XVIII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königlichen Charité in Berlin.

Die Verwerthung der β -Oxybuttersäure und die Bedeutung der Acetessigsäure in der normalen und diabetischen Leber.

Von

Dr. Bruno Oskar Pribram.

(I. Mittheilung.)

Wenn wir uns die Frage vorlegen, was wir heute eigentlich Sichereres über die β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure, ihre Beziehungen zueinander und ihre Bedeutung und Verwerthung als physiologische und pathologische intermediäre Stoffwechselproducte wissen, so müssen wir gestehen, dass die Verhältnisse heute ungeklärter erscheinen als früher; ungeklärter geworden durch Versuche, die mit den früheren Anschauungen nicht mehr vereinbar sind.

Dass die β -Oxybuttersäure ihre Herkunft von den Fetten herleitet, ist noch die sicherste Annahme. Ihr weiterer Abbau liegt noch vollständig im Dunkeln. Unbekannt ist es auch, ob er in normaler und pathologischer Weise auf demselben Wege erfolgt. Ja wir wissen noch nicht einmal, ob die β -Oxybuttersäure normalerweise überhaupt abgebaut oder ob sie nicht einer von Minkowski zuerst ausgesprochenen Idee zufolge als ein Zwischenglied zwischen Fett und Zucker aufzufassen ist, und in diesem Falle also ein Baustein wäre, der synthetisch weiter verarbeitet wird. Auch von Noorden hat im Jahre 1907 diese Ansicht einer ernstlichen Erwägung unterzogen.

Wenn wir nach der Stellung der Acetessigsäure fragen, so lässt sich darüber noch weniger Auskunft geben. Es ist nicht bekannt, ob die Anhäufung beim Diabetes auf übergrosser Production oder auf der Unfähigkeit des Organismus, sie zu verbrennen, beruht, oder ob sie überhaupt kein normales Stoffwechselproduct darstellt, sondern nur eine pathologisch vorkommende chemische *fausse route*.

Wenn man dem Chemiker die Aufgabe stellte, die β -Oxybuttersäure auf dem kürzesten Wege abzubauen, so wird er als den naheliegendsten und leichtesten Weg den über die Acetessigsäure und das Aceton wählen. Dass der Organismus in der gleichen Weise arbeitet, war früher wohl auch die verbreitetste Ansicht. Viele Versuche sprechen heute gegen diese Anschauung, so dass eine Anzahl von Forschern zu der Ansicht hinneigt, die Oxybuttersäure werde normalerweise nicht über die Acetessigsäure abgebaut. Dass dies pathologischerweise der Fall sein kann, glauben viele Autoren.

Araki fand z. B., dass bei CO-Vergiftung nach Oxybuttersäuregaben die Acetessigsäure-Ausscheidung vermehrt ist; Minkowski, dass nach Oxybuttersäure-Verfütterung beim Pankreashund starke Eisenchloridreaction

auftritt. Baer und Blum konnten ebenfalls beim schweren Diabetiker durch Verfütterung von Oxybuttersäure die Acidosis hinauftreiben.

Es lässt sich nicht leugnen, dass bei allen diesen Verfütterungsversuchen ein directer Uebergang der einen Säure in die andere nicht zwingend zu beweisen ist. Erstens sind die Oxybuttersäuregaben im Vergleich zu der aufgetretenen Acetessigsäure unverhältnismässig gross, zweitens ist eine mittelbare Beeinflussung der Acetessigsäureausfuhr im Sinne einer allgemeinen ketogenen Wirkung niemals auszuschliessen. Viel sprechender und klarer sind Resultate, die man bei der künstlichen Durchblutung des überlebenden Organs erhält.

Embsen erhielt bei der Durchblutung der Leber unter anderem nach Oxybuttersäurezufuhr eine Zunahme an Acetessigsäure. Doch verwendete er keine reine krystallisirte Säure. Auch liegen, da es bei seinen Versuchen nur darauf ankam, zu entscheiden, welche Substanzen die grösste Acetessigsäurevermehrung hervorrufen, keine Oxybuttersäure-Bestimmungen vor, die die Menge der angegriffenen Substanz feststellen.

