisters Beiträge 3, 522, 1903; siehe dagegen P. Mayer, Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 13. — ⁵⁾ J. Pohl, Arch. f. exper. Pathol. 41, 97, 1898; vgl. Embden, Hofmeisters Beiträge 2, 591, 1902. — ⁶⁾ Drechsel, Journ. f. prakt. Chem. 33, 425, 1886; Zeitschr. f. Biol. 33, 85, 1896; Baldi, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1887, Suppl., S. 100. — ⁷⁾ Jacobsen, Skand. Arch. f. Physiol. 6, 262, 1895.

erhielt Bing ¹⁾ beim Zusammenbringen von Lecithin mit Glykose in alkoholischer Lösung einen dem Jecorin sehr nahestehenden Stoff; ähnliche Stoffe in Verbindung mit Lecithin lieferten Galaktose, Lävulose, Saccharose, Arabinose; auch mit vielen anderen Stoffen, z. B. Alkaloiden, vermag Lecithin Verbindungen einzugehen; ferner mit Glukosiden, z. B. Phloretin, Phloridzin, mit Salzen, z. B. Laktaten, Oxybutyraten usw.

Da das Jecorin reduziert und im Blut sich findet, so scheint, wenn das Jecorin eine tatsächlich im lebenden Organismus vorkommende Verbindung ist, kein Zweifel, daß zum mindesten ein Teil des durch die Reduktionsprobe im Blut nachgewiesenen „Zuckers“ in diesem nicht frei, sondern als Jecorin enthalten ist. Die Frage bedarf weiterer Untersuchung.

Eine Bindung des Zuckers im Blute hat auch O. Loewi ²⁾ auf Grund seiner Versuche am phloridzindiabetischen Hunde angenommen, ebenso Lusk, Percy und Stiles ³⁾ u. a.

Chondroitinschwefelsäure.

Schmiedeberg ⁴⁾ wies die Chondroitinschwefelsäure im Knorpel nach. Sie ist eine gepaarte Ätherschwefelsäure, welche leicht in Chondroitin und Schwefelsäure zu spalten ist; das Chondroitin zerfällt beim Kochen mit Salzsäure in Essigsäure und ein stickstoffhaltiges, alkalische Kupferoxydlösung reduzierendes Kohlehydrat (Chondrosin); beim Kochen mit Barytlaug zerfällt das Chondrosin weiter in Glukuronsäure und Glukosamin.

Es ist demnach eventuell der Knorpel als eine Reservestelle für Glukuronsäure anzusehen.

Nach Orgler und Neuberg ⁵⁾ ist jedoch im Chondrosin keine Glukuronsäure, sondern eine Tetraoxyaminocaprinsäure, $C_6H_{13}O_6N$, enthalten; auch das Vorhandensein von Glykosamin konnten sie nicht bestätigen.

Bei der amyloiden Degeneration der Leber hat Oddi ⁶⁾ in dieser nach dem Verfahren von Schmiedeberg Chondroitinschwefelsäure nachweisen können. In der gesunden Leber fehlt dieselbe (Mensch, Rind).

Krawkow zeigte, daß das Amyloid eine esterartige Verbindung der Chondroitinschwefelsäure mit Eiweiß ist ⁷⁾. Welche Bedeutung der Chondroitinschwefelsäure in der Leber bei amyloider Degeneration zukommt, ist völlig ungeklärt. Fütterungsversuche mit Chondroitinschwefelsäure (Oddi, Kettner ⁸⁾) lieferten keine Aufklärung, amyloide Entartung trat nie ein.

Neben dem Kohlehydratstoffwechsel findet in der Leber eine lebhafte Umsetzung anderer stickstofffreier Substanzen statt, welche bei der Besprechung der Zersetzungen der Dextrose zum Teil schon kurz genannt worden sind.

¹⁾ Bing, Skand. Arch. f. Physiol. 9, 336, 1899; 11, 166, 1901; Zentralbl. f. Physiol. 12, 209, 1898; 13, 689, 1889. — ²⁾ Loewi, Arch. f. exper. Path. 48, 410, 1902. — ³⁾ Lusk, Percy u. Stiles, Amer. Journ. of Physiol. 10, 67. — ⁴⁾ Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. 28, 355, 1891. — ⁵⁾ Orgler und Neuberg, Zeitschr. f. phys. Chem. 37, 399, 1903. — ⁶⁾ Oddi, Arch. f. exper. Path. 33, 376 f., 1894. — ⁷⁾ Krawkow, ebenda 40, 195, 1898; Nowak, Virchows Archiv 152, 162, 1898; vgl. Lubarsch, ebenda 150, Heft 3. — ⁸⁾ Kettner, Arch. f. exper. Path. 47, 178, 1902.

5. Die Fette und Fettsäuren.

Triglyceride [z. B. $C_3H_5(C_{18}H_{35}O_2)_3$, Tristearin] der höheren Fettsäuren, besonders der Stearinsäure, $C_{18}H_{36}O_2$, Palmitinsäure, $C_{16}H_{32}O_2$, sowie der Ölsäure¹⁾, $C_{18}H_{34}O_2$, ferner der niederen Fettsäuren, besonders der Buttersäure, Valeriansäure, Capronsäure usw., sowie die entsprechenden freien Säuren und Seifen. Myristinsäure, $C_{14}H_{28}O_2$, wurde von Lassar Cohn²⁾ in der Galle vom Rinde gefunden, sie muß also in der Leber enthalten gewesen sein.

Noël Paton fand den Gehalt der Leber an Fett zu etwa 3 Proz.

Rosenfeld³⁾ gibt den Fettgehalt der Leber beim hungernden Hunde zu etwa 10 Proz. der Trockensubstanz an; das Leberfett hat einen etwas niedrigeren Schmelzpunkt als das Fett des Fettgewebes.

In Seetieren finden sich in der Leber sehr große Fettmengen, so z. B. in der 8,5 kg schweren Leber des Eishaies (*Lemargus borealis*) etwa 6 kg Fett (Rosenfeld⁴⁾), in der lufttrockenen Substanz der Leber von *Acanthias vulgaris* 82,9 Proz.

Bemerkenswert ist es, daß das Fett der Leber stets reichlich Fettsäure enthält (F. Hofmann⁵⁾), nach I. Munk 5 bis 10 Proz. des Gesamtfettes. Thiemich⁶⁾ fand in der Leber beim Kinde die Jodzahl der Fettsäuren stets etwas höher als bei den Fettsäuren des Unterhautfettgewebes.

Bei Zufuhr von Fett durch den Darm ist ein Teil des resorbierten Fettes im Chylus in Form von Neutralfett nachzuweisen; die Hauptmenge gelangt⁷⁾, wie nicht zu bezweifeln ist, durch die Pfortader in gelöster Form in die Leber und kann dort zunächst festgehalten und aufgespeichert werden⁸⁾.

Außer vom Darm aus kann Fett noch aus anderen Organen zur Leber gelangen: es kann aus den Fettniederlagen, in welchen es als Reservestoff aufgespeichert ist (z. B. dem Unterhautzellgewebe), in die Leber einwandern.

Derartige Vorgänge sind mehrfach beobachtet worden.

Nach akuter Vergiftung mit Phosphor⁹⁾ hat eine Ansammlung von Fett in der Leber statt. Das Organ wird äußerst reich an Fett. Eine Zunahme des Fettes auf Kosten von zersetztem Eiweiß läßt sich nicht nachweisen [v. Stark, Pflüger¹⁰⁾, Frank¹¹⁾]. Athanasius¹²⁾ fand bei Phosphorvergiftung von Fröschen die absolute Menge des Fettes im Organismus nicht verändert, bei weißen Mäusen sahen sie Kraus und Sommer¹³⁾ sogar verringert; dagegen war der Fettgehalt der Leber vermehrt. Es muß

¹⁾ Noël Paton, Journ. of Physiol. 19, 167, 1895/96. — ²⁾ Lassar Cohn, Ber. 25, 1829, 1892 und Habilitationsschrift 1898. — ³⁾ Rosenfeld, Arch. f. (Anat. u.) Phys. 1892, S. 497; Erg. der Biochemie 1, 651, 1902; 2, 50, 1903; Zeitschr. f. klin. Med. 28, 264, 1895 und 36 (1889); vgl. Noël Paton, l. c. — ⁴⁾ Rosenfeld, Erg. der Biochemie 1, 672, 1902 und Wissenschaftl. Meeresunters., N. F. 5. Abt., S. 57, Helgoland 1902. — ⁵⁾ F. Hofmann, Ludwigs Festschr. 1874, S. 134. — ⁶⁾ Thiemich, Zeitschr. f. phys. Chem. 26, 189, 1898. — ⁷⁾ O. Frank, Zeitschr. f. Biol. 36, 568, 1898. — ⁸⁾ I. Munk, Virchows Arch. 95, 407, 1884. — ⁹⁾ Lebedeff, Pflügers Arch. 31, 11, 1883. Leo, Zeitschr. f. phys. Chem. 9, 469, 1885. von Stark, Deutsches Arch. f. klin. Med. 35, 481, 1884. — ¹⁰⁾ Pflüger, Pflügers Arch. 71, 318, 1898; Kritik der Versuche Polimantis, ebenda 70, 349, 1898. — ¹¹⁾ Versuche am Frosch. — ¹²⁾ Athanasius, Pflügers Arch. 74, 511, 1899. — ¹³⁾ Kraus und Sommer, Hofmeisters Beitr. 2, 86, 1902.

also eine Wanderung von Fett in die Leber stattgefunden haben. Ähnlich fand Lebedeff nach Fütterung eines Hundes mit Leinöl in der Leber dieses Hundes nach Phosphorvergiftung Leinöl abgelagert, welches sich vorher im *Paniculus adiposus* befunden hatte. Es war also auch hier eine Wanderung von Fett eingetreten. Auch E. Schwalbe¹⁾ hat Ähnliches beobachtet.

Die Fettzunahme in der Leber nach Phosphorvergiftung wurde von zahlreichen Forschern gefunden, z. B. Rosenfeld²⁾, Kraus und Sommer³⁾, die Fettwanderung speziell haben Rosenfeld, Carazza⁴⁾ u. a. gezeigt. Auch im Blut fanden Daddi und Rosenfeld nach Phosphorvergiftung eine (einer Fettwanderung entsprechende) Vermehrung des Fettgehalts⁵⁾; dabei ist der Glykogengehalt der Leber verringert⁶⁾.

Ob die Kohlensäureproduktion im Körper bei der Phosphorvergiftung herabgesetzt ist, ist unentschieden⁷⁾, die Fettzersetzung bei der Phosphorvergiftung dürfte jedoch nicht verringert sein⁸⁾; eine Störung des intermediären Stoffwechsels ist jedenfalls nicht zu bestreiten (siehe Autolyse).

Ähnlich wie Phosphor können Arsen, Antimon und andere Stoffe wirken.

Eine Zufuhr von Fett zur Leber ist ferner nachgewiesen bei der Phloridzinvergiftung.

Rosenfeld⁹⁾ fand bei Hunden, welche mit Hammelfett gefüttert waren, nach mehrtägigem Hunger nur Hundefett in der Leber (etwa 10 Proz. der Trockensubstanz); nach Gaben von Phloridzin enthielt die vergrößerte Leber dieser Tiere außerdem Hammelfett in einer Menge bis zu 50 bis 60 Proz., im ganzen fanden sich in der Leber bis zu 25 bis 75 Proz. der Trockensubstanz an Fett; auf Zufuhr von Zucker verschwand dieses Fett wieder aus der Leber. Dieses Fett wurde der Leber auf dem Blutwege zugeführt, der Fettgehalt des Blutes war ebenfalls gesteigert. Bei weiterem Hungern verschwand dieses Fett wieder aus der Leber; der Eiweißgehalt der Leber war nicht wesentlich verändert.

Bei Hunden, die nach totaler Pankreasexstirpation schwer diabetisch werden, fand sich stets, wenn das Tier früh zum Tode kam, eine kolossale Verfettung der Leber (ohne daß eine andere Komplikation, z. B. Sepsis usw., bestand). So enthielt die Leber in einigen Fällen von Naunyn¹⁰⁾ bei einem Trockensubstanzgehalt von 27 bis 43,7 Proz. 42 bis 55 Proz. Ätherextrakt in der Trockensubstanz.

Ebenso beobachteten v. Mering und Minkowski¹¹⁾ bei pankreasdiabetischen Hunden eine Leberverfettung mit bis zu 31 bis 40 Proz., Pflüger bis zu 47,7 Proz. (s. S. 468) Fett in der frischen Substanz. Gleichzeitig

¹⁾ E. Schwalbe, Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges., Kassel 1903. — ²⁾ Rosenfeld, Allg. med. Zentralztg. 1900, Nr. 89. — ³⁾ Kraus und Sommer, Hofmeisters Beitr. 2, 86, 1902. — ⁴⁾ Carazza, Il Policlinico 9 (1903, 16. Jan.). — ⁵⁾ Daddi und Rosenfeld, Lo sperimentali 52, 215, 1898. — ⁶⁾ Athanasii, Pflügers Arch. 74, 511, 1899, u. a. — ⁷⁾ Bauer, Zeitschr. f. Biol. 7, 63, 1871 u. 14, 527, 1888; doch konnte Athanasii (Pflügers Arch. 74, 511, 1899) dies bei Fröschen nicht bestätigen. — ⁸⁾ Weber, Erg. der Biochemie 3, 233, 1904. — ⁹⁾ Rosenfeld, Zeitschr. f. klin. Med. 28, 226, 1895 und Verhandl. des Kongresses für innere Medizin 1894 und 1895, S. 414, und 1901; Berl. klin. Wochenschr. 41, 587, 617, 1904. — ¹⁰⁾ Naunyn, Diabetes melitus, 1900, S. 95 u. 122. — ¹¹⁾ v. Mering und Minkowski, Arch. f. exper. Path. 26, 371, 1889. Stadelmann, Deutsche med. Wochenschr. 1902, S. 49; Ver.-Beilage, S. 349.

betrug das Lebergewicht z. B. bei Hunden im Gewicht von etwa 10 kg in manchen Fällen über 1 kg. In einem Falle (spontaner Diabetes beim Hunde) fanden sich bei 8800 g Körpergewicht 1250 g Leber, also etwa 14 Proz., während die Leber der Hunde bei rein animalischer Kost nur bis 5 Proz. des Körpergewichts wiegt (siehe oben, S. 425). Der Glykogengehalt der Leber dieser diabetischen Tiere ist bekanntlich gering.

Das Blut enthielt bei dem letzten Beispiel 12,3 Proz. Ätherextrakt. Auch beim diabetischen Menschen ist nicht selten Liphämie nachgewiesen worden [3,0, 4,5, 11,7 Proz., ja bis zu 15 Proz. (Stadelmann)]; hatte der Diabetes lange Zeit bestanden, so fand Sandmeyer¹⁾ nur noch wenig Fett in der Leber, 2 bis 3 Proz. des frischen Organs, ebenso Pflüger.

Durch Zufuhr von Alkohol gelang es Rosenfeld²⁾ regelmäßig, Fettanhäufung in der Leber zu erzeugen, wenn nicht neben dem Alkohol Kohlehydrate gefüttert wurden. In der menschlichen Leber fand Rumpf³⁾ bis zu 56,6 Proz. der Trockensubstanz an Fett bei gewissen Erkrankungen, z. B. im frühen Stadium des Alkoholismus. Nach Gilbert und Jomier⁴⁾ nimmt bei längerem Hungern der Fettgehalt der Leber zu, vermutlich durch Zufuhr aus anderen Teilen des Körpers.

Aus den oben angeführten Daten ergibt sich, daß der Fettgehalt der Leber, ebenso wie der Glykogengehalt, sehr großen Schwankungen unterliegt. Völliges Schwinden des Fettes aus der Leber dürfte kaum zu erzielen sein. (Siehe oben, Sandmeyer).

Oben ist erwähnt worden, daß Rosenfeld beobachtete, daß die Leber im Phloridzindiabetes nur dann sehr fettreich wird, wenn sie arm ist an Kohlehydrat, dasselbe beobachtete Pflüger⁵⁾, während umgekehrt eine sehr kohlehydratreiche Leber wenig Fett enthielt. Eine ähnliche Wechselbeziehung zwischen Fett- und Glykogengehalt der Leber ist auch z. B. bei Pankreasdiabetes und Vergiftung mit Arsen und Antimon (s. o.) usw. gefunden worden.

Über eventuelle Veränderungen des Fettes in der Leber ist nichts bekannt. Nach Kotzlow⁶⁾ ist bei Fettfütterung (Hund) das Lebervenenblut reicher an reduziertem Hämoglobin als bei hungernden oder mit Kohlehydrat bzw. Eiweiß gefütterten Tieren.

Über die Möglichkeit der Bildung von Fett in der Leber aus Kohlehydrat ist einmal oben bei Glykogenabbau (S. 444) und bei Zersetzung der Dextrose (S. 448) gesprochen worden⁷⁾. Ob die Leber Beziehung hat zu einer Bildung von Fett aus Eiweiß, ist unbekannt.

Fermentative Fettspaltung (durch eine Lipase) in der Leber ist von verschiedener Seite angegeben worden⁸⁾.

Kastle und Löwenhart⁹⁾ erhielten von Leberextrakten (Schwein, Rind, Schaf, Ente usw.) beträchtliche Spaltung von Äthylacetat, Äthylbutyrat; auch Tribenzoicin $C_3H_5O_3(C_7H_5O)_3$ und Salol, $C_6H_4(CO.O.C_6H_5)(OH)$ (1, 2),

¹⁾ Sandmeyer, Zeitschr. f. Biol. 31, 12, 1895. — ²⁾ Rosenfeld, Erg. der Biochemie 1, 651, 1903; Pflüger, Das Glykogen, 2. Aufl., 1905, S. 349. — ³⁾ Rumpf, Virchows Arch. 174, 163, 1903. — ⁴⁾ Gilbert und Jomier, Compt. rend. Soc. Biol. 57, 494; Rosenfeld, Kongreß für innere Medizin 1901. — ⁵⁾ Pflüger, Das Glykogen, 2. Aufl., S. 513, 1905. — ⁶⁾ Kotzlow, zit. nach Zentralbl. f. Phys. 13, 125, 1899. — ⁷⁾ Vgl. auch Noël Paton, Journ. of Phys. 19, 167, 1896. — ⁸⁾ Connstein, Erg. der Biochemie 3, 194, 1904. — ⁹⁾ Kastle und Löwenhart, Amer. Chem. Journ. 24, 491; Chem. News 83, 64, 1901.

wurden in Versuchen von Nencki und Lüdy durch Leberbrei gespalten¹⁾, ferner Salicylsäureamylester²⁾, Mandelsäureester³⁾.

Lecithin.

Lecithin, eine Verbindung des Cholins, $N(CH_3)_3(OH)(C_2H_4OH)$ (Trimethoxyäthylammoniumhydroxyd), mit dem Glycerinester der Phosphorsäure, $CH_2OH.CHOH.CH_2OPO(OH)_2$, in welchem die noch freien Hydroxyle des Glycerins durch Fettsäureradikale [Stearinsäure⁴⁾, Palmitinsäure, Ölsäure] ersetzt sind, findet sich in größerer Menge im Gehirn, den Eisubstanzen usw.

Das Lecithin ist im Ätherextrakt der Leber zu etwa 2,3 Proz. der Leber enthalten (Noël Paton), ebenso fand es Heffter⁵⁾ beim Kaninchen im Mittel zu 2,2 Proz., auch in der Galle ist es in mäßiger Menge enthalten⁶⁾. Ein Lecithalbumin wurde von Liebermann⁷⁾ aus der Leber beschrieben. Siwertzow⁸⁾ untersuchte den Lecithingehalt beim menschlichen Embryo und beim Kinde; er fand Lecithin in der Leber, jedoch in geringerer Menge als im Hirn; nach der Geburt nahm der Lecithingehalt monatelang nicht zu; erst später trat dies wieder ein. Nach Noël Paton⁹⁾ ist die Leber vielleicht ein Ort der Bildung des Lecithins. Beim Hungern nimmt der Lecithingehalt der Leber ab (Heffter).

Szymkiewicz¹⁰⁾ untersuchte beim Rinde den Phosphorgehalt der Leberzellen und fand denselben am höchsten beim Fötus mit 1,6 bis 1,7 Proz. der Trockensubstanz; nach der Geburt sank derselbe bedeutend ab und betrug beim erwachsenen Rinde etwa 1,3 Proz.; ähnliche Zahlen fanden sich für den Menschen. Über das Jecorin, vermutlich eine Glykoseverbindung des Lecithins, s. S. 454, auch auf das Protagon sei hier hingewiesen.

Die Wirkung von elementarem Phosphor ist S. 456, 473, 488, 499 besprochen.

6. Milchsäuren, $C_3H_6O_3$.

α -Oxypropionsäure, Fleischmilchsäure, wurde von Liebig im Fleisch entdeckt, ist optisch-aktiv (rechtsdrehend, die Salze drehen links), entsprechend dem Vorhandensein eines asymmetrischen C-Atoms in dem Molekül. Es ist nicht sicher (siehe unten), ob nur die α -Milchsäure im tierischen Körper erzeugt wird, jedenfalls wird im Verdauungskanal auch die inaktive Gärungsmilchsäure gebildet. Magnus-Levy gibt diese letztere auch neben α -Milchsäure als bei der Leberautolyse entstehend an (siehe S. 449 und unten¹¹⁾); auch die in der Leber nach dem Tode, vermutlich aus Glykogen, entstehende Milchsäure erkannte Morishima¹²⁾ in der Hauptmenge als

¹⁾ Nencki und Lüdy, Arch. f. exper. Path. 20, 367 und 25, 347, 1889. — ²⁾ Chenoz und Doyon, Journ. d. phys. et de path. gén. 2, 695, 1900; Magnus, Zeitschr. f. phys. Chem. 42, 149, 1904. — ³⁾ Dakin, Journ. of Physiol. 30, 253. — ⁴⁾ Hoppe-Seyler, Med.-chem. Unters., Heft 2 und 3. — ⁵⁾ Heffter, Arch. f. exper. Pathol. 28, 97, 1891. — ⁶⁾ Hammarsten, l. c.; Strecker, Ann. d. Chem. u. Pharm. 123. Hammarsten, Erg. der Biochemie 4, 15, 1905. Thudichum, Die chemische Konstitution des Gehirns, Tübingen 1901 usw. — ⁷⁾ Liebermann, Pflügers Arch. 54, 573, 1893. — ⁸⁾ Siwertzow, Biochem. Zentralbl. 1904, S. 310. — ⁹⁾ Noël Paton, Journ. of Phys. 19, 167, 1896. — ¹⁰⁾ Krüger (Szymkiewicz), Dissertat. Dorpat; Zeitschr. f. Biol. 31, 400, 1895. — ¹¹⁾ Magnus-Levy, Hofmeisters Beiträge 2, 261, 1902. — ¹²⁾ Morishima, Arch. f. exper. Pathol. 43, 217, 1900.

Gärungsmilchsäure, dagegen erwies sich die bei Arsenvergiftung vom lebenden Organismus ausgeschiedene Milchsäure als Fleischmilchsäure.

Bei Vögeln (Gans, Ente, Huhn) fand Minkowski¹⁾ nach Exstirpation der Leber (ein Eingriff, den diese Tiere einige Zeit lang überleben) reichliche Mengen von Fleischmilchsäure im Harn (als Ammoniumsalz), während die Säure normalerweise im Harn fehlt. Das Vorhandensein auch nur eines kleinen Teiles der funktionsfähigen Leber ließ es nicht zur Milchsäureausscheidung kommen; es war in keiner Weise eine Abhängigkeit der Milchsäureausscheidung von einem eventuellen Mangel an Sauerstoff zu erkennen (siehe unten). Das Fehlen von Lebergewebe einzig und allein war die Ursache der Milchsäureausscheidung; die Milchsäureausscheidung war dabei bei reiner Fleischnahrung größer als bei Kohlehydratnahrung oder bei Hunger. Auch beim Säugetier (Hund) fand sich nach Leberexstirpation aktive Milchsäure im Harn²⁾.

Röhm ann³⁾ fand bei akuter Degeneration der Leber Fleischmilchsäure in der Leber. Bei der Phosphorvergiftung findet sich (Schultzen und Ries⁴⁾) reichliche Ausscheidung von Milchsäure in den Harn (Mensch). Stadelmann fand im Harn eines Diabetikers, der Acetonkörper (siehe S. 461) enthielt, und Minkowski im Blut eines comatösen Diabetikers l-Milchsäure.

Ferner fand sich [Araki⁵⁾ u. a.] Milchsäure im Harn von Hund, Kaninchen, Huhn usw. nach Einwirkung verschiedener Einflüsse, z. B. allmählicher Verminderung der Sauerstoffzufuhr, Vergiftung mit Kohlenoxyd, Morphinum, Amylnitrit, Strychnin, Curare, Blausäure, nach künstlicher Abkühlung (der warmblütigen Tiere⁶⁾ auf etwa 26°, im Harn eines Epileptikers gleich nach dem Anfall⁷⁾ usw. in nachweisbaren Mengen. Auch in der Leber (in den Fällen, in welchen sie darauf untersucht wurde), z. B. beim Hunde bei allmählicher Verminderung der Sauerstoffzufuhr, bei CO-Vergiftung war Milchsäure enthalten. In einem Falle wird 1,09 g milchsaures Zink angegeben⁸⁾.

Weitere Beobachtungen in dieser Richtung liegen von Zillesen vor⁹⁾, der nach Unterbindung der *Arteria hepatica* beim Hunde (und Kaninchen) eine allmählich (mit Ausbildung eines arteriellen kollateralen Kreislaufes zur Leber) abnehmende Ausscheidung von Milchsäure im Harn sah (siehe oben). Wissokowitsch¹⁰⁾ beobachtete (unter Ludwigs Leitung), daß bei künstlicher Durchblutung der Leber der Milchsäuregehalt des Blutes zunahm, sowohl bei Zufuhr von arteriellem wie von Erstickenblut.

Nach diesen Beobachtungen wird man nicht daran zweifeln, daß nicht nur beim Vogel, sondern auch beim Säugetier eine Beziehung der Leber

¹⁾ Minkowski, Arch. f. exp. Pathol. **21**, 41, 1886; **31**, 214, 1893; Lang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 320, 1901. — ²⁾ Saleskin und Zaleski, ebenda **29**, 517, 1900. —

³⁾ Röhm ann, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 43 und 44. — ⁴⁾ Schultzen und Ries, Die akute Phosphorvergiftung und die akute Leberatrophie, Berlin 1869; vgl. auch Röhm ann, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 43 und 44 und viele andere. —

⁵⁾ Araki, Zeitschr. f. phys. Chem. **15**, 335, 546, 1891; **16**, 453, 1892; **19**, 422, 1894. —

⁶⁾ Milchsäure, auch im Blute vermehrt, fanden Saito und Katsuyama beim Huhn, Zeitschr. f. phys. Chem. **32**, 214, 1901. — ⁷⁾ Auch von Inouye und Saiki beobachtet, ebenda **37**, 203, 1902. — ⁸⁾ Die Analysen des Zinksalzes sind oft etwas unbefriedigend. — ⁹⁾ Zillesen, Zeitschr. f. phys. Chem. **15**, 387, 1891. — ¹⁰⁾ Wissokowitsch, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **91**, Suppl., 1887.

zur Milchsäure besteht, die jedenfalls zum Teil in Zufuhr von Milchsäure zur Leber sich ausdrückt; vermutlich aber auch in Bildung von Milchsäure besteht; welches aber die Funktion der Leber diesem Stoffe gegenüber ist, ist nicht zu entscheiden. Nach sehr verschiedenartigen Einwirkungen, die durchaus nicht alle ungezwungen auf Sauerstoffmangel (und damit auf die Vorstellung einer gestörten Oxydation) sich beziehen lassen, ist die Milchsäureverarbeitung gestört ¹⁾. Beim Vogel dürfte die Milchsäure neben anderem bei dem Aufbau der Harnsäure eine Bedeutung haben, siehe S. 489; es ist ferner auch möglich, an eine Synthese der Milchsäure in der Leber zu denken ²⁾ usw.

Als Quelle der Milchsäure im lebenden Organismus hat sich die Dextrose bis jetzt nicht erweisen lassen ³⁾, über das Eiweiß siehe oben.

Oxalsäure, $\text{COOH} \cdot \text{COOH}$.

Oxalsäure ist in der Leber nachgewiesen worden, Salkowski fand in der Leber 9 bis 12 mg Oxalsäure pro Kilogramm (Rind und Kalb); zum Teil dürfte sie aus der Oxalsäure der Nahrung stammen ⁴⁾; Wöhler und Frerichs ⁵⁾, Salkowski ⁶⁾ u. a. haben die Harnsäure als Quelle derselben vermutet. Von anderer Seite, z. B. Lommel ⁷⁾ (F. Voit), wird auf verschiedene Nahrungsmittel, z. B. nucleinreiche Kost, ferner Leim, eine Bildung von Oxalsäure zurückgeführt. Klemperer und Tritschler ⁸⁾ nennen Glykokoll und Kreatin unter anderen als Oxalsäurebildner. Die Bildung von Oxalsäure aus Malonsäure, $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$, ist von Pohl im Organismus des Kaninchens nachgewiesen worden. Über die Bildung von Oxalsäure aus Dextrose und Derivaten derselben siehe S. 451.

Beim Diabetiker sah Moraczewski ⁹⁾ die Oxalsäureausscheidung auf Fleisch- (und Fett-) zufuhr zunehmen, während Vegetabilien eine Abnahme bewirkten.

Ob der Organismus die Oxalsäure zu oxydieren vermag, ist noch nicht sicher bewiesen. Nach Pohl ¹⁰⁾, Faust ¹¹⁾ u. a. ist derselbe hierzu nicht imstande. Lommel u. a. hatten dagegen positive Ergebnisse.

7. Acetonkörper.

β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure, Aceton.

Aceton, CH_3COCH_3 , ist eine Flüssigkeit von charakteristischem Geruch; es wurde von Petters 1857 zuerst im Körper beobachtet. Aceton findet sich beim gesunden Menschen in sehr kleinen Mengen (einige Milligramm bis höchstens

¹⁾ Asher und Jackson, Zeitschr. f. Biol. **41**, 393, 1901. — ²⁾ Ich erinnere hierbei an die Möglichkeit der Bildung von Glykogen bei der Hefe aus Milchsäure (Laurent). Bei der reichlichen Bildung der Acetonkörper, speziell der β -Oxybuttersäure beim Diabetiker, ist möglicherweise auch an die Störung eines solchen (Kreis-) Prozesses zu denken. — ³⁾ Böhm, Pflügers Archiv **23**, 44, 1880. Asher u. Jackson, Zeitschr. f. Biol. **41**, 393, 1901, u. a. — ⁴⁾ Pierallini, Virchows Arch. **160**, 173, 1900. — ⁵⁾ Wöhler und Frerichs, Ann. d. Chem. **45**, 340, 1848. — ⁶⁾ Salkowski, Berl. klin. Wochenschr. **37**, 20, 1900. — ⁷⁾ Lommel, Deutsches Arch. f. klin. Med. **63**, 599, 1899. F. Voit, Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Phys., München 1899, Heft 1. — ⁸⁾ Klemperer und Tritschler, Zeitschr. f. klin. Med. **44**, 337, 1901. — ⁹⁾ Moraczewski, ebenda **51**, Heft 5/6, S. 475, 1904. — ¹⁰⁾ Pohl, Arch. f. exper. Pathol. **37**, 413, 1896. — ¹¹⁾ Faust, ebenda **44**, 217, 1900.

Centigramme) in Harn und Ausatemungsluft; den Gehalt der Leber an Aceton fand Geelmuyden¹⁾ geringer als den anderer Organe.

Acetessigsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, ist eine sehr flüchtige Säure, die sich beim Erwärmen (und Ansäuern) schon unter 100° in Aceton und Kohlensäure zersetzt; sie gibt mit einigen Tropfen Eisenchlorid Braunfärbung (violettrot) (Gerhardt).

β -Oxybuttersäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, ist eine linksdrehende, nicht flüchtige Säure, die beim Erhitzen mit Mineralsäuren in α -Crotonsäure übergeht: $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} = \text{CH}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH} + \text{H}_2\text{O}$, die α -Crotonsäure schmilzt bei 71 bis 72° .

Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure sind beim gesunden Menschen für gewöhnlich nicht nachgewiesen.

Die drei Acetonkörper gehen aller Wahrscheinlichkeit nach auseinander hervor, und zwar in der Reihenfolge: β -Oxybuttersäure $\rightarrow$ Acetessigsäure $\rightarrow$ Aceton.



Daß Aceton leicht aus Acetessigsäure hervorgeht, ist schon bemerkt; dieser Übergang findet auch im Körper statt. Geelmuyden sah nach Gabe von Acetessigsäure beim gesunden Menschen die Acetonausscheidung vermehrt¹⁾. Nach Fütterung mit β -Oxybuttersäure hinwiederum sah z. B. Minkowski²⁾ beim pankreasdiabetischen Hunde Acetessigsäure und Aceton auftreten.

Werden die Stoffe dem gesunden Organismus beigebracht, so wird vom Aceton (Mensch) ein beträchtlicher Teil unverändert ausgeschieden, 35 bis 50 Proz. nach Müller³⁾; es ist demnach das Aceton für den Körper ein schwer oxydierbarer Stoff, der im normalen intermediären Stoffwechsel eine große Bedeutung wohl nicht haben dürfte. Beim Tier (Hund) ist die Oxydation eine noch schlechtere⁴⁾. Acetessigsäure oxydiert der Mensch (und Hund) leichter. Ebenso wird β -Oxybuttersäure vom Gesunden ganz oder fast ganz verbrannt [Waldvogel⁵⁾, Schwarz⁶⁾].

