XXXIV.

Aus der inneren Abtheilung des Krankenhauses „Kindlein Jesu“
zu Warschau.

Ueber den Acetongehalt des Blutes und der Organe.

Von

Dr. M. Halpern und Dr. Anastazy Landau,

Assistenzärzten.

Die zahlreichen Untersuchungen über die Acetonkörper (β -Oxybutter- und Acetessigsäure und Aceton) werden fast ausschliesslich nach zwei Richtungen geführt: erstens wird die Entstehungsquelle dieser Körper gesucht und dann werden die Bedingungen erforscht, dank welchen die im Organismus gebildeten Acetonkörper nicht ausgeschieden werden. Von den drei erwähnten Substanzen werden die β -Oxybutter- und Acetessigsäure als höchstwahrscheinlich normale Zwischenproducte des Stoffwechsels angesehen, die zwar in beträchtlicher Menge gebildet aber unter normalen Bedingungen rasch und beinahe vollkommen weiter umgearbeitet werden [Geelmuyn den¹⁾, Waldvogel²⁾, Schwarz³⁾, Richter⁴⁾]. Aceton kann aber nicht als Zwischenproduct betrachtet werden, denn in den Organismus eingeführt, wird es verhältnissmässig nur wenig oxydirt [Geelmuyn den¹⁾, Schwarz³⁾ und Müller⁵⁾]. Das Aceton ist, wenn ich mich so ausdrücken darf, die Ausscheidungsform desjenigen Theiles der Acetessigsäure, welche aus diesem oder jenem Grunde einer vollkommenen Verbrennung zu CO_2 und H_2O entgangen ist, ebenso wie z. B. als Harnsäure der weniger oxydirte Theil der Purinkörper ausgeschieden wird, deren Rest bis zum Harnstoff und CO_2 weiter oxydirt werden kann.

Unter normalen Bedingungen wird von den Acetonkörpern nur das Aceton in sehr geringer Menge ausgeschieden (ein gesunder Mensch scheidet im Harn durch 24 Stunden 0,01—0,02 g aus); bei pathologischen Zuständen steigert sich die Acetonmenge beträchtlich und es können im

1) Geelmuyn den, Zeitschrift f. physiolog. Chemie. Bd. 23 u. 41.

2) Waldvogel, Die Acetonkörper. Stuttgart 1903.

3) Schwarz, Archiv f. experiment. Path. u. Pharmak. Bd. 40 und Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 76.

4) Richter, Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1906. S. 69 u. f.

5) Müller, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. 40.

Harne die β -Oxybutter- und die Acetessigsäure, welche normal dort nie vorkommen, auftreten.

Satta¹⁾ hat alle Körper welche zu den Acetonkörpern in irgend welcher Beziehung stehen, in zwei Gruppen eingetheilt: 1. ketoplastische Stoffe welche die unmittelbare Quelle der Acetonkörper darstellen und 2. antiketoplastische oder Hemmungstoffe. Die erste — ketoplastische Gruppe — bilden vor Allen die Fettsäuren (Geelmuynden, Waldvogel, Schwarz, l. c., Magnus Levy²⁾).

Auf Grund einer unlängst publicirten Arbeit von Borchardt³⁾ muss man hierher auch manche Eiweisskörper (Histone, Protamine, Hühnereiweiss) rechnen. Die antiketoplastische oder Hemmungsgruppe übt ihren Einfluss nicht auf die Bildung der Acetonkörper, denn diese sind, wie wir schon bemerkt haben, normale Zwischenproducte im Stoffwechsel der Fettsäuren und mancher Eiweisskörper, sondern wirkt ausschliesslich auf ihre Oxydation.

Der Mechanismus dieser Wirkung ist noch nicht vollständig erforscht; es wurde die Vermuthung geäussert, dass die antiketoplastischen Stoffe durch Contact wirken, nämlich dass der bei ihrem Zerfall sich bildende Sauerstoff in statu nascendi die Acetonsäuren oxydirt, und Geelmuynden (l. c.) behauptet, dass die Acetonkörper nur nach vorausgegangener Bindung mit Stoffwechselproducten der Hemmungstoffe zu weiteren Veränderungen fähig sind (z. B. die Synthese der Acetonsäuren mit Glukuronsäure).

Den wichtigsten Repräsentanten der Hemmungsgruppe stellen nach den Untersuchungen von Hirschfeld⁴⁾, Rosenfeld⁵⁾ u. a. die Kohlenhydrate dar.

