Wenn die von KRAUS vermeinte, besondere individuelle „Beschaffenheit“ bei funktioneller Analyse sich als eine körperliche Leistungsverminderung im Sinne herabgesetzter Widerstandskraft gegen einen bestimmten exogenen Schaden erweist, dann liegt ein Spezialfall von Konstitution bzw. eine Konstitutionsanomalie vor, die als erhöhte Disposition oder Krankheitsbereitschaft bezeichnet werden kann. In vielen anderen Fällen, namentlich in allen jenen, in denen man zunächst keine Analyse in funktioneller, sondern in morphologischer Richtung vornimmt, tritt eine solche Disposition nicht zutage, sondern allenfalls ein Symptomkomplex (beispielsweise ein Status thymicus), also dasjenige, was SIEMENS in den knappen Rahmen seines Konstitutionsbegriffes aufnimmt. Mit der Erhebung eines solchen Symptomkomplexes ist aber durchaus noch nicht ohne weiteres auch eine krankhafte Disposition gegeben. Den wichtigen Beziehungen zu einer solchen wird man gewiß nachzuforschen trachten, aber — notabene — mit aller Voraussetzungslosigkeit, und keinesfalls wird die Aufstellung typischer konstitutioneller Syndrome davon abhängig gemacht werden dürfen, ob ihnen Krankheitsbereitschaften obligat oder fakultativ anhaften. Sie sind auch *an sich* von Interesse für den Arzt, schon deshalb, weil ihnen a priori auch ein nach der entgegengesetzten Richtung wirksames funktionelles Korrelat, eine Resistenzerhöhung zugehören kann. Eine Konstitutionsanomalie kann nach beiderlei Richtung hin ausschlagen; auch kann und wird eine und dieselbe Personalvariante das Individuum im einen Belange benachteiligen, im anderen begünstigen. Mit Bezeichnungen, die generelle Werturteile enthalten, wie Abartung, Entartung wird man demgemäß vorsichtig sein müssen (GROTE). Daß die Konstitutionspathologie sich in eine Dispositionspathologie auflöse, wäre besonders vom Standpunkte anderer damit befaßter Disziplinen, wie beispielsweise der Anthropologie, nicht erwünscht.

Mit dem Gesagten hängt auch die Stellungnahme von SIEMENS in seiner vortrefflichen „Konstitutions- und Vererbungs-pathologie“ zur Diathesenfrage zusammen. Er meint, es sei bekannt, daß mit dem Ausdruck exsudative Diathese ein Symptombild, ein Status exsudativus oder exsudans gemeint ist und keineswegs eine spezifische Disposition zu einer bestimmten Krankheit. Es ist zuzugeben, daß bei der Rekonstruktion der alten Diathesis inflammatoria von kinderärztlicher Seite zunächst ein vorwiegend morphologisch charakterisierter Zustand, ein Symptomkomplex beschrieben wurde, also etwas, das nach SIEMENS zur Konstitutionspathologie gehört. Weiterhin hat sich aber allmählich ein Wandel vollzogen und zwar in dem Sinne, daß man heute zumeist nicht mehr von „Symptomen“ der exsudativen (oder einer sonstigen) Diathese spricht, sondern von „Manifestationen“, und daß man das Wesen jenes Übels mehr und mehr in einer Krankheitsbereitschaft erkennt, die vielfach völlig latent bleibt, in anderen Fällen und unter anderen Umständen aber darin zum Ausdruck kommt, daß gewisse sonst unschädliche äußere Einflüsse bei den betroffenen Individuen parietale, katarrhalische oder entzündliche Reaktionen, nämlich eben die besagten Manifestationen auslösen (vgl. z. B. die Darstellung des Gegenstandes in FEERS Lehrbuch und an anderen Orten). Die Identität zwischen Diathese und Disposition braucht man hier also nicht mehr zu „wünschen“, sondern kann sie ruhig behaupten, auch abgesehen von aller Etymologie; die ehemals konstitutionspathologisch wiedererstandene exsudative Diathese ist in der Tat ganz dispositionspathologisch geworden und führt *seit* der Bezeichnung „Diathese“ mit vollem Rechte; diese Bezeichnung scheint mir weder überflüssig noch verwirrend; sie trifft vielmehr den Nagel auf den Kopf und wenige Pädiater werden sie missen wollen oder den Namen Status exsudans überlegen finden oder gar sich damit einverstanden erklären, daß man diesen Zustand überhaupt aus der Konstitutionspathologie herausnimmt, wie neuerdings gefordert wird, weil er so eindeutig auf eine Stoffwechselstörung zurückgeführt worden sei(!). An dem echten Diathesencharakter des vermeinten Zustandes ändern auch nichts seine Beziehungen zum Status thymico-lymphaticus.