Es gibt Wege, beim Gesunden die Menge der ausgeschiedenen Acetonkörper zu steigern oder zu vermindern. Eine Steigerung tritt ein beim Hunger (F. Müller, Aceton bei den Hungerern Cetti und Breithaupt bis zu $0,78 \text{ g}^7$); vergleiche auch die hohen Acetonkörperwerte, die Satta⁸⁾ bei Hunger beobachtete: $23,6 \text{ g}$ in drei Tagen (Mensch). Dasselbe Verhalten wurde auch beim Hunde beobachtet (F. Voit⁹⁾). Diese Wirkung ist ferner zu erzielen durch Zufuhr von Fett, Butter, Öl [Geelmuyden¹⁰⁾ u. a.]. Da das Glycerin dem Fett entgegengesetzt wirkt (Hirschfeld¹¹⁾), so ist diese Steigerung auf die Fettsäure zu beziehen.

Eine Verminderung der Acetonkörperausscheidung erfolgt nach Zufuhr von Kohlehydraten, sowie, wie bemerkt, von Glycerin (vgl. hierzu, S. 438, die große Wahrscheinlichkeit der Bildung von Dextrose aus Glycerin). Eiweiß (Fleischkost) übt keine scharf charakterisierte Wirkung aus¹²⁾.

Eine Vermehrung der Acetonkörperausscheidung kann sodann eintreten, z. B. durch Gifte (die zum Teil allerdings durch Inanition wirken mögen) wie

¹⁾ Geelmuyden, Skand. Arch. f. Physiol. 11, 97, 1901; Zeitschr. f. physiol. Chem. 41, 128, 1904 usw. — ²⁾ Minkowski, Arch. f. exper. Pathol. 31, 181, 1893; Magnus-Levy, ebenda 42, 149. — ³⁾ Müller, XVI. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1893; vgl. I. Schwarz, Arch. f. exper. Path. 40, 168, 1897. — ⁴⁾ Über die Bildung eines jodoformbildenden, flüchtigen Stoffes (Aceton?) bei Durchblutung der Leber siehe Almagia und Embden, Hofmeisters Beitr. 6, 59, 1904. — ⁵⁾ Waldvogel, Die Acetonkörper, Stuttgart 1903, S. 236. — ⁶⁾ Schwarz, Deutsches Arch. f. klin. Med. 76, 233, 265, 1903. — ⁷⁾ F. Müller, Virchows Arch. 131, Suppl. 135. — ⁸⁾ G. Satta, Hofmeisters Beitr. 6, 1, 13, 1905. — ⁹⁾ F. Voit, Deutsches Arch. f. klin. Med. 66, 564, 1899. — ¹⁰⁾ Geelmuyden, Zeitschr. f. phys. Chem. 23, 431, 1897. — ¹¹⁾ Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. 28 (1895), 31 (1896); Deutsche med. Wochenschrift 1893. — ¹²⁾ Vgl. aber Rosenfeld, Zentralbl. f. inn. Med. 1895, Nr. 51, S. 1233.

Phosphor (neben Glykosurie, Walko¹⁾, Phloridzin²⁾, Morphinum, Narkosen³⁾, dann durch Fieber⁴⁾ usw.

In einem ganz anderen Maße aber als durch alle diese Momente wird die Ausscheidung der Acetonkörper gesteigert beim Diabetes.

Als einige maximale Werte führe ich an, daß Magnus-Levy⁵⁾ bis zu 19 g Aceton (einschließlich des Acetons, daß durch Zersetzung der Acetessigsäure entstand) beobachtete (dabei ist die Acetonausscheidung durch die Lunge nicht bestimmt, die möglicherweise einige Gramm betrug). Von β -Oxybuttersäure fand Naunyn⁶⁾ in 24 Stunden in maximo eine Ausscheidung von 188 g Natriumsalz (155,5 g freie Säure), Külz⁷⁾ sogar bis 225 g Natriumsalz. Bringt man dem diabetischen Kranken β -Oxybuttersäure bei, so scheidet er alle drei Acetonkörper aus (Minkowski, beim pankreasdiabetischen Hunde); ebenso tritt beim diabetischen Menschen nach subcutaner Zufuhr Vermehrung der Acetonausscheidung ein (Waldvogel), im Gegensatz zur Zufuhr beim Gesunden (siehe oben). Die Herkunft dieser großen Stoffmengen beim Diabetiker ist nicht sicher aufgeklärt.

Was zunächst das Eiweiß betrifft, so zeigte Magnus-Levy⁸⁾ an einem Falle mit sehr großer β -Oxybuttersäureausscheidung (über 100 g pro Tag), daß diese Menge unmöglich aus dem Eiweiß des gleichzeitig ausgeschiedenen Stickstoffs herkommen konnte. Er erhielt z. B. zersetztes Eiweiß: 117 g, 95 g, 50 g und fand dabei β -Oxybuttersäure: 116 g, 143 g, 83,4 g. Bei 50 Proz. C am Eiweiß liefern 100 g Eiweiß nach der Berechnung von Magnus-Levy im höchsten Falle 100 g β -Oxybuttersäure. Ähnlich fand Nebelthau⁹⁾ bei viertägigem, fast vollständigem Hungern Acetonkörper in solcher Menge, daß sie nicht wohl aus dem zerfallenen Eiweiß sich ableiten lassen. Außerdem gehen Acetonkörperausscheidung und Eiweißzerfall nicht parallel¹⁰⁾. Große Mengen Eiweiß verminderten in Versuchen von Hirschfeld¹¹⁾ die Acetonkörperausscheidung.

Was die Fette betrifft (es ist schon bemerkt, daß es sich bei denselben nur um den Hauptbestandteil, die Fettsäuren, handeln kann), so erhöhen nach Versuchen Fettzulagen die Acetonkörperausscheidung, besonders die niederen Fettsäuren, z. B. Buttersäure, scheinen wirksam zu sein¹²⁾.

Auf die Beobachtungen über Liphämie bei Diabetes (siehe S. 458) ist vielleicht in diesem Zusammenhange hinzuweisen. Bemerkt sei auch, daß Rumpf¹³⁾ angibt, in einigen Fällen von schwerem Diabetes flüchtige Fettsäuren ausgeschieden erhalten zu haben. Es ist demnach wahrscheinlich, daß die Acetonkörperausscheidung mit der Fettoxydation (wenn auch nicht ausschließlich und nicht direkt) zusammenhängt.

Am schwersten aufzuklären ist die Beziehung der Kohlehydrate zu den Acetonkörpern beim Diabetiker. Zunächst ist die Menge der Acetonkörper oft (siehe oben) eine so große, daß sie nur schwer aus Kohlehydraten ableitbar ist. Sodann sind in der Wirkung der Kohlehydrate zwei entgegengesetzte Arten des Verhaltens beobachtet worden: Zufuhr von Kohlehydrat kann einerseits (wie im Fall der Inanition) eine Verminderung der Acetonkörperausscheidung bewirken und dementsprechend Kohlehydratentziehung Vermehrung der Acetonkörperausscheidung

¹⁾ Walko, Zeitschr. f. Heilkunde 22, 1901. — ²⁾ Wright, Crocers research Sholarship lecture, London 1891; Azemar, Compt. rend. Soc. Biol. 49; Hédon, Travaux de physiol. 1898, p. 151. — ³⁾ Becker, Virchows Arch. 140, 1, 1895. —

⁴⁾ v. Jacksch, Über Acetonurie und Diaceturie, Berlin 1885; E. Külz, Zeitschr. f. Biol. 23, 336, 1887. — ⁵⁾ Magnus-Levy, Arch. f. exper. Path. 42, 149, 1899.

— ⁶⁾ Naunyn, Der Diabetes melitus 1900, S. 183. — ⁷⁾ Külz, Zeitschr. f. Biol. 20, 165, 1884. — ⁸⁾ Magnus-Levy, Arch. f. exper. Path. 42, 149, 1899; 45, 389, 1901, u. a. — ⁹⁾ Nebelthau, Zentralbl. f. inn. Med. 1897, Nr. 38, S. 977. — ¹⁰⁾ Palma, Zeitschr. f. Heilk. 15 (1895). — ¹¹⁾ Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. 28, 176, 1895. — ¹²⁾ Geelmuyden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23, 431, 1897; 26, 381, 1898 (beim phloridzindiabetischen Hunde); 41, 128, 1904. Loeb und Mohr, Zentralbl. f. Stoffwechsel- u. Verdauungskkrankh. 1902. Rumpf, Zeitschr. f. klin. Med. 45, 260, 1902. Pavy, The Lancet 1902. Schwarz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 76, 233, 1903 u. a. — ¹³⁾ Rumpf, Berl. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 31.

(Biermer) bis aufs Zehnfache (Hirschfeld¹⁾); andererseits aber kann auch Kohlehydratzufuhr zur Vermehrung der Acetonkörperausscheidung führen, bzw. umgekehrt ihre Entziehung zur Verminderung der Acetonkörperausscheidung (sowie der Zuckerausscheidung, Fleischer²⁾ u. a.; auch Inanition kann die Acetonausscheidung und die Zuckerausscheidung herabdrücken, Naunyn). Zwischen der Acetonkörper- und der Zuckerausscheidung sah schon Minkowski³⁾ keine Beziehung. Weintraud⁴⁾ beobachtete einen Fall, in dem nur Acetonkörper, kein Zucker, zur Ausscheidung kamen. Endlich sind viele Versuche mitgeteilt worden, in welchen eine Herabsetzung der Acetonkörperausscheidung bei Diabetes mit Steigerung der Glykosurie zusammentraf. Beide Prozesse: Dextroseausscheidung und Acetonkörperausscheidung, scheinen nicht voneinander abhängig zu sein, dem entspricht es auch, daß z. B. im Fieber bei Diabetes die Zuckerausscheidung zurückgehen kann, während die der Acetonkörper steigt. Ähnlich liegt der Fall oft beim diabetischen Coma: die Zuckerausscheidung geht zurück, während die Ausscheidung der β -Oxybuttersäure zunimmt⁵⁾. Magnus-Levy bestimmte im Coma den Gehalt der Organe an β -Oxybuttersäure zu 2 bis 4,5 pro Mille, dies würde den Gehalt des Körpers an der Säure zu 100 bis 200 g veranschlagen lassen.

Beim Pankreasdiabetes (Hund) kann es ebenfalls zur Ausscheidung von Acetonkörpern neben der Glykosurie kommen (Minkowski⁶⁾). Oft ist auch in der Hinsicht eine Ähnlichkeit mit dem „spontanen“ Diabetes vorhanden, daß die Acetonkörperausscheidung anfängt, wenn die Zuckerausscheidung zu verschwinden beginnt (Minkowski⁶⁾).

8. Diabetes melitus.

(Glykosurie.)

(Nachdem die Kohlehydrate und Fette und verwandte Körper im wesentlichen erörtert sind, ist es begründet, hier eine möglichst kurze Übersicht über die diabetischen Erscheinungen (siehe S. 427, 444, 447, 455, 457, 459) zu geben, soweit sie direkt die Leber betreffen, bzw. betreffen können, oder als sie für die Aufklärung der Leistungen der Leber von Bedeutung sind.)

Der Zucker, welcher bei der Meliturie im Harn ausgeschieden wird, ist fast ausschließlich Traubenzucker, nur in ganz seltenen Fällen ist Lävulose im Harn sicher beobachtet worden⁷⁾.

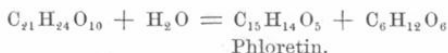
Man pflegt zwei Gruppen von Glykosurien zu unterscheiden, je nachdem der Zuckergehalt des Blutes bei der Erkrankung vermehrt (Hyperglykämie) ist oder nicht.

¹⁾ Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med. 31, 1896. — ²⁾ Fleischer, Deutsche med. Wochenschr. 1879; v. Jaksch; Schwarz, Verh. d. 18. Kongresses f. inn. Med. 1900; Müller, Fortschr. d. Med. 1902, Nr. 16. — ³⁾ Minkowski, Arch. f. exper. Path. 18, 147, 1884; v. Jaksch, Über Acetonurie und Diaceturie, Berlin 1885. — ⁴⁾ Weintraud, Arch. f. exper. Path. 34, 169, 1894. — ⁵⁾ Magnus-Levy, ebenda 42, 149, 1899; Wolpe, ebenda 21, 14, 1886. — ⁶⁾ Minkowski, ebenda 31, 183, 1893. Dieselbe Erscheinung bei Phloridzindiabetes: vgl. Azémar, Compt. rend. Soc. Biol. 1897, p. 781; dies wurde von Seelig (Deutsche med. Wochenschr. 26, 705, 1900) beim Kaninchen nicht bestätigt. Siehe ferner J. Baer, Die Acidose beim Phloridzindiabetes des Hundes, Arch. f. exper. Path. 51, 271, 1904. — ⁷⁾ Seegen, Zentralbl. f. d. med. Wissensch., 1884, S. 753; Külz, Zeitschr. f. Biol. 27, 228, 1890; May, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 57, 279, 1896; Schlesinger, Arch. f. experim. Pathol. 50, 273, 1903, u. a.

In neuester Zeit hat Emden mit Kalberlah, Salomon, Schmidt, [Hofmeisters Beiträge 8 (1906)] die Bildung von Aceton in der durchbluteten Leber beobachtet auf Zumischung von aktivem Leucin $[(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}]$, Isovaleriansäure, β -Oxybuttersäure, Buttersäure, ferner von Tyrosin, Phenylalanin u. a.

a) Diabetesformen ohne Hyperglykämie.

Zu dieser Gruppe gehört vor allem (höchst wahrscheinlich¹⁾ der Phloridzindiabetes²⁾ (v. Mering, 1885). Diese Erkrankung wird hervorgerufen durch Zufuhr von Phloridzin, einem Glykosid aus der Wurzelrinde verschiedener Fruchtbäume, das beim Kochen mit Säuren in Phloretin und Dextrose zerfällt.



Beim Menschen, Säugetieren, auch bei Vögeln (Minkowski³⁾) ist der Phloridzindiabetes beobachtet worden.

Bei dieser Störung des intermediären Stoffwechsels wird eingeführte Dextrose, sowie im Körper aus anderen Stoffen gebildete Dextrose (s. oben S. 427 und 444) von den Nieren ausgeschieden, ohne daß es im Blut zur Steigerung des Dextrosegehalts kommt, auch nicht nach Exstirpation der Nieren⁴⁾.

Nach Pavy⁵⁾ soll es jedoch zu einer ganz geringen Steigerung des Zuckergehaltes (auf etwa 0,2 Proz.) kommen (Katze). Darreichung von Phosphor vermindert die Zuckerausfuhr beim Phloridzindiabetes nicht⁶⁾, dagegen bringt bei Phosphorvergiftung nachträgliche Phloridzinzufuhr eine Steigerung der Eiweißzersetzung hervor. Weitgehende Schädigung des Lebergewebes durch Injektion verdünnter Schwefelsäure in den *Ductus choledochus* hindert die Wirkung des Phloridzins nicht⁷⁾.

Der Phloridzindiabetes dauert nur so lange, als die Giftzufuhr fortgesetzt wird, erlischt mehrere Stunden (höchstens Tage) nach der letzten Phloridzingabe (v. Mering). Vielleicht besteht eine Beziehung zwischen der Menge des Phloridzins und der Menge des ausgeschiedenen Zuckers (Loewi⁸⁾).

Das Phloridzin bzw. Derivate desselben werden im Harn ausgeschieden (Moritz und Prausnitz⁹⁾).

Es ist die Hypothese ausgesprochen worden (Minkowski¹⁰⁾), daß in der Niere eine Spaltung des Phloridzins in Phloretin und Dextrose statthabe, daß dabei die Dextrose ausgeschieden werde, während das Phloretin nur teilweise (und langsam) zur Ausscheidung gelange, deshalb wieder neue Dextrose sich anlagere und daß so (durch fortgesetzte Paarung des Phloretins mit neuer Dextrose und Wiederabspaltung dieser in den Nieren) eine allmähliche Ausspülung des Zuckers aus dem Körper bewirkt werde. Andererseits wurde auch an eine krankmachende Wirkung auf die Nierenzellen gedacht.

Daß tatsächlich der wesentliche Prozeß beim Phloridzindiabetes sich in den Nieren abspielt, suchte Zunz¹¹⁾ dadurch zu beweisen, daß er der einen Nierenarterie allein Phloridzin beibrachte; darauf secernierte diese Niere zuerst und während der ganzen ersten halben Stunde in größerer Menge Dextrose, als die nicht injizierte Niere. Biedl und Kolisch¹²⁾ machten entsprechende Versuche an der überlebenden Niere. Pavy, Brodie und Siau¹³⁾ fanden, daß die überlebende, künstlich durchblutete, phloridzinvergiftete Niere viel mehr Zucker abscheidet, als dem Gehalt des Blutes an freiem Zucker entspricht; sie dachten deshalb an die Bildung

¹⁾ Vgl. aber Pavy, Journ. of Phys. 20, XIX, 1896. — ²⁾ Mering, Zeitschr. f. klin. Med. 14, 405, 1888; 16, 43, 1889. — ³⁾ Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. 23, 142, 1887; Thiel. — ⁴⁾ Minkowski, ebenda 31, 149, 1893. — ⁵⁾ Pavy, Journ. of Physiol. 20, XIX, 1896. — ⁶⁾ Ray, Dermott und Lusk, Amer. Journ. of Phys. 3, 139, 1899. — ⁷⁾ Pick, Arch. f. experim. Pathol. 33, 305, 1894. — ⁸⁾ Loewi, ebenda 47, 48, 1902; 50, 326. — ⁹⁾ Moritz und Prausnitz, Zeitschr. f. Biol. 27, 81, 1890; Cremer u. Ritter, ebenda 29, 256, 1892. — ¹⁰⁾ Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. 31, 152, 1893. — ¹¹⁾ Zunz, Dubois' Arch. 1895, S. 570; vgl. auch Diamare, La Glycosurie phloridzique, Paris, Steinheil, 1899, sowie Spiro u. Vogt, 20. Kongr. f. inn. Med., S. 524. — ¹²⁾ Biedl u. Kolisch, Kongr. f. inn. Med. 18, 573, 1900. — ¹³⁾ Pavy, Brodie und Siau, Journ. of Phys. 29, 467, 1903.

von Glykose unter dem Einfluß des Giftes durch die Nieren; vgl. auch Loewis Versuche¹⁾.

Beim länger dauerndem Phloridzindiabetes fand Mering bei Hungertieren β -Oxybuttersäure ausgeschieden. Acetessigsäure beobachteten unter anderen Hartogh und Schumm²⁾.

Im Anschluß an diese Diabetesform ist vielleicht auch an die Ausscheidung von Dextrose als Glykuronsäure, gepaart mit einer Reihe von in den Körper eingeführten Stoffen, z. B. Chloral, Naphtalin, Phenol, Antipyrin, Menthol, Campher usw. zu erinnern³⁾.

b) Diabetesformen mit Hyperglykämie.

Hierher gehören unter anderen:

1. der Pankreasdiabetes; derselbe entsteht (Hund, Vogel, Schildkröte, Frosch⁴⁾ durch Exstirpation des Pankreas⁵⁾ (v. Mering und Minkowski 1889), ist im späteren Verlaufe nicht selten mit Acetonkörperausscheidung verbunden (Minkowski⁶⁾), kann durch Einheilung eines Stückes Pankreas unter die Haut verhindert werden⁷⁾. Fütterung mit Pankreas hebt den Pankreasdiabetes nicht auf. Nach Kaufmann⁸⁾ folgt nach Durchschneidung des Rückenmarks über dem ersten Dorsalwirbel — fast vollständige Aufhebung der Einwirkung des Zuckerzentrums auf die Leber (siehe S. 446) — auf Pankreasexstirpation kein Diabetes⁹⁾.

Exstirpation der Speicheldrüsen (Reale¹⁰⁾) bewirkt ebenfalls gewöhnlich Glykosurie, ähnlich wirkt Exstirpation der Schilddrüse (Falkenberg unter Külz¹¹⁾). Auch durch Fütterung mit Thyreoidea kann es zu Diabetes kommen, doch nicht in allen Fällen¹²⁾. Ferner sei auf die glykosurische Wirkung des Adrenalins, einer in den Nebennieren enthaltenen Substanz, hingewiesen¹³⁾.

2. Diabetische Prozesse, die durch nervöse Einflüsse, speziell durch den Zuckerstich (Cl. Bernard, siehe S. 445) hervorgerufen werden. Der Zuckerstichdiabetes dauert gewöhnlich nur kurze Zeit, höchstens einige Tage.

3. Glykosurien, welche bei verschiedenen Erkrankungen der Leber auftreten, z. B. Lebercirrhose, Leberveränderung durch Zirkulationsstörungen (Arteriosklerose), großen Blutreichthum in der Leber¹⁴⁾, Cholelithiasis, Zerfall der Leberzellen durch Uransalze¹⁵⁾; weiter ist hier zu nennen z. B. Gicht, Fettsucht usw.

Biedl¹⁶⁾ beobachtete beim Hund Glykosurie (selbst im Hunger) nach Ausschaltung des Chylus- und Lymphstromes durch Unterbindung des *Ductus thoracicus* oder durch Ableitung der Lymphe des Brustganges.

¹⁾ Loewi, Arch. f. experim. Pathol. 48, 410, 1902; siehe auch oben S. 454 (Jecorin). — ²⁾ Hartogh und Schumm, Arch. f. experim. Pathol. 45, 11, 1901. — ³⁾ Schmiedeberg und H. Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3, 422, 1879; Ewald, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1876; Manchot, Virchows Arch. 136, 368, 1894, u. a. — ⁴⁾ Frösche, welchen Leber und Pankreas exstirpiert waren, lebten zwar einige Tage, zeigten aber nie Glykosurie, Exstirpation des Pankreas allein bewirkte meist Diabetes (Markuse, Arch. f. Physiol. 1894, S. 539). — ⁵⁾ v. Mering und Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. 26, 371, 1889; Cowley, 1788; A. v. Haller; Hédon, Compt. rend. Soc. Biol. 1890, p. 571 und Travaux de physiol., Paris 1898; Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. 31, 85, 1893; Thiroloix, Diabète pancréatique, 1892, u. a.; Sandmeyer, Zeitschr. f. Biol. 29, 86, 1892; 31, 12, 1895. — ⁶⁾ Minkowski, l. c. — ⁷⁾ Derselbe, l. c. — ⁸⁾ Kaufmann, Arch. de physiol. 27, 287, 1896. — ⁹⁾ Über die steigernde Wirkung des Zuckerstichs beim Pankreasdiabetes siehe Hédon, Arch. de physiol. 1894, p. 269. — ¹⁰⁾ Reale (und de Renzi) Berl. klin. Wochenschr. Nr. 23; siehe auch Minkowski 1893. — ¹¹⁾ Falkenberg, Verhandl. d. 10. Congr. f. inn. Med. 10, 502, 1891. — ¹²⁾ Béclerc, Gaz. méd., Paris 1894, p. 499, u. a. — ¹³⁾ Klebs, Pathol. Anat. 1, 378. — ¹⁴⁾ Cartier, Glycosurie toxique, Paris (Steinheil) 1891; nach Lépine und Boulud (Rev. de méd. 1904, Nr. 1) ist diese Glykosurie nicht mit Hyperglykämie verbunden und dem Phloridzindiabetes näher stehend. — ¹⁵⁾ Vgl. Bierry u. Gatin-Grużewska, Compt. rend. Soc. Biol. 58, 902, 904, 1905. — ¹⁶⁾ Biedl, Zentralbl. f. Physiol. 12, 624, 1898; vgl. auch Lépine und Boulud, Compt. rend. 134 (1902); ebenda 110 (1890), und a. a. O.

Böhm und Hoffmann¹⁾ beobachteten bei der Katze infolge von Fesselung eine im Durchschnitt mehrere Stunden andauernde Zuckerausscheidung.

4. Ein Hungerdiabetes wurde von Hofmeister²⁾ bei Hunden beobachtet, wenn sie nach mehrtägigem Hunger mit Kohlehydrat (Stärke) gefüttert wurden. Es trat bei den Tieren — mit beträchtlichen individuellen Verschiedenheiten — Glykosurie ein, die in der Regel einige Stunden nach der Zufuhr der Stärke begann und rasch zurücktrat, jedoch bei passend gewählter — ungenügender — Nahrung wochenlang sich hinzog. Die Assimilationsgrenze der Tiere für Kohlehydrate war dabei herabgesetzt.

Auf Glykosurie durch Gifte, z. B. Strychnin, Curare, Phosphor, Arsen, Sublimat, Kohlenoxyd, Amylnitrit, durch Narkosen (Chloroform, Äther³⁾, Morphinum), Nitrobenzol usw., sei hier nur hingewiesen. Diese Glykosurien gehören jedenfalls zum Teil den Formen ohne Hyperglykämie an, z. B. Glykosurie durch Sublimat⁴⁾.

Auch bei Tieren kann, wie bei Menschen, Diabetes spontan auftreten, z. B. beim Hund, Pferd, Affen.

Der Zuckergehalt des Blutes steigt beim hyperglykämischen Diabetes von normalerweise etwa 1 pro Mille auf 5, 6, 8 pro Mille (Minkowski). Diese große Zuckermenge kann beim Säugetier von den Nierenzellen nicht zurückgehalten werden und wird ausgeschieden. Beim Vogel vermag die Niere dagegen auch so hohe Zuckermengen (0,7 Proz.) zu ertragen und meist am Austreten zu verhindern (Kausch⁵⁾). Das Glykogen der Leber (und der Muskeln) verschwindet gewöhnlich rasch bis auf geringe Mengen (v. Mering und Minkowski, Kausch beim Vogel), doch fand E. Külz⁶⁾ in der Leber eines schweren Diabetikers in nicht ganz geringer Menge Glykogen (über 0,45 g in 1/10 der Leber). Frerichs⁷⁾ sah Leberzellen, die lebenden Diabetikern entnommen waren, Glykogen enthalten (Jodprobe); die Leukocyten (Eiter, z. B. beim Hund) vermögen noch Glykogen in mäßiger Menge (0,8 Proz.) aufzuspeichern (Minkowski). Nach dem Ausgeführten kann Glykose — auch bei sehr hohem Gehalt des Blutes an ihr — nicht mehr in größerer Menge in der Form von Glykogen in den Organen zurückgehalten werden. Dagegen ist es sehr bemerkenswert, daß dies für Lävulose noch der Fall ist, daß nach Lävulosezufuhr beim pankreasdiabetischen Hunde sich reichlich Glykogen in der Leber anhäuft (Minkowski⁸⁾) und dieses nur allmählich in Glykose übergeführt (und ausgeschieden) wird⁹⁾.

Die absoluten Zuckermengen im Harn können oft sehr große sein, mehrere hundert Gramm im Tag sind nicht selten; Naunyn beobachtete einmal bei einem 19-jährigen 1200 g Zucker im Tag; aufs Körpergewicht berechnet fand Naunyn bis zu 2,4 Proz. Zucker ausgeschieden. Dabei ist zu bemerken, daß die Zuckerausscheidung im Pankreasdiabetes noch erhöht werden kann durch den Zuckerstich Cl. Bernards (Hédon) oder durch Phloridzininjektion¹⁰⁾ (Minkowski). Tritt im Verlauf der Krankheit allmählich ein Absinken in der Zuckerausscheidung ein, durch Herunterkommen des Tieres usw., so sinkt mit der ausgeschiedenen Zuckermenge auch die Hyperglykämie ab (Hédon¹¹⁾). Für gewöhnlich besteht eine sehr ungefähre Beziehung zwischen Zuckerausscheidung und Zuckergehalt des Blutes (Frerichs, Naunyn). Es treten nunmehr aber im weiteren Verlauf Acetonkörper, β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure, Aceton in den Harn über; über ihre Menge und die Zusammenhänge ihres Auftretens siehe oben S. 461. Es ist möglich,

¹⁾ Böhm und Hoffmann, Arch. f. experim. Pathol. 8 (1878). — ²⁾ Hofmeister, ebenda 26, 355, 1890. — ³⁾ Seelig, ebenda 52, 481, 1905. — ⁴⁾ Kunkel, Toxikologie, 1901. — ⁵⁾ Kausch, Arch. f. experim. Pathol. 37, 274, 1896. — ⁶⁾ E. Külz, Pflügers Arch. 13, 267, 1876. — ⁷⁾ Frerichs, Über den Diabetes, Berlin 1884. — ⁸⁾ Minkowski, Arch. f. exper. Pathol. 31, 85, 165, 1893. — ⁹⁾ Über das Verhalten der Lävulose beim Diabetiker siehe Naunyn, Der Diab. melitus in Nothnagels Handb. 7 (1900). — ¹⁰⁾ Hédon sah (Compt. rend. Soc. Biol. 1897, p. 60) selbst bei pankreasdiabetischen Hunden, welche so herabgekommen waren, daß sie keinen Zucker mehr im Harn ausschieden, auf Phloridzinzufuhr wieder reichlich Zucker im Urin auftreten. — ¹¹⁾ Hédon, Arch. méd. expér. 1891.

daß dieselben aus dem alsdann in großer Menge angegriffenen Fett herkommen. Daß der Organismus durch die großen Mengen von Oxybuttersäure eine Säurevergiftung erleiden kann, ist besonders von Stadelmann¹⁾ ausgeführt worden.

Bei diabetischen Hunden (Pankreasdiabetes) fand sich häufig ein sehr großer Gehalt des Blutes an Fett, z. B. 12,3 Proz. Ätherextrakt (Gerhardt), auch beim diabetischen Menschen kann Ähnliches vorkommen. Ebenso enthielt die Leber der Hunde mit Pankreasdiabetes oft ganz enorme Mengen von Fett, z. B. 24 Proz. der feuchten Leber an Ätherextrakt, dabei war das Gewicht der Leber oft sehr groß, z. B. 1 kg bei 10 kg Körpergewicht. In einem Fall von Pflüger²⁾ betrug das Gewicht der Leber bei einem total pankreasdiabetischen Hunde nach 16 Tagen (ohne Nahrungszufuhr) 8,4 Proz. des Körpergewichts, mit 47,5 Proz. Fett bei 58,5 Proz. Trockensubstanz der frischen Organe. Es ist deshalb sehr möglich, daß auch das Fett schließlich in die Störung hereingezogen wird. Über die Bedeutung dieses Befundes siehe S. 463.

Ob die Oxydation des Traubenzuckers bei Diabetes gestört bzw. aufgehoben ist, ist nicht entschieden. In diabetischem Blut verschwand (nach Ausschaltung der Leber) bei der „Glykolyse“ der Zucker ebenso schnell wie in demjenigen nicht diabetischen Organismen (Chauveau und Kaufmann³⁾). Beim Vogel, bei dem es im Diabetes durch Pankreasextirpation nicht zu Sekretion des Zuckers in den Harn, sondern nur zu Hyperglykämie kommt, wird ebenfalls sämtlicher Zucker verbrannt, und Kausch⁴⁾ zeigte, daß hier bei pankreaslosen („diabetischen“) Tieren nach Leberextirpation (Enten) der Zucker fast ebenschnell aus dem Blute verschwand, wie nach Extirpation der Leber bei pankreasbesitzenden („nichtdiabetischen“) Tieren. Auch andere Oxydationen, z. B. von Milchsäure (Schultzen⁵⁾), ferner von dem schwer oxydierbaren Benzol zu Phenol (Nencki und Sieber⁶⁾), von Zitronensäure (Strauss) führt der diabetische wie der gesunde Körper aus.

Eine Schwächung der Glykolyse im Blute des Diabetikers (Lépine⁷⁾) hat sich bis jetzt nicht sicher bestätigen lassen. Über ein eventuelles Zusammenwirken von Pankreas und Lebergewebe bei der Glykolyse ist oben S. 450 gesprochen worden.

Dagegen möchte das Auftreten der Acetonkörper auf eine gewisse Störung des Oxydationsvermögens schließen lassen (siehe oben S. 462 ff.). Doch treten diese Stoffe einmal gewöhnlich erst im späteren Verlauf der Erkrankung auf, und zudem ist es nicht ausgeschlossen, daß es sich bei der reichlichen Bildung und Ausscheidung der β -Oxybuttersäure möglicherweise um eine Störung synthetischer Vorgänge handelt. Auch die reichliche Ausscheidung von Milchsäure (siehe S. 459) bei Vögeln nach Leberextirpation läßt sich möglicherweise so auffassen. Bemerkenswert ist, daß bei fieberkranken Diabetikern die Zuckerausscheidung oft (doch nicht regelmäßig) sehr herabgeht. Die Erklärung dieser Beobachtung ist unsicher. Aronsohn erzeugte bei Kaninchen durch Injektion von Adrenalin Glykosurie und beobachtete in der Mehrzahl der Versuche, daß der Wärmestich diese Zuckerausscheidung hemmte⁸⁾.