Wenn der Organismus aufhört Kohlenhydrate umzuarbeiten entweder deshalb weil diese nicht eingeführt werden, z. B. bei einer Eiweiss-Fett-Diät und beim Hunger, oder deshalb weil ihm diese Fähigkeit verloren gegangen ist (Diabetes), dann kommt eine gesteigerte Ausscheidung der Acetonkörper durch Lungen und Nieren zu Stande und ihre Menge wird selbstverständlich von dem Grade der Störungen im Stoffwechsel abhängig sein. Auf seine Untersuchungen sich stützend rechnet Satta (l. c.) zur Hemmungsgruppe noch Kohlenhydraten verwandte Körper, welche alle durch die Anwesenheit von alkoholischen Hydroxylgruppen charakterisirt sind und wahrscheinlich dieselben Zerfallsproducte wie die Kohlenhydrate liefern. Es gehören hierher: Glycerin, Milchsäure, Weinstein- und Citronensäure u. s. w. Wir sehen folglich, dass die Fette ausser den ketoplastischen Stoffen den Fettsäuren noch das hemmende Glycerin enthalten. Man kann dasselbe auch von den Eiweisskörpern sagen. Wir haben schon erwähnt, dass zur ketoplastischen Gruppe die Protamine (Karpfenmilch), Histone (Thymus) und das Hühnereiweiss gehören, denn

1) Satta, Hofmeister's Beiträge. Bd. VI. Mittheil. 1 u. 2.

2) Magnus-Levy, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. 42 u. 45.

3) Borchardt, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. 53.

4) Hirschfeld, Centralbl. f. innere Medicin. 1895.

5) Rosenfeld, Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 28.

sie steigern die Acetonurie bei einer Eiweiss-Fett-Diät. Andere Eiweissarten wie Pankreas oder Kasein steigern unter diesen Bedingungen die Acetonurie nicht (Pankreas) oder vermindern sie sogar (Kasein). Diese antiketoplastische Wirkung der Eiweisskörper schreibt Borchardt (l. c.) den Amidosäuren (Leucin, Alanin u. s. w.) zu. Nach diesem Autor tritt die antiketoplastische Wirkung der Eiweisskörper desto deutlicher hervor, je mehr Amidosäuren das Eiweissmolekül enthält (Kasein); und je weniger Amidosäuren das Eiweiss enthält, desto stärker wird seine ketoplastische Wirkung sein.

Bei einem gewissen Verhältniss beider Gruppen — der ketoplastischen und der hemmenden — übt das Eiweiss keinen Einfluss auf die Acetonurie (Pankreas) aus. Die antiketoplastische Wirkung der Amidosäuren stimmt ganz gut mit den Annahmen über die Bildung von Zucker aus diesen bei schwerem Diabetes überein.

Aus dem Angeführten erschen wir, auf welchen Wegen sich die Untersuchungen über die Acetonkörper bewegen. Wovon sie entstehen, welche Bedingungen ihrer überschüssigen Ausscheidung entgegenwirken — das sind die Richtungspunkte fast aller früheren Untersuchungen. In den unten angeführten Untersuchungen waren wir bestrebt, aus dem Acetongehalte einzelner Organe Schlüsse zu ziehen, in welchen Organen die Acetonkörper entstehen und wo sie verbrannt werden. Ich habe dabei die β -Oxybuttersäure gar nicht berücksichtigt und mich nur auf Aceton und Acetessigsäure, welche bei der Destillation, wie bekannt, in Aceton übergeht, beschränkt. Es ist dabei unmöglich, zu bestimmen, welcher Theil des erhaltenen Acetons in den Organen vorgebildet und wie viel erst während der Destillation aus der Acetessigsäure entstanden war. Geelmuyn den¹⁾ hat den unserigen analoge Untersuchungen durchgeführt. Er hat nämlich den Acetongehalt des Herzblutes und der Organe bei 4 an Diabetes verstorbenen Personen und bei einer nicht diabetischen (Herzfehler) bestimmt. Diese Untersuchungen haben ergeben, dass von allen Organen die Leber den geringsten Acetongehalt aufweist und daraus schliesst Geelmuyn den, dass diese das wichtigste Verbrennungscentrum für Acetonkörper nach vorausgegangener Synthese mit Glucuronsäure oder anderen Producten des Kohlenhydratstoffwechsels darstellt.