Literatur: SIEMENS, Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungs-pathologie. J. Springer, Berlin 1921; Über die Begriffe Konstitution und Disposition. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 13; Über erbliche und nichterbliche Disposition. Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 14. — MARTIUS, Konstitution und Vererbung. J. Springer, Berlin. 1914. — VIRCHOW, zit. nach RÖSSLE. — RÖSSLE, RUDOLF VIRCHOW und die Konstitutionspathologie. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 40. — TOENNIENSEN, Vererbungsforschung und innere Medizin. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 17. 1919; Konstitution und Körperzustand. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 42. — TANDLER, Konstitution und Rassenhygiene. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre 1. 1913. — GROTE, Grundlagen ärztlicher Betrachtung. J. Springer, Berlin 1921. — LENZ, Grundriß der menschlichen Erblichkeitslehre und Rassenhygiene. J. F. Lehmann, München 1921; Über die krankhaften Erbanlagen des Mannes usw.

Jena 1912. — MATHES, Der Infantilismus, die Asthenie usw. S. Karger, Berlin 1912; Über den Konstitutionsbegriff usw. Zeitschr. f. angew. Anatomie 6. 1920; Über Konstitution und Vererbung erworbener Eigenschaften. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 4. — LÖHLEIN, Die Begriffe „Konstitution und Disposition“. Med. Klinik 1918. — BAUER, Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. J. Springer, Berlin 1917. — HART, Konstitution und Disposition. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 37. — KRAUS, Die allgemeine und spezielle Pathologie der Person. G. Thieme, Leipzig 1919. — K. H. Bauer, Über den Konstitutionsbegriff. Zeitschr. f. Konstitutionslehre, Bd. 8.

DIE STELLUNG DER LEBER IM INTERMEDIÄREN STOFFWECHSEL.

Von

Privatdozent Dr. FRITZ LAQUER (Frankfurt a. M.).

Schon seit vielen Jahren wendet die Physiologie in steigendem Maße ihr Interesse dem *intermediären Stoffwechsel* zu, worunter alle Veränderungen der Nahrungsstoffe, bzw. ihrer bei der Magen-Darmverdauung gebildeten Spaltstücke verstanden werden, die sich nach der Resorption aus dem Magen-Darmkanal und vor der Bildung der endgültigen Ausscheidungsprodukte abspielen.

Schon aus anatomischen Gründen ist es sehr wahrscheinlich, daß der größte Teil dieser chemischen Veränderungen, die keineswegs lediglich Abbauvorgänge hochmolekularer Körper zu niederen Bruchstücken darstellen, sich in der *Leber* abspielt. Sie empfängt mit der Vena portae das mit den resorbierten Nahrungsmitteln beladene Blut, an denen sie eine gewaltige abbauende, umbauende und aufbauende chemische Arbeit verrichtet, über deren Ausmaß unsere Kenntnisse vielfach erst in den Anfängen stecken. Wie immer stellen sich auch hier dem Fortschritt der Forschung schwere methodische Hindernisse in den Weg. Ehe ich daher der Aufforderung der Schriftleitung nachkomme, eine kurze Übersicht über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse eines Teiles der normalen Leberleistungen zu geben, unter Ausschluss der Gallenbildung und aller Leberfunktionen, die mit dem entero-hepatischen Kreislauf, dem Cholesterinstoffwechsel, sowie der Blutbildung im Zusammenhang stehen*), seien einige Vorbemerkungen über die Methodik der Leberphysiologie gestattet.

A. Methoden der Leberphysiologie.

Wenn wir die Leistungen eines einzelnen Organs erforschen wollen, so stehen ganz allgemein zwei entgegengesetzte Wege zur Verfügung. Entweder man versucht, das Organ zu *isolieren* und seine dann noch sichtbaren überlebenden Leistungen zu erfassen, oder man stellt fest, welche Funktionen bei seiner *Exstirpation* aus dem lebenden Organismus wegfallen.