Ein Mißverhältnis zwischen Zersetzung und Sauerstoffaufnahme besteht beim Diabetes nicht (C. Voit⁹⁾). Nach Leo¹⁰⁾, Weintraud und Laves¹¹⁾ ist der respiratorische Quotient nach Einfuhr von Zucker (Fruktose und Glukose),

¹⁾ Stadelmann, Arch. f. experim. Pathol. 17, 419, 443, 1883 und a. a. O.; vgl. Pavy, The Lancet, Juli u. August 1902; ferner Baer, Arch. f. experim. Pathol. 51, 271, 1904. — ²⁾ Pflüger, Das Glykogen, 2. Auflage, 1905, S. 491. — ³⁾ Chauveau und Kaufmann, Mem. de la Soc. de Biol. 1893. — ⁴⁾ Kausch, Arch. f. experim. Pathol. 39, 219, 1897. — ⁵⁾ Schultzen, Berl. klin. Wochenschr. 1872, Nr. 35. — ⁶⁾ Nencki und Sieber, Journ. f. prakt. Chem. 26, 1, 1882. — ⁷⁾ Lépine, Le ferment glycolytique et la pathogenie du diabète, Paris 1891; Revue de méd. 1892; Semaine méd. 1893; vgl. Minkowski, Arch. f. experim. Pathol. 31, 85, 1893. — ⁸⁾ Aronsohn, Virchows Arch. 174, 383, 1904. — ⁹⁾ C. Voit, Handb. usw. S. 228; Pettenkofer und Voit, Zeitschr. f. Biol. 3, 428, 1867. — ¹⁰⁾ Leo, Zeitschr. f. klin. Med. 19, Suppl., S. 1, 1891. — ¹¹⁾ Weintraud und Laves, Zeitschr. f. phys. Chem. 19, 603, 629, 1894 (Gaswechsel beim Hund mit Pankreasdiabetes).

obgleich dieser ganz oder teilweise verschwindet, nicht oder kaum erhöht¹⁾. Magnus-Levy²⁾ sah bei Diabetikern der schweren Form den Sauerstoffverbrauch fast durchweg etwas erhöht.

Was schließlich die Ursache der hyperglykämischen Diabetesformen betrifft, so hat Naunyn³⁾ besonders auf die Störung der Glykogenspeicherung, die Dyszooamylie, hingewiesen und in diesem weitgehenden Ausfall einer normalerweise notwendigen Synthese diese für viele Fälle gesucht. Für die schweren Fälle, in welchen auch im Hunger Dextrose ausgeschieden wird, greift er zu der Hypothese, daß die Zersetzung der Kohlehydrate gestört sei. Pflüger dachte als Ursache für die übermächtige Zuckererzeugung das Wegfallen oder Nichtgenügen der hemmenden Wirkung einer Antidiastase des Pankreas gegen die Diastase der Leberzellen⁴⁾. In letzter Zeit hat er die Vermutung erörtert, es möge sich bei dem Pankreasdiabetes um eine Erkrankung handeln, die durch nervöse Ursachen bedingt werde, eine Reflexneurose⁵⁾.

Auf die Hypothese, daß es sich um Störungen der oxydativen Vorgänge handelt, ist schon die Rede gekommen. Auf weitere Hypothesen soll hier nicht eingegangen werden. (Über die Herkunft der bei der Pentosurie beobachteten i-Arabinose (Salkowski) und ihre Beziehungen zur Galaktose siehe Neuberg⁶⁾.)

9. Cholesterin, $C_{27}H_{46}OH$.

Das Cholesterin ist ein einwertiger Alkohol von noch unbekannter, wahrscheinlich cyklischer Konstitution⁷⁾. Es ist löslich in siedendem Alkohol, in Äther, Chloroform usw., weniger löslich in den Lösungen gallensaurer Salze, (siehe diese), nicht löslich in Wasser, kaltem Alkohol usw. Cholesterin addiert Brom, kristallisiert aus heißem Alkohol in großen rhombischen Tafeln, besitzt optisches Drehungsvermögen (Linksdrehung). Cholesterin hat seinen Schmelzpunkt bei 145°. Das Cholesterin gibt verschiedene Farbenreaktionen, z. B. mit konzentrierter H_2SO_4 eine zunächst rote Farbe, die bei Zusatz von etwas Jod bald violett, blau usw. wird. Es scheinen verschiedene Cholesterine im Körper vorzukommen. Im Wollfett der Schafe findet sich Isocholesterin, welches nicht mit Cholesterin identisch ist, sein Schmelzpunkt liegt bei 195°⁸⁾.

Das Cholesterin findet sich in den meisten Geweben des Körpers, in der Leber nach Noël Paton⁹⁾ in geringer Menge, 0,016 bis 0,06 Proz. (Kaninchen), (im Mittel nicht 1 Proz. des Ätherextrakts); ähnlich ist die Menge bei der Katze, im Mittel 0,3 pro Mille der Leber. Beim Hund fanden Doyen und Dufourt 3 bis 8 pro Mille Cholesterin in der Leber¹⁰⁾.

Cholesterin wird vermutlich in der Leber, ob in den Zellen der Leber oder in den Zellen der Gallengänge¹¹⁾ ist unbekannt, gebildet; verfüttertes Cholesterin vermehrt den Cholesteringehalt der ausgeschiedenen Galle (Gallen-

¹⁾ Vgl. Magnus-Levy, Verhandl. d. phys. Gesellsch. Berlin 1903/04, S. 5; F. Voit, Zeitschr. f. Biol. 29, 129, 1892; Ber. d. Gesellsch. f. Morphol. 7, 105, 1891. — ²⁾ Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. 56, 87, 1905. — ³⁾ Naunyn, Der Diabetes melitus, in Nothnagels Pathol. u. Therap. 7, 1, 1900. — ⁴⁾ Pflügers Arch. 96, 391, 1903; vgl. Hildebrandt, Virchows Arch. 131, 38, 1893. — ⁵⁾ Pflüger, Das Glykogen, 2. Aufl. 1905; vgl. Thiroloix, Bull. Soc. Anat. 62, 583, 1891 (zitiert noch Hédon, Travaux de physiol., Paris 1898, Doin). — ⁶⁾ Neuberg, Ergebn. d. Biochemie 3, 428. — ⁷⁾ Vgl. Diels und Abderhalden, Ber. 37, 3092, 1904; Windaus, Ber. 36, 3752, 1903; 37, 2027, 1904; Windaus und Stein, ebenda S. 3699, nehmen fünf reduzierte Ringe im Cholesterin an. — ⁸⁾ E. Schulze, Ber. 6, 251, 1873. — ⁹⁾ Noël Paton, Journ. of Physiol. 19, 167, 188, 1896. — ¹⁰⁾ Doyen et Dufourt, Arch. de physiol. 5 (VIII), 587, 1896. — ¹¹⁾ Vgl. Jankau, Arch. f. experim. Pathol. 29, 237, 1891.

fistel) nicht (Hund; Jankau¹⁾; vermutlich stammt also das Cholesterin nicht aus dem Cholesterin der Nahrung; über die Quelle des Cholesterins ist nichts bekannt. Bei Phosphorvergiftung soll das Cholesterin abnehmen (Waldvogel und Fintemann²⁾).

Das Cholesterin wird — in der Hauptmenge — in die Gallenwege ausgeschieden und bildet einen regelmäßigen Bestandteil der Galle (siehe S. 507), in der es nicht selten bei der Bildung von (kristallisierten) Steinen beteiligt ist. Als Lösungsmittel des Cholesterins in der Galle dienen die gallensauren Alkalien.

Eine physiologische Beziehung der pflanzlichen Cholesterine (Phyosterin usw.) zum Cholesterin ist nicht nachgewiesen³⁾.

10. Cholsäure⁴⁾ (Cholalsäure).

Die Cholsäure, $C_{24}H_{40}O_5$, ist eine Säure von noch unbekannter Konstitution, in welcher drei Hydroxylgruppen (zwei primäre und eine sekundäre) sowie eine Karboxylgruppe enthalten sind (Mylius). Senkowski gab an, aus Cholsäure durch Oxydation Phtalsäure erhalten zu haben, doch konnte dies Bulnheim nicht bestätigen⁵⁾.

Die Cholsäure ist löslich in Alkohol, schwer löslich in Wasser, die Alkalisalze sind leicht löslich in Wasser, weniger leicht in Alkohol, das Barytsalz leichter in Alkohol als in Wasser. Aus wässriger Lösung kristallisiert die Säure in Tafeln, die ein Molekül Kristallwasser enthalten, aus alkoholischer Lösung mit einem Molekül Alkohol. Die Cholsäure ist von stark bitterem Geschmack.

Die Cholsäure besitzt optisches Drehungsvermögen (Rechtsdrehung), ebenso ihre Salze; sie gibt in alkoholischer Lösung mit Jodjodkaliumlösung versetzt, beim Verdünnen mit Wasser einen massigen Niederschlag, der unter dem Mikroskop aus feinen Nadelchen besteht, die im auffallenden Lichte gelb, im durchfallenden blau erscheinen (Mylius⁶⁾).

Die Cholsäure gibt bei Zusatz von etwas Rohrzucker zur wässrigen Lösung bei tropfenweiser Zugabe von konzentrierter H_2SO_4 , wobei etwas Furfurol aus dem Zucker gebildet wird, Rotfärbung⁷⁾ (Pettenkofers Probe).

Die Cholsäure verbindet sich in der Leber mit Glykokoll (siehe S. 475), mit Taurin (siehe S. 477) zu den gepaarten Gallensäuren Glykocholsäure und Taurocholsäure; die Salze dieser Säuren bilden „Platners kristallisierte Galle“⁸⁾; in der Form dieser Verbindungen wird die Chol-

¹⁾ Jankau, zitiert nach Malys Ber. **21**, 284, 1891; Doyen und Dufourt, Compt. rend. Soc. Biol. **48**, 487, und Arch. de physiol. **28**, 587. — ²⁾ Waldvogel und Fintemann, Zentralbl. f. allgem. Pathol. **15**, 97, 1904. — ³⁾ Vgl. Burian, Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. Wien, mathem.-naturw. Kl., **106**, Abt. 2, 6. Juli 1897; über einen cholesterinähnlichen Körper (Spongosterin) in dem Kieselschwamm Suberites siehe Henze, Zeitschr. f. phys. Chem. **41**, 109, 1904. — ⁴⁾ Latschinoff, Ber. **20**, 1043, 1887. Strecker, Ann. d. Chem. **65**, 1; **67**, 1; **70**, 149, 1849. Pregl, Sitzungsber. d. Wiener Akad., mathem.-naturw. Kl., **3**, Abt. 2b, 1024, 1903. Pregl, Pflügers Archiv **71**, 303, 1898. — ⁵⁾ Bulnheim, Zeitschr. f. phys. Chem. **25**, 296, 1898; vgl. auch Pregl, Pflügers Arch. **72**, 266, 1898 u. Monatshefte f. Chem. **24**, 19, 1903; Tappeiner, Zeitschr. f. Biol. **12**, 60, 1876 und Ber. **12**, 1627, 1879. — ⁶⁾ Mylius, Zeitschr. f. phys. Chem. **11**, 314, 1887; Ber. **28**, 385, 1895; **19**, 369, 2000, 1886; **20**, 683, 1898. — ⁷⁾ Pettenkofer, Annal. d. Chem. u. Pharm. **52**, 90, 1844; Mylius, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, 492, 1887; v. Udranszky, ebenda **12**, 355, 1888, u. a. — ⁸⁾ Platner, Annal. d. Chem. u. Pharm. **51**, 105, 1844.

säure in die Gallenwege (als gallensaures Alkali) ausgeschieden (siehe auch bei Gifte der Leber, S. 504); die Säure ist ein normaler und Hauptbestandteil der Galle (siehe S. 507), macht z. B. beim Rind über 90 Proz. der Gallensäuren aus¹⁾ und wird aus diesen durch längeres Kochen mit Ätzbaryt oder Ätzalkali erhalten²⁾).

Über das Bildungsmaterial der Cholsäure ist nichts bekannt.

Nach Exstirpation der Leber (Gans) fanden Minkowski und Naunyn³⁾ keine Spur von Gallensäure mehr in Harn und Blut, während nach Ligatur der Gallenausführungsgänge der Leber, diese Säuren sowie Gallenfarbstoff reichlich in Blut und Harn nachweisbar sind. Wird beim Säugetier der *Ductus choledochus* und außerdem der *Ductus thoracicus* unterbunden, so gelingt es häufig, daß keine Cholate und Gallenfarbstoff in Blut und Harn treten, während dies nach Unterbindung des *Ductus choledochus* allein, auf dem Lymphwege, regelmäßig der Fall ist⁴⁾).

Die Leberzellen sind höchstwahrscheinlich als Ort der Bildung der Gallensäuren anzusehen; im Sekret der Gallenblase finden sie sich nicht⁵⁾).

Choleinsäure ($C_{24}H_{40}O_4$ Lassar-Cohn⁶⁾; $C_{25}H_{42}O_4$ Latschinoff).

Nach Lassar-Cohn identisch mit der Desoxycholsäure, von Mylius aus faulender Rindergalle hergestellt, deren Konstitution noch ungeklärt ist; die Säure besitzt zwei Hydroxylgruppen (Latschinoff) neben einer Karboxylgruppe. Sie ist in Alkohol schwerer löslich als die Cholsäure und durch die Unlöslichkeit ihres Barytsalzes in Wasser von dieser zu trennen; die Choleinsäure gibt die Pettenkofersche Probe.

Die wasserfreie Choleinsäure kristallisiert in hemiëdrischen Formen des rhombischen Systems (Latschinoff).

Die Choleinsäure ist wie die Cholsäure in der Leber (beim Rind) enthalten und wird in die Galle — vermutlich in ähnlicher Verknüpfung wie die Cholsäure — jedenfalls zum Teil mit Glykokoll verbunden (Wahlgren⁷⁾) — ausgeschieden, jedoch meist in viel geringerer (wenn auch wechselnder) Menge als die erstere. In der menschlichen Galle fand sie Lassar-Cohn⁸⁾. Über die Herkunft der Choleinsäure ist nichts bekannt.

Fellinsäure.

($C_{23}H_{40}O_4$ Schotten; $C_{23}H_{38}O_4$ Lassar-Cohn.)

Fellinsäure findet sich in der menschlichen Galle, neben der Cholsäure, in den Gallensäuren (Schotten⁹⁾).

¹⁾ Lassar-Cohn, Ber. 26, 146, 1893. Die Säuren der Rinder- und Menschen-galle, 1898. — ²⁾ Mylius, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, 262, 1888. — ³⁾ Minkowski u. Naunyn, Arch. f. experim. Pathol. 21, 1, 7, 1886. — ⁴⁾ Ludwig und Fleischl, Leipziger Ber. 1874, S. 42; Harley, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 291. — ⁵⁾ Mayo Robson, Proc. Roy. Soc. 47, 499, 1890. — ⁶⁾ Latschinoff, Ber. 20, 1043, 3274; Lassar-Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17, 607, 1893 und Ber. 26, 146, sowie Habilitationsschr. 1898; Pregl, Pflügers Arch. 71, 72, 1898, usw.; Monatsh. f. Chem. 24 (1903). — ⁷⁾ Wahlgren, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36, 556, 1902. — ⁸⁾ Lassar-Cohn, ebenda 19, 563, 1894; vgl. auch Derselbe, Die Säuren der Rindergalle und der Menschengalle, Habilitationsschr. 1898. — ⁹⁾ Schotten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10, 175, 1886; 11, 268, 1887; Lassar-Cohn (ebenda 19, 563, 1894 und Ber. 27, 1339, 1894) gibt ihr die Formel $C_{23}H_{38}O_4$.

Die Fellinsäure bildet ein schwer lösliches Barytsalz, ist in Alkohol und Äther löslich, nicht löslich in Wasser; Schotten erhielt sie kristallisiert. In alkoholischer Lösung ist sie rechtsdrehend; sie gibt die Myliusche Reaktion (mit Jod) nicht; die Pettenkofersche Reaktion gibt sie nicht ganz in derselben Weise wie die Cholsäure; diese Säure ist ohne bitteren Geschmack.

Bei anderen Tierformen sind andere, verwandte Säuren beobachtet worden; so die Hyocholsäure (Strecker und Gundelach¹⁾) in der Galle des Schweins, wie die Cholsäure an Glykokoll und Taurin gebunden; sie ist leicht löslich in Alkohol und Äther, nicht in Wasser.

Eine Chenocholsäure findet sich an Taurin gebunden in der Gänsegalle (Heintz und Wislicenus²⁾).

Eine Lithofellinsäure wurde aus orientalischen Bezoaren beschrieben.

Eine Ursocholeinsäure (die der Choleinsäure homolog ist) beobachtete Hammarsten³⁾ in der Galle des Eisbären.

B. Die Prozesse, die sich an den stickstoffhaltigen Stoffen abspielen.

Wie für die stickstofffreien Stoffe spielt die Leber auch für die stickstoffhaltigen Stoffe des Körpers eine sehr wichtige Rolle. Von einer umfangreichen synthetischen Funktion (etwa der Bildung von Eiweiß aus dessen Spaltungsprodukten) auf diesem Gebiet ist zwar bis jetzt nichts bekannt⁴⁾ wohl aber ist die Leber bei der Bildung zahlreicher N-haltiger Produkte, die teils in Ex-, teils in Sekreten des Körpers erscheinen, in hervorragendem Maße beteiligt.

1. Die Prozesse, die sich auf die Zerlegung von Eiweißkörpern beziehen (Autodigestion, Autolyse).

Während in den vorgehenden Kapiteln von Stoffen bzw. Prozessen die Rede war, die sich in der Leberzelle finden bzw. abspielen, ohne deren Gewebe selbst direkt zu betreffen, sind mit den Eiweißkörpern Stoffe und Prozesse gegeben, von denen jedenfalls ein Teil auch das Gefäß betrifft oder betreffen kann, in dem sie sich abspielen⁵⁾.

In den Leberzellen ist ein proteolytisches Ferment (Endotrypsin) enthalten (und in Extrakten gewinnbar), welches imstande ist, Eiweißkörper hydrolytisch in einfache Spaltstücke zu zerlegen, ähnlich wie dies z. B. im

¹⁾ Strecker u. Gundelach, Ann. d. Chem. u. Pharm. 62, 205, 1847; Strecker, ebenda 70, 149, 1849; Jolin, Zeitschrift f. physiol. Chem. 12 u. 13. — ²⁾ Heintz u. Wislicenus, Pogg. Ann. 108, 547, 1859; und R. Otto, Zeitschr. f. Chem. 1868, S. 635. — ³⁾ Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36, 525, 1902; 32, 435, 1901. — ⁴⁾ Ob die Beobachtungen von Thompson (Journ. of Phys. 25, 1, 1899), daß die Lebergefaße nach Injektion von Wittepepton und Albumose sich sehr stark erweitern, in diesen Zusammenhang zu stellen ist, ist völlig ungewiß. — ⁵⁾ Nach Gorup-Besanez (Lehrb. d. physiol. Chem. 1862, S. 128) enthält die Leber 11 Proz. Eiweißstoffe. Halliburton beschrieb zwei Globuline und (in Spuren) ein Albumin aus der Lebersubstanz, ferner ein Nuclealbumin. Arch. d. physiol. 13, 806, 1892 (vgl. Ploz, Pflügers Arch. 7, 371, 1873). — Solange es nicht aus anderen Gründen notwendig erscheint, dürfte es keinen Nutzen, weder für die Darstellung, noch für das Verständnis der Vorgänge bringen, den Begriff eines lebenden Protoplasmas einzuführen. Vielleicht lohnt es sich, zu versuchen, alle Gewebe (und Prozesse) als „nicht lebende“ aufzufassen.

Darm durch das Trypsin geschieht; durch Kochen wird dieses Ferment zerstört.

Die Einwirkung dieses Fermentes trifft die Eiweißkörper der Leber selbst (Globulin leichter als Albumin), doch vermag dasselbe auch auf andere Stoffe, z. B. Gelatine¹⁾, zu wirken. Salkowski²⁾ wies die Wirkung des Fermentes nach, indem er die frisch zerhackte Leber mit der zehnfachen Menge Chloroformwassers digerierte.

Die Wirkung des autolytischen Fermentes ließ sich auch — langsam fortschreitend — nachweisen, wenn man die unter den Vorsichtsmaßregeln der Asepsis aus dem Tierkörper herausgenommene Leber ohne jeden weiteren Zusatz bei 37° digeriert³⁾: Das Leberstück löst sich allmählich zu einer ziemlich flüssigen Masse auf. Die stickstoffhaltigen Produkte, die hierbei zur Beobachtung kommen, sind besonders Ammoniak (in größerer Menge als bei der Trypsinwirkung), ferner vorwiegend Monoamidosäuren, Glykokoll, Leucin, Tyrosin u. a., weniger Diaminosäuren, sodann wahrscheinlich Tryptophan u. a. Albumosen treten, wenn überhaupt, in geringer Menge auf⁴⁾.

Des weiteren fand sich (S. Lang⁵⁾, daß die Leber (wie andere Organe) das Vermögen hat, aus zahlreichen Stoffen (z. B. Glykokoll, Leucin, Asparagin, Glutamin, Acetamid, Harnstoff, Glykosamin, Harnsäure) Ammoniak zu entbinden, und es ist zu vermuten, daß dieser Desamidierungsprozeß fermentativer Natur sei.

Bei akuter Degeneration des Lebergewebes lassen sich ebenfalls Zersetzungsprodukte wie die oben genannten nachweisen, einmal im Harn bei akuter Atrophie häufig Leucin und Tyrosin, oft auch sehr große Ammoniakmengen⁶⁾ (eventuell in Zusammenhang mit gesteigerter Säurebildung), bei Phosphorvergiftung (s. S. 499) findet sich Leucin und Tyrosin seltener; dagegen ist Cystin oder ein ihm verwandter Körper gefunden worden⁷⁾, ferner Oxyproteinsäure in vermehrter Menge⁸⁾; sodann findet sich in der Leber selbst bei Phosphorvergiftung Leucin, Tyrosin, bei akuter gelber Leberatrophie erhielt Taylor⁹⁾ Leucin und Asparaginsäure¹⁰⁾, Röhmann⁶⁾ Amidofettsäure (Alanin, Leucin?) Tyrosin usw.

Dementsprechend sah Jacoby die Autolyse in der herausgenommenen Leber des phosphorvergifteten Hundes gesteigert, nach 24 Stunden war bereits der größte Teil des Leberbreies verflüssigt, und bis zu 29 Proz. des

¹⁾ Arnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40, 234, 1903. — ²⁾ Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med. 17, Suppl., 77, 1890 und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881, S. 361 und 1890, S. 554; Biondi, Virch. Arch. 144, 373, 1896; vgl. auch Hedin and Rowland, Journ. of Physiol. 26, XLVIII, 1901. — ³⁾ Hugounenq et Doyon, Arch. d. physiol. 5 (1), 917, 1899; M. Jacobys „Autolyse“, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 149 u. 174, 1900 und 33, 126, 1901; Ergebn. d. Biochem. 1, 213, 1902. —

⁴⁾ Arnheim (bei Salkowski), Zeitschr. f. physiol. Chem. 40, 234, 1903. —

⁵⁾ S. Lang, Hofmeisters Beiträge 5, 321, 1904. — ⁶⁾ Soetbeer, Arch. f. exper. Path. 50, 294, 1903; vgl. auch Röhmann, Berlin. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 43/44. Schultzen und Riess, Charité-Annalen 15, 1, 1869. — ⁷⁾ Goldmann u. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, 254, 1888. — ⁸⁾ Bondzynski u. Gottlieb, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1897, Nr. 33. — ⁹⁾ Taylor, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34, 580, 1902; vgl. auch Wakemann, ebenda 44 (1905). — ¹⁰⁾ An das Entstehen von Bernsteinsäure aus Asparaginsäure (Asparagin) bei der Autolyse der Leber hat Magnus-Lewy (Hofmeisters Beiträge 2, 261 u. 289, 1902) gedacht.

Stickstoffs waren als Ammoniak nachweisbar. Neuberg und Richter¹⁾ wiesen in einem Falle von akuter gelber Leberatrophie in 345 ccm Blut 0,78 g Tyrosin, 1,1 g Leucin, 0,24 g Lysin nach, daraus berechnen sich auf 4 bis 5 kg Blut etwa 30 g freie Aminosäuren; dabei war der Harnstoff nicht vermindert; über den Ort der Bildung dieser Säuren ließ sich nichts entscheiden.

Nach Schlesinger²⁾ ist das autolytische Vermögen der Leber geringer bei Kindern, die an chronischen Krankheiten, z. B. Pädatrie, zugrunde gingen, als bei normalen.

Es erhebt sich nach diesen Beobachtungen die Frage, ob diese oder ähnliche Zersetzungen der Eiweißkörper in den Leberzellen auch innerhalb des normalen Lebensablaufes unter dem Einfluß eines endocellulären proteolytischen Ferments sich abspielen, nur in viel geringerem Maßstabe, vielleicht entsprechend der fortwährend stattfindenden Einschmelzung von organisiertem Gewebe³⁾? Auch an die Abnahme des Gewichtes der Leber beim Hunger sei hier erinnert; C. Voit⁴⁾ berechnete diese bei 13 tägigem Hunger (Katze) zu über 50 Proz. der Trockensubstanz.

Dafür, daß im lebenden Organismus die Wirkung dieses Endotrypsins jedenfalls eine verlangsamte sei, sind vielleicht Versuche von Hahn und Geret⁵⁾ heranzuziehen, welche beobachteten, daß die Spaltung der Eiweißkörper im Preßsaft der Leber eine viel langsamere war als bei dem Salzkowskischen Autodigestionsverfahren. Baer und Loeb⁶⁾ sahen in Leberbrei die Autolyse verlangsamt nach Zusatz von Blutserum, und Wiener⁷⁾ konnte die Leberautolyse durch Zusatz geringer Mengen Essigsäure steigern, durch Zusatz von Alkali hemmen.

2. Das Verhalten der Eiweißspaltungsprodukte in der Leber.

Nachdem erörtert ist, daß es in der Leber zur Spaltung von Eiweißkörpern kommt, ist das weitere Verhalten dieser Spaltungsprodukte in derselben — soweit darüber etwas bekannt ist — zu verfolgen. Dabei ist hinzuzufügen, daß solche Spaltungsprodukte — ebenso wie Eiweißkörper — auch durch das Blut (besonders das der Pfortader nach Aufnahme von Eiweiß in den Darm) der Leber zugeführt werden dürften. Auch diese sind in den folgenden Kapiteln mit einbegriffen.

Für die Darstellung lassen sich mehrere Gruppen von Prozessen unterscheiden, welche 1. die Paarungen des Glykokolls (S. 475), 2. die Umbildung des Cysteins (S. 477), 3. das Verhalten der Tyrosinkörper (S. 480), 4. die Bildung des Harnstoffes (S. 481) betreffen⁸⁾.

¹⁾ Neuberg und Richter, Deutsch. med. Wochenschr. 1904, S. 498. —

²⁾ Schlesinger, Hofmeisters Beiträge 4, 87, 1903. — ³⁾ Vgl. C. Voit, Physiol. d. allgem. Stoffwechsels, 1881, S. 301. — ⁴⁾ C. Voit, l. c. 1881, S. 97; vgl. auch die Angaben über die Organgewichte bei einem wohlgenährten und bei einem hungernden Hund. C. Voit, Zeitschr. f. Biol. 30, 510, 1894. — ⁵⁾ Ed. Buchner, H. Buchner und M. Hahn, Die Zymasegärung, 1903, S. 336. — ⁶⁾ Baer u. Loeb, Arch. f. exper. Pathol. 53, 1, 1905. — ⁷⁾ Wiener Zentralbl. f. Physiol. 19, 349, 1905. — ⁸⁾ Über die Umbildung einiger weiterer dieser Spaltungsprodukte siehe z. B. S. 427, dann S. 486, S. 492 und Gifte S. 499.

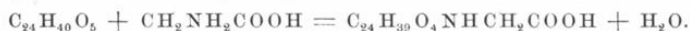
a) Glykokoll (Glycin), Amidoessigsäure, $\text{CH}_2\text{NH}_2\text{COOH}$, und Derivate: Glykocholsäure, Glykcholeinsäure, Hippursäure usw.

(S. oben S. 472 Glykokoll als Produkt der Zersetzung von Eiweißstoffen, des Leims ¹⁾! auch aus Harnsäure (s. S. 486!) u. a. entsteht Glykokoll nach Wiener ²⁾ beim Kaninchen.)

Glykokoll ist leicht löslich in Wasser, nicht löslich in Alkohol und Äther; die Salzsäureverbindung ist in Wasser und Alkohol leicht löslich; mit Kupferhydroxyd liefert es dunkelblaue Nadeln von Glykokoll-Kupferoxyd. Über seine Darstellungs- und Bestimmungsmethoden siehe die betreffenden Handbücher!

Glykokoll scheint im Körper in verschiedener Weise verwertet zu werden. S. 483 ist bemerkt, daß es höchstwahrscheinlich ein Harnstoffbildner ist, gewiß dürfte es zum Teil verbrannt werden; ferner ist es ähnlich wie die Glukuronsäure geeignet, im Körper mit einer Reihe von Stoffen Bindungen einzugehen.

Die wichtigste derartige Paarung, die in der Leber stattfindet, ist die Bildung der Glykocholsäure, $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_6$, welche durch Zusammentritt von Cholsäure mit Glykokoll höchstwahrscheinlich wie bei den anderen Bindungen (s. unten) unter Wasserabspaltung entsteht:



Vermutlich handelt es sich dabei um eine Acylierung ³⁾, indem der Cholsäurerest an den Stickstoff des Glykokolls angelagert wird. Die Glykocholsäure ist leicht löslich in Alkohol und in Alkalilaugen, auch in Barytlaugen, wenig löslich in Wasser und in Äther, doch wirkt die Gegenwart von Taurocholsäure in wässriger Lösung ihrem Ausfallen entgegen. Die Glykocholsäure ist schwach rechtsdrehend, ebenso ihre Salze; sie kristallisiert in glänzenden Nadeln, gibt wie die Cholsäure die Pettenkoferschen Gallensäureprobe (s. S. 470). Zur Darstellung der Glykocholsäure sind verschiedene Verfahren angewendet worden, so z. B. von Hüfner ⁴⁾ das Ausfällen der Säure mit Salzsäure und Äther. Durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren oder mit Alkalilaugen wird die Glykocholsäure in Cholsäure und Glykokoll gespalten. Ein Ferment, das dies bewirkte, ist bis jetzt nicht beobachtet.

Die Glykocholsäure wird in Form ihrer Alkalisalze, besonders des Natriumsalzes, unter normalen Verhältnissen in die Gallencapillaren ausgeschieden. Sie bildet beim Menschen einen der hauptsächlichsten Bestandteile der Galle (Hammarsten ⁵⁾, Lassar-Cohn). Auch beim Rind ist sie reichlich in der Galle enthalten; dabei ist bemerkenswert, daß in verschiedenen Gegenden die Zusammensetzung der Rindergalle wechselt (Hüfner ⁶⁾). In der

¹⁾ Vgl. Spiro, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, 174, 1899. — ²⁾ Wiener, Arch. f. exper. Path. 40, 313, 1898. — ³⁾ Vgl. Tauber, Hofmeisters Beiträge 4, 323, 1903. — ⁴⁾ Hüfner, Journ. für prakt. Chem. 10, 267, 1874; 19, 302; 25, 97. — ⁵⁾ Hammarsten, Ges. d. Wiss. Upsala, 15. Juni 1893; Lassar-Cohn, Die Säuren der Rinder- und Menschengalle, 1898, Habilitationsschrift; vgl. auch Bleibtreu, Pflügers Arch. 99, 187, 1903. — ⁶⁾ Hüfner (Journ. f. prakt. Chem. 10, 267, 1874) fand in Tübingen besonders reichlich Glykocholsäure in der Galle des Rindes; vgl. Emich, Monatsh. f. Chem. 3, 330, 1882; Bulnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 299, 1898.

Galle von westamerikanischen Ochsen fanden sich z. B. nach dem Hufnerschen Verfahren¹⁾ nur bei etwa 22 Proz. beträchtliche Mengen von Glykocholsäure. In der Galle des Hundes fehlt sie normalerweise²⁾. Die Bildung dieses Körpers findet, soweit die bisherigen Beobachtungen eine Entscheidung möglich machen, kontinuierlich statt. Ein Teil der ausgeschiedenen Glykocholsäure wird vom Darm durch das Blut zur Leber zurückgeführt (s. S. 514, Stadelmann). Die Bedeutung der Glykocholsäure und Gallensäure für die Verdauung usw. ist in dem betreffenden Abschnitt nachzusehen.

Ferner findet sich das Glykokoll in der Leber mit Choleinsäure (s. S. 471) vereinigt zu Glykcholeinsäure, die Wahlgren³⁾ in der Galle des Rindes nachgewiesen hat (auch beim Menschen findet sie sich, Örum⁴⁾).

In der Galle des Schweines ist eine Verbindung des Glykokolls mit Hyocholsäure (s. S. 472) beobachtet worden, die Hyoglykocholsäure⁵⁾.

An diese Verbindungen, welche oben (s. S. 470) teilweise mit der Cholsäure, die ihre Hauptmasse ausmacht, erörtert sind, reihen sich Verbindungen der Amidoessigsäure an, für die der Nachweis, daß sie ihre Bildung in der Leber erfahren, nicht erbracht ist, und deren Ausscheidung aus dem Körper nicht durch die Gallencapillaren, sondern durch die Nieren (bzw. von der Leber in das Blut?) erfolgt⁶⁾.

Die Stoffe, die dabei in Reaktion treten, sind Säuren; Stoffe, welche nicht Säuren sind, paaren sich nur, nachdem sie vorher durch Oxydation oder Hydratation oder beides in Säuren übergeführt sind. Die Paarlinge verteilen sich auf mehrere Stoffgruppen.