Dasselbe Resultat hatten Wakemann und Dakin, die bei Leberbrei-versuchen ebenfalls Steigerung der Acetessigsäurewerthe bekamen. Einen Unterschied zwischen normaler und diabetischer Leber fanden sie nicht. Andererseits aber hat Friedmann bei Durchblutungsversuchen, die er mit Acetessigsäure ausführte, eine starke Vermehrung von Oxybuttersäure gefunden, so dass es scheint, dass ein Oxydations- und ein Reductionsprocess gleichzeitig verläuft. Es lag deswegen der Gedanke nahe, sich zu fragen, ob es sich nicht um ein Gleichgewicht zwischen diesen Substanzen handelt, um einen reversiblen Process:

Dabei ist zu bemerken, dass bei den Friedmannschen Versuchen die Ausbeuten an Oxybuttersäure besser waren als bei Versuchen, bei denen der umgekehrte Process verfolgt wurde.

Neubauer discutirte im Jahre 1910 diese Frage des Gleichgewichtes und kam zu dem Resultat, dass die Annahme eines solchen ungezwungen für viele Thatfachen Erklärung geben könne. Es ist zweifellos, dass dieser Gedanke viel Bestechendes an sich hat und wohl werth ist, einer genauen experimentellen Prüfung unterzogen zu werden. Denn aus der Annahme eines solchen Gleichgewichtes ergeben sich eine grosse Anzahl von neuen Fragen. Kann man normaler und pathologischer Weise von einem Gleichgewicht sprechen? Ist normaler Weise die eine Reaction überwiegend und ist das Gleichgewicht pathologischer Weise nach irgend einer Seite hin verschoben? Oder verläuft der Abbau der Hauptsache nach ganz anders; über die Crotonsäure z. B., wie dies Friedmann annimmt, so dass der Weg über die Acetessigsäure nur ein Nebenweg wäre? Ueber die Essigsäure nach dem folgenden Schema

so dass Acetessigsäure überhaupt nicht auftreten muss?

Endlich wäre zu versuchen, wenn alle diese leichter angreifbaren Fragen per exclusionem zu erledigen wären, ob nicht für das Problem der synthetischen Verwerthung der β -Oxybuttersäure eine experimentelle Zugänglichkeit geschaffen werden könnte. Solche Fragen haben Anlass zu den folgenden Versuchen gegeben. In dieser Mitteilung soll nur über Experimente berichtet werden, die in der Absicht angestellt wurden, die Frage zu entscheiden, wie das Verhältnis zerstörter Oxybuttersäure zu der aufgetretenen Menge Acetessigsäure ist, ob es auf ein Gleichgewicht hinweist und ob es dasselbe in der normalen und diabetischen Leber ist.

Bedingung für die Verlässlichkeit der Resultate war es, die angegriffene Menge β -Oxybuttersäure zum mindesten für Vergleichswerthe genügend genau zu bestimmen.

Eine einfache optische Drehungsbestimmung kann für diesen Zweck nicht als ausreichend erachtet werden, da ätherlösliche Substanzen im Blute, mögen sie nun activ oder inactiv sein, die Grösse des Drehungsvermögens beeinflussen könnten. Unbedingt nöthig hierzu ist eine Methode, die untereinander gut übereinstimmende, eindeutig auf Oxybuttersäure hinweisende Werthe liefert. Ueber die zu dem vorliegenden Zweck ausgearbeitete Methode der quantitativen Bestimmung als Crotonsäure durch Bromaddition siehe die vorhergehende Mittheilung. Aus den bereits oben angeführten Gründen der leichteren Uebersichtlichkeit, Klarheit und Regulirbarkeit wurde für die Versuche der Weg der künstlichen Durchblutung gewählt. Grosser Werth wurde darauf gelegt, immer unter ganz gleichen Bedingungen zu arbeiten. Methodisch wurde in folgender Weise vorgegangen.