Die auf den Tabellen I, II und III zusammengestellten Versuche setzen sich aus 3 Reihen zusammen: 1. normale Kaninchen, 2. hungernde und 3. hungernde, bei welchen durch subcutane Phloridzinjectionen Glucosurie hervorgerufen wurde. Wir liessen in der Regel Kaninchen durch 5—6 Tage hungern, sie erhielten 1,0 bis 1,5 g Phloridzin pro die, in 20 cem warmer 1 proc. Natriumcarbonatlösung gelöst.

Um den Einfluss des eingeführten Na_2CO_3 auf die Oxydation der Acetonkörper zu neutralisiren, führten wir den Kaninchen jeden Tag 60 cem 0,25 proc. Salzsäure in den Magen ein, eine der subcutan eingeführten Soda beinahe äquivalente Menge.

Der Zuckergehalt des Harnes schwankt bei den Phloridzinkaninchen

1) Geelmuyn den, Zeitschr. f. physikal. Chemie. Bd. 41.

zwischen 0,5 pCt. bis 2 pCt. Das Blut wurde lebendigen, nicht narkotisirten Kaninchen aus der Carotis entnommen (60 bis 100 g), die Organe (Leber, Muskeln) in einer Hackmaschine zerkleinert oder mit einem Messer fein zerhackt (Nieren, Lungen), da die geringe Grösse der letzteren die Anwendung einer Hackmaschine nicht zulies.

Von den Muskeln wurden 60 bis 70 g, von der Leber je nach ihrer Grösse 35—50 g genommen. Das Gewicht der Nieren betrug von 10 bis einige 20 g und der Lungen = ca. 10 g. Wir verdünnten das Blut und die Organe auf das 10—20 fache mit Wasser und destillirten nach Zugabe von Schwefelsäure [Geelmuyn¹⁾] und Talk (um Schaumbildung zu vermeiden) bis etwa $\frac{2}{3}$ des Wassers abdestillirt wurden. Der Acetongehalt des Destillats wurde titrimetrisch nach der Methode von Messinger-Huppert bestimmt.

Ich muss hier bemerken, dass diese Methode für unsere Untersuchungen nicht ganz genau ist, denn sie weist im Destillate nicht den Acetongehalt auf, sondern im Allgemeinen jodbindende Substanzen. Die Menge des verbrauchten $\frac{1}{10}$ norm. J. berechnete ich dennoch auf Milligramme Aceton in der Voraussetzung, dass die Unterschiede in dem Gehalte an jodbindender Substanz in unseren Untersuchungen von Aceton abhängig sind, nur darf man die nach der Messinger-Huppert'schen Methode erhaltenen Resultate nicht buchstäblich verstehen. Zuletzt will ich noch bemerken, dass in unseren Versuchen, wie auch bei Geelmuyn, bei der Titrirung der Destillate der Jodoformniederschlag nicht immer sichtbar war; das ist aber eine leicht verständliche Thatsache, wenn wir uns vergegenwärtigen, dass die Destillate oft aus einigen Hundert Cubikcentimetern Flüssigkeit bestanden und die Menge der jodbindenden Substanz, auf Aceton berechnet, selten einige Milligramme übertrifft.

Wir gehen jetzt zur Besprechung der in Tab. I, II und III zusammengestellten Ergebnisse über. Bei normalen Kaninchen bilden die Organe nach ihrem Acetongehalt (eigentlich Gehalt an jodbindender Substanz) eine folgende Reihe: den ersten Platz nehmen die Muskeln und das Blut mit einem durchschnittlichen Acetongehalte von 1,87 mg auf 100 g ein, weiter kommen die Leber und Nieren, deren durchschnittlicher Acetongehalt fast gleich ist (Leber 3,64 mg, Nieren 3,39 mg) und den grössten Acetongehalt weisen die Lungen auf (5,24 mg). Bei gewöhnlichem und mit Phloridzindibetes verbundenem Hungern wird diese Ordnung beibehalten nur mit der Ausnahme, dass das Blut und die Muskeln, welche bei normalen Kaninchen auf einer Höhe stehen, Unterschiede aufweisen und zwar nehmen die Muskeln den ersten Platz mit geringstem Acetongehalte (1,83 mg bei hungernden und 1,96 bei Phloridzinkaninchen) ein, den zweiten das Blut (2,87— bei hungernden Kaninchen und 3,34 bei diabetischen), den folgenden die Leber und die Nieren mit beinahe gleichem Acetongehalte (Unterschied in Decimilligrammen), und den höchsten Gehalt weisen beständig die Lungen auf.

1) Geelmuyn, l. c. und Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 58. S. 8.