A. Benzolderivate, (Karbonsäuren) z. B. Benzoësäure, gepaart als Hippursäure im Harn besonders der Pflanzenfresser, ist der bekannteste der hier zu nennenden Stoffe; als Ort seiner Bildung ist bekanntlich beim Hunde die Niere nachgewiesen⁷⁾, bei anderen Tieren kommt diese Paarung von Benzoësäure und Glykokoll auch anderen Geweben (Leber?) zu (Kaninchen, Frosch⁸⁾). Es ist sehr bemerkenswert, daß die Leber ein Ferment, Histozyzm (Schmiedeberg⁹⁾), enthält, welches befähigt ist, die Hippursäure in ihre beiden Komponenten zu spalten (Hund). Weitere hier zu nennende Verbindungen sind Toluol, Aethylbenzol, Benzamid, Benzylamin, Chinasäure usw.

B. Pyridinderivate, z. B. Pikolin (Methylpyridin) wird oxydiert zu Pyridinsäure, $C_5H_4N.COOH$, und ausgeschieden als Pyridinursäure.

C. Furfuranderivate, z. B. Furfuröl; dieses wird teilweise oxydiert zu Brenzschleimsäure (Furfurankarbonsäure, $C_4H_3O.COOH$).

D. Thiophengruppe, z. B. Thiophenalddehyd, $C_4H_3S.CHO$, oxydiert sich zu Thiophensäure und wird ausgeschieden als Thiophenursäure.

Endlich ist noch an die zahlreichen Derivate des Glycins zu erinnern, die Emil Fischer¹⁰⁾ in den letzten Jahren beschrieben hat; inwieweit dieselben für die Prozesse im tierischen Körper direkt Bedeutung haben, ist noch nicht entschieden.

Es ist zu bemerken, daß in zahlreichen der oben genannten Paarungen zugleich eine Schutzwirkung für den Organismus zu sehen ist, indem derselbe auf diese Weise vor den giftigen Eigenschaften des gebundenen Paarlings geschützt wird (s. S. 499).

¹⁾ Marshall, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11, 233, 1886. — ²⁾ Strecker, Ann. d. Chem. 70, 149, 1849, u. a. — ³⁾ Wahlgren, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36, 556, 1902. — ⁴⁾ Örum, Skandinav. Arch. f. Physiol. 16, 273, 1904. — ⁵⁾ Strecker u. Gundelach, Ann. d. Chem. 62, 205, 1847, u. Strecker, ebenda 70, 149, 1849; vgl. Jolin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11, 417, 1887; 12, 512, 1888; 13, 205, 1889. — ⁶⁾ Näheres über dieselben ist beim Kap. Harn nachzuschlagen. — ⁷⁾ Bunge und Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. 6, 239, 1876. — ⁸⁾ Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3, 365, 1879. — ⁹⁾ Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. 14, 379, 1881. — ¹⁰⁾ Emil Fischer, Berichte 37, 3103 usw., 1904.

b) Schwefelhaltige Körper.

Cystein und Derivate (Cystin, Taurin, Taurocholsäure, Schwefelsäure usw).

Cystein¹⁾ α -Amido- β -thiomilchsäure, $\text{CH}_2\text{SH} \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$, ist ein Zersetzungsprodukt des Eiweiß. Das Cystein ist wasserlöslich, es besitzt optisches Drehungsvermögen (schwache Linksdrehung).

Cystein geht durch leichte Oxydation über in Cystin

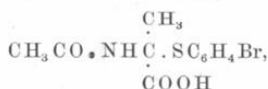


welches (s. S. 473) bei Phosphorvergiftung, sowie auch in manchen Fällen eines nicht ganz normalen Ablaufes des Stoffwechsels im Harn beobachtet wird²⁾; durch Reduktion läßt sich aus Cystin wiederum Cystein gewinnen.

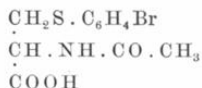
Auch in der Leber konnte Cystin nachgewiesen werden³⁾.

Das Cystin ist in Wasser, Alkohol und Äther nicht löslich, löslich in Alkalien und Säuren, dreht in salzsaurer Lösung sehr stark nach links.

Cystein verbindet sich im Körper mit Halogenbenzolen (Br, J, Cl) unter Zutritt von *Essigsäure zu Halogenmercaptursäuren, welche im Harn ausgeschieden werden; Baumann⁴⁾ gab denselben die Formel:

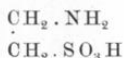


demnach würde sich bei denselben die Schwefelgruppe in α -Stellung befinden im Gegensatz zu ihrer Stellung bei dem oben beschriebenen Cystein, bei dem sich die Schwefelgruppe in β - und die NH_2 -Gruppe in α -Stellung befindet. Friedmann⁵⁾ hat nun nachgewiesen, daß auch bei der Mercaptursäure die S-Gruppe β -, die NH_2 -Gruppe α -Stellung einnimmt, daß sie also ebenfalls auf die α -Amino- β -thiomilchsäure sich zurückführt:



¹⁾ Friedmann, Erg. d. Biochemie **1**, 15, 1902; Neuberg, Berichte **35**, 3161, 1902; Abderhalden, Biochem. Zentralbl. **2**, 256, 1904; vgl. Magnus-Levy, Hofmeisters Beiträge **2**, 261, 1902. — ²⁾ Baumann u. v. Udranszky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 562, 1889 und **15**, 77, 1891; Baumann, ebenda **8**, 299, 1864; Garzia, Zeitsch. f. physiol. Chemie **17**, 577, 1893; Borissow, ebenda **19**, 511, 1894; Moreigne, Compt. rend. Soc. Biol., 18. Febr. 1899, S. 138 u.a.; vgl. Neuberg, Berichte **35**, 3161, 1902; Neuberg u. Mayer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 472. — ³⁾ Scherer, Jahresber. über die Fortschr. d. Chem. 1857, S. 561; Drechsel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 243; vgl. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**, 207, 1901 u. **28**, 595, 1899. — ⁴⁾ Baumann und Preuß, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**, 309, 1881 und Berichte **12**, 806; Jaffé, ebenda, S. 1092 u. 1096; Baumann u. Schmitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 586, 1895. — ⁵⁾ Friedmann, Hofmeisters Beiträge **4**, 486, 1904, doch sei hier bemerkt, daß sich α -Thiomilchsäure unter den Spaltungsprodukten, z. B. der Keratinsubstanzen (Friedmann, l. c. **3**, 184, 1903), findet, ebenso wie im Cystin der Cystinsteine nach Neuberg und Mayer (Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 472) sich der Schwefel in α -Stellung befindet.

Cystein wird durch Oxydationsmittel in Taurin, Amidoäthylsulfosäure:



übergeführt (Friedmann¹⁾); analog wird Cystein (Cystin) im Körper, vermutlich in der Leber, zu Taurin oxydiert unter Abspaltung von CO₂ und Oxydation des Schwefels zu Schwefelsäure²⁾. v. Bergmann³⁾ beobachtete beim Hund nach Cystingaben Vermehrung des Taurins der Galle (s. unten). Taurin, von Tiedemann und Gmelin⁴⁾ (1827) entdeckt, von Redtenbacher⁵⁾ (1846) als schwefelhaltig erkannt, ist wasserlöslich, reagiert neutral, kristallisiert in durchsichtigen Säulen. Wird Taurin dem Menschen in den Magen gebracht, so erscheint es zum größten Teil im Harn mit einem Harnstoffrest verknüpft:



als Taurokarbaminsäure⁶⁾ (beim Kaninchen nicht); das Taurin scheint demzufolge schwer verbrennlich zu sein (s. S. 481).

Das Taurin paart sich normalerweise in der Leber mit Cholsäure (S. 470) zu Taurocholsäure⁷⁾. C₂₆H₄₅NO₇S, einem der Hauptbestandteile der Galle. Es handelt sich dabei vermutlich um eine Acylierung unter Wasseraustritt⁸⁾. Auf dem Wege der Verfolgung der Ausscheidung dieser Säure ist es gelungen, über die Herkunft des Taurins ein Ergebnis zu erhalten. Es zeigte sich zunächst, daß beim Hund Fütterung mit cholsaurem Natrium eine Vermehrung der Taurocholsäureausscheidung in die Galle bewirkte (Weiß, v. Bergmann⁹⁾), die jedoch nicht bedeutend war und sich auf die ersten 24 Stunden nach der Fütterung beschränkte, darauf folgte ein Abfall der Taurocholsäureausscheidung, der wohl durch die Erschöpfung des Taurinvorrats bedingt wurde. Wurde nun außer dem cholsauren Natrium Cystin gegeben, so stieg die Taurocholsäureausscheidung wieder hoch an und hielt einen oder einige Tage an; die Mehrausscheidung an Taurocholsäure betrug etwa so viel, als dem Schwefel des gefütterten Cystins entsprach.

Auch nach Eiweißfütterung ist eine Vermehrung des Taurins beobachtet worden, was der Herkunft des Cysteins aus dem Eiweiß entspricht¹⁰⁾. Immerhin ist der Schwefelgehalt der Galle in weiten Grenzen unabhängig vom Schwefelgehalt der Nahrung. Die Taurocholsäure ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, ebenso ihre Alkalisalze, auch das Barytsalz, sie löst sich nicht in Äther, dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts.

Zur Darstellung der Taurocholsäure kann das gegen Glykocholsäure und Cholsäure verschiedene Verhalten der Taurocholsäure gegen Blei-

¹⁾ Friedmann, Hofmeisters Beiträge 2, 433, 1902. — ²⁾ Derselbe, ebenda 3, 1 u. 184, 1903. — ³⁾ v. Bergmann, ebenda 4, 192, 1904. Mit Leberbrei erhielt Blume (ebenda 5, 1, 1904) kein positives Resultat. — ⁴⁾ Tiedemann u. Gmelin, Poggend. Ann. 9, 326, 1827. — ⁵⁾ Redtenbacher, Ann. d. Chem. 57, 170. — ⁶⁾ Salkowski, Virchows Arch. 58, 460, 1873; Berichte 6, 744, 1192 u. 1312, 1873. — ⁷⁾ Maly u. Emich, Monatshefte f. Chem. 4, 89, 1883. — ⁸⁾ Tauber, Hofmeisters Beiträge 4, 323, 1904; Embden, ebenda S. 329 (Embden erhielt die Taurocholsäure künstlich, in Kristallen. — ⁹⁾ v. Bergmann, Hofmeisters Beiträge 4, 192, 1903; vgl. auch Wohlgemuth, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40, 81, 1903. — ¹⁰⁾ Kunkel, Pflügers Arch. 14, 344, 1877 und P. Spiro, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880, Suppl., S. 50.

zuckerlösung dienen, welche die beiden ersteren fällt, nicht aber die Taurocholsäure¹⁾.

Die Taurocholsäure wird normalerweise in die Gallenwege ausgeschieden (als Natriumsalz) und gelangt in den Darm. Über die Resorption und Rückleitung derselben zur Leber, von der sie aufs neue ausgeschieden wird s. S. 514.

In der menschlichen Galle findet sich Taurocholat gewöhnlich in geringerer Menge²⁾ als Glychocholat; beim Rind ist das Verhältnis sehr wechselnd, in manchen Gegenden ist mehr, in anderen weniger Taurocholat als Glykocholat in der Galle enthalten; in der Galle westamerikanischer Ochsen fand sie sich stets³⁾; in der Galle des Rindes in Tübingen fand Hüfner besonders reichlich Glykocholat⁴⁾. Die Galle des Hundes enthält normalerweise nur Taurocholsäure⁵⁾.

Eine Taurohyocholsäure ist in der Galle des Schweines enthalten. Eine Taurochenocholsäure ist aus der Gänsegalle erhalten worden⁶⁾.

Schwefelsäure und Derivate derselben.

Die Oxydation des Schwefels am Cystein zu Sulfosäure ist (S. 478) besprochen worden; ob die reichlich statthabende Oxydation von in den Magen eingeführtem Schwefel zu Schwefelsäure⁷⁾ ebenfalls in der Leber statthat, ist nicht entschieden. Die Schwefelsäure tritt im Körper mit verschiedenen Stoffen in chemische Bindung, einmal indem sich S an C direkt anlegt, wie z. B. beim Taurin (s. oben), wobei Sulfonsäuren entstehen, oder durch Bildung esterartiger Produkte.

Es liegen Anhaltspunkte vor für die Annahme, daß diese Paarung zum Teil in der Leber statthat⁸⁾; so fand Hammarsten⁹⁾ in der menschlichen Galle (in geringer Menge) ätherschwefelsaures Alkali (in größerer Menge in der Galle der Haifische¹⁰⁾, in der Galle des Hundes fand dagegen v. Bergmann¹¹⁾ keine Ätherschwefelsäure. Embden und Gläbner¹²⁾ fanden bei Durchblutungsversuchen an der Hundeleber mit Phenol (C_6H_5OH) beträchtliche Mengen Phenolschwefelsäure entstehen (neben einer anderen Phenolverbindung); in Niere und Lunge erhielten sie ebenfalls ein positives Ergebnis (für Muskel und Darm war kein positives Resultat nachweisbar). Wie Katsuyama¹³⁾ beobachtete, wird diese Synthese durch CO-Vergiftung gehemmt,

¹⁾ Siehe ferner Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 127, 1904. —

²⁾ O. Jacobson, Ber. d. deutsch. chem. Ges. (6) berichtet über menschliche Gallen, die völlig schwefelfrei waren. — ³⁾ Marshall, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11, 233, 1886; Emich, Monatshefte f. Chem. 3, 330, 1882. — ⁴⁾ Hüfner, Journ. f. prakt. Chem. 10, 267, 1874 u. 25, 97. — ⁵⁾ Ad. Strecker, Ann. d. Chem. u. Pharm. 70; vgl. Hammarsten (Erg. de Physiol. 4, 9, 1905), der einen sehr hohen Gehalt der Dorschgalle an mit Taurin verknüpfter Gallensäure beobachtete. — ⁶⁾ Marsson, Arch. d. pharm., 2. Reihe, 58, 138; Heintz u. Wislicenus, Poggend. Ann. 108 (184 d. ganzen Reihe); Otto, Ann. d. Chem. u. Pharm. 149. — ⁷⁾ Krause, Dissert. Dorpat 1853; Heffter, Erg. d. Biochem. 2, 110, 1903. — ⁸⁾ Baumann, Pflügers Arch. 13, 285, 1876 und Christiani u. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, 350, 1878. — ⁹⁾ l. c. Upsala, Sept. 1893. — ¹⁰⁾ Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24, 321, 1898, gebunden an verschiedene „Scymnole“, die die Pettenkofer'sche Gallensäurereaktion geben. — ¹¹⁾ v. Bergmann, Hofmeisters Beiträge 4, 192, 196, 1904. — ¹²⁾ Embden u. Gläbner, ebenda 1, 310, 1902. — ¹³⁾ Katsuyama, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34, 83, 1901.

ebenso wirkt Amylnitrit. Kochs¹⁾ erhielt mit dem Brei der Leber die Synthese von Phenol und Schwefelsäure.

Durch diese Paarung wird ebenso wie bei den Paarungen mit Glykuronsäure und mit Glykokoll der angelagerte Stoff, wenn er an sich für den Körper giftig war, wie z. B. Phenol, seiner giftigen Eigenschaften beraubt; er verliert sein Vermögen, auf die Prozesse in den Geweben störend einzuwirken, und wird aus dem Körper ausgeschieden (s. auch S. 499).

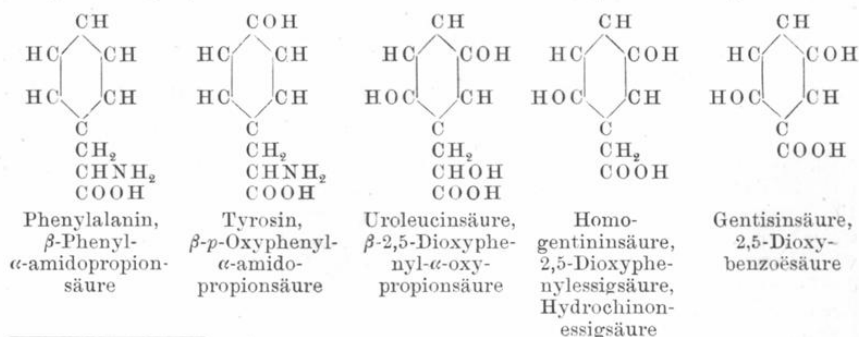
Die verschiedenen mit H_2SO_4 sich paarenden Stoffe werden hier nicht aufgeführt, da sie im Kap. Harn zusammengestellt sind. Dieselben gehören den cyklischen Verbindungen an.

Eine dritte schwefelhaltige Substanz in der Galle, die weder ein Taurinderivat noch eine Ätherschwefelsäure ist, hat Hammarsten²⁾ zuerst beobachtet, vielleicht steht dieselbe dem Jecorin nahe.

Der Schwefelgehalt der Leberzellen war in Analysen von Krüger (Szymkiewicz³⁾) beim Rind in den verschiedenen Lebensstadien (Fötus, Kalb, erwachsenes Rind ♂ und ♀) nahezu gleich und betrug 1,7 bis 1,9 Proz. des Trockenrückstandes (mit individuellen Schwankungen von 1,5 bis 2,1 Proz.); beim erwachsenen Menschen betrug der Schwefelgehalt im Mittel 2,4 Proz. der Trockensubstanz.

c) Phenylalanin und Derivate (Tyrosin usw.) (Tyrosinkörper).

Es ist S. 473 bemerkt worden, daß Tyrosin häufig bei akuten Degenerationsprozessen der Leber⁴⁾ beobachtet wird. Ferner findet sich Paraoxyphenyllessigsäure und -propionsäure, $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, (Hydroparacumarsäure) im Harn in gesteigerter Menge nach überreichlicher Zufuhr von Tyrosin⁵⁾. Oxymandelsäure sahen Schultzen und Rieß⁶⁾ bei akuter Degeneration der Leber im Harn. Röhmann⁷⁾ sah in einem solchen Falle nicht Tyrosin, sondern Oxymandelsäure, $C_6H_4(OH)CHOH \cdot COOH$, oder Oxyhydroparacumarsäure, $C_6H_4(OH)CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, also tyrosinähnliche Körper ohne Ammoniakgruppe. Es ist deshalb möglicherweise die Alkaptonurie (Bödeker⁸⁾) mit Prozessen in der Leber in Zusammenhang zu bringen, da der sie verursachende Stoff aus Tyrosin hervorgehen kann.



¹⁾ Kochs, Pflügers Arch. **20**, 64, 1879 u. **23**, 161, 1890. — ²⁾ Hammarsten, Erg. d. Physiol. **4**, 13, 1905. — ³⁾ Krüger (Szymkiewicz), Zeitschr. f. Biol. **31**, 400, 1895. — ⁴⁾ Auch im *Coma diabeticum* wurde Tyrosin beobachtet (Abderhalden, Medizinische Klinik 1904, S. 15). — ⁵⁾ Blendermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 234, 1882. — ⁶⁾ Schultzen u. Rieß, Charité-Ann. **15**, 74, 1869. — ⁷⁾ Röhmann, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 43 u. 44. — ⁸⁾ Bödeker, Zeitschr. f. rat. Med. **7**, 130, 1859.

Bei der Alkaptonurie kommt es zur Ausscheidung von Homogentisinsäure und von Uroleucinsäure in den Harn (Baumann u. Wolkow¹⁾). Es ist bemerkenswert, daß hier ein Stoff, der in alkalischer Lösung begierig O₂ aus der Luft aufzunehmen vermag, vom Körper nicht verändert wird.

Baumann und Wolkow zeigten, daß durch Zufuhr von Tyrosin die Homogentisinsäureausscheidung bedeutend steigt, bis zu 93 Proz. der Tyrosinmenge erschienen als Homogentisinsäure²⁾ im Harn. Nimmt man hierbei eine Entstehung aus Tyrosin an, so ist bei dieser Umwandlung besonders bemerkenswert, daß eine Wanderung der Hydroxylgruppe des Tyrosins dabei erfolgt ist. Bei eiweißreicher Kost³⁾, besonders bei Kaseinzufuhr, welches relativ viel Tyrosin liefert, steigt ebenfalls die Homogentisinsäureausscheidung, die übrigens auch im Hunger nicht ganz verschwindet, also vermutlich auch vom Körpereiweiß geleistet werden kann.

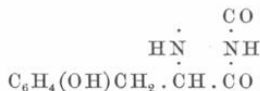
Auch Phenylalanin ist befähigt, die Homogentisinsäureausscheidung reichlich zu steigern (bis zu 89 Proz.⁴⁾); ähnlich wirkt Phenylbrenztraubensäure, C₆H₅ · CH₂ · CO · COOH⁵⁾.

Die absoluten Mengen an ausgeschiedener Homogentisinsäure betragen gewöhnlich 2 bis 10 und mehr Gramm im Tag. Der alkaptonurische Mensch scheidet zugeführte Homogentisinsäure zum größten Teil wieder aus, während sie im normalen Menschen bis auf kleine Reste, die im Harn erscheinen, verschwindet⁶⁾.

Auch Gentisinsäure (2,5-Dioxybenzoësäure) vermag der Alkaptonuriker nur zum kleinen Teil zu verbrennen und scheidet sie fast vollständig aus⁷⁾.

Ob es sich bei der Alkaptonurie um einen abnormen Ausscheidungsprozeß handelt, oder ob schon die Bildung der beiden ausgeschiedenen Säuren abnorm ist, ist noch unentschieden. Betreffend den Bildungsort der Homogentisinsäure wurde von Baumann besonders an den Darm gedacht, und es sollten dabei abnorme bakterielle Prozesse die Ursache bilden; es haben sich jedoch hierfür keine Beweise erbringen lassen.

Unter abnormen Verhältnissen, bei sehr reichlicher Zufuhr kann sich das Tyrosin im Organismus (Kaninchen) paaren zu Tyrosinhydantoin



(unter Anlagerung von Harnstoff⁸⁾).

Über die Paarung eines Derivates des Tyrosins der *p*-Oxyphenylpropionsäure (Hydroparacumarsäure) mit Glykokoll zu Paraoxyhippursäure ist an anderer Stelle nachzusehen.

Auch die Bildung von Oxyphenylmilchsäure aus Tyrosin wurde beim Kaninchen von Blendermann beobachtet⁹⁾.

3. Die Harnstoffbildung in der Leber.

Die Hauptmenge der stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukte verläßt beim Menschen und Säugetier in der Form des Harnstoffs¹⁰⁾, CO $\begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ (entdeckt von Rouelle, 1773), den Körper.

¹⁾ Baumann u. Wolkow, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 228, 1891; Huppert, ebenda 23, 412, 1897; Kirk, Brit. med. Journ. 2, 1017, 1886 u. 2, 1149, 1889; E. Meyer u. Langstein, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 78, 161, 1903; Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903, S. 383. — ²⁾ Mittelbach, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 71, 50, 1901. — ³⁾ Falta, ebenda 81, 231, 1904. — ⁴⁾ Langstein und Falta, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37, 513, 1903. — ⁵⁾ Neubauer u. Falta, ebenda 42, 81, 1904. — ⁶⁾ Embden, ebenda 18, 304, 1893. — ⁷⁾ Neubauer u. Falta, l.c. — ⁸⁾ Blendermann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6, 234, 1882; Jaffé, ebenda 7, 306, 1883. — ⁹⁾ Blendermann, ebenda 6, 234. — ¹⁰⁾ M. Jacoby, Ergebnisse d. Biochem. 1, 532, 1902.

Harnstoff ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, nicht löslich in Äther, Chloroform, kristallisiert meist in langen, vierseitigen Prismen, im tetragonalen System.

Harnstoff liefert Verbindungen mit Salpetersäure, Phosphorsäure, Oxalsäure, salpetersaurem Quecksilberoxyd usw., ferner bildet er mit o-Nitrobenzaldehyd ein in Alkohol und Wasser schwer lösliches Diureid: o-Nitrobenzylidendiureid, $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH} \begin{smallmatrix} \text{NHCONH}_2 \\ \text{NHCONH}_2 \end{smallmatrix}$ (Lüdy), usw. Auf die Methoden des qualitativen und quantitativen Nachweises des Harnstoffs kann hier nicht eingegangen werden.

v. Schröder¹⁾ hat beobachtet, daß in der durchbluteten Leber des Hundes Harnstoff gebildet wird; in einem Versuche belief sich der Harnstoffgehalt des Blutes zu Anfang des Versuches auf höchstens 0,5 g, am Schlusse des Versuches auf mindestens 1,7 g Harnstoff, es handelte sich also um eine Entstehung von mindestens 1,2 g Harnstoff.

Des näheren erhielt Schröder ein positives Resultat: 1. wenn der Leber eines Hungertieres ebensolches Blut unter Zusatz eines Ammonsalzes (ameisensaures, kohlen-saures Ammon) zugeführt wird; 2. wenn die Leber eines in Verdauung befindlichen Tieres mit Blut eines ebensolchen Hundes (auch ohne Zusatz eines Ammonsalzes) durchblutet wird.

Es ist demnach kein Zweifel, daß die Leber Harnstoff, und zwar in bedeutender Menge zu bilden vermag, es ist aber noch unentschieden, ob andere Organe ebenfalls diese Fähigkeit besitzen. v. Schröder sah am nephrektomierten Tier, nach Ausschaltung der Leber bei Zufuhr von Ammonsalzen Harnstoff nicht sich im Blute anhäufen, während bei ungestörtem Leberkreislauf sich in solchen Tieren schnell Harnstoff im Blute ansammelte; diese Erscheinung kann jedoch auf indirekten Ursachen beruhen. Die neueren Versuche von Salaskin und Zaleski²⁾ lassen die Möglichkeit offen, daß auch außerhalb der Leber Harnstoff im Säugetierkörper gebildet wird³⁾. Bemerkenswert ist, daß sich in den Muskeln des Katzenhais (*Scyllium catulus*) reichlich Harnstoff findet⁴⁾. Die Herkunft des Harnstoffs und die Art seiner Bildung in der Leber ist noch größtenteils ungeklärt, zum Teil, weil die Methodik der Harnstoffbestimmung keine völlig ausreichende ist.

Zum strengen Nachweis eines Stoffes als Harnstoffbildner ist einmal zu verlangen, daß Harnstoff nach Zufuhr desselben in vermehrter Menge auftritt, dies genügt aber nicht: Glykogen kann z. B. in der Leber in vermehrter Menge nach Ammoniaksalzgaben beobachtet werden (s. S. 443), aber doch unmöglich aus demselben gebildet sein; es müssen deshalb noch einige andere Forderungen erfüllt sein, z. B. entsprechende Abnahme des zu prüfenden Stoffes, ferner ist streng genommen der Nachweis der Nichtabnahme bzw. der Nichtbeteiligung der übrigen stickstoffhaltigen Stoffe zu verlangen.

¹⁾ v. Schröder, Arch. f. exper. Pathol. 15, 364, 1882; 19, 373, 1885. Salomon, Virchows Arch. 97, 149, 1884. Schöndorff, Pflügers Arch. 54, 420, 1893. —

²⁾ Salaskin und Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 517, 1900. — ³⁾ Vgl. Schöndorff, Pflügers Arch. 74, 307, 1899. — ⁴⁾ v. Schröder, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14, 576, 1890. Städeler und Frerichs, Journ. f. prakt. Chem. 73, 48, 1858.

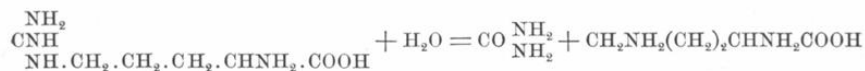
Als Stoffe, aus denen Harnstoff hervorgehen kann, sind verschiedene zu nennen: erstens ist Ammoniak¹⁾, wie aus den Versuchen v. Schröders hervorgeht, als Harnstoffbildner anzusehen. Dasselbe wird der Leber zum Teil durch die Pfortader zugeführt; da Ammoniak zudem bei der Autolyse der Leber in vermehrter Menge auftritt (s. S. 472), dürften durch dasselbe als Zwischenstufe verschiedenartige Spaltungsprodukte des Eiweißes an der Harnstoffbildung beteiligt sein.

Nach Salaskin²⁾ wird der Leber durch die Pfortader zur Zeit der Verdauung reichlich Ammoniak (3 bis 8 mg pro 100 ccm Blut) zugeführt, während der Ammoniakgehalt des Lebervenenblutes beträchtlich niedriger ist (1 bis 2 mg pro 100 ccm). Nach Nencki, Pawlow und Zaleski³⁾ enthält das Pfortaderblut im Mittel das Zwei- bis Dreifache an Ammoniak vom arteriellen Blut; auch mit einer verbesserten NH_3 -Bestimmungsmethode (unter Verwendung von Magnesia statt Kalkwasser) erhielten sie⁴⁾ ähnliche Resultate: im arteriellen Blut (Hund) im Mittel 0,41 mg NH_3 pro 100 ccm, im Pfortaderblut im Mittel das Drei- bis Fünffache. Nach Biedl und Winterbergs⁵⁾ sorgfältigen Beobachtungen ist jedoch eine derartige Differenz nur ausnahmsweise zu beobachten.

Die Amidosäuren (Glykokoll, Leucin, Asparaginsäure), die bei der Eiweißspaltung im Körper entstehen, sind⁶⁾ als Harnstoffbildner mit großer Wahrscheinlichkeit erwiesen. Einesteils verschwinden in der künstlich durchbluteten Hundeleber beträchtliche Mengen (bis zu 100 Proz.) dieser Substanzen, andererseits kommt es zu reichlicher Bildung einer harnstoffähnlichen oder mit Harnstoff identischen Substanz. Vielleicht ist auch die Beobachtung von v. Schröder, daß das Blut eines gefütterten Hundes ohne Ammoniakzusatz Harnstoff zu bilden vermag, hierher zu stellen.

Nach Stolte⁷⁾ bilden von Monamino-säuren Glykokoll und Leucin kräftig Harnstoff; Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Cystin vermehren den Harnstoffgehalt des Harnes, Tyrosin und Phenylalanin aber nicht.

Das Arginin, ebenfalls ein Spaltungsprodukt des Eiweißes (bei der tryptischen Verdauung), wird (Kossel und Dakin⁸⁾ durch ein im Gewebe der Leber enthaltenes Ferment, Arginase, in Harnstoff und Ornithin (1,4-Diamidoverlensäure) gespalten.



Es wird bei dieser Fermentwirkung — analog der Spaltung des Guanidin-komplexes durch kochendes Barytwasser — C von N losgelöst (nicht CO von N, wie z. B. durch tryptische Fermente). Die Arginase ist in frischem Leberbrei, auch im Leberpreßsaft enthalten, kann durch Wasser usw. extrahiert

¹⁾ Es ist zu beachten, daß hier aus einer stark alkalischen Substanz im Organismus eine fast neutrale Substanz gebildet wird. — ²⁾ Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 449, 1898. — ³⁾ Nencki, Pawlow und Zaleski, Arch. f. exper. Pathol. 37, 26, 1895. — ⁴⁾ Horodynski, Salaskin und Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 246, 1902. — ⁵⁾ Biedl und Winterberg, Pflügers Arch. 88, 140, 1902; vgl. auch Münzer und Winterberg, Arch. f. exper. Pathol. 33, 164, 1894. — ⁶⁾ Schultzen und Nencki, Zeitschr. f. Biol. 8, 124, 1872. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, 55 u. 100, 1880. Salaskin, ebenda 25, 128, 1898 u. a. — ⁷⁾ Stolte, Hofmeisters Beiträge 5, 15, 1904. — ⁸⁾ Kossel und Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41, 321, 1904; 42, 181, 1904.

werden, ist fällbar durch Alkohol und Äther usw. Kossel erhielt z. B. in einem Versuche durch 25 g Leberbrei in sechs Stunden 5 g Arginin gespalten.

Da das Arginin in den Eiweißkörpern, die hauptsächlich in der Nahrung der Säugetiere enthalten sind, nur in geringer Menge sich vorfindet, so kann von dieser Zersetzung nur ein kleiner Teil des ausgeschiedenen Harnstoffs stammen.

Das von Richet¹⁾ aus der Leber beschriebene harnstoffbildende Ferment kann mit der Arginase Kossels bis auf weiteres nicht identifiziert werden, es ist bis jetzt die sichere Feststellung des durch das Richetsche Ferment gebildeten Körpers, der jedenfalls nicht Harnstoff ist, nicht gelungen²⁾.

Für die Oxaminsäure, $\text{NH}_2\text{COCO}\text{OH}$, schließt Schwarz³⁾, daß sie im Tierkörper (doch nur zum kleinen Teil) in Harnstoff übergeht, ohne daß vorher Ammoniak von ihr abgespalten wird, denn die im letzten Falle zu erwartende Oxalsäure ließ sich nicht nachweisen.

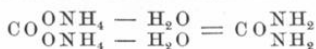
Für die Harnsäure (S. 486) wurde von verschiedener Seite versucht, den Nachweis der Harnstoffbildung zu erbringen⁴⁾; daß im Säugerorganismus bei der Zersetzung der Harnsäure Harnstoff das Hauptendprodukt des Ammoniakanteils ist, ist wohl nicht zu bezweifeln.

Diesen direkten Harnstoffbildnern gegenüber sind die Mutterkörper derselben, die verschiedenen Eiweißstoffe, Nucleoproteide usw., als indirekte Harnstoffbildner zu nennen, auch die Nucleinsäuren dürften⁵⁾ unter diese vermutlich zu zählen sein.

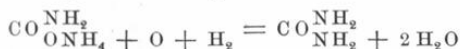
Über die Art, wie die Bildung des Harnstoffs in der Leber zustande kommt, sind verschiedene Vorstellungen gebildet worden, von denen die wichtigsten hier kurz wiedergegeben werden.

Am einfachsten liegt der Fall für das Arginin, insofern es sich hierbei um eine enzymatische Spaltung handelt (Drechsel), die mit der großen Zahl der anderen hydrolytischen Fermentwirkungen, z. B. der Diastasewirkung, Lipasewirkung usw., in der Leber zusammenzustellen ist.