Die normalen Hunde hatten 48 Stunden vor dem Versuche gehungert, um möglichst glykogenarme Lebern zu liefern.

Von einer Narkose wurde vollständig abgesehen. Es ist durch viele Versuche von verschiedenen Autoren zweifellos festgestellt, dass selbst eine leichte und kurz dauernde Narkose auf die Oxydationskraft der Leber und speciell auch für das Auftreten von Acetessigsäure von Einfluss ist.

Die Thiere wurden durch einen Schlag auf die Stirne betäubt und hierauf durch Durchschneiden des Halses bis zur Wirbelsäule möglichst schnell und vollständig entblutet. Nach Eröffnung des Bauches wurde eine Canüle in die freipräparirte Pfortader gesteckt, und zwar so, dass sie nicht über die Theilungsstelle hineinragte. Nun wurden, abweichend von den anderen Autoren, auch die Venae hepaticae mit der Cava abgeklammt. Dies geschieht zu folgendem Zweck. Man hat, wenn man die Durchblutungsflüssigkeit einfach durch die Lebervenen abströmen lässt, nicht die Gewissheit, dass alle Lappen vollständig gleichmässig arbeiten, dass alles Blut die Leber durchfliesst. Und, was das Wichtigste ist, man hat bei verschiedenen Versuchen nicht die gleichen Bedingungen oder weiss es zum mindesten nicht, ob man sie hat.

Die Leber wurde also, nachdem die Hauptblutwege ligirt waren, in den Apparat gebracht und unter ganz geringem Druck (10—20 mm) etwas Blut in dieselbe gepresst. Es müssen sich alle Lappen gleichmässig bis zur prallen Consistenz füllen. Hat man sich davon über-

zeugt, so öffnet man durch feine Skalpellschnitte in die einzelnen Lappenspitzen einige Capillaren, bis der Blutabfluss die gewünschte Grösse erreicht. Man kann durch diese Regulirung des Abflusslumens immer bei demselben Druck und bei derselben Durchströmungsgeschwindigkeit arbeiten. Ein Druck von 30 bis 40 mm braucht nie überschritten zu werden und eine Druck- und Geschwindigkeitsdifferenz bei verschiedenen Durchblutungsversuchen lässt sich bei einiger Uebung auf ein ganz geringes Maass reduciren. Dabei hat man die Gewissheit, dass während der ganzen Dauer des Versuches alle Lappen gleichmässig gefüllt sind und gleichmässig arbeiten.

Jedes Mal, nachdem das Blut durch die Leber geschickt war, wurde durch Sauerstoffeinleiten die Arterialisirung durchgeführt.

Die verwendete β -Oxybuttersäure war absolut rein, in grossen, wasserhellen Krystallen aus diabetischem Harn gewonnen; sie wurde mit n-NaOH genau aus titirt und so als Natriumsalz in physiologischer NaCl-Lösung dem Blute zugefügt.

Für die Acetessigsäurebestimmung wurden 150 ccm Durchblutungsflüssigkeit nach Schenk mit Salzsäure und Sublimat enteiuweisst und je 300 ccm Filtrat der Destillation und Titration nach Messinger-Huppert unterworfen. Die Werthe sind alle auf Acetessigsäure berechnet, da Versuche zeigten, dass Aceton als solches in nennenswerthen Mengen überhaupt nicht vorhanden ist.

Der Vollständigkeit halber sei auch hier noch kurz erwähnt wie die β -Oxybuttersäure bestimmt wurde; das Nähere ist in der gleichzeitig erscheinenden Publication zu finden.

500 ccm Blut wurden mit der 6fachen Menge 95 proc. Alkohol gefällt, der Niederschlag abgenuzcht, mehreremal mit Alkohol nachgewaschen und trocken gepresst; das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Ein grosser Theil des Fettes kann nun durch Ausschütteln mit Aether bei alkalischer Reaction entfernt werden. Die Lösung wird mit H_2SO_4 angesäuert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und in den Extractionsapparat gebracht. Als solcher diene der von Embden¹⁾ empfohlene Lindtsche Apparat, der ausgezeichnete Dienste leistete. Die Extractionsdauer betrug 24 Stunden.