Was den letzteren Weg betrifft, so ist die totale Leberexstirpation beim Säugetier nur für sehr kurze Zeit möglich, da Hunde beispielsweise die Operation nur wenige Stunden vertragen. Vögel überleben sie etwa einen Tag. Kaltblüter überstehen die Herausnahme der Leber wesentlich besser, so daß an entlebten Fröschen zahlreiche wissenschaftliche Ergebnisse erzielt werden konnten.

Dagegen gelingt es, die Leber beim Säugetier wenigstens teilweise aus dem Stoffwechsel auszuschalten durch Anlegung der Eckischen *Fistel*, bei der das Blut der Pfortader, unmittelbar in die V. cava inf. geleitet, die Leber umgeht. Diese Operation stellt aber keine völlige Ausschließung, sondern nur eine starke Drosselung der Leberfunktion dar, da mit der Art. hepatica alle im Blut kreisenden Nahrungsstoffe, wenn auch in wesentlich geringerer Dichte, einmal die Leber passieren. Der Wert dieser besonders von FISCHLER²⁾ zum Studium der Leberphysiologie systematisch angewandten Methode ist daher auch in neuerer Zeit von MAGNUS-ALSLEBEN³⁾ einer ziemlich scharfen Kritik unterzogen worden. Mit Recht sagt er, die Eckische Fistel stelle weniger eine Ausschaltung, als eine „Umschaltung“ der Leber dar. Andererseits kann man durch Anlegung der sogenannten *umgekehrten Eckischen Fistel*⁴⁾ den ganzen Blutstrom der unteren Hohlvene durch die Pfortader der Leber zuleiten. Durch diese zunächst rein mechanische Erhöhung des

*) Vgl. hierzu das Referat von THANNHAUSER auf S. 858.

Zuflusses gelingt es, gewisse Stoffwechselvorgänge zu steigern und somit ihre Lokalisation in der Leber wahrscheinlich zu machen.

Die Tatsache, daß der Ausfall normaler Funktionen sowie das Auftreten pathologischer Ausscheidungsprodukte bei schweren Lebererkrankungen Rückschlüsse auf die normale Leberfunktion gestatten, sei wegen ihrer Selbstverständlichkeit nur genannt. Vor allem lassen die vier wichtigsten Stoffwechselkrankheiten, *Diabetes, Acidosis, Alkaptonurie* und *Gicht*, wenn auch weder über ihren „Sitz“ im anatomischen Sinne, noch über die genauen Angriffspunkte der Störungen in der Kette des biochemischen Reaktionsablaufs Klarheit und Übereinstimmung herrscht, keinen Zweifel an einer Mitbeteiligung der Leber. Auf keinem Gebiet dürfte die genaue Analyse krankhafter Erscheinungen als Forschungsmethode der normalen Physiologie eine so große Rolle spielen, wie beim intermediären Stoffwechsel, wobei gerade die Leber im Brennpunkt des Interesses steht.

Was den zweiten Weg, Arbeiten am *überlebenden Organ* betrifft, so ist mit der künstlich durchbluteten Leber außerordentlich oft und erfolgreich experimentiert worden. Diese Forschungsrichtung begegnet häufig dem Einwand, daß die Leistungen eines isolierten Organes auch bei bester Technik immer den normalen Verhältnissen gegenüber stark herabgesetzt und durch den Ausfall wichtiger Existenzbedingungen, wie nervöser Verknüpfungen und hormonaler Einflüsse anderer Organe, qualitativ verändert seien.

Daß von einem isolierten, überlebenden, künstlich durchbluteten Organ nur Minimalleistungen zu erhalten sind, ist wohl nie bezweifelt worden. Aber man darf annehmen, daß eine Leber alles, was sie unter ungünstigen Verhältnissen an biochemischen Umsetzungen noch zeigt, unter normalen Existenzbedingungen erst recht kann. Um der Gefahr zu entgehen, daß hierbei qualitativ abgeänderte und nach unnatürlichen Richtungen gedrängte Reaktionen als normale Wege des intermediären Stoffwechsels angesehen werden, muß man natürlich die erhaltenen Resultate mit den am ganzen Organismus gewonnenen Ergebnissen vergleichen.