Tabelle I. Normale Kaninchen.

Versuchs-No.	Gewicht des Kaninchens	Blut	Muskeln	Leber	Nieren	Lungen
		enthalten in 100 g — mg Aceton				
1	1910	1,78	2,94	3,46	3,52	2,07
2	1930	1,34	1,73	3,65	3,52	3,45
3	1515	2,48	1,67	5,18	3,49	8,79
4	3020	—	1,14	2,26	3,03	6,64
durchschnittlich		1,87	1,87	3,64	3,39	5,24

Tabelle II. Hungernde Kaninchen.

Versuchs-No.	Gewicht des Kaninchens am Anfang d. Versuchs	Gewicht des Kaninchens am Ende d. Versuchs	Blut	Muskeln	Leber	Nieren	Lungen	Dauer des Hungers
			enthalten in 100 g — mg Aceton					
5	1870	1510	?	1,79	5,18	—	—	5 Tage
6	2350	1850	2,94	2,05	4,09	5,35	10,97	6 „
7	3300	2540	2,96	1,83	3,93	3,32	7,2	6 „
8	2110	1770	2,71	1,63	3,78	5,47	4,43	6 „
durchschnittlich			2,87	1,83	4,25	4,71	7,53	

Tabelle III.

Hungernde Kaninchen. Subcutan Phloridzin, per os — 60 cem 0,25 proc. Salzsäure.

Versuchs-No.	Gewicht des Kaninchens am Anfang d. Versuchs	Gewicht des Kaninchens am Ende d. Versuchs	Dauer des Hungers	Phloridzin- dosis pro die	Blut	Muskeln	Leber	Nieren	Lungen
					enthalten in 100 g — mg Aceton				
9	2220	1925	7 Tage	1,0 g	2,17	1,5	3,81	5,11	9,06
10	2750	2070	5 „	1,0 „	3,04	1,25	4,83	2,6	6,4
11	1690	1320	5 „	1,0 „	4,91	1,84	4,58	6,59	11,89
12	1850	1390	5 „	1,0 „	5,13	2,64	4,83	7,92	11,28
13	2550	1900	5 „	1,5 „	1,99	1,44	?	4,76	9,21
14	2160	1520	5 „	1,5 „	2,51	1,36	5,76	4,2	11,26
15	1415	1010	5 „	1,0 „	?	3,87	7,08	7,25	11,38
16	1335	?	6 „	1,0 „	4,18	1,81	7,44	6,27	12,83
17	2330	1995	6 „	1,5 „	2,81	?	3,16	5,61	11,7
durchschnittlich					3,34	1,96	5,19	5,59	10,56

Tabelle IV.

Versuchsreihe	Muskeln	Blut	Leber	Nieren	Lungen
	enthalten durchschnittlich in 100 g — mg Aceton				
Normale Kaninchen	1,87	1,87	3,64	3,39	5,24
Hungernde Kaninchen	1,83	2,87	4,25	4,71	7,53
Phloridzinkaninchen	1,96	3,34	5,19	5,59	10,56

Diese Reihenfolge tritt in der Tab. IV klar zu Tage, wo die Durchschnittszahlen für jede Versuchsreihe zusammengestellt sind. Wenn man weiter die Acetonzahlen normaler Kaninchen mit den bei hungernden und diabetischen Kaninchen ermittelten vergleicht, ergibt sich, dass die Werthe für alle untersuchten Organe die Muskeln ausgeschlossen, beim Hungern höher sind und noch höher beim Hungern, welches von Diabetes begleitet ist. In der letzteren Versuchsreihe weisen die Lungen und das Blut eine Zunahme gegen die Norm fast um 100 pCt. und die Leber und Nieren beinahe um 50 pCt. Ich hebe nochmals die von uns beobachtete Thatsache, auf die ich noch zurückkomme, hervor, dass der Acetongehalt der Muskeln beim Hungern, und beim Hungern mit Diabetes nicht von der Norm abweicht (1,87 normal, 1,83 beim Hungern, 1,96 beim Hungern mit Diabetes).

Wir haben also in Betreff des Acetongehaltes der Organe eine gewisse Reihenfolge festgestellt, welche bei Kaninchen im Kohlenhydrathunger dieselbe bleibt wie bei normalen Thieren. Wir haben weiter nachgewiesen, dass Acetongehalt (die Muskulatur ausgeschlossen) von der Intensität des Kohlenhydrathungerns abhängig ist: bei hungernden Kaninchen ist er höher als bei normalen und wenn man einem hungernden Kaninchen durch Phloridzineinspritzungen noch eine gewisse Menge von Kohlenhydraten mit dem Harn entzieht, wird der Acetongehalt der Organe noch grösser. Und was die Muskeln betrifft, so sind sie immer am ärmsten an Aceton, und bei unseren Manipulationen (Hungern + Phloridzin) nahm seine Menge nicht zu.