Die ätherische Lösung wurde nach Beendigung der Extraction filtrirt, der Aether unter Zufügung von etwas destillirtem Wasser abgedampft. Bei sorgfältigem Arbeiten ist die Gefahr eines Verlustes hierbei gleich Null, ja es muss das Verdampfen sogar bis zum vollständigen Verjagen des Aethers durchgeführt werden, wenn man auch die optische Bestimmung durchführen will, da Anwesenheit von Aether von Einfluss auf das Drehungsvermögen sein kann, und man ausserdem bei Gegenwart von Aether unklärbare Emulsionen erhält, die von etwas in demselben gelöstem Fett herrühren. Nach vollständigem Verjagen des Aethers lässt sich vorhandenes Fett leicht durch Filtriren entfernen.

Als Polarisationsapparat diene der Landolt-Lippich'sche mit spectral gereinigtem Licht. Anfänglich wurde die optische Bestimmung

1) Embden und Schmitz in Abderhalden's Handbuch.

immer neben der als Crotonsäure durchgeführt. Will man, wie es später gethan wurde, hiervon vollständig absehen, so gestaltet sich die Sache viel einfacher, da man dann die manchmal sich wegen des Fettes umständlich gestaltende Operation des Klärens der Lösung erspart. Der ätherische Extract wird eingedampft, mit 20 cem Wasser aufgenommen und in den Destillationsapparat gebracht; hierauf H_2SO_4 bis zu 60 pCt. Concentration zugethan und unter gleichbleibendem Niveau destillirt. Zum Destillat kommt direct ein Ueberschuss wässriger Bromlösung mit bekanntem Titre, ein Körnchen Jodkali, nachdem man sich überzeugt hat, dass während einer Viertelstunde die gelbe Färbung des überschüssigen Broms anhält; das ausgeschiedene Jod wird mit $\frac{1}{10}$ Thiosulfat zurücktitrirt.

Zum Schluss möchte ich, ehe ich die Versuchsergebnisse bringe, noch Folgendes hervorheben. Die Verluste, die man bei den Oxybuttersäurebestimmungen im Blut bei den Proceduren des Enteiweissens, Eindampfens, Filtrirens, Extrahirens etc. nicht vermeiden kann, sind ganz beträchtlich. Auch bei sorgfältigstem Arbeiten lassen sie sich unter 10 bis 15 pCt. nicht herunterdrücken. Für Vergleichswerthe ist dies, gleichmässig genaues Arbeiten vorausgesetzt, irrelevant. Bei der Werthung absoluter Differenzen aber, z. B. bei der Frage nach der wirklich von der Leber zerstörten Oxybuttersäure, muss dies in Rechnung gezogen werden.

Noch auf andere Weise können Verluste entstehen. Versuche, deren Ausführung ich Herrn Dr. Retzlaff verdanke, haben ergeben, dass, wenn man durch längere Zeit (1 Stunde z. B.) einen kräftigen Strom von Sauerstoff durch eine Lösung von Oxybuttersäure in Blut durchleitet, die Oxybuttersäurewerthe geringer als bei einer sofortigen Bestimmung ausfallen. Es empfiehlt sich daher, bei der Arterialisirung des Blutes sich auf ein möglichst kurzes Einleiten von Sauerstoff zu beschränken. Desgleichen hat sich ergeben, dass auch das frische Rinderblut, wenn auch in weit geringerem Maasse als die Leber, die Fähigkeit hat, Oxybuttersäure zu zerstören.

Lässt man frisches Rinderblut, in dem β -Oxybuttersäure gelöst ist, durch 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen, so findet eine Abnahme der Oxybuttersäure statt. Es scheint mir die Annahme am naheliegendsten, dass dies durch Fermente, die aus der Leber fortgeschwemmt sind, bewirkt wird, und nicht durch solche, die etwa dem Blute als solchem angehören. Dafür spricht auch der bedeutend schwächere Wirkungsgrad. Allerdings könnte diese Zerstörung auch von sich zugehenden Bacterien herrühren.