Für die anderen Fälle hat man einmal (Schmiedeberg⁶⁾) die Theorie aufgestellt, daß es sich um eine Anhydridbildung handle, so daß Ammoniak sich an die in der Leber aus den verschiedensten Quellen reichlich vorhandene Kohlensäure anlagere zu kohlensaurem Ammonium, welches unter Abspaltung zweier Moleküle Wasser zu Harnstoff sich kondensiere:

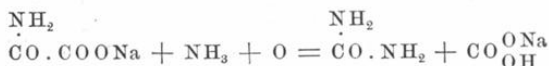


In ähnlicher Weise nahm Drechsel⁷⁾ karbaminsaures Ammonium, welches sich leicht aus kohlensaurem Ammon bildet, als direkte Vorstufe des Harnstoffs an; aus diesem würde durch abwechselnde Oxydation und Reduktion oder ebenfalls durch H_2O -Entziehung Harnstoff entstehen:



¹⁾ Richet, Compt. rend. Soc. Biol. 46, 525, 1894; 49, 743, 1897. — ²⁾ Gottlieb und v. Schröder, Arch. f. exper. Pathol. 42, 238, 1899. Loewi, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, 511, 1898. — ³⁾ Schwarz, Arch. f. exper. Pathol. 41, 60, 1898. — ⁴⁾ Ascoli, Pflügers Arch. 72, 340, 1898; vgl. Kutscher und Seemann, Zentralbl. f. Physiol. 17, 715, 1903. — ⁵⁾ Loewi, Arch. f. exper. Pathol. 45, 157, 1901. — ⁶⁾ Schmiedeberg, ebenda 8, 1, 1877. — ⁷⁾ Drechsel, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891, S. 236; Journ. f. prakt. Chem., N. F., 22, 476. Abel und Muirhead, Arch. f. exper. Pathol. 31, 15, 1892.

Eine zweite Theorie hat Hofmeister¹⁾ aufgestellt; nach derselben kann der Harnstoff durch eine oxydative Synthese gebildet werden; ein Bild dieser Auffassung gibt die Oxydation der Oxaminsäure²⁾ (s. oben):



zu Harnstoff und Kohlensäure.

Es ist möglich, daß auch hier, wie bei der Glykogenbildung, verschiedene Wege dem Organismus gangbar sind.

Eine weitere Theorie (Hoppe-Seyler³⁾ u. a.) nahm eine Bildung von Cyansäure und von Ammoniak aus dem Eiweiß an und ließ aus diesen beiden Stoffen — analog der Wöhlerschen ersten Synthese des Harnstoffs aus isocyansaurem Ammon — Harnstoff entstehen. Es ist bis jetzt nicht gelungen, Cyansäure im Körper nachzuweisen.

Ein harnstoffspaltendes Ferment in der Leber hat Jacoby³⁾ beschrieben.

Im Anhang ist hier die Bildung von Uramidosäuren aus Amidosäuren im Tierkörper zu erwähnen (Schultzen, Salkowski).

Es ist zwar nicht bewiesen, daß diese Umformungen in der Leber zustande kommen, es ist dies aber immerhin und teilweise möglich, so daß auch mit Rücksicht auf die Frage nach der Bildung des Harnstoffs ihre Erwähnung hier erforderlich ist⁴⁾. Bei diesen Körpern tritt an Stelle der NH₂-Gruppe die Gruppe NH₂CONH—.

Aus Äthylaminkarbonat bildet sich (Hund) Äthylharnstoff und tritt in den Harn:



Aus m-Amidobenzoësäure entsteht Uramidobenzoësäure⁶⁾ und wird im Harn ausgeschieden (Mensch, Hund usw.):



Aus o- und p-Amidosalicylsäure entsteht Uramidosalicylsäure⁷⁾:



Taurin bildet Uramidoisäthionsäure (Salkowski⁸⁾) (Taurokarbaminsäure):



Sulfanilsäure bildet Sulfanilkarbaminsäure⁹⁾:



Die Entstehung von Trypsinhydantoin aus Tyrosin sei hier ebenfalls erwähnt, da es sich bei derselben um die Bildung eines Harnstoffrestes handelt, der jedoch doppelt an Tyrosin gebunden ist (vgl. Harnsäure):



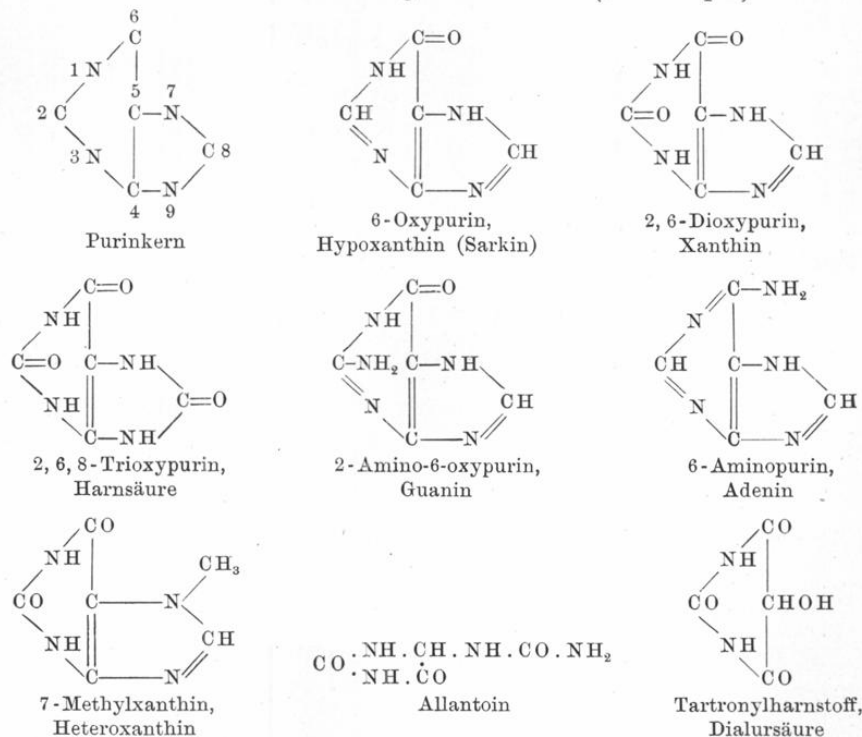
¹⁾ Hofmeister, Arch. f. exper. Pathol. **37**, 426, 1896; vgl. Eppinger, Hofmeisters Beiträge **6**, 481, 1905. — ²⁾ Halsey, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, 325, 1898. — ³⁾ Jacoby, ebenda **30**, 167, 1900. — ⁴⁾ Über ein möglicherweise im Harn auftretendes Ureid von Zuckern siehe Neuberg und Neimann, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 97, 1905 und besonders Schoorl, Rec. des trav. chim. des Pays-Bas **22**, 31, 1903. — ⁵⁾ Schmiedeberg, Arch. f. exper. Pathol. **8**, 1, 1878. — ⁶⁾ Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**, 93, 1882; R. Cohn, ebenda **17**, 274, 292, 1892. — ⁷⁾ Pruszkinski, zit. nach Jahresber. d. Tierchem. 1892, S. 76. — ⁸⁾ Salkowski, Ber. **6**, 744 u. 1312, 1873; Virchows Arch. **58**, 460, 1873. — ⁹⁾ Ville, Compt. rend. **114**, 228, 1892.

Die Entstehung dieser Stoffe läßt sich mit beiden oben genannten Theorien vereinigen.

Doyon und Dufourt haben untersucht ¹⁾, ob Aufhebung des Zuflusses arteriellen Blutes zur Leber das Verhältnis der Harnstoffmenge zum Gesamtstickstoff im Harn ändert; sie fanden bei ihren Versuchen eine Verminderung des Harnstoffs im Verhältnis zum Gesamtstickstoff; Ligatur der Pfortader allein hatte keinen merklichen Einfluß. Ausgedehnte Leberverödung (Hund) durch Säureinfusion in den *Ductus choledochus* ²⁾ hatte wohl das Auftreten von Karbaminsäure (im Harn) zur Folge, ändert aber das Verhältnis der Ausscheidung von Ammoniak zu Gesamtstickstoff und Harnstoff kaum nennenswert. Auch Biedl und Winterberg ³⁾ konnten für Ammoniak bei der genannten acuten Leberverödung ein wesentlich anderes Verhalten als unter normalen Verhältnissen nicht nachweisen.

Die Ausscheidung des Harnstoffs erfolgt von der Leber ins Blut, wie z. B. die Durchblutungsversuche beweisen; über Ausscheidung in die Galle siehe bei dieser!

4. Die Harnsäurebildung in der Leber (Purinkörper).



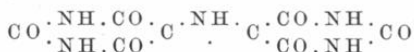
Außer dem Harnstoff wird in den höheren Tieren (Säugetieren und in erster Linie Vögeln) besonders noch ein zweiter Stoff gebildet, der die Aus-

¹⁾ Doyon u. Dufourt, Arch. de physiol. 30, 522, 1898. — ²⁾ Lieblein, Arch. f. exper. Pathol. 33, 318, 1894. — ³⁾ Biedl u. Winterberg, Pflügers Arch. 88, 186, 1901.

fuhr des Ammoniak aus dem Körper vermittelt, die Harnsäure (entdeckt von Scheele¹⁾ 1776), 2, 6, 8-Trioxypurin²⁾. Die Harnsäure ist sehr wenig löslich in Wasser, bei Zimmertemperatur 1:14 000, bei 37° etwa 1:7000 bis 8000³⁾. Nach His und Paul⁴⁾ ist jedoch die Löslichkeit in möglichst reinem Wasser, bei Anwendung aller Vorsichtsmaßregeln, viel geringer, bei 18° 1:39 000; die Harnsäure ist nicht löslich in Alkohol und Äther.

Die Harnsäure kristallisiert in verschiedenen Formen und nimmt dabei sehr leicht Farbstoff auf, so daß die Kristalle häufig gefärbt erscheinen; sie ist eine zweibasische Säure und bildet als solche Mono- und Diurate. Diese Salze, besonders die Diurate, sind leichter in Wasser löslich als die freie Säure.

Was den Nachweis der Harnsäure betrifft, so sei hier nur an die Murexidprobe erinnert: ein wenig Harnsäure, mit Salpetersäure auf einem Tiegeldeckel abgeraucht, hinterläßt beim Trocknen eine rote Masse, die mit Ätzammoniak purpurrot wird, es bildet sich das Ammonsalz der Purpursäure, vermutlich:



das mit Natronlauge sich blauviolett färbt. Die übrigen Harnsäureproben, sowie die Methoden der quantitativen Bestimmung der Harnsäure können hier nicht wiedergegeben werden.

Harnsäure ist in der Leber nachgewiesen worden beim Menschen, Rind, Schwein, Pferd, beim Hund höchstens in Spuren, ferner verhältnismäßig reichlich bei Vögeln (Meissner⁵⁾), außerdem auch in anderen Organen.

Die Quellen der Harnsäure sind erstens besonders bei den Säugetieren die Nucleoproteide bzw. die Nucleine der Zellkerne⁶⁾; diese werden durch Alkali bei gewöhnlicher Temperatur in Nucleinsäure und Eiweiß gespalten; die ersteren sind phosphorhaltig und liefern beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure Xanthinbasen (neben anderen organischen Verbindungen und Phosphorsäure); es liefern jedoch nicht alle Nucleinsäuren alle Xanthinbasen⁷⁾, Thymusnucleinsäure z. B. besonders Adenin, dann Guanin. Die entstehenden Nucleinbasen sind: Xanthin, Hypoxanthin, Guanin, Adenin. Ein Nucleoproteid der Leber beschrieb Wohlgemuth⁸⁾; dasselbe enthielt 2,98 Proz. Phosphor und lieferte bei der hydrolytischen Spaltung ein Kohlehydrat, dessen Osazon mit dem Xylosazon genügend übereinstimmte⁹⁾, und das sich als l-Xylose erwies, ferner Xanthin, Hypoxanthin, Adenin, Guanin und andere Körper. Die Nucleoproteide werden bei der Autodigestion der

¹⁾ Scheele, *Examen chemicum calculi urinarii*. Opusc. 2, 73, 1776. —

²⁾ E. Fischer, *Ber.* 32, 435, 1899. — ³⁾ Camerer, *Deutsche med. Wochenschr.* 17, 356, 1891. — ⁴⁾ His und Paul, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 31, 1, 1900. —

⁵⁾ v. Schröder, *Beitr. z. Physiol.* 1887, S. 89, 1887, C. Ludwig gewidmet. —

⁶⁾ Miescher, *Arch. f. exper. Pathol.* 37, 100, 1896; Kossel, *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1891, S. 181; 1893, S. 157; 1894, S. 194; *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 22, 74, 1896 usw. — ⁷⁾ Über die Art der Bindung der Xanthinbasen im Nucleinsäure-

molekül (vermutlich am N-Atom "7") vgl. Burian, *Ber.* 37, 708, 1904. — ⁸⁾ Wohlgemuth, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 37, 475, 1903; 44, 530, 1905; *Berl. klin. Wochenschr.* 1900, Nr. 34. — ⁹⁾ Vgl. Levene, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 39, 133, 1903.

Organe, z. B. der Leber, gespalten (Salkowski¹⁾; Araki²⁾ spricht direkt von einem nucleinspaltenden Ferment in der Leber.

Aus Milzpulpa bildet sich (Horbaczewski³⁾ bei Digestion mit sauerstoffhaltigem Blut Harnsäure; aus derselben Muttersubstanz, die bei Oxydation Harnsäure lieferte, wurde ohne Sauerstoffzufuhr Xanthin und Hypoxanthin erhalten; dasselbe wurde darauf mit Lebergewebe konstatiert⁴⁾; auch nach Zusatz von Xanthin und Hypoxanthin zu diesem, sowie zu Leberextrakt (Rind⁵⁾) wurde bei Sauerstoffzufuhr Harnsäure erhalten, das dies bewirkende Ferment nannte Burian Xanthinoxydase; in letzter Zeit ebenfalls sicher erwiesen ist dasselbe Verhalten für Guanin und Adenin⁶⁾, welche vor der Oxydation erst desamidiert werden müssen. Hierher sind auch die Beobachtungen zu stellen, daß bei Phosphorvergiftung⁷⁾ (jedoch nicht stets gefunden), bei Leberverödung⁸⁾ und nach Anlegung einer Eckschen Fistel⁹⁾ die Harnsäureausscheidung sich steigern kann; es dürfte sich in allen diesen Fällen neben anderem um eine Einschmelzung von Zellkernen handeln, welche zum vermehrten Auftreten der Harnsäure Anlaß gibt.

Ähnlich wie sich durch Digestion von Körpergeweben eine Bildung von Harnsäure aus Nucleinbasen erhalten ließ, gelang es durch Fütterung mit Nucleinen, besonders beim Kaninchen und beim Menschen, eine Vermehrung der Ausscheidung der Harnsäure zu erreichen¹⁰⁾. Dasselbe wurde beim Menschen nach Zufuhr nucleinreicher Thymus beobachtet¹¹⁾. Es ließ sich weiter zeigen, daß die Zufuhr von reinem (Eier)Eiweiß, Paranuclein (Eidotter) beim Menschen eine solche Steigung nicht bewirkt¹²⁾. Auch beim Hunde gelang es¹³⁾, nach Fütterung mit Salmonnucleinsäure, Thymusnucleinsäure, Thymusdrüse eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung zu erhalten; dieselbe war etwas geringer als beim Menschen, und neben ihr kam es zu einer beträchtlichen Ausscheidung von Allantoin (s. unten). Gab man endlich die freien Nucleinbasen selbst, so fand sich ebenfalls ein Zuwachs an ausgeschiedener Harnsäure; am deutlichsten sah denselben Minkowski beim Menschen nach Hypoxanthinzufuhr, doch auch beim Hunde (wiederum wie oben neben Allantoin); Adenin lieferte ein zweifelhaftes Resultat, andere Spaltungsprodukte des Nucleins ergaben kein positives Ergebnis.

¹⁾ Salkowski, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890; Zeitschr. f. physiol. Chem. 13, 506 (u. 533), 1889. Vgl. Röhmnn, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 43/44. —

²⁾ Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38, 84, 1903. — ³⁾ Horbaczewski, Monatsh. f. Chem. 10, 624, 1889; 12, 221, 1891. — ⁴⁾ Spitzer, Pflügers Arch. 76, 192, 1899; Wiener, Arch. f. exper. Pathol. 42, 375, 1899. — ⁵⁾ Burian, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 497, 1905. — ⁶⁾ Schittenhelm, ebenda 42, 251, 1904; 43, 228, 1905; 45, 121, 152, 161, 1905; das die Desamidierung bewirkende Ferment nannten Jones und Partridge (Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 343, 1904) und Jones und Winternitz (ebenda 44, 1, 1905), wenn es die Umwandlung von Guanin in Xanthin vermittelt, „Guanase“, für die Bildung von Hypoxanthin aus Adenin „Adenase“; in der Leber fanden sie keine oder nur sehr wenig Guanase. Schittenhelm hält beide Fermente für identisch. — ⁷⁾ Horbaczewski, Monatsh. f. Chem. 12, 221, 1891. — ⁸⁾ Lieblein, Arch. f. exper. Pathol. 33, 318, 1894. — ⁹⁾ Nencki, Pawlow und Zaleski, ebenda 37, 49, 1896. — ¹⁰⁾ Horbaczewski, Monatsh. f. Chem. 12, 221, 1891. — ¹¹⁾ Weintraud, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895, S. 382. — ¹²⁾ Heß und Schmoll, Arch. f. exper. Pathol. 37, 243, 1896 u. a. — ¹³⁾ Minkowski, ebenda 41, 375, 1898 u. a.

Den Befunden entsprechend, daß sowohl aus der Zellkernsubstanz der Nahrung (Drüsen, Fleisch usw.), als des Körpers selbst Harnsäure entstehen kann, unterscheiden Burian und Schurr¹⁾ exogene von endogenen Harnpurinen (indem sie die neben Harnsäure ausgeschiedenen Nucleinbasen mit dieser zusammenfaßten) und suchten zu bestimmen, wie sich die Gesamtpurinausscheidung auf eine jede von beiden Gruppen verteile²⁾.

Wie schon bemerkt, findet diese oxydative Bildung der Harnsäure in verschiedenen Geweben statt, beim Säugetier ist dieselbe besonders für die Milz und die Leber nachgewiesen; auch beim Vogel (Gans), nach Ausschaltung der Leber, mit sehr geringer Harnsäureausscheidung (s. unten), ließ sich nach Zufuhr von Xanthinbasen (Hypoxanthin) noch deutlich Harnsäurevermehrung nachweisen³⁾, doch ist nach Milroy⁴⁾ dieser Weg zur Bildung von Harnsäure beim Vogel (Gans, Ente) zum mindesten von geringer Wichtigkeit, und es ist nicht sicher, daß die Steigerung der Harnsäureausscheidung nach Nucleinsäurefütterung eine direkte Entstehung der Harnsäure aus dem Purinradikal beweist.

Zweitens ist ein Aufbau der Harnsäure im tierischen Organismus nachgewiesen. Zunächst ist vor auszuschicken, daß die Bildung von Xanthinbasen im tierischen Organismus in bestimmten Fällen festgestellt ist. Während in dem isolierten Dotternuclein des nicht bebrüteten Hühnereis keine Xanthinbasen nachweisbar sind, finden sich solche (Guanin, Hypoxanthin) reichlich in dem 14 Tage alten Hühnchenembryo⁵⁾. Auch im saugenden Säugetier (Hund), welches in der Milch fast keine Nucleine erhält, fanden Burian und Schurr eine Zunahme an Xanthinbasen gegenüber dem Neugeborenen⁶⁾. Inwieweit diese Beobachtungen auf die erwachsenen Tiere übertragen werden dürfen, ist noch zu entscheiden.

Die Bildung von Harnsäure aus Ammoniak und einem kohlenstoffhaltigen Komplex liegt am klarsten bei den Vögeln, bei welchen die überwiegende Hauptmenge des Ammoniak nicht als Harnstoff, wie beim Säugetier, sondern als Harnsäure ausgeschieden wird; bei diesen Tieren wird das eingeführte Eiweiß, soweit es zersetzt wird, der Hauptmenge nach in Harnsäure übergeführt. Die aus Xanthinbasen entstehende Menge Harnsäure ist demgegenüber gering (s. oben, S. 488).

Wird beim Vogel die Leber exstirpiert, so kommt es bei demselben zur Ausscheidung von milchsaurem Ammoniak durch die Niere (s. S. 460), gleichzeitig sinkt die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure sehr stark ab,

¹⁾ Burian und Schurr, Pflügers Arch. 80, 241, 1900; vgl. auch Camerer. —

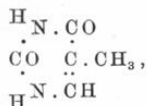
²⁾ Kutscher und Seemann (Zentralbl. f. Physiol. 17, 715, 1903) haben in letzter Zeit die Möglichkeit diskutiert, daß die Harnsäure das primäre Produkt sei und die Nucleinbasen sekundär aus ihr hervorgehen; verfütterte Nucleinbasen würden in dieser Auffassung als „Harnsäuresparer“ wirken und so eine vermehrte Harnsäureausscheidung bewirken. In diesem Zusammenhange sei auf die Angabe Nicolaiers hingewiesen, daß er nach subcutaner Injektion von Adenin (6-Aminopurin) ein direktes Oxydationsprodukt derselben, 6-Amino-2,8-dioxypurin, erhalten hat. Deutsche med. Wochenschr. 1902, Vereinsbeilage, S. 105; vgl. Minkowski, ebenda, S. 499; vgl. hierzu auch die Kritik Burians, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 494, 1905. — ³⁾ v. Mach, Arch. f. exper. Pathol. 24, 389, 1888; 23, 148, 1887. —

⁴⁾ Milroy, Journ. of Physiol. 30, 47, 1904. — ⁵⁾ Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10, 248, 1886. — ⁶⁾ Burian und Schurr, ebenda 23, 55, 1897.

dieselbe verschwindet aber nicht vollständig¹⁾ (s. oxydative Quelle der Harnsäure); auch die Unterbindung der Lebergefäße der Vögel hat denselben Erfolg (Minkowski). Bei diesem Befunde ist nicht das Auftreten der Fleischmilchsäure die Ursache der Hemmung in der Harnsäurebildung, denn wenn den Tieren Alkali gegeben wird, um die Säure zu binden, so steigt trotzdem die Harnsäure kaum nennenswert an, wohl aber sinkt die Ammoniakabscheidung beträchtlich ab²⁾; bleibt nur ein kleiner Rest der Leber funktionsfähig, so kommt es nicht zur Milchsäureausscheidung. Es scheint demnach die Fleischmilchsäure in der Vogelleber an dem Aufbau der Harnsäure beteiligt zu sein; dieser Vorstellung entsprechend fanden Kowalewski und Salaskin³⁾ bei der mit milchsaurem Ammonium durchbluteten Gansleber eine Zunahme der Harnsäure im Blute, und Wiener⁴⁾ erhielt bei Verfütterung von sehr viel Harnstoff (so daß ihn der Vogel nur zum kleinsten Teil in Harnsäure umwandeln konnte, der Rest aber als Harnstoff ausgeschieden wurde) an Vögel am meisten Harnsäure, wenn er dem Tiere gleichzeitig die zweibasischen Säuren der 3 C-Kette, z. B. Malonsäure ($\text{COOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$), Tartronsäure, $\text{COOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$, Mesoxalsäure, $\text{COOH} \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$, zuführte; auch die Oxy- und Ketosäuren, mit 3 C-Atomen in der Kette, waren wirksam (also z. B. die Milchsäure), und ferner das Glycerin.

Was den Ammoniakanteil bei der synthetischen Bildung der Harnsäure betrifft, so ist oben schon bemerkt, daß derselbe aus dem Eiweiß herrühren kann, und es sind demnach wohl die meisten Spaltungsprodukte desselben hierzu indirekt befähigt. Die oben genannten Versuche von Kowalewski und Salaskin⁵⁾, sowie Versuche von Schröder⁶⁾ (am Huhn) zeigten einmal, daß hierzu Ammoniak bzw. Ammonsalze befähigt sind, ferner zusammengesetzte Körper, z. B. das Arginin. Wiener fand dieselbe Möglichkeit der Beteiligung für den Harnstoff, und ferner liegen Beobachtungen vor, welche denselben aus Amidosäuren herleiten⁷⁾.

Für das Säugetier ist die Beantwortung der Frage nach einer Synthese der Harnsäure schwieriger (aus schon angegebenen Gründen). Zufuhr von fleischmilchsaurem Ammon und Harnstoff hatte bis jetzt kein positives Ergebnis (Minkowski⁸⁾ (bei Hund und Mensch); mit Thymin (nach Steudel⁹⁾ (5-Methyl-2, 6-dioxyypyrimidin):



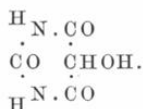
und anderen Pyridinderivaten erhielt Steudel¹⁰⁾ beim Hunde ebenfalls ein negatives Ergebnis.

¹⁾ Minkowski, Arch. f. exper. Pathol. 21, 41, 1886; 31, 214, 1893. — ²⁾ Lang, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 320, 1901. — ³⁾ Kowalewski und Salaskin, ebenda 33, 210, 1901. — ⁴⁾ Wiener, Hofmeisters Beiträge 2, 42, 1902. — ⁵⁾ Kowalewski und Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 210, 1901. — ⁶⁾ v. Schröder,

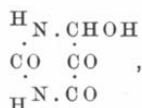
ebenda 2, 228, 1878. — ⁷⁾ Isodialursäure, $\begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{CO} \\ \text{CO} \quad \text{COH} \end{array}$, verbindet sich bei Gegenwart $\text{NH} \cdot \text{COH}$

von Schwefelsäure leicht mit Harnstoff zu Harnsäure. — ⁸⁾ Minkowski, Arch. f. exper. Pathol. 41, 375, 1898 u. a. — ⁹⁾ Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 285, 1901; vgl. auch ebenda 39, 136, 1903. — ¹⁰⁾ Derselbe, ebenda 32, 285, 1901.

Wiener¹⁾ hatte mit dem Brei der Leber beim Rinde mit Oxymalonsäure (Tartronsäure), $\text{COOH}\cdot\text{CHOH}\cdot\text{COOH}$, ein Resultat erzielt, sowie mit dem Ureid derselben (Oxymalonylharnstoff, Tartronylharnstoff, Dialursäure):



Diese Beobachtung würde als einen Weg für die Harnsäurebildung eines- teils die Oxydation von Milchsäure durch die Leber zu Oxymalonsäure, anderer- seits den Zusammentritt dieser Säure mit 2 Mol. Harnstoff andeuten. Es ist hier daran zu erinnern, daß aus Isodialursäure (Dioxyuracyl):



und Harnstoff von Behrend und Roosen Harnsäure dargestellt worden ist²⁾. In neuester Zeit ist Burian³⁾ Wiener entgegengetreten und hat die Wirkung der Tartronsäure, sowie der Dialursäure nur in einer Beschleunigung der Xanthinoxydasewirkung gesehen.

Für ein anderes Organ als die Leber hat sich eine Harnsäuresynthese bis jetzt nicht nachweisen lassen.

Zersetzung der Harnsäure im Organismus.

Während keine Veranlassung besteht, im Vogelorganismus eine nennens- werte Zersetzung von Harnsäure normalerweise anzunehmen, ist aus einigen oben gemachten Angaben zu vermuten, daß sich dies beim Säugetier anders verhält.

Nur ein bestimmter Teil der eingeführten Harnsäuremenge erscheint hier im Harn, der übrige Teil wird im Säugerkörper verändert⁴⁾. Bei den verschiedenen Säugetierformen ist die prozentuale Größe des der Zersetzung entgehenden Harnsäureanteils eine verschiedene, innerhalb derselben Art jedoch nach Burian und Schurr⁵⁾ eine konstante. Die Genannten berech- neten nach ihren Befunden einen „Integrationsfaktor“ (100:die Zahl der Prozente vom Stickstoff der gefütterten Purinkörper, welche im Harn er- scheinen), der z. B. beim Menschen 2, beim Kaninchen 6, beim Hunde (Fleisch- fresser) 22 beträgt; wird mit diesem Faktor die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnsäuremenge multipliziert, so erhält man nach ihnen die tatsächlich vor- handen gewesene Harnsäuremenge⁶⁾.

Bemerkenswert ist, daß beim neugeborenen Hunde das Harnsäure- zersetzungsvermögen noch gering ist, erst allmählich kommt es zu der starken Ausbildung desselben⁷⁾, die der erwachsene Hund besitzt.

¹⁾ Wiener, Hofmeisters Beiträge 2, 42, 1902. — ²⁾ Behrend und Roosen, Ber. 21, 999, 1888. — ³⁾ Burian, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 497, 1904. — ⁴⁾ Wöhler u. Frerichs, Ann. d. Chem. u. Pharm. 65, 335, 1848 u. a. — ⁵⁾ Burian und Schurr, Pflügers Arch. 87, 239, 1901; 94, 273, 1902. Burian, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 532, 1904. — ⁶⁾ Vgl. hierzu O. Loewi, Untersuchungen über den Nucleinstoffwechsel, Marburg; Zeitschr. f. exper. Pathol. 44, 1, 1899. — ⁷⁾ Spiegelberg, Arch. f. exper. Pathol. 41, 428, 1898.

Der Ort der Zersetzung der Harnsäure ist zum Teil die Leber¹⁾; auch die durchblutete Leber²⁾ (Hund, Schwein) besitzt diese Fähigkeit, die einem von der Xanthinoxidase verschiedenen uricolytischen Ferment zuzuschreiben sein dürfte.

Burian und Schurr beobachteten, daß beim nephrektomierten Hunde sich keine Harnsäure im Blute ansammelte, während dies sofort eintrat, wenn beim nephrektomierten Hunde die Leber ausgeschaltet wurde. Wiener gibt das Vermögen, Harnsäure zu zersetzen, auch für die Nieren an. Als die Zersetzungsprodukte, die hierbei entstehen, werden besonders genannt Harnstoff (s. oben, S. 481), ferner Glykokoll³⁾, Oxalsäure und vermutlich Allantoin⁴⁾. Allantoin wurde (wie erwähnt) beim Hunde nach Pankreasfütterung, Harnsäurefütterung, auch nach Thymusfütterung (Minkowski⁵⁾) im Harn gefunden. Nach Poduschka⁴⁾ kann der Organismus des Hundes eingeführtes Allantoin nicht zerstören, der des Menschen ist dazu für einen Teil imstande. Beim Hunde beobachtete Eppinger⁶⁾ nach Zufuhr von Glykolyldiharnstoff, $\text{CH}_2\text{NH}\cdot\text{CONH}_2$, eine starke Vermehrung $\text{NH}_2\text{CONH}\cdot\text{CO}$

der Allantoinausscheidung, auch die mit glykolyldiharnstoffhaltigem Blut durchströmte Leber bildete Allantoin. Auf die verschiedenartigen Zersetzungen, welche die Harnsäure im chemischen Experiment unter verschiedenen Bedingungen erleidet, ist hier nicht einzugehen.

Die Harnsäure wird von der Leber ans Blut abgegeben, in welcher Form sie dort enthalten ist, ist im Kapitel Blut einzusehen, die täglich ausgeschiedene Menge im Kapitel Harn.

5. Die Verarbeitung des Hämoglobins durch die Leber. (Gallenfarbstoffe, Eisen usw.)

Während für die embryonale Leber das Vermögen, rote, hämoglobin-haltige Blutkörper zu bilden, nachgewiesen ist, ist die Leber im späteren Leben hierzu nicht mehr imstande; es tritt nunmehr ein anderer Prozeß in der Leber hervor: die Zersetzung des Hämoglobins, sei es daß die roten Blutscheiben innerhalb der Leber, speziell der Leberzellen⁷⁾, oder an anderer Stelle zerfallen.

Das Hämoglobin zerfällt bekanntlich in einen histonartigen Eiweißkörper, das Globin⁸⁾, und den eisenhaltigen Farbstoff Hämatin; diesem wird von verschiedenen Forschern etwas verschiedene Zusammensetzung zugeschrieben;

¹⁾ Stokvis 1860 (Leberbrei, Extrakt, zit. nach Brunton, Zentralbl. f. Physiol. 19, 5, 1905); Jacoby, Virchows Arch. 157, 235, 1899; Wiener, Arch. f. exper. Pathol. 42, 375, 1899. — ²⁾ Ascoli, Pflügers Arch. 72, 340, 1898. — ³⁾ Wiener, Arch. f. exper. Pathol. 40, 313, 1898; 42, 375, 1899; Zentralbl. f. Physiol. 18, 690, 1904. — ⁴⁾ Poduschka, Arch. f. exper. Pathol. 44, 59, 1899. — ⁵⁾ Salkowski, Ber. 9, 719, 1876; Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1898, S. 929. Swain, Amer. Journ. of Physiol. 6, 38, 1901. Minkowski, Arch. f. exper. Pathol. 41, 375, 1898 u. a. — ⁶⁾ Eppinger, Hofmeisters Beiträge 6, 285, 1905. — ⁷⁾ Browicz, Ergebn. d. Biochem. 1, 517, 1902; Maly, Jahresber. 1899, S. 402; Bain (Journ. of Physiol. 29, 352, 1903), zeigte, daß auch in der überlebenden und durchbluteten Leber Erythrocyten zerstört werden. — ⁸⁾ Schulz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 24, 449, 1898; Bang, ebenda 27, 463, 1899; vgl. Kossel, Deutsche med. Wochenschr. 20, 146, 310.