Diese letztere Beobachtung widerspricht dem, was Geelmuyn den bei an Diabetes gestorbenen Menschen gefunden hat und was schon oben angeführt wurde. Der Unterschied der erhaltenen Resultate ist, meiner Ansicht nach, auf verschiedene Versuchsbedingungen zurückzuführen: wir nahmen ganz frische Gewebe von Thieren, welche soeben durch Verblutung getödtet waren und Geelmuyn den nahm Organe von Leichen, welche 24 Stunden nach dem Tode secirt wurden und wir wissen ja, wie wenig beständig die Acetessigsäure ist: sie wird vermuthlich nicht nur in den Zellen des Organismus oxydirt, sondern auch durch Bakterien, welche nach dem Tode leicht aus dem Darm in die Leber eindringen können. Man darf dabei auch den Umstand nicht ausser Acht lassen, dass die Organe des herbivoren Kaninchens gewisse Unterschiede von den Organen des „omnivoren“ Menschen in chemischer Beziehung aufweisen können.

Den geringsten Acetongehalt der Muskeln kann man auf zweierlei Weise erklären: entweder produciren die Muskeln weniger Acetonkörper als andere Organe, oder diese werden in den Muskeln rascher und vollständiger verbrannt. Diese letztere Behauptung scheint der Wahrheit näher zu sein. Wir wissen, dass der Organismus bei Muskelarbeit viel mehr CO_2 ausscheidet als in der Ruhe und dass diese Kohlensäure in den Muskeln gebildet wird. Es ist selbstverständlich, dass diese Kohlensäure dem Stoffwechsel der stickstofffreien Substanzen — Kohlenhydrate, Fette — und möglicherweise auch des stickstofffreien Theiles der Eiweiss-

körper (der N-Gehalt des Urins kann bei Muskelarbeit unverändert bleiben) entstammt.

Da im Zerfall der Fettsäuren die Acetonkörper ohne Zweifel ein Uebergangsproduct darstellen und in dem Stoffwechsel des N-freien Eiweisstheiles wahrscheinlich bis zu einem gewissen Grade — so finden wir in der Muskelfunction, welche gleichzeitig auch Kohlenhydrate verbraucht, eben die für die Oxydation der Acetonkörper nothwendigen Bedingungen.¹⁾

Durch die Behauptung, dass die Muskeln den wichtigsten Platz für den Acetonstoffwechsel darstellen, will ich keineswegs ausdrücken, dass andere Organe dabei eine untergeordnete Rolle spielen. Ganz im Gegentheil, der gesteigerte Acetongehalt der Leber und anderer Organe beim Hungern und Phloridzindibetes sprechen dafür, dass das normalerweise ihnen eigene Vermögen Acetonkörper zu verbrennen durch Kohlenhydrat-Entziehung abnimmt. Der normale Acetongehalt der Muskeln trotz Hungerns und Diabetes beweist, dass bei den von uns hervorgerufenen Graden von Kohlenhydrathunger die Verbrennung von Acetonkörpern in den Muskeln noch normal vor sich geht. Es müssen folglich noch genügende Mengen antiketoplastischer Stoffe: Glycerin und Amidosäuren oder ihre Zerfallsproducte, in die Muskeln gelangen. Gesteigerter Acetongehalt der Muskeln tritt wahrscheinlich erst bei schweren Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels auf, solchen, welche wir beim Menschen bei schwerem Diabetes und bei Thieren — nach Pankreasentfernung — antreffen.

Warschau, December 1905.

1) Anmerkung bei der Correctur: Die vor Kurzem veröffentlichten Untersuchungen von Embden, Salomon und Schmidt (Hofm. Beiträge. VIII. H. 3 u. 4) stimmen vollkommen mit dem von uns erhobenen Befund überein. Embden, Salomon und Schmidt haben festgestellt, dass bei Durchblutung der Leber mit Blut, zu dem Leucin und isovaleriansaures NH_3 zugesetzt waren, eine nicht unerhebliche Menge von Aceton gebildet wird, während in den Durchblutungsversuchen mit Muskeln diese Mehrbildung ausblieb.