Zunächst seien zwei Durchblutungsversuche angeführt, die an der normalen Hundeleber ohne irgend einen Zusatz ausgeführt wurden. Durchblutet wurde mit 1300 cem frischem Rinderblut; in 70 Minuten wurde dieses viermal durch die Leber geschickt. Die Leber wurde vor und nach der Durchblutung gewogen, um ein Maass für die Füllungs-differenz zu bekommen. Die Werthe sind auf 1000 cem Flüssigkeit berechnet.

Tabelle I.

Lebergewicht vor nach der Durchblutung		Acetessigsäure in 1000 ccm Blut vor nach der Durchblutung		β -Oxybuttersäure in 1000 ccm Blut nach der Durchblutung
150 g	290 g	0,023 g	0,093 g	0,035 g
200 g	340 g	0,042 g	0,110 g	0,068 g

Mittelwerth: 0,102 g.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass die Durchblutungsflüssigkeit reicher an Acetessigsäure ist, nachdem sie die Leber passiert hat. Im Uebrigen wird der aus diesen Bestimmungen sich ergebende Mittelwerth an Acetessigsäure dazu benützt werden, um zu entscheiden, wie gross die Vermehrung der Acetessigsäure nach Oxybuttersäurezusatz ist.

Bestimmt wurde die β -Oxybuttersäure hier nur nach der von mir angegebenen Methode. Eine optische Bestimmung bei so geringen Mengen ist ausgeschlossen, da der Winkel innerhalb oder mindestens nahe der Fehlergrenze liegt.

Nachfolgende Tabelle II giebt das Resultat der Durchblutungsversuche, die an normalen Hundelebern mit Oxybuttersäurezusatz vorgenommen wurden.

In den Fällen, in denen die β -Oxybuttersäure sowohl nach der optischen als nach der Crotonsäure-Methode bestimmt wurde, sind beide Werthe angegeben.

Die Lebern wurden alle mit Diaphragma und Canüle gewogen. Die Werthe sind wieder auf 1000 ccm Durchblutungsflüssigkeit berechnet.

Tabelle II.

Lebergewicht vor nach der Durchblutung		Zugesetzte β -Oxybutters.	Unveränderte β -Oxybutters.	Gefundene Acetessigs.	Zerstörte β -Oxybutters.	Daraus ent- standene Acetessigs.	Verhältniss $\frac{\text{gebildete Acetessigsäure}}{\text{zerstörte } \beta\text{-Oxybuttersäure}}$
300 g	470 g	1,663 g	0,3834 g (0,4925 g) optisch	0,150 g	1,2796 g	(0,150—0,102) 0,048 g	0,037
255 g	390 g	1,993 g	0,646 g	0,1916 g	1,347 g	(0,1916—0,102) 0,0896 g	0,066
190 g	360 g	1,953 g	0,5056 g (0,5061 g) optisch	0,2058 g	1,4474 g	(0,2058—0,102) 0,1038 g	0,071
200 g	420 g	1,989 g	0,609 g (0,715 g) optisch	0,194 g	1,380 g	(0,199—0,102) 0,092 g	0,066
180 g	320 g	1,995 g	0,599 g	0,201 g	1,396 g	(0,201—0,102) 0,099 g	0,070

Wenn man die Zahlen der obigen Versuchsreihe betrachtet, so fällt einem zunächst zweierlei auf. Das erste ist das absolute Missverhältniss

der zerstörten β -Oxybuttersäure zu der neu entstandenen Acetessigsäure. Das Missverhältniss wird etwas weniger krass, wenn man die erwähnten Verluste bei den Oxybuttersäurebestimmungen in Betracht zieht, aber immerhin muss man sagen, dass nur ein ganz geringer Theil der verschwundenen Oxybuttersäure in Acetessigsäure übergegangen ist.