Die Übereinstimmung jedoch zwischen den Befunden am künstlich durchbluteten Organ mit Fütterungsversuchen, die am normalen oder erkrankten Gesamtorganismus angestellt worden sind, ist beim intermediären Leberstoffwechsel, wie noch im einzelnen zu zeigen sein wird, so überraschend vollständig und eindeutig, daß man ganz allgemein sich vertrauensvoll aus den Leistungen eines durchbluteten Organs ein Bild von seinen normalen Funktionen machen darf. Dazu kommt, daß es häufig gerade beim Arbeiten am isolierten Organ gelingt, normale Produkte des intermediären Stoffwechsels zu fassen, die im ganzen Organismus sofort weiter verarbeitet und daher der Forschung auf keine andere Weise zugänglich gemacht werden können.

Auch Untersuchungen mit *Leberbrei*, also unter noch ungünstigeren Bedingungen, haben uns einige Aufklärung über die Leistungsmöglichkeiten von Leberzellen, vor allem über die in ihr enthaltenen Fermente verschaffen können. Diese Versuche ergeben allerdings meist rein abbauende Vorgänge unter allmählicher Auflösung der Zellfunktion, die man als *Autolyse* bezeichnet. Sie ist an der Leber besonders mit Rücksicht auf das Bild der akuten gelben Leberatrophie eingehend erforscht worden.

B. Die Rolle der Leber im Stoffwechsel.

a) Der Eigenstoffwechsel der Leber und die Struktur der Leberzelle.

Um die chemischen Umsetzungen als Zentralorgan des intermediären Stoffwechsels leisten zu können, braucht die Leber Energie, die sie durch Verbrennung von Nahrungsstoffen gewinnt. Bei der Verdauung steigt daher der Sauerstoffverbrauch der Leber auf das Zehnfache¹³⁾. Auch isolierte Leberstückchen zeigen noch eine Gewebsatmung, d. h. Sauerstoffzehrung und Kohlensäureproduktion, die selbst nach gründlicher Zerstörung der Struktur und Abzentrifugieren der festen Zelltrümmer nicht völlig erlischt. Die dann noch verbleibende Restatmung ist von WARBURG⁷³⁾ als „Körnchenatmung“ bezeichnet worden. Welche Substanzen vom Leberbrei verbrannt werden, ist noch nicht untersucht. Sehr wahrscheinlich sind es im Gegensatz zum Muskel keine Kohlenhydrate, da das Auftreten einer stärkeren Milchsäurebildung im Leberbrei vermißt wird, während im Muskelbrei unter genau den gleichen Versuchsbedingungen bekanntlich sehr große Milchsäuremengen auftreten. (Eigene nicht veröffentlichte Untersuchungen.) In der durchbluteten Leber scheinen auch Kohlenhydrate verbrennen zu können. FREISE³⁵⁾ fand jedenfalls eine Steigerung der Kohlensäurebildung durch Traubenzucker, Brenztraubensäure, Glycerinsäure und Milchsäure. LOEB^{52a)} fand eine Steigerung des O₂-

Verbrauchs der künstlich durchströmten Leber nach Phloridzinvergiftung.

Ferner kann Leberbrei Salicylaldehyd in Salicylsäure umwandeln, wobei jedoch gleichzeitig auf dem Wege einer CANNIZZAROSCHEN Umlagerung Salicylalkohol entsteht. Demnach handelt es sich nicht um eine echte Oxydation durch den Sauerstoff der Luft, sondern, wie so häufig in der Biochemie, um eine Oxydoreduktion, die auch in zahlreichen anderen Geweben angetroffen wird. PARNAS⁶⁰⁾ schlug vor, dem dabei wirksamen Ferment den Namen Aldehydmutase zu geben, doch dürften bei den verschiedenartigen in dieser Richtung liegenden Reaktionsprozessen prinzipiell verschiedene biologische Vorgänge in Betracht kommen.

Man hat sich die Frage vorgelegt, ob die so überaus vielgestaltigen Leistungen der Leber, von denen ein großer Teil in dieser Übersicht, wie schon gesagt, nicht erwähnt wird, alle in einer einzigen Leberzelle lokalisiert oder auch morphologisch getrennt angenommen werden müssen. Äußerungen, wie man sich die räumliche Trennung innerhalb einer Zelle vorzustellen hat, finden sich gerade am Beispiel der Leberzelle in dem bekannten Vortrag von HOFMEISTER³⁾: Über die chemische Organisation der Zelle. Nach seiner Ansicht steht die Lokalisation von zehn Fermenten verschiedener Spezifität — in Wirklichkeit dürfte in der Leber eine viel größere Anzahl wirksam sein — in einer einzelnen Zelle mit unserem Vorstellungsvermögen und den bisherigen Kenntnissen vom Bau der Zelle, soweit er mikroskopisch erforschbar ist, durchaus nicht im Widerspruch.

b) Der intermediäre Stoffwechsel in der Leber.