Nencki¹⁾ gibt ihm die Formel $C_{32}H_{32}N_4O_4Fe$, Nencki und Zaleski, sowie Küster haben der Cl-Verbindung desselben (Acethämin) die Formel $C_{34}H_{33}O_4N_4ClFe$ zugeschrieben.

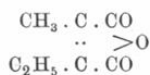
Durch Abspalten des Eisens mittels HBr werden aus dem Hämatin unter Wassereintritt 2 Moleküle Hämatoporphyrin erhalten, $C_{16}H_{18}N_2O_3$. Die Identifizierung des Hämatoporphyrins kann auf spektroskopischem Wege geschehen²⁾.

Hämatoporphyrin wird vom Kaninchen in der Galle und im Harn ausgeschieden, wenn dem Tier Sulfonal zugeführt wurde (Stokvis, Neubauer); nach Stokvis ist dies auch der Fall, wenn das Tier kein Sulfonal erhalten hat, und zweifellos ist im Harn häufig auch bei normalen Tieren (sowie beim Menschen³⁾) Hämatoporphyrin enthalten. Als die Bildungsstelle des Hämatoporphyrins wird man zunächst geneigt sein die Leber zu vermuten; Neubauer untersuchte verschiedene Organe auf ihren Gehalt an Hämatoporphyrin und fand die Leber regelmäßig beträchtliche Mengen desselben enthaltend (der Befund im Blut, Knochenmark, Milz, Muskeln war negativ); da freilich die Leber die Hauptausscheidungsstelle des Hämatoporphyrins ist, so ist diese Beobachtung kein Beweis dafür, daß das Hämatoporphyrin wirklich in der Leber gebildet wird. Bemerkenswert ist, daß gefüttertes Hämatoporphyrin von den Tieren anscheinend quantitativ in der Galle ausgeschieden wurde. Demnach würde das Hämatoporphyrin keine größere Bedeutung im intermediären Hämoglobinstoffwechsel beanspruchen können. Beim Hund ist durch Sulfonalzufuhr Hämatoporphyrin weder im Harn noch in der Galle zu erhalten.

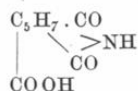
Die Hauptmenge des in der Leber zersetzten Hämoglobins erscheint (in der Galle) in der Form des Bilirubins und seiner Derivate.

Das Bilirubin dürfte aller Wahrscheinlichkeit nach mit dem Hämatoporphyrin isomer sein. Für beide wurde die Formel $C_{16}H_{18}N_2O_3$ erhalten⁴⁾.

Küster konnte aus dem Bilirubin (bzw. Biliverdin) mittels Oxydation durch Chromate (in Eisessig) dieselben Säuren $C_8H_9NO_4$ (Biliverdinsäure) und (nach Abspaltung von NH_3) $C_8H_5O_5$ erhalten, welche er als „Hämatinsäuren“ aus dem Hämatin nach dem genannten Verfahren gewonnen hatte; beide Säuren führen weiter zu Methyläthylmaleinsäureanhydrid



Die Hämatinsäuren sind als dreibasische Säuren bzw. das Anhydrid derselben aufzufassen, die Biliverdinsäure als das Imid derselben.

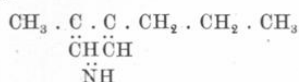


¹⁾ Nencki u. Sieber, Arch. f. experim. Pathol. 24, 430, 1888; 18, 401; 20, 325; Ber. 17, 2267, 1884; Monatsh. f. Chem. 9, 115, 1888; Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40, 391, 1903; Nencki u. Zaleski, ebenda 30, 394, 1900. —

²⁾ Stokvis, Zeitschr. f. klin. Med. 28, 1, 1895; Zentrabl. f. d. med. Wissensch. 34, 177, 1896; Malys Jahresber. 29, 841, 1899; A. Schulz, Arch. f. (Anat. u.)

Physiol. 1905, Suppl., S. 271. — ³⁾ Auch in der Galle, Brand, Pflügers Arch. 90, 491, 1902. — ⁴⁾ Nencki u. Sieber, Ber. 17, 2267, 1884; Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26, 314, 1898; Ber. 30, 1831, 1897; 32, 677, 1899; 35, 1268, 1902 u. a.

Die Säureimidgruppe dürfte im Biliverdin vermutlich, ebenso wie im Hämatin und Hämatoporphyrin nicht als solche, sondern als Pyrrolring C.C.NH enthalten sein. Nencki und Zaleski¹⁾ gelang es, das von ihnen aus dem Hämin (Chlorhämatin, $C_{32}H_{31}ClN_4O_3Fe$) durch Reduktion mit Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid erhaltene Hämopyrrol, $C_8H_{13}N$, dem möglicherweise die Formel



(Methylpropylpyrrol) zukommt, mit Zusatz von Ammoniak und sehr geringen Mengen von ammoniakalischer Zinklösung in eine fluoreszierende, rosa gefärbte Substanz überzuführen, deren Lösung im Spektrum übereinstimmte mit der des aus Bilirubin dargestellten Urobilins.

Es kann demnach nicht bezweifelt werden, daß das Bilirubin sich aus dem Hämoglobin herleitet.

Das Bilirubin besitzt schwach sauren Charakter, verbindet sich mit Basen und findet sich dementsprechend in der normalen Galle (doch nicht total) an Alkalien gebunden (löslich), in Gallensteinen an Kalk gebunden (unlöslich) vor.

Bilirubin ist löslich in Chloroform, aus dem es in Kristallen gewonnen werden kann, nicht löslich in Wasser, wenig löslich in Äther, etwas löslich in Alkohol. Betreffend den Nachweis des Bilburins sei auf die Gmelinsche²⁾ Probe und ihre Modifikationen hingewiesen, welche auf der Oxydation (z. B. mit NH_4O_3) des Bilirubins zu Biliverdin und anderen Körpern beruht und sich dementsprechend in der Entstehung einer Reihe von Farben ausdrückt, von denen die zuerst entstehende grüne (Biliverdin) charakteristisch ist. (Die Anwesenheit anderer Farbstoffe, z. B. von Urobilin, ist störend und zu vermeiden³⁾).

Das Bilirubin bildet nach den Gallensäuren den hauptsächlichsten Bestandteil der Galle. Nach Hammarsten kann es (zusammen mit Mucin) in der Blasengalle des Menschen einige Prozent betragen⁴⁾.

Das Bilirubin wird in der Leber gebildet, und zwar ohne Zweifel in den Zellen derselben, das Sekret der Gallenblase ist farblos⁵⁾. Nach Vergiftung mit Arsenwasserstoff tritt bei normalen Tieren (Gans) regelmäßiger Gallenfarbstoff in die Saftbahnen über, und ein allgemeiner Icterus entsteht; entlebte Gänse blieben dagegen nach Zufuhr von Arsenwasserstoff frei von Icterus⁶⁾.

Werden bei Vögeln, z. B. Tauben⁷⁾, die Gallenausführungsgänge unterbunden, so sind reichlich (Cholate und) Gallenfarbstoff in Blut und Harn nach-

¹⁾ Nencki und Zaleski, Ber. 34, 997, 1901; vgl. Marchlewski u. Buraczewski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 410, 1904. — ²⁾ Tiedemann u. Gmelin, Die Verdauung nach Versuchen 1, Heidelberg 1831. — ³⁾ Munk, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898, S. 361, u. a. — ⁴⁾ Hammarsten, Ges. d. Wiss., Upsala 15. Juni 1893; vgl. auch die Angaben von Dastre, Compt. rend. Soc. Biol. 1897 und Arch. de physiol. (5) 10, 209, usw., 1898, sowie Thudichum, Virchows Arch. 156, 384, 1899. — ⁵⁾ Mayo-Robson, Proc. Roy. Soc. 47, 499, 1890. — ⁶⁾ Minkowski und Naunyn, Arch. f. exper. Pathol. 21, 1, 1886; Valentini, ebenda 24, 412, 1888. — ⁷⁾ H. Stern, ebenda 19, 39, 1885.

weisbar; nach Unterbindung sämtlicher Zu- und Abfuhrgefäße der Leber ist kein Gallenfarbstoff mehr daselbst zu finden.

Wird Hunden der *Ductus choledochus* unterbunden, so kommt es, wie S. 471 erwähnt, zu einem Übertritt der Gallenbestandteile in die Lymphe und auf dem Wege über den *Ductus thoracicus* zu Icterus; wird nun außerdem auch der Brustgang unterbunden, so kann der Icterus oft viele Tage lang hintangehalten werden, Gallenfarbstoff erscheint weder im Blut noch im Harn¹⁾.

Wird Hämoglobin Tieren in die Blutbahn gebracht (Kühne u. a.), so steigt die Bildung des Gallenfarbstoffes stark an; bei geringen Mengen kann es zur Verstopfung der Gallencapillaren und Icterus kommen, bis schließlich bei ganz großen Mengen unveränderter Blutfarbstoff in Galle und Harn übertritt.

Dieselbe Wirkung einer vermehrten Bilirubinbildung kann erzielt werden durch Einfuhr von Stoffen, welche die roten Blutkörperchen zu lösen geeignet sind, so daß freies Hämoglobin in der Blutbahn erscheint. Hierher gehört²⁾ z. B. Einfuhr von gallensauren Salzen, von viel Wasser ins Blut, Vergiftung mit Arsenwasserstoff, Schwefelwasserstoff, Phosphor, Blausäure, Kaliumchlorat, arseniger Säure, Phenylhydrazin, Toluylendiamin³⁾, Pyrogallol, Morcheln usw., auch Abkühlen des Blutes kann das Erscheinen von Hämoglobin in der Galle bewirken⁴⁾.

Ebenso gelangt bei Tieren (Hund⁵⁾, Kaninchen, Ente, Taube⁶⁾ subcutan injiziertes Hämoglobin der Hauptmenge nach in die Leber und gibt Anlaß zur Bildung von Gallenfarbstoff neben Ferratin in der Leber⁷⁾ (s. unten). Erst bei Injektion großer Mengen tritt Hämoglobin unverändert in die Galle und in den Harn über. Injizierung von Hämoglobin in die Bauchhöhle wirkt wie subcutane Injektion⁸⁾.

Aus dem Bilirubin entstehen durch Oxydation und durch Reduktion mehrere verschiedene Stoffe, die jedoch bis jetzt nur wenig gekannt sind. Unter den durch Oxydation entstehenden ist zuerst zu nennen das grüne Biliverdin, welches z. B. aus einer alkalischen Bilirubinlösung an der Luft sich bildet, ebenso bei der Gmelinschen Probe usw. Biliverdin ist nach Hammarsten⁹⁾ in der Lebergalle des Menschen nicht enthalten, kommt aber in der Blasengalle vor.

Das Biliverdin ist, im Gegensatz zum Bilirubin, nicht löslich in Chloroform, dagegen leicht löslich in Alkohol. Die wahrscheinliche Formel $C_{16}H_{18}N_2O_4$ konnte Küster¹⁰⁾ nicht bestätigen; das von ihm erhaltene Präparat hatte nur die Hälfte der entsprechenden Sauerstoffmenge aufgenommen¹¹⁾.

¹⁾ Fleischl, Ber. d. Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig 1874, S. 42; Harley, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 291. — ²⁾ Frerichs, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1856, S. 59; Kühne, Virchows Arch. **14**, 310, 1858. — ³⁾ Joannowicz, Zeitschr. f. Heilk. 1904, S. 25 (zitiert auch Zentralbl. f. Physiol. **18**, 320, 1904). — ⁴⁾ Filehne, Virch. Arch. **117**, 415, 1889; **121**, 605, 1890; Wertheimer u. Meyer, Arch. de physiol. 1889, p. 438. Auf die Bildung von Gallenfarbstoffen unter pathologischen Bedingungen außerhalb der Leber kann hier nicht eingegangen werden. — ⁵⁾ Krummacher, Zeitschr. f. Biol. **40**, 228, 1900. — ⁶⁾ Laspeyres, Arch. f. experim. Pathol. **43**, 311, 1900. — ⁷⁾ Morishima, ebenda **41**, 291, 1898. — ⁸⁾ Goroddecki (Stadelmann), Diss., Dorpat 1889. — ⁹⁾ Ges. d. Wiss. Upsala 1893. — ¹⁰⁾ Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 314, 1898. — ¹¹⁾ Vgl. Dastre, Journ. de physiol. **5**, (IX), 725, 737, 1897.

Bei weiterer Oxydation sind beschrieben worden ein blauer Farbstoff, Bilicyanin¹⁾, der auch in menschlichen Gallensteinen vorkommt, dann ein violetter, dann ein roter Farbstoff, als letztes Produkt der Oxydation wird ein rotgelber Farbstoff, Choletelin, angegeben²⁾.

Durch Reduktion entsteht aus Bilirubin wie aus Biliverdin unter Wasserstoffaufnahme Hydrobilirubin; dasselbe ist von braungelber Farbe, löslich in Alkohol, Chloroform usw.³⁾. Hoppe-Seyler⁴⁾ erhielt dasselbe bei der Einwirkung von naszierendem Wasserstoff auf Blutfarbstoff; Hammarsten⁵⁾ sah dasselbe in geringer Menge in der Galle.

Über das dem Hydrobilirubin nahestehende Urobilin, daß nach Kimura⁶⁾ häufig neben Urobilinogen in der Blasengalle des Menschen (nicht des Neugeborenen) sich findet, siehe beim Harn.

Aus Leichengalle, Gallensteinen und anderem hat man ferner eigenartige Pigmente dargestellt, so z. B. ein alkohollösliches Bilifuscin (aus menschlichen Gallensteinen), ferner ein Bilihumen usw., das in allen genannten Lösungsmitteln (Äther, Benzol) unlöslich, in Chloroform, Alkohol wenig löslich ist, sich jedoch in Ammoniak (wenig), Pyridin löst⁷⁾. Küster beschrieb neben Bilirubin aus Gallensteinen einen zweiten in Chloroform leicht löslichen (roten) Farbstoff⁸⁾.

In der (grünen) Galle vom Schaf und Rind hat Mac Munn⁹⁾ einen grünen Farbstoff beschrieben unter dem Namen Cholehämatin; derselbe ist durch sein spektroskopisches Verhalten charakterisiert; Hammarsten¹⁰⁾ wies denselben auch in der Galle des Moschusochsen nach¹¹⁾.

Das Schicksal des Eisens des in der Leber zersetzten Hämoglobins ist noch nicht geklärt; im folgenden sind die Tatsachen, die über das Verhalten des Eisens in der Leber vorliegen, kurz verzeichnet, ohne Rücksicht darauf, ob dieselben sich speziell auf das Eisen des zersetzten Hämoglobins beziehen.

Zunächst ist die Frage zu beantworten, ob nicht das gesamte Eisen des Blutfarbstoffs ausgeschieden wird. Es ließ sich feststellen, daß die Ausscheidung von Eisen durch die Galle sehr gering ist; Young¹²⁾ fand 0,04 bis 0,11 pro Mille Eisen in der Galle des Menschen; dieses Eisen in der Galle ist wahrscheinlich anorganischer Natur und reicht nicht aus zur Deckung der Größe, die aus zersetztem Hämatin abzuleiten ist.

¹⁾ Heynsius u. Campbell, Pflügers Arch. 4, 497, 537, 1871; Jaffe, Journ. f. prakt. Chem. 104, 401, 1868. — ²⁾ Vgl. Stokvis, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1872, Nr. 50; Maly, Journ. f. prakt. Chem. 104, 28, 1868 und Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. 59, (2), 602, 1869 und Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1871, Nr. 54. — ³⁾ Maly, Annal. d. Chem. u. Pharm. 163, 77, 1872. — ⁴⁾ Hoppe-Seyler, Ber. 7, 1065, 1874. — ⁵⁾ Hammarsten, Mitt. d. kgl. Gesellsch. d. Wissensch. zu Upsala 1893. — ⁶⁾ Kimura, Arch. f. klin. Med. 79, 274, 1904; Brand, Pflügers Arch. 90, 491, 1902. — ⁷⁾ Städeler, Moleschotts Untersuchungen 9, 395, 1864; Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Gesellsch. z. Zürich 8, 1, 1863; Ann. d. Chem. u. Pharm., neue Reihe, 56 (1864); v. Zumbusch, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31, 446, 1900. — ⁸⁾ Küster, Ber. 35, 1268, 1902; Orndorff u. Teeple, Amer. Chem. Journ. 33, 215, 1905; vgl. auch die Angaben Kimuras (Deutsch. Arch. f. klin. Med. 75, 275) über einen braunen Farbstoff in der Galle nach Verschuß des *Ductus cysticus* (Mensch). — ⁹⁾ Mac Munn, Journ. of Physiol. 6, 22, 1885. — ¹⁰⁾ Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 109, 1904; siehe auch Dastre und Floresco, Compt. rend. Soc. Biol. 1897, p. 813; über einen besonderen braungelben Farbstoff der Eisbärengalle, der die Gmelinsche Reaktion nicht zeigte, siehe Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 435, 1901. — ¹¹⁾ Über Pigmente in einer melanotischen Leber siehe H. Wolff, Hofmeisters Beitr. 5, 476, 1904. — ¹²⁾ Young, Journ. of Anat. and Physiol. 5, 158.

100 Teile Hämatin liefern 9 Teile Fe; auf 100 Teile Bilirubin fand Kunkel¹⁾ beim Hund nur 1,4 bis 1,5 Teile Fe in der Galle; auch bei der Steigerung des Hämoglobinsatzes durch Vergiftung mit Arsenwasserstoff steigt der Eisengehalt der Galle nicht (Hund²⁾).

Es muß demnach das Eisen, soweit es nicht im Organismus zurückgehalten wird, über den Blutweg (bzw. Lymphweg) durch den Harn, der sehr wenig Eisen enthält, und durch den Darm³⁾ ausgeschieden werden.

Nach Zufuhr von löslichen Präparaten (*Ferrum saccharatum solubile*, *Ferrum citricum*) beobachtete Novi⁴⁾ Vermehrung des durch die Galle ausgeschiedenen Eisens⁵⁾.

Lapicque zeigte, daß bei venöser Injektion von Hämoglobinlösung bei jungen Hunden der Eisengehalt der Leber zunimmt (von 0,10—0,14 pro Mille bis 0,30—0,34 pro Mille⁶⁾). Bain⁷⁾ fand den Eisengehalt der Leber (Katze) nach künstlicher Durchblutung bedeutend erhöht.

Tatsächlich wird im Organismus — wenigstens unter bestimmten Bedingungen — Eisen aufgespeichert, und zwar in gewissen Fällen in der Leber. (Unter anderen Bedingungen soll sich eine Anhäufung von Eisen in der Milz⁸⁾ finden; Guillemonat und Lapicque⁹⁾ fanden keinen Unterschied im Eisengehalt der Milz je nach dem Geschlecht.)

In der Leber der neugeborenen Tiere findet sich mehr Eisen als beim erwachsenen Tier. Zaleski¹⁰⁾ fand in der blutfrei gemachten Leber neugeborener Hunde vier- bis neunmal so viel an Eisen als bei erwachsenen Tieren, Lapicque sah beim neugeborenen Kaninchen den Eisengehalt der Leber innerhalb einiger Wochen bedeutend absinken von 1 pro Mille auf 0,04 pro Mille der gewaschenen Leber. Krüger fand beim Rind in den fötalen Leberzellen etwa das Zehnfache des Gehalts des erwachsenen Tieres an Eisen; innerhalb der sechs ersten Lebenswochen des Kalbes sank der Eisengehalt rasch auf denjenigen des erwachsenen Tieres. Beim ausgewachsenen menschlichen Fötus fand Guillemonat¹¹⁾ im Mittel 0,27 pro Mille Fe in der Leber gegenüber 0,23 pro Mille beim Manne und 0,09 pro Mille beim Weibe.

Nach Bunge hängt dieser Reichtum an Eisen in dem neugeborenen Tiere zusammen mit der geringen Größe der Eisenzufuhr durch die Milch.

Eine Aufspeicherung von Eisen in der Leber sah Hall¹²⁾ nach Fütterung von Mäusen mit Siegfrieds Carniferrin¹³⁾. Eine Steigerung des

¹⁾ Kunkel, Pflügers Arch. 14, 353, 360, 1877. — ²⁾ Basserin (Minkowski), Arch. f. experim. Pathol. 23, 145, 1887. — ³⁾ Bidder u. Schmidt, Die Verdauungssäfte u. d. Stoffwechsel, Mitau 1852; vgl. Gottlieb, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15, 371, 1891; F. Voit, Zeitschr. f. Biol. 29, 387, 1892. — ⁴⁾ Novi, Ann. di chim. e di pharmacol. 11, 3, 1890. — ⁵⁾ Über Abnahme der Fe-Ausscheidung im Hunger siehe Beccari, Arch. per le scienc. med. 20, 229, 1897. — ⁶⁾ Lapicque, Compt. rend. Soc. Biol. 1897, p. 464; Compt. rend. 124, 1044, doch scheint außerdem besonders die Milz ein Ort der Eisenanhäufung zu sein. — ⁷⁾ Bain, Journ. of Physiol. 29, 352, 1903. — ⁸⁾ Krüger, Zeitschr. f. Biol. 27, 439, 1890. — ⁹⁾ Guillemonat u. Lapicque, Compt. rend. Soc. Biol. Juni/Juli 1896, p. 651, 760 und Arch. de physiol. (5) 8, 843; Lapicque, Compt. rend. Soc. Biol. 41, 435, 510, 1889; Tedeschi, Journ. de physiol. 1, 22, 1899; Bunge, Zeitschrift f. physiol. Chem. 16, 173, 1892; 17, 78, 1893, u. a. — ¹⁰⁾ Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10, 453, 1886; Krüger, l. c. — ¹¹⁾ Guillemonat, Compt. rend. Soc. Biol., Januar 1897, p. 32; ebenda Juli 1896, p. 760. — ¹²⁾ Hall, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894, S. 456 und 1896, S. 49. — ¹³⁾ Vgl. Tartakowsky, Pflügers Arch. 100, 586, 1903; 101, 423, 1904.

Eisengehaltes der Leber (Siderosis) ist sodann bei einigen pathologischen Prozessen beobachtet worden, z. B. bei perniziöser Anämie (Quincke), Vergiftung mit Arsenwasserstoff (Minkowski und Naunyn) usw., bei Lebercirrhose, Diabetes; die Eisenmenge betrug bis 0,5 Proz. der Trockensubstanz. Die dabei beobachteten Körner geben die Reaktionen mit Schwefelammonium und mit Ferrocyankalium und Salzsäure. Normal dürfte beim Menschen der Gehalt an Eisen etwa 0,1 bis 0,2 Proz. der Trockensubstanz betragen¹⁾. Guillemonat und Lapique²⁾ fanden den Eisengehalt bei verschiedenen Individuen sehr wechselnd, beim Manne gewöhnlich etwas größer (über 0,2 pro Mille der frischen Leber), beim Weibe unter 0,2 pro Mille; über 0,5 pro Mille fanden sie sie nur in pathologischen Fällen. Bielfeld³⁾ fand bei Frauen 0,5 bis 0,9 pro Mille, bei Männern 0,5 bis 3,7 pro Mille an Eisen in der Trockensubstanz des Lebergewebes.

Nach Floresco⁴⁾ enthält die Leber (und Haut) dunkelhaariger Tiere mehr Fe als die weißhaariger. Beim Igel fand Zaleski in der Lebertrockensubstanz 1,18 Prozent Fe, Guillemonat und Lapique⁵⁾ 0,15 bis 0,53 pro Mille der frisch gewaschenen Leber, beim Hund Zaleski nur 0,03 Proz. der Trockensubstanz, Guillemonat und Lapique 0,09 pro Mille der frischen Leber.

Was die chemische Form betrifft, in der das Eisen in den Leberzellen (abgesehen von Hämoglobin und Hämatin) enthalten ist, so sind verschiedene eisenhaltige Stoffe aus den Leberzellen erhalten worden.

1. ein eisenhaltiges Nuclein, „Hepatin“, wurde von Zaleski⁶⁾ aus dem durch Pepsinverdauung der möglichst gereinigten Leberzellen erhaltenen Rückstand mit schwach ammoniakalischem Wasser extrahiert; aus dieser Lösung war es fällbar durch Alkohol; an salzsäurehaltigen Alkohol gab dieses Nuclein keine Spur Eisen ab, auch durch Schwefelammonium ist demselben das Eisen nicht zu entziehen. Der Nachweis des Eisens gelingt erst nach Zerstörung des Nucleinmoleküls. Neben diesem Hepatin vermutet Zaleski noch ein zweites eisenhaltiges Nuclein in der Leber, welches in Schwefelammonium allmählich eine Grünfärbung und Schwärzung (durch Bildung von Schwefeleisen) erfährt.

Ferner ist aus dem Lebergewebe eine Ferrialbuminsäure (Ferratin) dargestellt worden (Schmiedeberg); dasselbe geht ins Dekokt des Leberbreies über und kann aus demselben mit Weinsäure gefällt werden⁷⁾. Das Ferratin wird durch Schwefelammonium nur langsam geschwärzt, gibt die Farbenreaktion mit Ferrocyankalium und Kaliumrhodanid erst nach Einwirkung von verhältnismäßig starker Salzsäure, läßt sich mit salzsäurehaltigem Alkohol extrahieren; die frische Leber enthält bei Tieren nach Vay⁸⁾ etwa 0,15 bis 0,3 Proz. Ferratin mit einem Eisengehalt von 0,01 bis 0,018 g. Über das Verhalten des Ferratins im Hunger hat Venturoli Angaben gemacht⁹⁾.

¹⁾ Vay, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20, 377, 399, 401, 1895. — ²⁾ Guillemonat und Lapique, Arch. de physiol. (5) 8, 843, 1896; Compt. rend. Soc. Biol. 20. Juni 1896, p. 651. — ³⁾ Bielfeld, Hofmeisters Beitr. 2, 251, 1902. — ⁴⁾ Floresco, Compt. rend. 133, 828, 1901. — ⁵⁾ Guillemonat u. Lapique, Compt. rend. Soc. Biol. 11. Juli 1896, p. 760. — ⁶⁾ Zaleski, l. c.; Bunge, l. c., Woltering, Zeitsch. f. physiol. Chem. 21, 202, 1895/96. — ⁷⁾ Zaleski u. Schmiedeberg, Arch. f. experim. Pathol. 33, 101, 1893; Vay, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20, 377, 1895. — ⁸⁾ Vay, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20, 397, 1895. — ⁹⁾ Venturoli, Bull. delle sc. med. di Bologna (7) 7 (1896); vgl. auch die Angaben von Dastre und Floresco, Arch. de physiol. (5) 10, 209, 1893, sowie von J. Novi, Ricerche di Biologia per il 25. anniversario cattedratico di P. Albertoni, Bologna 1901.

C. Das Verhalten der Leber zu Giften.

Im bisherigen sind hauptsächlich die Funktionen der Leber erwähnt, welche die Veränderungen der beim normalen stofflichen Betrieb des Körpers beteiligten Stoffe betreffen.

Zahlreiche Stoffe sind nun befähigt, den normalen Ablauf der Zersetzungen im tierischen Organismus mehr oder weniger zu verändern, bzw. aufzuheben; bei vielen von diesen ist die Leber in besonderem Maße an den entstehenden Wirkungen beteiligt.

Es seien hier eine Anzahl hierher gehöriger Beobachtungen aufgeführt. Von anorganischen Stoffen werden Schwermetalle, wie Kupfer¹⁾, Blei²⁾, Mangan³⁾, Zink, Quecksilber⁴⁾, in der Leber festgehalten, ebenso auch Arsen⁵⁾.

Kupfer und Blei längere Zeit in kleinen Dosen gegeben, bewirken fettige Degenerationen des Plasmas der Leberzellen⁶⁾. Dem Vorkommen in der Leber entsprechend finden sich die genannten Elemente hier und da auch in der Galle, so fand Oidtmann⁷⁾ in Gallensteinen außer Fe, Cu, Mn, Zink, Arsen, Antimon, Quecksilber. Phosphor häuft sich in der Leber bei Phosphorzufuhr an; über seine Wirkung sei auf S. 456, 459, 473 verwiesen. Nach Selmi⁸⁾ soll er durch den Harn in Verbindungen ausgeschieden werden, die mit naszierendem Wasserstoff eine flüchtige phosphorhaltige Verbindung lieferten, die Silbernitratlösung schwärzte; auch Plavec⁹⁾ kam zu dem Ergebnis, daß der resorbierte Phosphor im Körper nicht in freier Form wirkt, sondern in gebundener.

Tellur wird nach Darreichung zum Teil methyliert und als Tellurmethyl ausgeschieden (besonders durch die Lungen¹⁰⁾); ob diese Methylierung durch die Leber bewirkt wird, ist unbekannt; ein anderer Teil des zugeführten Tellurs (und Selen) wird nach Reduktion der Oxyde metallisch in den Zellkernen vieler Gewebe, z. B. auch der Leber, abgelagert.

Bromide¹¹⁾ wurden nach Darreichung reichlich im Körper (auch in der Leber) zurückgehalten, erst nach längerer Zeit werden Einnahme und Ausgabe gleich.

Ammoniak wird in der Leber (durch Bildung von Harnstoff, S. 481, bzw. Harnsäure, S. 486) entgiftet. Wird nach Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf durch Ecksche Fistel (Einleitung der Pfortader in die untere

¹⁾ Ellenberger u. Hofmeister, Arch. f. Tierheilk. 9 (1883); 10 (1884); Slowtzoff, Hofmeisters Beiträge 2, 307, 1902; Baum u. Seeliger Arch. f. Tierheilkunde 24, 80, 128, 1899. — ²⁾ Vgl. aber hierzu E. Harnack, Deutsch. med. Wochenschr. 28, 8, 1897. — ³⁾ J. Cohn, Arch. f. experim. Pathol. 18, 129, 1884. — ⁴⁾ E. Ludwig, Wiener klin. Wochenschr. 1890, Nr. 28 bis 30; Slowtzoff, l. c. — ⁵⁾ Oidtmann, Chittenden, v. Zeynek, Zentralbl. f. Physiol. 15, 405, 1901; Slowtzoff, Hofmeisters Beitr. 1, 281, 1902 (beim Hund, wie Cu an die Nucleine der Leber geb.); Vamossy, Arch. de pharmacodyn. 13, 155, 1904. — ⁶⁾ Ellenberger u. Baum, Arch. f. Tierheilk. 13; Trollenier, ebenda 23, 301, 1898. — ⁷⁾ Oidtmann, Die anorganischen Bestandteile der Leber usw., Würzburg 1858, Preisschrift. — ⁸⁾ Selmi, Ber. 13, 2094 u. 2440, 1880; Zeitschr. f. anal. Chem. 21, 481, 1882. — ⁹⁾ Plavec, Pflügers Arch. 104, 1, 1904. — ¹⁰⁾ Hofmeister, Arch. f. experim. Pathol. 33, 198, 1894; Heffter, Erg. d. Biochem. 2, 95, 1903. — ¹¹⁾ Nencki und Schoumow-Simanowsky, Arch. f. experim. Pathol. 34, 313, 1894.

Hohlvene) und Ligatur der *Arteria hepatica*¹⁾ beim Hund karbaminsaures Salz (kohlensaures Ammon) zugeführt, so bleibt es in erheblicher Menge im Blut nachweisbar, während bei normalen Tieren nur sehr geringe Mengen sich nachweisen lassen; oft, jedoch nicht stets, zeigen Hunde mit Eckscher Fistel nach Fütterung mit Fleisch schwere Vergiftungserscheinungen, die nach Pawlow und Nencki mit dem kreisenden Ammoniak bzw. der Karbaminsäure in Beziehung stehen; doch stehen dem die Angaben von Rothberger und Winterberg²⁾ gegenüber, welchen es nicht gelang, durch Ammoniakzufuhr Hunde mit Eckscher Fistel zu vergiften. Nach einiger Zeit, wenn nicht sogleich, bildet sich bei der Eckschen Fistel ein Kollateralkreislauf durch die Leber, der für die Deutung der Erscheinungen berücksichtigt werden muß.

Biedl und Winterberg sahen beim Hund nach fast vollständiger Ausschaltung der Leber (Ecksche Fistel und Ligatur der *Art. hepatica* oder Ligatur der *Arteria hepatica* und sämtlicher Darmarterien im *Tripus Halleri* und der *Vena portae* am Leberhilus) eine mitunter sehr bedeutende Steigerung des Ammoniakgehaltes im Blut gegenüber Kontrollversuchen mit erhaltenem Leberkreislauf (in einem von acht Versuchen zeigte sich dieser Unterschied nicht³⁾). Doch bleibt bei diesen Befunden die Möglichkeit bestehen, daß das NH_3 auch außerhalb der Leber eine chemische Umsetzung erfährt.

Treten giftige organische Stoffe in den Körper ein, so kommt es zu einer Reihe bemerkenswerter Vorgänge. Es erfolgt:

1. die Paarung solcher Stoffe mit Verbindungen, die der Körper in seinem Bestande enthält.