Wenn man von der an sich sehr unwahrscheinlichen Annahme absieht, dass die Acetessigsäure gleich zu Aceton und noch weiter abgebaut wurde, so bleibt nur der eine Schluss, dass die Hauptmenge Oxybuttersäure auf einem anderen Wege weiter verarbeitet wird. Welcher dies ist, lässt sich noch nicht mit Bestimmtheit sagen. Friedmann nahm folgendes Schema für den Abbau an:

Es ginge demnach ein Theil über in Crotonsäure. Nun schliessen aber die obigen Versuche auch dies aus. Ich bestimme ja die Oxybuttersäure durch Ueberführung in Crotonsäure.

Dieser gefundene Werth müsste also die schon vorher gebildete Crotonsäure mit enthalten und grösser sein, als der Oxybuttersäurewerth, der sich aus der optischen Drehung berechnet. Dies ist aber nicht der Fall, sondern die Uebereinstimmung ist eine leidlich gute; immer aber liefert die optische Bestimmung höhere Zahlen.

Nachdem so der Weg über die Crotonsäure ausgeschlossen ist, bleiben nur noch zwei Möglichkeiten.

Einmal kann der Abbau direct über die Essigsäure führen

oder es bleibt nur noch die Frage der synthetischen Verwerthung offen.

Das zweite, was an den obigen Zahlen auffällt, ist die Constanz des Verhältnisses zerstörter Oxybuttersäure zu der entstandenen Acetessigsäure. Diese ist — den ersten Versuch¹⁾, der beträchtliche Differenzen zeigt, ausgenommen — eine auffallende. Im Sinne eines directen Gleichgewichtes

lässt sich diese Thatsache aber kaum verwerthen. Dazu ist die entstandene Acetessigsäure zu gering; es wäre dann das Gleichgewicht derart nach der linken Reactionsseite verschoben, dass eigentlich die Namensberechtigung fortfele.

Wohl aber könnte man sich vorstellen, dass die Nebenreaction über die Acetessigsäure in einem gewissen constanten Ausmaass stattfindet, die aber bei der gesunden Leber ohne wesentliche Bedeutung ist. Wie

1) Bei diesem Versuch wurde, im Gegensatz zu den übrigen, das Enteiweissen des Blutes erst am anderen Morgen vorgenommen.

sich die Dinge bei der diabetischen Leber verhalten, sollen die nächsten Durchblutungsversuche lehren.

Sie wurden an den Lebern phloridzinvergifteter Hunde gemacht. Diese erhielten 0,1 g Phloridzin pro Körperkilogrammweight täglich, welches ihnen in 3 proc. Sodalösung subcutan eingespritzt wurde. Ausserdem mussten sie hungern. Getödtet wurden sie, sowie starke Acidosis auftrat. Nur ein Hund (No. II in Tabelle IV) wurde vergleichsweise bei geringer Acidosis am dritten Vergiftungstage getödtet.

Die folgende Tabelle III bringt zunächst zwei Durchblutungen, die ohne Zusatz an Phloridzinlebern gemacht wurden.

Die Durchblutungszeit betrug wieder rund 70 Minuten.

Tabelle III.

Lebergewicht		Acetessigsäure		β -Oxybuttersäure in 1000 cem Blut nach der Durchblutung
vor	nach	vor	nach	
der Durchblutung		der Durchblutung		
200 g	380 g	0,035 g	0,137 g	0,0988 g
150 g	290 g	0,026 g	0,108 g	0,07884 g

Mittelwerth: 0,1225 g.

Die Tabelle IV enthält die Zusammenstellung der Versuchsergebnisse, die bei Durchblutungen mit Zusatz von β -Oxybuttersäure erhalten wurden. Die äusseren Bedingungen waren die gleichen, wie bei den übrigen Durchblutungen.

Die Blutmenge wurde in ca. 70 Minuten viermal durch die Leber geschickt.

Tabelle IV.