Die durch Oxydation, sowie andere ohne Sauerstoffaufnahme verlaufende exotherme Spaltungsvorgänge freiverdende Energie dient der Leber zum Teil zum endothermen Um- und Aufbau der verschiedenen ihr mit der Vena portae zuströmenden Nahrungsstoffe. Alle diese Umsetzungen können als *intermediärer Stoffwechsel in der Leber* zusammengefaßt werden, wobei von manchen dieser Reaktionen nicht unbedingt sicher ist, ob sie ausschließlich in der Leber oder auch in anderen Körperorganen stattfinden. Trotzdem seien sie hier erwähnt, auch wenn es sich nicht um Vorgänge handelt, die allein in die Leber verlegt werden müssen. Hierdurch ergibt sich von selbst eine nahezu vollständige Übersicht über den intermediären Stoffwechsel, der sich im wesentlichen auf die drei Hauptnahrungsstoffe, Kohlenhydrate, Fette und Eiweiß beschränken soll, wobei Übergänge von einer Klasse in die andere getrennt zu besprechen sind.

1. Kohlenhydrate.

Entsprechend der hohen Entwicklung der chemischen und biochemischen Kenntnisse der Kohlenhydrate ist auch der Zuckerstoffwechsel der Leber am weitesten geklärt. Die grundlegenden Tatsachen wurden von CLAUDE BERNARD¹⁹⁾ gefunden und bestehen auch heute noch zu Recht. Er entdeckte, daß die Leber Zucker bilden kann, auch dann noch, wenn sie vom Körper losgelöst wird, daß als Zuckerbildner das Glykogen in Betracht kommt, und daß schließlich der ganze Vorgang im lebenden Organismus vom Nervensystem (Piqure) beeinflussbar ist.

Es erscheint aber geboten, den Boden der historischen Darstellung zu verlassen und das Schicksal der Kohlenhydrate, nachdem sie als Monosaccharide aus dem Darm in die Pfortader resorbiert sind, weiter zu verfolgen. Ein Teil des Traubenzuckers durchläuft sicher unverändert die Leber, um zu den Muskeln, den Hauptstätten des Zuckerverbrauchs zu gelangen. Da aber der Blutzucker beim Normalen nur innerhalb verhältnismäßig enger Grenzen schwankt, muß die gesunde Leber die Fähigkeit haben, den Zuckerspiegel von Nahrungsaufnahme und Nahrungsbedarf weitgehend unabhängig zu machen. Daraus folgt sowohl das zuckerbildende wie das zuckerspeichernde Vermögen der Leber.

Der Zucker wird in der Leber in der Form des *Glykogens* aufgestapelt, so daß es unter Umständen fast 20% des ganzen Lebergewichtes ausmachen kann. Nicht nur aus Traubenzucker kann die Leber Glykogen synthetisieren. Da bei der

Spaltung des Rohrzuckers im Darm auch Lävulose, bei der Spaltung des Milchzuckers auch Galaktose entstehen, so ist von vornherein anzunehmen, daß auch aus diesen beiden Kohlenhydraten Glykogen in der Leber gebildet werden kann, was auch für Lävulose experimentell bewiesen werden konnte^{14, 40}). In Durchblutungsversuchen erwiesen sich als weitere Glykogenbildner Glycerin und d. Milchsäure. Von Milchzucker, Malzzucker und Rohrzucker ist dagegen nur am ganzen Tier gezeigt worden, daß sie zur Bildung von Glykogen befähigt sind, wobei natürlich anzunehmen ist, daß sie bei der Darmverdauung zunächst in die entsprechenden Monosaccharide gespalten werden. Erwähnt sei, daß in der Kaltblüterleber⁶¹) auch Glykolaldehyd, Glycerinsäure und noch einige andere ähnlich gebaute Substanzen als Glykogenbildner auftreten können.

Sehr wahrscheinlich lagert jedoch die Leber Lävulose, möglicherweise auch Galaktose vor ihrem Aufbau zu Glykogen in Traubenzucker, bzw. in die der Lävulose und Dextrose gemeinsame Enolform [ISAAC⁴³)] um. Im Durchblutungsversuch bildet die Warmblüterleber aus Fruchtzucker ohne weiteres Traubenzucker⁴²). Die Tätigkeit der dafür notwendigen „Stereokinasen“ ist in hohem Maße an die Zellstruktur gebunden, da Leberbrei dieser sterischen Umwandlung nicht mehr fähig ist⁴⁴).