Die gepaarten Stoffe sind leicht löslich und werden vom Körper ausgeschieden. Solche Stoffe sind besonders Schwefelsäure (S. 479), Glykuronsäure (S. 454), Glykokoll (S. 475), Harnstoff (481), Cystein (477), auch Essigsäure u. a. Repräsentanten der Paarlinge, die hierbei entstehen, sind bereits im vorhergehenden aufgeführt⁴⁾. Übrigens sei hier besonders bemerkt, daß diese Paarungsreaktionen gewöhnlich nur einen kleineren (z. B. aliphatische Körper) oder größeren Teil (z. B. Chloralhydrat) der in Reaktion tretenden Substanz betreffen, der Rest derselben (z. B. des Phenols) wird im Organismus verbrannt. Es scheint, daß die so gepaarten Stoffe für die Agenzien des Körpers nicht mehr leicht angreiflich sind, denn es werden sogar Stoffe, die an sich sehr wohl zersetzbar für den Körper sind, wie Alkohol, wenn sie als ätherschwefelsaures Salz eingeführt werden (Hund), faßt quantitativ ausgeschieden⁵⁾. Die giftige Wirkung des gebundenen Paarlings zeigt z. B. Phenoglykuronsäure nicht mehr⁶⁾, die Paarung wirkt also entgiftend.

Gewöhnlich sind den einzelnen dieser Bindestoffe nur bestimmte chemisch charakterisierte Gruppen von schädlichen Stoffen zugänglich, so sind z. B.

¹⁾ Hahn, Massen, Nencki und Pawlow, ebenda 32, 161, 1893; Nencki, Pawlow und Zaleski, ebenda 37, 26, 1896; Joannovics, Arch. int. de pharmacodyn. 12, 35, 1903; Salaskin u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 517, 1900. — ²⁾ Rothberger u. Winterberg, Zeitschr. f. experim. Pathol. 1, 1, 1905; Bielka u. Karlstreu, Arch. f. experim. Pathol. 45, 56, 1900; Münzer u. Winterberg, Arch. f. experim. Pathol. 33, 164, 1894. — ³⁾ Biedl u. Winterberg, Pflügers Arch. 88, 140, 1902. — ⁴⁾ Siehe besonders auch das Kapitel Harn. — ⁵⁾ E. Sal-kowski, Pflügers Arch. 4, 91, 1871. — ⁶⁾ Külz, ebenda 30, 484, 1883.

Schwefelsäure und Glykuronsäure geeignet, Alkohole bzw. Phenole zu binden; dabei paart sich die Schwefelsäure nur mit Phenolen, während Glykuronsäure auch mit Alkoholen der Fettsäurereihe zusammentritt. Glykokoll verknüpft sich mit Säuren (besonders cyklischen, iso- und heterocyklischen).

Eine spezifische Beziehung scheint bei diesen in Paarung tretenden Stoffen meist nicht vorhanden zu sein; jeder derselben kann mit zahlreichen oder doch mehreren Fremdstoffen in Reaktion treten. Auch liegt die Möglichkeit vor, daß derselbe Fremdstoff mit dem einen und anderen Schutzstoff sich bindet (z. B. mit Schwefelsäure und mit Glykuronsäure), vielleicht abhängig von der Menge, in der beide vorhanden sind.

Nicht direkt paarungsfähige Stoffe, die dem Körper zugeführt worden sind, können in demselben in vielen Fällen durch besondere Prozesse, z. B. durch Oxydation, Reduktion, Hydratation, in paarungsfähige übergehen. Auch zum Zusammentritt von drei Stoffen bei der „Paarung“ kann es kommen; z. B. bildet sich aus Glykokoll, Nitrobenzaldehyd und Harnstoff nitrohippur-saurer Harnstoff.

Ob diese Prozesse alle in der Leber stattfinden, ist sehr fraglich; ich habe an den betreffenden Stellen einige derselben genannt, bei welchen gewisse Gründe für ihr Entstehen in der Leber sprechen¹⁾.

Als Veränderung besonderer Art sei erwähnt, daß Pyridin im Körper methyliert wird zu Methylpyridiniumhydroxyd²⁾ (vgl. Tellur, S. 499), wo dieser Prozeß statthat, ist nicht bekannt. Umgekehrt werden mehrfach methylierte Xanthinbasen, wie Coffein (1, 3, 7-Trimethyl-2,6-dioxypurin), Theobromin (3,7-Dimethyl-2,6-dioxypurin) zu niedriger methylierten abgebaut (oxydiert³⁾) und zwar nach Albanese das Coffein vorzüglich in der Leber⁴⁾.

Außer diesen Möglichkeiten, daß giftige Stoffe im Körper durch Zerstörung sowie durch Paarung und nachherige Ausscheidung des gebildeten leicht löslichen Körpers unschädlich werden, besteht noch eine dritte, bei welcher (ebenfalls) besonders die Leber beteiligt ist. Es kann nämlich das Gift festgehalten werden an einer bestimmten Stelle (s. oben Anorganische Stoffe, S. 499) und so verhindert werden, mit den Säften an allen Stellen des Körpers fortwährend einzuwirken. J. Munk⁵⁾ beobachtete, daß Seifen, in die Blutbahn (Jugularvene) gebracht, eine sehr giftige Wirkung auf den Organismus (besonders auf das Herz) ausübten; brachte Munk jedoch die Seifen in die Pfortader, so daß sie zunächst die Leber passieren mußten, so wurde ein großer Teil derselben in diesem Organ zurückgehalten oder chemisch verändert und die giftige Wirkung war sehr abgeschwächt. Ein ähnliches Verhalten hat ferner besonders statt gegenüber Alkaloiden. Nikotin⁶⁾, Morphinum, Strychnin⁶⁾, Veratrin, Cocaïn⁷⁾ u. a. werden nach Roger⁸⁾ vom Körper

¹⁾ Über die Wirkung des Sulfonals siehe S. 493. — ²⁾ W. His, Arch. f. experim. Pathol. 22, 253, 1887. — ³⁾ Albanese, ebenda 35, 449, 1895; Bondzynski u. Gottlieb, ebenda 36, 45, 1895; 37, 385, 1896; Krüger u. Schmidt, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36, 1, 1902. — ⁴⁾ Albanese, zitiert nach Biochem. Zentralbl. 2, 498, 1904. — ⁵⁾ J. Munk, Arch. f. (Anat. u.) Phys. 1890, Suppl., S. 116; vgl. Frank und Ritter, Zeitschr. f. Biol. 47, 267, 1905. — ⁶⁾ Rothberger und Winterberg, Arch. de pharm. 15, 339, 1905. — ⁷⁾ Gley, Compt. rend. Soc. Biol. 1891, p. 560 u. 638; vgl. Schupfer, Bull. d. R. Accad. med. di Roma 19 B, 1897. — ⁸⁾ Heger, Journ. de méd., de chirurg. et de pharmacolog. 1877; Roger, Action du foie sur les poissons, Paris 1887, Thèse; Cinquantenaire de la Soc. Biol. 1900, No. 30.

(Kaninchen) in größerer Menge vertragen bei Zufuhr durch die Pfortader, als durch die Ohrvene; entlebte Frösche gehen bei Nikotindosen zugrunde, welche einen normalen Frosch nicht vergiften. Diesen Stoffen wird ferner von Kotliar¹⁾ u. a. Atropin beigezählt (doch konnten Rothberger und Winterberg²⁾ diese Befunde nicht bestätigen), sodann die giftigen Methyl- und Äthylester der Morphinglykolsäure, welche nach A. Schmidt in der Leber gespalten werden³⁾ (s. S. 458). Nach Roger werden weiter Fäulnisptomaine durch die Leber zurückgehalten (Kaninchen); auch andere Stoffe, z. B. Galle, Harn, sollen weniger giftig sein, wenn sie durch die Pfortader eingespritzt werden, als bei Injektion durch eine periphere Vene, ähnlich auch Pepton. Die tödliche Dosis kann bei Zufuhr der verschiedenen genannten Stoffe durch eine Körpervene pro Kilogramm Tier (Kaninchen) schon bei der Hälfte der auf dem Pfortaderweg tödlichen Dosis erreicht sein.

Cavazzani⁴⁾ beobachtete, daß Methylviolett, das gelöst im Blute kreist, durch die Leber (selbst in beträchtlichen Mengen) festgehalten wird, so daß das aus der Lebervene ausströmende Blut farbstofffrei ist; das Lebergewebe besitzt diese Fähigkeit auch noch einige Stunden nach dem Tode; bei der embryonalen Leber ist dieselbe geringer. Ein Teil des Methylvioletts tritt in die Galle⁵⁾. Methylenblau, Menschen oder Hunden per os zugeführt, wird zum Teil durch die Galle ausgeschieden, dabei kommt es, da der Farbstoff zum Teil (in der Leber?) reduziert wird, auch zum Auftreten von ungiftigem Leukomethylenblau in der Galle⁶⁾. Auch Karmin, intravenös zugeführt, wird in den Zellen der Leber und anderer Gewebe festgehalten⁷⁾, ebenso Indigokörnchen⁸⁾. Vielleicht gehört in diese Gruppe auch das Chloroform, das starke Veränderungen der Leberzellen hervorrufen kann (fettige Degeneration u. a.⁹⁾).

Auch Fermente, die subcutan beigebracht wurden, können in der Leber festgehalten werden; so fand Hildebrandt¹⁰⁾, daß Emulsin in der Leber (und in anderen Organen) deponiert wird und dort noch nachweisbar ist zu einer Zeit, in der es auf in Blut gebrachtes Amygdalin nicht mehr wirkt (keine HCN-Vergiftung mehr hervorbringt).

Über die Säurevergiftung, die nach Leberexstirpation¹¹⁾, bei Diabetes durch das Auftreten von Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure bewirkt werden kann (Stadelmann¹²⁾, ist S. 461 und 464 gesprochen worden¹³⁾.

Was die morphologischen Veränderungen der Leberzellen durch verschiedene Stoffe betrifft, so ist einiges schon bemerkt, in der Hauptsache sei auf den betreffenden Abschnitt verwiesen; erwähnt mag hier noch sein, daß Ellenberger

¹⁾ Kotliar, Arch. de sc. biol. St. Pétersbourg 2, 587, 1893. — ²⁾ Rothberger u. Winterberg, Arch. de pharm. 15, 339, 1905. — ³⁾ Schmidt, Dissertation, Heidelberg 1901; Jacoby, Ergebnisse der Biochem. 1, 243, 1902. — ⁴⁾ Cavazzani, Arch. ital. de biol. 26, 27. — ⁵⁾ Barbèra, Bull. sc. med. di Bologna (7) 11 (1900). — ⁶⁾ Brauer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40, 182, 1903. — ⁷⁾ Ribbert, Zeitschr. f. allg. Physiol. 4, 43, 1905. — ⁸⁾ Siebel, Virchows Arch. 104 (1886). — ⁹⁾ Mertens, Arch. de Pharmak. 2, 127, 1896. — ¹⁰⁾ Hildebrandt, Virchows Arch. 131, 12, 1893. — ¹¹⁾ Salaskin und Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 517, 1900. — ¹²⁾ Stadelmann, Arch. f. exper. Path. 17, 419, 1883. — ¹³⁾ Über die Wirkung von Adrenalin auf die Leber (bzw. das Glykogen in derselben) siehe Drummond und Paton, Journ. of Physiol. 31, 92, 1904.

und Baum¹⁾ zwischen Mitteln, welche die Leberzellen zur Tätigkeit anregen (Pilocarpin, Muscarin, Aloë, auch *Natrium salicylicum* und *benzoicum*), und solchen unterscheiden, die ihre Tätigkeit hemmen (Atropin, *Plumbum aceticum*, auch *Magnesium sulfuricum*, Ammoniumchlorid, Kalomel, Kupfersulfat).

Ein trophisches Zentrum für die Leberzellen nimmt Bonome in den Coeliacalganglien an²⁾.

Gerinnungshemmende, koagulierende, toxische und antitoxische Wirkungen der Leber und Verwandtes.

Einige Stoffe bzw. Wirkungen vermag die Leber (oder Produkte derselben) hervorzubringen, die selbst nicht indifferent bzw. sogar schädlich für den Organismus selbst oder für fremde Organismen sind.

Wird einem Hunde Peptonlösung „Wittepepton“ (0,2 bis 0,7 g pro Kilogramm Tier), auch Aalserum, Krebsleber-(Muskel)extrakt usw. in die Blutbahn injiziert³⁾, so wird die Blutgerinnung gehemmt; wird die Leber eines Hundes mit einer peptonhaltigen physiologischen Kochsalzlösung durchströmt, so erhält man eine Flüssigkeit, welche gerinnungshemmend (auf Blut) zu wirken vermag; andere Organe bringen diese Substanz nicht oder in geringerem Maße zustande; der hemmende Körper kommt zu einem beträchtlichen Teile durch die Lymphe ins Blut⁴⁾. Die Gegenwart von Leukocyten scheint für die beobachtete Erscheinung eine notwendige Voraussetzung zu sein. Einspritzung von Eisensalzen vermag die Gerinnungshemmung zu verhindern.

Bei dem Zustandekommen der gerinnungshemmenden Wirkung ist an den Antagonismus einer Gerinnung bewirkenden und einer Gerinnung hemmenden Substanz zu denken. Ein Körper, der die Gerinnungshemmung durch Pepton verhindert, ließ sich ebenfalls erhalten (durch Injektion von Pepton⁵⁾).

Doyon und Kareff⁶⁾ sahen beim Hunde nach Herstellung einer Anastomose von Pfortader und *Vena cava* und darauf folgender Abtragung der Leber die Gerinnbarkeit des Blutes abnehmen und beim Tode des Tieres ganz verschwinden. Auch bei Papayotinverdauung der Leber⁷⁾ und ferner bei Autolyse der Organe entstehen nach Conradi⁸⁾ gerinnungshemmende Substanzen; derselbe beobachtete dabei ferner die Bildung baktericider Substanzen. Kastle und Mc. Caw⁹⁾ erhielten durch das wässrige Extrakt der Leber verschiedener Wirbeltiere, mit Ausnahme der Fische, Spaltung von Kaliummyronat (in Äthylsenföhl, Zucker und saures schwefelsaures Kalium).

Nürnberg¹⁰⁾ fand, daß autolytische Leberextrakte koagulierend auf Albumoselösung wirkten. Ein giftiges Agens, durch dessen intravenöse Injektion intravasculäre Blutgerinnung und Tod bei Kaninchen erzeugt werden kann, enthält nach Mairet und Vires¹¹⁾ der wässrige Auszug der Kaninchenleber; auch die

¹⁾ Ellenberger und Baum, Arch. f. Tierheilk. 13 (1887) u. 25 (1898); Baum, Deutsch. Zeitschr. f. Tiermedizin 12 (1886) u. a. — ²⁾ Bonome, Arch. ital. de biol. 17, 274. — ³⁾ Vgl. auch (oben S. 472) die Angabe von Thompson, daß auf Peptoninjektion der Blutgehalt der Leber stark anwächst. — ⁴⁾ Spiro und Ellinger, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23, 114, 1897; Spiro und Pick (ebenda, 31, 235, 1900) nennen den hierbei wirksamen Stoff Peptozym. — ⁵⁾ Delezenne, Gley et Pachon, Contejean, Hédon et Delezenne, Gley, Camus et Gley, Dastre und Floresco, Camus, Abelous et Billard usw. in Compt. rend. Soc. Biol. 1895 ff.; Delezenne, Arch. d. physiol. (5) 8, 655; 9, 646; 1898 u. a. — ⁶⁾ Doyon und Kareff, Compt. rend. 138, 1007, 1904. — ⁷⁾ Dastre et Floresco, Cinquantenaire de la Soc. Biol. 1899, No. 54 (Camus), Chittenden, Amer. Journ. of Physiol. 1, 255, 1898. — ⁸⁾ Conradi, Hofmeisters Beiträge 1, 136, 146 u. 193, 1902; die frischen Preßsäfte der parenchymatösen Organe dagegen wirkten gerinnungsbeschleunigend. — ⁹⁾ Kastle u. Mc. Caw, Amer. Chem. Journ. 32, 372; Chem. Zentralbl. 2, 1477, 1904. — ¹⁰⁾ Nürnberg, Hofmeisters Beiträge 4, 543, 1904. — ¹¹⁾ Mairet und Vires, Compt. rend. 123, 1076, 1896; Compt. rend. Soc. Biol. 48, 1071, 1896.

Galle (Rind) wirkt (beim Kaninchen, Hund) intravenös injiziert nach Roger u. a.¹⁾ (S. 501) giftig.

Über Veränderungen der Schilddrüse nach Ligatur des Gallenganges s. Hürthle²⁾ u. a.; Galle ins Blut gebracht, wirkt vermindern auf die Zahl der Herzschräge³⁾ (s. S. 470, 515).

Gallensaure Salze (Galle), subdural injiziert (Kaninchen, Cavia, Katze usw.), haben schon in geringer Menge schwere Vergiftungserscheinungen (stürmische Bewegung, klonische Krämpfe der Kaumuskeln usw.) zur Folge⁴⁾; bei Injektion ins Blut tritt diese Wirkung nicht ein. Galle von gegen Typhus- und Colibazillen immunisierten Tieren besitzt nach Costani jun. agglutinierende Eigenschaften (Kaninchen, Cavia usw.), normale Galle nicht. Vinzenzi fand, daß die Galle eines an traumatischem Icterus gestorbenen Mannes kräftig antitoxische Eigenschaften (gegen Tetanusgift) besaß; dasselbe beobachtete er bei Tieren⁵⁾ (Kaninchen, Cavia).

Exstirpation der Leber.

Wie im vorhergehenden an zahlreichen Punkten ersichtlich ist, ist die Leber ein unbedingt lebenswichtiges Organ. Totale Exstirpation ist beim Säugetier nur auf dem Wege der Anlegung einer Eckschen Fistel und Ligatur der *Arteria hepatica* möglich, wobei das Blut aus der Pfortader in die untere Hohlvene geleitet wird. Die Tiere (Hunde) können die unkomplizierte Ecksche Fistel längere Zeit (monatelang⁶⁾) überleben. Die totale Exstirpation der Leber überleben die Tiere nur wenige Stunden; sie führt zu einer Erhöhung des Säuregehalts des Körpers, was bei der einfachen Eckschen Fistel nicht der Fall ist. Beim Vogel ist die Entleberung durchführbar, da bei ihm das Blut der Pfortader durch die *Vena communicans Jacobsoni* in die Nierenvene abfließen kann. Die entlebten Tiere (Gans, Ente u. a.) überleben den Eingriff etwa 1 Tag (10 bis 20 Stunden⁷⁾. Frösche⁸⁾ überleben die Entleberung einige Tage, gewöhnlich 3 bis 4, in fließendem Wasser jedoch länger (bis zu 2 bis 3 Wochen; Roger⁹⁾). Teilweise Exstirpation der Leber erträgt der Säugerorganismus (Kaninchen) bis zu $\frac{1}{2}$, höchstens etwa $\frac{3}{4}$ des Organs¹⁰⁾; es tritt darauf eine lebhaftere Regeneration von Lebergewebe ein, die selbst im genannten extremen Fall im Verlauf mehrerer Wochen wieder $\frac{4}{5}$ des ursprünglichen Organs erreichen kann.

¹⁾ Polimanti, Bull. accad. med. di Roma 21, 360; vgl. Lugli, ebenda 22, 1895 (96) u. a. — ²⁾ Hürthle, Pflügers Arch. 56, 1 u. 9, 1894; Müller, Zieglers Beiträge zur pathol. Anat. 19; Wiener, Zentralbl. f. Physiol. 13, 142, 1899. —

³⁾ Röhrig, Arch. f. Heilkunde 3 (1863); Traube, Berl. klin. Wochenschr. 1864 u. a.; Mackay, Arch. f. exper. Pathol. 19, 279, 1885; Brandenburg, Berl. klin. Wochenschrift 38, 865, 1903; Bordier, Compt. rend. Soc. Biol. 1897, p. 605 u. a. —

⁴⁾ Bickel, Compt. rend. 124, 702, 1897; Biedl u. R. Kraus, Zentralbl. f. innere Med. 19, 1185, 1898. — ⁵⁾ Vinzenzi, Münchn. med. Wochenschr. 46, 1197, 1897 und Deutsch. med. Wochenschr. 24, 534, 1898; über Antitoxin in der Galle bei rabiatischen Tieren s. J. Lebell, Zentralbl. f. Bakteriologie. 26, 635, 1899; über die Bedeutung der gallensauren Salze gegenüber dem Schlangengift s. Phisalix, Compt. rend. Soc. Biol. 1897, p. 1057 u. Compt. rend. 125, 1053. — ⁶⁾ Nencki, Pawlow u. Zaleski, Arch. f. exper. Path. 37, 26, 1896; Hahn, Massen usw. ebenda 32,

161, 1893; Filippi, Arch. ital. de biol. 31, 211, 1899; Salaskin u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 517, 1900; Bielka v. Karlstreu, Arch. f. exper. Path. 45, 56, 1900. — ⁷⁾ Minkowski u. Naunyn, Arch. f. exper. Pathol. 21, 1, 1886; Lang, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32, 320, 1901. — ⁸⁾ Stern, Arch. f. exper. Path. 19, 44, 1885. — ⁹⁾ Roger, Compt. rend. Soc. Biol. 1892, p. 529. — ¹⁰⁾ Pon-

fik, Virchows Arch. 118, 209, 1889 u. 119, 193, 1890.

Daß die Galle nicht unbedingt lebenswichtig ist, beweisen die Beobachtungen an Tieren (Hund usw.) mit Gallen fisteln. Die Tiere könnten bei geeigneter Nahrung lange leben ¹⁾.

Die hauptsächlichsten chemischen Prozesse, die in den Leberzellen ablaufen, sind, soweit darüber etwas festgestellt ist, im vorhergehenden dargestellt. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß bei vielen derselben, in erster Linie bei den oxydativen, Wärme frei werden muß, daß also hier ein Teil der Wärmeproduktion des Körpers seine Ursache findet.

Es ist auffallend, wie groß die Zahl der chemischen Prozesse in der Leber ist, obgleich gewiß eine große Zahl hierher gehöriger Prozesse zurzeit noch nicht erkannt ist. Ein großer Teil des intermediären Stoffwechsels dürfte der Leber zufallen. Allein an Fermentwirkungen war eine beträchtliche Anzahl zu verzeichnen (Diastase, Lipase, Endotrypsin, Urease, Arginase, Katalase, Aldehydase, Histozyzm, Xanthinoxydase, Guanase, Harnsäure zersetzendes Ferment, Harnstoff spaltendes Ferment u. a.).

Ich erwähne ferner die bei Zersetzung und Synthese besonders wichtigen Fähigkeiten zu oxydieren und zu reduzieren, Wasser anzulagern und abzuspalten, und noch andere. Es legt sich hierdurch die Frage vor, wie diese Prozesse in der Leber nebeneinander zu denken seien. Zunächst ist zu bemerken, daß die Angaben über den Bau der Leberzellen keine Veranlassung zu der Vermutung geben, daß besondere Zellen für jeden der verschiedenen Prozesse vorhanden sind; man wird geneigt sein, jeder Leberzelle jede der beschriebenen Funktionen — der Möglichkeit nach — zuzuteilen. Pfeffer²⁾, Wroblewski, Jacoby, Hofmeister u. a. haben deshalb die Vermutung ausgesprochen, daß die Fermente in der Zelle räumlich voneinander getrennt gelagert seien, und daß so ein geordnetes Funktionieren ermöglicht werde. Notwendig dürfte diese Annahme bis jetzt nicht für alle Fälle sein, da auch eine Variation der Funktion nach der Zeit (wie bei vielen Organen) möglich ist, so daß zur selben Zeit innerhalb der einzelnen Zelle stets nur eine Art von Prozessen abläuft, z. B. nur Oxydationen und Reduktionen, die neben ihnen möglich sind, nicht aber gleichzeitig Prozesse, die die Oxydation unmöglich machen usw.

Bei der Regulierung der Fermentwirkung ist noch besonders an das Einsetzen antifermentativer Wirkungen zu denken.

V. Die Apparate zur Ausfuhr von Stoffen und anderen Agenzien aus der Leber.

Die Wege, welche die Leber besitzt, um die Produkte ihrer Tätigkeit weiterzugeben, sind 1. die Lebervene, 2. Lymphbahnen, 3. die Gallengänge. Welche Stoffe die einzelnen dieser drei Wege aufnehmen, scheint nur bedingt geregelt zu sein; ändern sich diese Bedingungen (s. unten), so

¹⁾ Vgl. C. Voit, Zeitschr. f. Biol. 30, 523, 1884; s. auch Schwann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1844, S. 127 u. a. — ²⁾ Pfeffer, Pflanzenphysiol. 1 (1897); Wroblewski, Zentralbl. f. Physiol. 13, 296, 1899; Hofmeister, Die chem. Organ. d. Zelle, Braunschweig 1901; Jacoby, Erg. d. Biochem. 1, 213, 1902.

ändern sich auch die Wege, die den einzelnen Stoffen offen stehen, etwas; ferner wird z. B. Harnstoff sowohl ins Blut, wie (in geringer Menge) in die Gallengänge ausgeschieden (S. 509).

Ferner ist zu fragen, ob Nerven vorhanden sind, um Wirkungen von der Leber (s. S. 427) dem übrigen Organismus zuzuleiten.

Die Lebernerven nehmen (s. die vorigen Kapitel!) verschiedene Stoffe aus der Leber auf, so z. B. Zucker, ferner Harnstoff, Harnsäure usw. Näheres darüber ist an anderer Stelle nachzusehen.

Die Lymphbahnen führen ebenfalls in beträchtlicher Menge Stoffe aus der Leber ab; die Leberlymphe ist besonders reich an organischen Bestandteilen (darunter auch Eiweißstoffen¹⁾.

Nach Beobachtungen von Starling u. a. wirken die lymphatreibenden Mittel (1. Reihe der Lymphagoga²⁾ Heidenhains), wie Pepton, Leber- und Darmextrakt (Hund), Krebsmuskelextrakt, Extrakt der Blutegel, Nuclein usw., in erster Linie auf die Leber: nach Ligatur der portalen Leberlymphgefäße blieb die lymphagoge Wirkung so gut wie vollständig aus. Ligatur der *Vena cava* über den Lebervenen bewirkt ebenfalls eine starke Steigerung der Lymphproduktion in der Leber (Heidenhain). Chinin vermag die Wirkung der ersten Gruppe der Lymphagoga zu hemmen³⁾.

Ebenso wie beim Blut nach Einführung von Pepton Ungerinnbarkeit eintritt (S. 503), ist dies auch nach Einführung der Lymphagoga 1. Ordnung bei der Lymphe der Fall.

Ferner ließ sich nach Einführung von Ammoniumtartrat oder Kaseinlösung in die *Vena lienalis* (beide veranlassen Harnstoffbildung in der Leber) oder durch Zuckerinjektion in diese Vene (Anregung der Glykogenbildung) eine Vermehrung der Lymphe im *Ductus thoracicus* (wahrscheinlich aus der Leber) bewirken, ebenso durch Einführung von Gallensäuren⁴⁾, sowie von Hämoglobin.

Asher vertritt auf Grund dieser und anderer zum Teil in Gemeinschaft mit Barbèra u. a. ausgeführter Versuche und beobachteter Tatsachen die Auffassung, daß die Lymphe ein Maß darstellt für die Arbeit der Organe⁵⁾.

Versuche von Asher, nach welchen das lymphagog wirkende Pepton, Hunden intravenös injiziert, vermehrte Gallenabsonderung bewirken sollte, wodurch eine Steigerung der Lebertätigkeit bewiesen würde, hat Ellinger⁶⁾ wiederholt und gezeigt, daß es sich bei denselben vermutlich nicht um eine vermehrte Bildung von Galle, sondern um beschleunigte Entleerung besonders der Gallenblase handelt⁷⁾.

Über den Übertritt von Galle in die Lymphe nach Ligatur des *Ductus choledochus* s. S. 513. Ob für die Erklärung der Bildung der Lymphe die Gesetze der Osmose und Diffusion und Filtration ausreichen (vgl. Ellinger, Ergebnisse der Biochemie 1, 355), oder ob dafür eine besondere „Sekretion“ durch die lebenden Zellen anzunehmen sei (Heidenhain, Hamburger u. a.), ist im Kapitel Lymphe nachzusehen.

¹⁾ Starling, Journ. of Physiol. 14, 131, 1893; 16, (1894) und 17, 30, 1894; vgl. Ellinger, Erg. d. Biochem. 1, 355, 1902. — ²⁾ Heidenhain, Pflügers Arch. 49, 209, 1891. Über morphologische Änderungen in den Zellen der Leber durch lymphagoge Mittel s. Kusmine, Zeitschr. f. Biol. 46, 554, 1905. — ³⁾ Asher u. Gies, Zeitschr. f. Biol. 40, 180, 1900. — ⁴⁾ Bainbridge, Journ. of Physiol. 28, 204 u. 212, 1902; Asher, Zeitschr. f. Biol. 45, 121, 1904. — ⁵⁾ Asher, Zeitschr. f. Biol. 36, 154, 1897; 37, 261, 1899; 40, 180 u. 333, 1900. — ⁶⁾ Ellinger, Hofmeisters Beiträge 2, 297, 1902. — ⁷⁾ Bainbridge, Journ. of Physiol. 28, 204, 1902.

Die Gallenwege und die Galle¹⁾.

Ein sehr bedeutender Teil der Produkte, die in der Leber gebildet werden, wird durch die Gallenwege abgeführt. Sowohl die Gallengänge wie die Gallenblase besitzen glatte Ring- und Längsmuskeln; die Kontraktionsform entspricht der der glatten Muskeln. Die langsamen Kontraktionen treten „spontan“ auf²⁾.

Die motorischen Nerven für die Kontraktion sind die großen *N. splanchnici*; auch Erweiterung der Gallengänge und Gallenblase auf nervösen Reiz ist möglich, die letztere z. B. durch Reizung des zentralen Splanchnicusstumpfes.

a) Eigenschaften und Zusammensetzung der Galle.

Die Galle setzt sich aus zwei Quellen zusammen: 1. aus dem Produkt der Leberzellen, welches dünnflüssig ist und dessen Bestandteile im vorhergehenden erörtert sind; 2. aus dem Produkt der Gallengänge, hierzu gehört vor allem das Mucin, bzw. ein Nucleoalbumin (s. unten).

Die frische Galle aus der Leber ist beim Menschen (auch Hund) von goldgelber³⁾ bis olivgrüner (Capeman und Winston, s. unten) Farbe. Wenn es in der Galle durch Sauerstoffaufnahme zur Entstehung von Biliverdin (aus Bilirubin) gekommen ist, kann die Farbe grün werden; beim Schaf ist die normale Galle grünlich gefärbt, ähnlich beim Rind (doch nicht stets, Marshall).

Die normale Galle ist zäh, schleimig, von bitterem Geschmack, besitzt alkalische Reaktion; das spezifische Gewicht bestimmte Robson zu 1008 bis 1009, in der Galle der Blase steigt es an auf 1030 bis 1040. Kimura⁴⁾ fand das spezifische Gewicht der menschlichen Blasengalle zu 1012 bis 1040; in der Galle der Gallenblase des Rindes fand es Marshall⁵⁾ zu 1016 bis 1037.

Bestimmungen des Gefrierpunktes der Galle ergaben⁶⁾ bei verschiedenen Tieren (Schwein, Lamm, Rind) Δ zwischen $-0,45$ und $-0,60^{\circ}$, H. Strauss⁷⁾ fand bei der menschlichen Galle (aus Blasenfisteln) Δ zwischen $-0,54$ und $-0,63^{\circ}$ (auf Zugabe von Kochsalz), also ähnlich der Gefrierpunktserniedrigung des Blutes. Brand⁸⁾ fand bei der menschlichen Galle $\Delta = -0,535$ bis $0,560^{\circ}$.

Die täglich abgeschiedene Menge beträgt beim Menschen (aus Fisteln) 700 bis 800 ccm bei einem kleinen Individuum⁹⁾ (26 jährige Frau), 860 bis 1000 ccm bis 1130 ccm (Maximum) (42 jährige Frau) (Mayo Robson) und dürfte beim Gesunden vielleicht noch ein wenig diese Größe überschreiten. Dastre erhielt beim Hund¹⁰⁾ von etwa 20 kg Gewicht täglich im Mittel 250 ccm, Colin pro Stunde 8 bis 15 g.

¹⁾ Vgl. Hammarsten, Erg. d. Biochem. 4, 1, 1905. — ²⁾ Doyon, Arch. de physiol. 5, 678 u. 710, 1893 und 1894, p. 19. — ³⁾ Hammarsten, Upsala 1893, l. c. — ⁴⁾ Kimura, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 75, 275, 1904. — ⁵⁾ Marshall, Zeitschr. f. physiol. Chem. 11, 233, 1886. — ⁶⁾ Messedaglia u. Coletti, Il Morgagni 44, 1, 1902 vgl. Brand l. c. — ⁷⁾ H. Strauß, Berl. klin. Wochenschr. 1903, S. 261. — ⁸⁾ Brand, Pflügers Arch. 90, 491, 1902. — ⁹⁾ Capeman and Winston, Journ. of Physiol. 10, 213; vgl. Brand, l. c. — ¹⁰⁾ Dastre, Arch. d. physiol. 22, 800, 1890.