Lebergewicht		Zugesetzte β -Oxybutters.	Unveränderte β -Oxybutters.	Gefundene Acetessigs.	Zerstörte β -Oxybutters.	Daraus ent- standene Acetessigs.	Verhältniss gebildete Acetessigsäure zerstörte β -Oxybuttersäure
vor	nach						
der Durch- blutung							
200 g	320 g	2,007 g	1,260 g (1,459 g) optisch	0,2395 g	0,7470 g	0,1170 g	0,1566
290 g	470 g	2,029 g	0,6286 g (0,7690 g) optisch	0,1968 g	1,3854 g	0,0743 g	0,05363
220 g	400 g	1,980 g	1,189 g (1,283 g) optisch	0,223 g	0,791 g	0,1005 g	0,1270
250 g	450 g	2,032 g	1,388 g	0,227 g	0,694 g	0,1045 g	0,1506

Das Auffälligste an diesen Versuchen war, dass die Phloridzinleber die zugefügte Oxybuttersäure nicht so glatt verbrennen, oder vorsichtiger gesagt, verändern konnte, wie die normale. Sie ist schwer geschädigt. Diese Schädigung wird erst beim Einsetzen schwerer Acidosis offenbar. Bei Versuchsthier II mit ganz geringer Acidosis ist die Oxybuttersäure im

selben Maasse verschwunden, wie beim normalen. Auch das in der letzten Spalte angegebene Verhältniss der aufgetretenen Acetessigsäure zu der zerstörten Menge Oxybuttersäure, das ich kurz „Oxydationsconstante“ der betreffenden Leber für diesen Process nennen möchte, ist vollständig übereinstimmend mit den in Tabelle II angegebenen Oxydationsconstanten der normalen Leber.

Ganz anders aber ist diese Constante bei der kranken Leber. Wenn man sich die Frage vorlegt, ob die durch Phloridzin anscheinend hervorgerufene Schädigung der Leberfermente die Oxydasen betrifft, so lehrt einen ein Blick auf die Tabelle, dass dies nicht der Fall ist. Ganz im Gegentheil. Die von den Oxydasen der kranken Leber geleistete Arbeit scheint grösser zu sein. Es ist relativ mehr Oxybuttersäure in Acetessigsäure umgewandelt worden, die Oxydationsconstante ist bedeutend grösser.

Es lässt sich, vorausgesetzt, dass der Sinn dieser eigenartigen Versuchsergebnisse auch unter ganz veränderten Bedingungen der gleiche bleibt, nur vermuthungsweise hier eine Deutung geben. Je mehr man sich mit dieser Frage beschäftigt, desto mehr scheinen einen die Experimente zu der Annahme leiten zu wollen, dass es sich hierbei um die Schädigung eines synthetischen Processes handelt, dass normaler Weise der grösste Theil der β -Oxybuttersäure auf- und nicht abgebaut wird und nur ein kleiner constanter Theil seinen Weg über die Acetessigsäure nimmt.

Die diabetische Leber, die die Fähigkeit zu dieser Synthese eingebüsst hat, sucht auf dem oxydativen Wege die β -Oxybuttersäure, die sie nicht verwerthen kann, aus dem Organismus zu entfernen.

Weitere Versuche, die bereits im Gange sind, haben das Ziel, der Aufklärung dieses supponirten synthetischen Processes näher zu kommen, und die Natur der Leberschädigung zu ermitteln. Diese kann erstens in ihren Fermenten selbst geschädigt sein, oder sie kann zu der Synthese die Kohlehydrate, welche sie durch die Phloridzinvergiftung verloren hat, nicht entbehren. Es wäre hierbei an die Bildung von leichter, angreifbaren Fettsäure-Zuckerverbindungen zu denken, deren Bildung eine chemische Erklärung der am besten durch das Bild ausgedrückten Erfahrung böte, dass das Fett nur im Feuer der Kohlehydrate verbrennen kann.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. Brugsch für sein Interesse an der Arbeit meinen herzlichsten Dank zu sagen.