Bei angestrengter Muskularbeit und im Hungerzustand mobilisiert die Leber ihre Glykogenvorräte, und zwar werden bei gesteigertem Kohlenhydratbedarf des ganzen Körpers die Depots der Leber vor den zahlreichen Ablagerungen von Glykogen in anderen Organen, vor allem in den Muskeln, dem Verbrauch zugeführt. Das Glykogen wird von der Peripherie der Leberläppchen her angegriffen, so daß mit zunehmender Nahrungsentziehung ein immer breiterer glykogenfreier Rand auftritt, wie von ISHIMORI⁴⁵) in mikroskopischen Bildern gezeigt werden konnte.

Der chemische Abbau des Glykogens zu Traubenzucker verläuft „rein fermentativ“, wie man sich mitunter ausdrückt, da auch die überlebende Leber, ja selbst noch der Leberbrei die dazu notwendigen Fermente unter wirkungsvollen Bedingungen enthält. Da man annehmen darf, daß alle chemischen Umsetzungen in lebenden Zellen durch Fermente bewirkt werden, ist mit dem Ausdruck „rein fermentativ“ nur gesagt, daß der Abbau des Glykogens zu Traubenzucker nicht an irgendwelche kompliziertere Zellstrukturen, wie man sie nur im unzerstörten Organ antrifft, gebunden ist.

Solange die Leber mit dem übrigen Organismus in lebendiger Wechselwirkung steht, wird die Zuckerbildung auf feinste vom *Nervensystem* und von *Hormonen* reguliert. Zerstörung des Bodens des vierten Ventrikels erzeugt eine ungehemmte Ausschüttung des Glykogens als Traubenzucker, die auch im mikroskopischen Bild, im Gegensatz zum normalen Glykogenabbau im Hunger, sich als ein, man möchte fast sagen gewaltsamer Vorgang erkennen läßt und an eine Drüsensekretion erinnert [HOFMEISTER⁴)]. Der N. vagus enthält die zentripetalen, der N. sympathicus die zentrifugalen Bahnen dieses Reflexes.

In welcher Weise die endokrinen Drüsen, Bauchspeicheldrüse, Nebenniere, Schilddrüse u. a. den Zuckerstoffwechsel beeinflussen, weiß man nicht genau. Auch ist es nicht sicher, ob das hormonale Wechselspiel sich dabei lediglich auf die Leber, das wichtigste zuckerstapelnde und -bildende Organ, oder auch auf die Muskulatur, das im wesentlichen zuckerverbrauchende Organ beschränkt. Injektion proteinogener Amine führt, ebenso wie die Verabreichung von Schilddrüsen-substanz bei Ratten zu einer Verminderung des Leberglykogens⁹).

Eingehender ist die Wirkung des *Adrenalins* auf den Zuckerstoffwechsel der Leber erforscht. FRÖHLICH und POLLAK³⁸) stellten eine erhöhte Zuckerabgabe fest, wenn sie bei Froschlebern der Durchströmungsflüssigkeit Adrenalin zusetzten, was MASING⁵⁵) schon früher für die Warmblüterleber wahrscheinlich gemacht hatte. Auch BANG¹⁰) hatte vorher den gleichen Befund an Froschlebern erhoben. Wird die Struktur der Leber zerstört, so ist Adrenalin unwirksam. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte LESSER⁵¹). Er nimmt eine

räumliche Trennung zwischen Glykogen und Diastase in der Leber an, die, ebenso wie vom Adrenalin, auch von der bisher noch unbekannten wirksamen Substanz des Pankreas und noch manch anderen Faktoren beherrscht wird. Mag man sich nun dieser speziellen, etwas grob räumlich-mechanischen Vorstellung LESSERS anschließen oder nicht, der Forschungsrichtung, durch physiko-chemische Zustandsänderungen in den Zellen und somit abgeänderte Milieubedingungen für Fermentreaktionen pharmakologische und hormonale Wirkungen zu erklären, eröffnet sich auch auf diesem Gebiet ein aussichtsreiches Feld.