	Lebergallen							Blasengallen	
	1	2	3	4	5	6	7	1	2
Feste Stoffe	1,626	2,0604	2,520	2,8400	2,449	3,5260	2,540	17,032	16,02
Wasser	98,374	97,9396	97,480	97,160	97,551	96,474	97,460	82,968	83,980
Mucin und Farbstoff	0,361	0,276	0,529	0,910	0,877	0,429	0,515	4,191	4,4379
Gallensaure Alkalien	0,2618	0,847	0,931	0,814	0,562	1,824	0,9040	9,697	8,723
Taurocholat	0,0578	0,106	0,3034	0,053	—	0,2079	0,2180	2,74	1,934
Glykocholat	0,2040	0,741	0,6276	0,761	—	1,6161	0,6860	6,957	6,7890
Fettsäuren aus Seifen	0,0410	—	0,1230	0,024	—	0,1360	0,1010	1,1170	1,0580
Cholesterin	0,048	0,078	0,0630	0,096	0,058	0,1600	0,1500	0,9860	0,870
Lecithin	0,021	0,028	0,0220	0,048	0,022	0,0574	0,0650	0,2230	0,141
Fett									
Lösliche Salze	0,845	0,802	0,8070	0,8051	0,887	0,6760	0,725	0,2880	0,302
Unlösliche Salze	0,035	0,0202	0,0250	0,0411	0,028	0,0490	0,0210	0,2220	0,236

Colin¹⁾ bestimmte die pro Tag ausgeschiedene Gallenmenge:

beim Pferd zu . . . 5000 bis 6000 g
 „ Rind „ . . . 2000 „ 5000 g
 „ Schaf „ . . . um 330 g

Bidder und Schmidt²⁾ berechneten pro Kilogramm Körpergewicht auf den Tag:

beim Hund 20 g
 Katze 15 „
 Schaf 25 „
 Kaninchen 137 „
 Cavia 175 „

Da die meisten der die Galle zusammensetzenden Stoffe schon erörtert sind, genügt hier die Aufzählung und die Angabe ihres Anteils an der Galle³⁾.

In der nebenstehenden Tabelle ist die Zusammensetzung von sieben menschlichen Lebergallen und zwei Blasengallen nach Hammarsten⁴⁾ wiedergegeben.

Nach der Tabelle schwankt beim Menschen die Trockensubstanz in der Lebergalle von 16 bis 35 pro Mille, während sie in der Blasen-galle, welche während ihres Aufenthaltes in der Gallenblase wesentliche Änderungen erfährt (s. unten), sich auf 16 bis 17 Prozent beläuft, also fast den 10 fachen Wert erreicht.

¹⁾ Colin, Physiologie comparée 1, 850, 1886. — ²⁾ l. c. — ³⁾ Eine Zusammenstellung der Analysen menschlicher Gallen gibt J. Brand, Pflügers Arch. 90, 491, 1902. Über die Galle des Eisbären vgl. Hammarsten, Zeitschrift f. physiol. Chem. 32, 435, 1901 u. 36, 525, 1902. Über die Galle des Isabellbären (aus Syrien) vgl. v. Zumbusch, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 426, 1902. Über die Galle des Moschusochsen s. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 109, 1904 (Glykcholsäure, Glykcholeinsäure u. Taurocholsäure, ferner Cholehämatin). — ⁴⁾ Hammarsten, Ges. d. Wiss. Upsala, 15. Juni 1893; vgl. Brand, l. c.

Mayo Robson fand 17,9 bis 18,2 pro Mille Trockensubstanz in der Galle eines Patienten.

In der Galle des Menschen hat Hammarsten echtes Mucin nachgewiesen, welches beim Kochen nicht koaguliert und nach Spaltung mit Mineralsäuren reduzierende Substanz liefert; dasselbe stammt wahrscheinlich aus den Drüsen der Gallengänge. Dagegen ist der Schleimstoff aus der Blasengalle des Rindes¹⁾ kein echtes Mucin. Dasselbe liefert, mit verdünnter Säure gekocht, keine reduzierende Substanz, besitzt einen sehr hohen Stickstoffgehalt (16,1 Proz.), eine geringe Menge Phosphor und dürfte deshalb als ein Nucleoalbumin anzusehen sein. Beim Kochen in neutraler Lösung koaguliert es nicht, bei der Digestion mit Pepsinsalzsäure kommt es zur Ausscheidung von Nuclein. Die Menge dieses Schleimes ist sehr gering, um 0,1 Proz.; möglicherweise ist daneben noch echtes Mucin in Spuren vorhanden. Im reinen (normalen?) Sekret der Gallenblase des Menschen, welches keine Gallenbestandteile enthielt, fand Wahlgren²⁾ ebenfalls ein Nucleoalbumin.

Gerinnbares Eiweiß enthält normale Galle nicht.

Über die Gallenfarbstoffe s. S. 492.

Von gallensauren Alkalien kommen in der menschlichen Galle neben den Taurin- und Glykokollpaarlingen der Cholsäure auch solche der Choleinsäure vor, sowie ferner Fellinsäure (s. S. 470 ff., 475, 477). Cholesterin fanden Doyon und Dufourt³⁾ beim Hund in der Fistelgalle 0,01 bis 0,03 Proz., in der Blasengalle 0,11 bis 0,14 Proz. Jacobsen⁴⁾ fand in der Fistelgalle eines kräftigen Mannes 2,5 Proz. vom trockenen Gallenrückstand an Cholesterin (s. S. 469⁵⁾).

Außer diesen charakteristischen Bestandteilen finden sich in der Galle reichlich Kohlensäure (Pflüger), ferner in kleinen Mengen Fettsäuren beim Rind (Lassar-Cohn⁶⁾), beim Menschen Stearinsäure, Palmitinsäure und Ölsäure (Lassar-Cohn⁷⁾), auch Myristinsäure, sodann Lecithin⁸⁾), welches für die Löslichkeitsverhältnisse der Gallensäuren von großer Bedeutung ist; vom Lecithin werden von Thudichum⁹⁾ Phosphatide unterschieden, in welchen die Relation von P:N im Molekül nicht = 1:1 ist, wie beim Lecithin, sondern wie 1:2, 1:4 usw.; ein solches Phosphatid beschrieb Thudichum aus der Rindergalle, Hammarsten ein anderes (Sphingomyelin Thudichums) aus der Eisbärengalle usw. Des weiteren enthält die Galle Ätherschwefelsäuren, die Hammarsten in der menschlichen Galle in geringer Menge nachweisen konnte¹⁰⁾, ferner Spuren von Harnstoff, besonders nach Unterbindung der Uretheren¹¹⁾, Oxalsäure¹²⁾.

¹⁾ Paijcul, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12, 196, 1888. — ²⁾ Wahlgren, Malys Jahresber. 32. — ³⁾ Doyon und Dufourt, Arch. d. physiol. (5) 8, 587, 1896. — ⁴⁾ Jacobsen, Ber. 6, 1026, 1873. — ⁵⁾ Hammarsten, Nova acta Reg. Soc. Scient. Upsala Ser. III, 16; Brand, l. c. — ⁶⁾ Lassar-Cohn, Die Säuren der Rinder- und Menschengalle, 1898. — ⁷⁾ Lassar-Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19, 563, 1894. — ⁸⁾ Hammarsten, Erg. d. Physiol. 4, 14, 1905. — ⁹⁾ Thudichum, D. chem. Konstitution des Gehirns, Tübingen 1901, Virchows Arch. 159. — ¹⁰⁾ Hammarsten, Ges. d. Wiss. Upsala 1893; vgl. Brand, l. c.; Über die Scymnole, vermutlich Alkohole, die als gepaarte Schwefelsäuren in der Galle von Fischen von Hammarsten beobachtet worden sind, s. Zeitschr. f. physiol. Chem. 24, 322, 1897 u. a. a. O. — ¹¹⁾ Lieberkühn und Strahl, Harnsäure im Blut usw., Berlin 1848 (zitiert nach Schöndorff, Pflügers Arch. 74, 308 u. 318, 1899; Michailow, Petersburg. med. Wochenschr. 1892, Nr. 2. u. a. — ¹²⁾ Salkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1900, Nr. 20.

Von Fermenten sind beobachtet worden: Diastatisches Ferment, welches zuerst durch v. Wittich¹⁾ beim Menschen in der Galle (im Glycerin-extrakt) nachgewiesen wurde; ferner fand sich Diastase stets bei Rind, Schwein, Schaf²⁾, nicht beim Hund. Proteolytisches Ferment wurde ebenfalls gefunden³⁾. Auch Lipase wurde beobachtet; ferner ein oxydatives Ferment und Katalase⁴⁾.

Die anorganischen Bestandteile der Galle (vornehmlich die Salze des Serums) sind Chloride, Phosphate, Sulfate, Karbonate des Natriums (in überwiegender Menge), Kaliums, Calciums, Magnesiums, Eisens; Robson fand ferner Spuren von Kupfer und Silicium.

In der Gallenblase erfährt die Galle (vgl. die Tabelle S. 508) eine Veränderung: sie verliert beträchtlich an Wasser, sowie an löslichen Salzen, während die anderen Bestandteile sich in der eingedickten Galle stark anhäufen.

Bemerkt sei, daß nicht allen Säugetieren eine Gallenblase zukommt, sie fehlt z. B. bei den Walen, Perissodaktylen, Hirschen, dem Kamel, manchen Nagetieren. Auch bei manchen Vögeln fehlt sie, z. B. bei den Papageien, Tauben usw.

Unter pathologischen Verhältnissen sind mannigfache Änderungen in der Zusammensetzung der Galle beobachtet worden; es können die Gallenpigmente fehlen, so daß die Galle farblos wird (pigmentäre Acholie); diese scheint mit einer fettigen Degeneration der Leberzellen verbunden zu sein (Robin⁵⁾). Bei amyloider Degeneration der Leber wurde fast völliges Fehlen der Gallensäuren beobachtet⁶⁾. Nach Ligatur der Pfortader sah Colasanti⁷⁾ bei Gallen fisteln die Menge der Galle nur wenig (um $\frac{1}{6}$), die festen Stoffe in derselben fast um die Hälfte ($\frac{2}{5}$) abnehmen. Hauptsächlich waren Gallensäuren und Farbstoffe an dem Verluste beteiligt.

Auch zur Ausscheidung sonst der Galle fremder Bestandteile in diese kann es kommen, abgesehen von Metallen (s. S. 499) sind hier zu nennen Jodkalium, Bromkalium, Alkaloide, gepaarte Glykuronsäuren (s. S. 454), von Äthyl- und Amylalkohol (Hund⁸⁾), Methylviolett, Eiweiß⁹⁾, Zucker (bei Pankreasdiabetes in den ersten Tagen¹⁰⁾, salicylsaures Natrium¹¹⁾ u. a.¹²⁾.

¹⁾ v. Wittich, Pflügers Arch. 6, 181, 1872. — ²⁾ Kaufmann, Compt. rend. Soc. Biol. 41, 600, 1890. — ³⁾ Pawlow (G. Bruno, zitiert nach Malys Jahresber. 27, 441, 1897) sah eine Steigerung der Wirkung des tryptischen Ferments durch Zusatz von Galle; Tschermak, Zentralbl. f. Physiol. 16, 329, 1902 (beim Menschen); Salkowski, Therapie der Gegenwart, N. F. 4, 169, 1902. — ⁴⁾ Dastre und Floresco, Arch. d. physiol. 1897, p. 475. — ⁵⁾ Robin, Malys Jahresber. 14, 471, 1884 u. a. — ⁶⁾ Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. 1, 317, 1877; Winternitz (Zeitschr. f. physiol. Chem. 21, 387, 1896) beschrieb einen Fall, in welchem es nach Verschluss des Gallenganges durch Steine zu völligem Verschwinden der eigentlichen Gallenbestandteile in der erweiterten Gallenblase gekommen war. Wahlgren (zitiert nach Malys Jahresber. 32, 508, 1902) erhielt ebenfalls ein farbloses oder fast farbloses Sekret aus der isolierten Gallenblase des Menschen; er fand in demselben Albumin, Globulin und ein Nucleoalbumin oder Nucleoproteid, kein Mucin. — ⁷⁾ Colasanti, Bull. accad. med. di Roma 22, 487, 1896. — ⁸⁾ Brauer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40, 182, 1903. — ⁹⁾ Gürber und Hallauer (beim Kaninchen nach venöser Injektion von Casein), Zeitschr. f. Biol. 45, 372, 1904; von Phosphor- und Arsenvergiftung: Pilzecker, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41, 157, 1904 usw. — ¹⁰⁾ Brauer, l. c. — ¹¹⁾ Linossier, Compt. rend. Soc. Biol. 53, 365, 1901; Nencki, Arch. f. exper. Pathol. 36, 400, 1895. — ¹²⁾ Über das Verhalten der Galle bei Vergiftung mit Phosphor und mit Arsen s. Pilzecker, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41, 157.

Häufig kommt es zur Bildung von Konkrementen (Gallensteinen), besonders in der Gallenblase¹⁾. Beim Menschen bestehen dieselben am häufigsten im wesentlichen aus Cholesterin, Pigmentsteine finden sich besonders häufig beim Rind in der Hauptmenge als Bilirubinkalk in den Gallengängen; daneben finden sich besonders Calciumphosphat und -karbonat. Beim Menschen finden sich in den Pigmentsteinen ferner Biliverdin und andere Derivate des Bilirubins (s. S. 492) wie Bilifuscin, Bilihumin, Bilicyanin u. a.²⁾.

Über Metallbeimengungen (Zn, As, Cu, Mn, Sb, Hg) in den Gallensteinen ist S. 499 gesprochen. Fouquet³⁾ beschrieb einen 3g schweren Gallenstein, der $\frac{1}{3}$ Stearinsäure, ebensoviel Kalk, ferner Phosphorsäure, Magnesia, Kali, Natron, Wasser und organische Substanz enthielt.

Bei der Entstehung von Gallensteinen dürften nach neueren Untersuchungen besonders entzündliche und eitrige Prozesse, z. B. in der Gallenblase, von Bedeutung sein⁴⁾. Einfaches Einbringen von Fremdkörpern, z. B. Cholesterinsteinen, in die Gallenblase gibt nicht zur Konkrementbildung Anlaß.

Gallensteine können sich nach Hansemann⁵⁾ im Verlauf einiger Monate bilden.

b) Die Sekretion der Galle⁶⁾.

Die Sekretion der Galle erfolgt kontinuierlich (Mensch, Hund); sie findet schon während des intrauterinen Lebens beim Fötus statt⁷⁾ und soll auch beim winterschlafenden Tiere nicht unterbrochen sein.

Beim hungernden Tier sinkt die Sekretion ab. C. Voit⁸⁾ fand beim Hund nur die Hälfte bis ein Drittel an trockener Galle gebildet von der Menge, die bei reichlicher Nahrungsaufnahme zu finden war; mit der Dauer des Hungers nimmt die Abnahme zu. Lukjanow⁹⁾ fand beim Meerschweinchen eine allmähliche Abnahme des Mittelwertes der abgeschiedenen trockenen Galle; dabei änderte sich die Zusammensetzung ein wenig, doch verschwand keiner der in der Norm vorhandenen Bestandteile. Auch Albertoni¹⁰⁾ sah beim Hungertier die Gallenabsonderung — bis zum Tode — stetig abfallend andauern.

Innerhalb der 24stündigen Tagesperiode sind Schwankungen in der Menge der secernierten Galle zu beobachten. Beim Hunger (Hund) wird während der Nacht weniger trockene Galle abgeschieden, als am Tage; Mayo Robson sah dasselbe bei einer Frau mit Gallenfistel.

Fütterung (Hund) bewirkt ebenfalls Änderung in der Gallenabsonderung. Über die Wirkung verschiedener Nahrungsstoffe liegen schwankende Angaben vor. Voit beobachtete auf Fleischfütterung ein Maximum (der trockenen Galle) in der ersten Stunde, von da ab Abfall; durch gleichmäßige Verteilung der Fütterung auf 24 Stunden wurde die Kurve der Sekretion eine ziemlich gleichmäßig abfallende. Fettfütterung bewirkte im ganzen keine Vermehrung der gelieferten Galle gegenüber dem Hunger; reines Stärkemehl veranlaßt eine steile Erhebung mit darauf folgendem ziemlich niederen Stande der Absonderungskurve¹¹⁾.

¹⁾ E. Ritter, Journ. de l'anat. et de physiol. Paris 1872, p. 60 u. a. —

²⁾ Städeler, Vierteljahrsschr. der Naturf. Ges. zu Zürich 8 (1863) u. l. c. —

³⁾ Fouquet, Chem. Centrbl. 1, 713, 1896. — ⁴⁾ Naunyn, Klinik der Chole-

lithiasis; Harley und Barrat, Journ. of Physiol. 29, 341, 1903; J. Mayer,

Virchows Arch. 136, 561, 1894 u. a. — ⁵⁾ Hansemann, Virchows Arch. 154, 380,

1898. — ⁶⁾ Vgl. Heidenhain, Hermanns Handbuch d. Physiol. 5 (1), 209, 1883. —

⁷⁾ Zweifel, Unters. über den Verdauungsapp. der Neugeb., Berlin 1874. — ⁸⁾ C. Voit,

Zeitschr. f. Biol. 30, 523, 1882/1894. — ⁹⁾ Lukjanow, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16, 87,

1892. — ¹⁰⁾ Albertoni, Ric. sulla secrezione biliare, Istituto fisiologico di Bologna 1893.

Arch. ital. de biol. 20, 134, 1893. — ¹¹⁾ C. Voit, Zeitschr. f. Biol. 30, 523; vgl. Dastre,

Arch. de physiol. 22, 800; Hoppe-Seyler, physiol. Chem. 1878, S. 308; Barbera,

Bull. delle sc. med. di Bologna (7) 9, 1898 und Arch. ital. de biol. 31 (1899).

Einen deutlichen Einfluß der Art der Nahrung auf die Zusammensetzung der Galle (bzw. auf Schwefel- und Stickstoffgehalt derselben) konnte C. Voit¹⁾ bei Untersuchung zweier Gallen fistel Hunde nicht feststellen.

Spiro²⁾ fand beim Hunde mit Gallen fistel bei zunehmender Eiweißnahrung eine — nicht proportional — wachsende Ausscheidung von S und N in der Galle, siehe die folgende Tabelle:

	S in der Galle	N in der Galle
Hunger	0,059 g	0,195 g
125 g Fleisch	0,089 „	0,292 „
500 „ „	0,155 „	0,398 „
949 „ „	0,173 „	0,604 „

Eine Steigerung der Gallensekretion durch Medikamente z. B. Kalomel, Rhabarber, Evonymin, Terpentinöl, salicylsaures Na, Karlsbader Salz usw. (Cholagoga), hat sich bis jetzt nicht nachweisen lassen (Mayo Robson³⁾, ebensowenig durch Pepton, Blutegelextrakt usw. (s. S. 506). Auch Zufuhr von Natronsalzen ergab beim Hunde keine Änderung (Vermehrung) der Galle, änderte auch den Gehalt der Galle an Na und K nicht⁴⁾. Nur die gallensauren und cholsauren Salze selbst (und vielleicht Hämoglobin⁵⁾ haben sich als sichere Mittel hierfür ergeben⁶⁾. Ferner soll ein Sekretin, das, von der Schleimhaut des Duodenum und vordersten Jejunum auf verschiedene Reize, z. B. HCl (Rutherford) Chloralhydrat (Falloise), gebildet, ins Blut treten würde, die Gallensekretion anregen⁷⁾. Nach Fleig⁸⁾ soll diese Wirkung auch auf nervösem Wege zustande kommen.

Von nervösen Einflüssen sah Heidenhain⁹⁾ beim Hunde nach Splanchnicusdurchschneidung (Erweiterung der portalen Gefäße) Vermehrung des Gallenflusses, dagegen sah Munk auf Reizung der Splanchnici (Kontraktion der Gefäße) Verminderung des Gallenflusses¹⁰⁾. Auch für den Vagus wurde eine Beeinflussung des Gallenflusses angegeben¹¹⁾. Es ist hierbei einmal an Änderung der Blutzufuhr, dann an eine Wirkung auf die Muskeln der Gallengänge und Blase, vielleicht auch an spezifische Wirkungen zu denken.

Ferner ist eine Beeinflussung der Gallensekretion durch den wechselnden Druck der umgebenden Organe (Zwerchfell usw.) in Betracht zu ziehen, vielleicht kommt dieses Moment bei der angegebenen Wirkung des Vagus auf die Gallensekretion in Frage.

Wird die Blutzirkulation in der Leber durch Anastomosieren der Pfortader mit der *Cava inferior*¹²⁾ geändert, so geht die Gallensekretion weiter; Asp¹³⁾ beobachtete, daß nach Ligatur eines Pfortaderastes der zu der betreffenden Partie

¹⁾ C. Voit, l. c. — ²⁾ P. Spiro, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1880. Suppl. S. 50. — ³⁾ Mayo Robson, Proc. Roy. Soc. 47, 199, 1890; Baldi, Arch. ital. de biol. 3 (1883); Nissen (Stadelmann), Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1890, S. 948; vgl. dagegen Bain, Journ. of Anat. and Phys. 33 (1899) und Brit. med. Journ. 1898, Sept.; Ellenberger und Baum, Arch. f. Tierheilkunde 25, 87, 1898, welche auf dem Wege der Beobachtung des morphologischen Verhaltens der Leberzellen (Tätigkeits- und Ruhezustand) Remedia cholagoga (z. B. Pilocarpin, Aloë, Na salic., Na benzoicum, Rheum usw.) und Remedia anticholagoga (z. B. Atropin, Mg sulfuric., Plumb. acet., Kalomel, Cupr. sulfur. usw.) unterschieden. — ⁴⁾ Glass, Arch. f. experim. Pathol. 30, 241, 1892; Med. Jahrb. 84, 159 u. a. — ⁵⁾ Stadelmann, Arch. f. exper. Pathol. 15, 337, 1882; Bainbridge, Journ. of Physiol. 28, 212, 1902. — ⁶⁾ Baldi, Paschkis, Malys Jahresber. 1884, S. 323; Pfaff und Balch, Journ. of exper. Med. 2, 49, 1897, Schiff u. a. — ⁷⁾ Henri und Portier, Compt. rend. Soc. Biol. 54, 620, 1902; Fleig, Bull. de l'Acad. roy. de Belg. 1903, Nr. 12, p. 1095 („Krinin“); Falloise, Bull. d'Acad. roy. de Belg. (cl. des Sc.) Nr. 8, 1. Aug. 1903, p. 1106, Liège, und Bull. de l'Acad. de méd. de Belg. (4) 16, 945, 1903. — ⁸⁾ Fleig, Compt. rend. 136, 701, 1903. — ⁹⁾ Heidenhain, Hermanns Handbuch 5 (1), 266, 1883. — ¹⁰⁾ Munk, Pflügers Arch. 8, 151 u. 160, 1874. — ¹¹⁾ Arthaud et Butte, Compt. rend. Soc. Biol. 42, 44, 1890. — ¹²⁾ Oré, zitiert nach Henle und Pfeufer, Jahresber. f. Anat. u. Physiol. 1856, S. 229. — ¹³⁾ Asp, Leipziger Ber. 1873, S. 482; vgl. Tappeiner, ebenda 1872, S. 193.

tretende Ast der *Arteria hepatica* die Sekretion noch unterhalten konnte, aber in vermindertem Grade; Verengerung der Pfortader bedingte ebenfalls Verminderung der Gallensekretion¹⁾. Ligatur der *A. hepatica* hob die Sekretion nicht auf²⁾. Nach Ligatur der *V. cava inferior* erhielt Röhrig Verminderung der Gallensekretion³⁾. Welchen Einfluß die besondere Zusammensetzung des Pfortaderblutes hat, ist nicht bekannt (s. bei NH_3 und Harnstoff!).

Die maximale Steighöhe der Galle fand Heidenhain⁴⁾ beim Hunde zu etwa 200 mm, dasselbe fand Bürker beim Kaninchen. Den normalen Gallendruck suchte Bürker⁵⁾ zu bestimmen, indem er eine L-Kanüle in den *Ductus choledochus* einband und den Anstieg der Galle im vertikalen Schenkel (zu 75 bis 80 mm Galle) beobachtete (Kaninchen).

Heidenhain schloß aus seinen Beobachtungen, daß der Gallendruck den Pfortaderdruck stets um Erhebliches übertreffe, denn er hatte den Pfortaderdruck (beim selben Tier) beträchtlich niedriger, zu 50 bis 90 mm Soda-lösung, gefunden; inzwischen hat J. Munk⁶⁾ den Druck in den Wurzeln der Pfortader beim Hunde zu 26 bis 30 mm Hg (350 bis 400 mm H_2O) gemessen, also wesentlich höher, als der maximale Gallendruck beträgt. Bürker läßt bei seinen Versuchen die Frage, ob der Gallendruck den Pfortaderdruck übersteige, offen.

Steigt der Druck in den Gallengängen höher (beim Menschen auf etwa 200 mm Galle, Friedländer und Barisch), so tritt (wie z. B. nach Ligatur oder Verstopfung der Ausführwege, auch an das Zähflüssigwerden der Galle nach Hämoglobininjektion sei hier erinnert) Resorption der Galle ein. Die Galle tritt dabei wahrscheinlich nicht direkt in das Blut über, sondern wird durch die Lymphwege dem *Ductus thoracicus* zugeführt, und gelangt auf diesem Wege in das Blut (Hund⁷⁾). Unterbindet man nun den *Ductus thoracicus*, so kann es gelingen, die Galle tagelang, eventuell sogar auf die Dauer (17 Tage lang), am Übertritt ins Blut zu verhindern. Dabei ist bemerkenswert, daß der Gehalt der Galle an Taurocholsäure nach dem Verschlusse abnahm, die Gallengänge erweiterten sich. Heidenhain⁸⁾ vermutete auf Grund von Versuchen mit indigschwefelsaurem Natrium, daß diese Resorption der Galle in den interlobulären Gallengängen (nicht in den Acinis und Leberzellen) erfolgt; dagegen schließt Bürker⁹⁾ aus seinen Versuchen, daß dieselbe an der Peripherie der Acini statthabe (s. S. 450, Reduktionswirkung der Leber). Im Gegensatz zu den obengenannten Versuche Ludwigs sahen Wertheimer und Lepage¹⁰⁾ Indigokarminlösungen, wenn sie unter mäßigem Druck (30 cm) in den *Ductus choledochus* eingeführt wurden, früher im Harn erscheinen als in der Lymphe! Gallenfarbstoff in gleicher Weise

¹⁾ Vgl. O. Schulz u. L. R. Müller, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 76, 544 bis 603, über einen Fall von Pfortaderthrombose. — ²⁾ Wertheimer, Arch. de physiol. (5), 4, 577, 1892. — ³⁾ Röhrig, Med. Jahrbücher Wien 2, 240, 1873. — ⁴⁾ Heidenhain, Hermanns Handbuch 5. Teil, 1883, S. 268 u. a. — ⁵⁾ Bürker, Pflügers Arch. 83, 241, 1901. — ⁶⁾ Munk, Dub. Arch. 1890, Suppl., S. 131. — ⁷⁾ Ludwig und Fleischl, Leipziger Ber. 1874, S. 42 und Ludwig und Budge, ebenda 1875, S. 136, 161; Harley, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, S. 291 und Kongr. f. innere Med. 1892. — ⁸⁾ Heidenhain, Studien des Physiol. Inst. Breslau (4) 1868, S. 233. — ⁹⁾ Bürker, Pflügers Arch. 83, 241, 1901. — ¹⁰⁾ Wertheimer und Lepage, Arch. de physiol. 9 (5), 363, 1897; 10 (5), 334, 1898 und Compt. rend. Soc. Biol. Dez. 1896, p. 1077; Journ. de physiol. et path. gén. 1899, p. 259; vgl. Ugolino und Mazzocchi, Policlinico Soc. medica Fasc. 10 (1903).

in 1 proz. Sodalösung zugeführt, wurde von Lymph- und Blutgefäßen resorbiert, in Versuchen, in welchen *Ductus thoracicus* und Gallengang unterbunden wurden (Hund) fanden sie regelmäßig, spätestens nach 2½ Tagen, Gallenbestandteile im Harn.

Tritt Galle ins Blut, so kommt es zu den Erscheinungen der Gelbsucht (Icterus), wobei Gallensäuren und Gallenfarbstoffe in den Harn übertreten. Malkoff¹⁾ fand beim Hunde nach Ligatur des *Ductus choledochus* Gallensäure am zweiten bis dritten, Gallenfarbstoff schon am zweiten Tage im Urin; anfangs nahm die Menge der Gallensäure zu, dann ab, so daß sie schließlich Null werden konnte; auch in der Gallenblase war gleichzeitig eine fortschreitende Abnahme an Gallensäuren zu konstatieren, so daß es sich demnach um eine Verminderung der Bildung von Gallensäuren handelte. Die Gallenpigmentausscheidung hörte nicht auf.

Doyon, Dufourt und Paviot²⁾ sahen Hunde nach Resektion des *Ductus choledochus* zwischen zwei Ligaturen unter zunehmender Abmagerung bis auf die Hälfte des ursprünglichen Körpergewichts bis über sechs Monate leben, dabei kam es zur Schrumpfung der Leber. Auch die Zahl der roten Blutkörper nahm stark ab.

c) Die Resorption von Gallebestandteilen (aus den Blut- und Lymphwegen bzw. dem Darm) durch die Leber.

(Enterohepatischer Kreislauf der Galle.)

Einige Bestandteile der Galle, besonders die Gallensäuren, doch auch ein Teil der Gallenfarbstoffe, treten aus dem Darm in die Körpersäfte, Blut und Lymphe über, werden durch diese (neben anderen Organen) wiederum der Leber zugeführt, von dieser aufgenommen und wieder in die Galle ausgeschieden. Es bewegen sich also diese Stoffe in einem Kreislauf zwischen Leber und Darm.

Der Nachweis des Gesagten geschah erstens für die Gallensäuren³⁾; Stadelmann⁴⁾ sah beim Hund mit kompletter Gallenfistel nach Fütterung mit gallensauren Salzen eine starke Zunahme der Gallensäuren in der Galle. Weiß⁵⁾ und ähnlich Stadelmann fütterte Gallenfistelhunden, die (s. S. 479) normalerweise Taurocholsäure in der Galle enthalten, reichlich Glykocholsäure (5 bis 9 g täglich), am dritten Tage fanden sich in der Blasengalle des Hundes 25 bis 30 Proz. der Gallensäure an Glykocholsäure⁶⁾. Tappeiner beobachtete, daß Cholate aus abgebundenen Dünndarmschlingen beim Hund resorbiert wurden und zwar aus dem Ileum Tauro- und Glykocolat, aus dem Jejunum nur Glykocolat, aus dem Duodenum keines von beiden Salzen. Im Chylus aus dem *Ductus thoracicus* eines Hundes konnte Tappeiner sodann Cholate nachweisen. Im Blute ist bis in die letzte Zeit der Nachweis nicht gelungen, nunmehr hat Croftan in demselben in einem Falle typische Formen von „Platners kristallisierter Galle“ gefunden⁷⁾ (S. 470).

Wird die Galle durch eine Fistel nach außen entleert, so nimmt die Gallenmenge beträchtlich ab⁸⁾.

Auch für die Gallenfarbstoffe⁹⁾ wurde ein hier zu verwertender Befund erhoben. Wertheimer unterband beim Hunde die zuführenden Arterien und alle

¹⁾ Malkoff, Malys Jahresber. 27, 785, 1897. — ²⁾ Doyon, Dufourt und Paviot, Journ. de phys. 3, 731, 1901. — ³⁾ Vgl. Schiff, Pflügers Arch. 3, 598, 1870. — ⁴⁾ Stadelmann, Zeitschr. f. Biol. 34, 1, 1896. — ⁵⁾ Weiß, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1885, S. 121 und Virchow-Hirsch, Jahresber. 1, 139, 1884. —

⁶⁾ Vgl. auch Prévost und Binet, Compt. rend. 106, 1690, 1888 u. a.; Stadelmann (l. c.) vermutet, daß in der Hundegalle normalerweise ebenfalls Glykocholsäure enthalten sei. — ⁷⁾ Tappeiner, Sitzungsber. d. Wien. Akad. 77 (3), 1878; Croftan, Pflügers Arch. 90, 635, 1902. — ⁸⁾ Vgl. Baldi, Lo sperimentale (37. Jahrg.) 52, 349 u. Arch. Ital. de Biolog. 3, 395, 1883; frühere Versuche von Schiff 1868, Gesammelte Beiträge 4, 278. — ⁹⁾ Wertheimer, Arch. physiol. (5) 4, 577, 1893; Tarchanoff (Pflügers Arch. 9, 329, 1874) sah nach intravenöser Injektion von Bilirubin eine Zunahme des Gallenfarbstoffs in der ausgeschiedenen Galle (Gallenfistelhund).

Lymphbahnen um die Pfortader, wusch die Gallenblase aus und injizierte nach einiger Zeit in eine Mesenterialvene 1 bis 1,5 ccm Hammelgalle. Diese ist durch ihr spektroskopisches Verhalten („Cholehämatin“; S. 492) charakteristisch von der Hundegalle verschieden. Der Erfolg der Injektion war nun neben einem Ansteigen der Gallensekretion (Cholatwirkung) eine Änderung der Farbe von Gelb (der normalen Farbe der Hundegalle) zu Grünlich (Farbe der Hammelgalle); die spektroskopische Untersuchung ergab den charakteristischen Farbstoff der Hammelgalle. Es wird also zugeführte Galle direkt aus der Pfortader resorbiert, ohne daß sie vorher den großen Kreislauf zu passieren braucht. Waren die Arterien und Lymphbahnen nicht unterbunden, so war das Resultat noch deutlicher, vermutlich da die beim ersten Durchgang durch die Leber nicht absorbierte Gallenmenge bei der zweiten Versuchsanordnung beim zweiten und dritten Passieren der Leber von dieser festgehalten werden konnte.

Daß tatsächlich ein Teil der injizierten Galle bis in die *Vena cava* gelangte, bewies die Verlangsamung der Herzschläge nach der Injektion. Für zugeführtes Cholesterin ließ sich ¹⁾ kein Übergang in die Fistelgalle des Hundes nachweisen.

¹⁾ Jankau, Arch. f. exper. Pathol. 29, 237, 1892; Doyon et Dufourt, Arch. de phys. (5) 8, 587.