In ähnlicher Weise kann man sich auch vorstellen, wie Änderungen der *Wasserstoffionenkonzentration* des Blutes die beim Zuckerumsatz wirksamen Fermente in der Leber regulieren können. Von ELIAS²²) ist in mehreren Veröffentlichungen gezeigt worden, wie Verschiebungen der Blutreaktion nach der sauren Seite hin zu einer Mobilisierung von Traubenzucker in der Leber führen. Da normalerweise bei jeder Muskeltätigkeit Säuren gebildet werden (Milchsäure und Phosphorsäure), ist somit eine einfache Regulation des Zuckerangebots durch den Zuckerverbrauch gegeben.

Es steigt, wie man schon lange weiß, der Milchsäurespiegel des Blutes bei angestrengter Muskeltätigkeit auf das dreibis vierfache. Diese Milchsäure enthält fast noch die ganze Verbrennungswärme des Traubenzuckers, aus dem sie im Muskel, wenn auch sicher nicht unmittelbar, entstanden ist. Soll ihr Energiegehalt dem Körper nicht ungenutzt verlorengehen, so muß sie in der Leber in Zucker zurückverwandelt werden. Auf diese Weise entsteht ein „chemischer Kreislauf der Kohlenhydrate“ (EMBDEN).

Die in der Leber verlaufende Zuckerbildung aus Milchsäure ist ein reversibler Prozeß. Auch die überlebende, künstlich durchströmte Leber kann Milchsäure bilden, sowohl aus ihren eigenen Glykogenbeständen als auch aus zugesetzten Kohlenhydraten²⁸). Auch über die Wege, die von der Milchsäure zu einem Sechskohlenstoffzucker führen, kann man sich jetzt experimentell begründete Vorstellungen machen.

Als Zwischenprodukte kommen die Triosen *Dioxyaceton* und *Glycerinaldehyd* in Betracht²⁸). Beide Dreikohlenstoffzucker bilden in der künstlich durchbluteten Leber Hexosen³⁰). Aus Dioxyaceton entsteht dabei in größter Ausbeute Traubenzucker, aus Glycerinaldehyd, von dem zur Zeit, als die Versuche angestellt wurden, nur die Racemform zugänglich war, d. Sorbose, die in ihrer einen Molekülhälfte der Konfiguration der unnatürlichen Komponente des angewandten Glycerinaldehyds entspricht. Dieser Vorgang eröffnet tiefere Einblicke in das feine Fermentgetriebe, seine ausführliche Erörterung führte jedoch an dieser Stelle zu weit.

Ebenso kann die Bedeutung, welche der Brenztraubensäure^{23, 59}) als Zwischenstufe des Kohlenhydratabbaus im tierischen Organismus zukommt, hier nicht weiter erörtert werden. Wir werden bei der Besprechung des Eiweißstoffwechsels noch einmal der Brenztraubensäure begegnen; ihre Stellung im tierischen Kohlenhydratabbau ist kürzlich in dieser Zeitschrift von EMBDEN¹) eingehender geschildert worden, wo auch den Wegen des Zuckerabbaues über das Brenztraubensäurestadium hinaus weiter nachgegangen ist.

Glucuronsäure, *Glycerin* und *Acetaldehyd*, die gleichfalls in engen Beziehungen zum Kohlenhydratstoffwechsel stehen, werden in den nächsten Abschnitten besprochen.

2. Fette.

Auch im *Fettstoffwechsel* dient die Leber zunächst als Stapelplatz. Sie kann das mit dem Blut zugeführte Fett in ihren Zellen aufspeichern, so daß der Fettgehalt bis auf 45% des feuchten Lebergewichts ansteigen kann, eine Funktion, die auch in der künstlich durchbluteten Leber neuerdings nachgewiesen wurde⁵³). Nimmt die Verfettung pathologische Formen an, so spricht man von einer Fettleber, deren stärkste Grade bei der Phosphorvergiftung erhalten werden. Mit Hilfe der experimentellen Phosphorvergiftung ließ sich auch feststellen, daß die Fettleber durch Infiltration entsteht, das Fett demnach nicht in ihr selbst gebildet wird, sondern von außen einwandert.

Man darf aber annehmen, daß die Leber auch die Fähigkeit hat, selbst Fettsäuren aus kürzeren Kohlenstoffketten aufzubauen, schon deswegen, weil die meisten biochemischen Reaktionen umkehrbar sein dürften, und die Fähigkeit zum Abbau von Fettsäuren in der Leber in weitgehendem Maße vorhanden und gründlich erforscht ist. Gerade beim Abbau der Fettsäuren zeigt sich das Ineinanderarbeiten der verschiedenen eingangs geschilderten Methoden im besten Licht. Ihre Ergebnisse gewähren zusammen einen fast lückenlosen Einblick in dieses Teilgebiet des Leberstoffwechsels.

KNOOP⁴⁸⁾ zeigte in Fütterungsversuchen am ganzen Organismus, daß aromatisch substituierte Fettsäuren, die einen unverbrennlichen Rest enthielten, so abgebaut werden, daß an dem nach der Carboxylgruppe übernächsten Kohlenstoffatom, dem β -Kohlenstoffatom, eine Oxydation einsetzt. Diese Oxydation führt zu einem paarigen Abbau, d. h. zur Abspaltung von stets zwei Kohlenstoffatomen, was DAKIN²⁰⁾ und NEUBAUER³⁷⁾ auch in vitro erweisen konnten und erst kürzlich wieder von SPIRO⁷⁰⁾ als Sonderfall der auch sonst in der Kohlenstoffchemie reichlich aufzufindenden Oscillationsphänomene gedeutet wird.

Daß diese β -Oxydation auch an den physiologisch vorhandenen Fettsäuren stattfindet und in der Leber lokalisiert ist, wurde von EMBDEN und seinen Mitarbeitern^{24), 25)} durch systematische Untersuchungen über die Acetessigsäurebildung in der künstlich durchbluteten Leber festgestellt.

Normalerweise findet sich im Durchblutungsversuch überlebender Lebern bei gleichmäßiger Versuchsanordnung eine ziemlich konstante Acetonbildung von rund 30 mg pro Liter, ein Wert, der bei der Leberdurchblutung diabetischer Hunde auf ein Vielfaches ansteigen kann. Damit ist zunächst erwiesen, daß der über Aceton führende Abbau der Fettsäuren in der Leber stattfindet. Dementsprechend fand FISCHLER³⁾, daß durch Anlegung der Eckischen Fistel das Auftreten einer Acidosis sehr erschwert oder verhindert, durch die umgekehrte Eckische Fistel gewaltig gesteigert werden kann.

Von den übrigen beiden Acetonkörpern, der β -Oxybuttersäure, sowie der Acetessigsäure, erwies sich die erstere als ein überaus starker Acetonbildner, womit ihr Charakter als normales Zwischenprodukt des Fettsäureabbaues im Organismus erwiesen sein dürfte. Andererseits bildet die Leber aus Acetessigsäure β -Oxybuttersäure. Diese Fähigkeit ist selbst noch im Leberbrei erhalten. Das bereits von EMBDEN und MISCHAUD²⁵⁾ aufgefundene reichliche Verschwinden von Acetessigsäure nach Zusatz lebensfrischen Organbreies ist von FRIEDMANN und MASSE³⁷⁾ als eine Reduktion von Acetessigsäure zu β -Oxybuttersäure aufgeklärt worden. Demnach verläuft auch der Prozeß

reversibel, wie so viele andere Vorgänge des intermediären Stoffwechsels.

Auch über den Abbau höherer Fettsäuren mit längerer Kohlenstoffkette ergeben die Durchblutungsversuche des EMBDENSchen Laboratoriums weitgehende Aufschlüsse. Nur die Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von Kohlenstoffatomen und unverzweigter Kette bilden Aceton, die mit ungerader Anzahl hemmen sogar die Acetonbildung aus anderen Substanzen. Anders verhalten sich die Fettsäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette, wie am Beispiel der Isovaleriansäure gezeigt werden konnte, die sich als kräftiger Acetessigsäurebildner erwies. Die Erklärung dafür ist, daß aus ihr zunächst durch Abspaltung einer Methylgruppe n. Buttersäure, bzw. unmittelbar eine ihrer Oxydationsstufen entsteht. Die hierbei freiwerdenden Methylgruppen kann die Leber zu Methylierungen benutzen, von denen zahlreiche beobachtet worden sind, ebenso wie auch noch andere Entmethylierungen (z. B. von Trimethylamin und Purinbasen) in der Leber nachgewiesen werden konnten.

Aus zahlreichen Aminosäuren entstehen bei der künstlichen Leberdurchströmung Acetonkörper; neben Tyrosin, Leucin und Phenylalanin auch aus verschiedenen Aminosäuren, die nicht als normale Bausteine des Eiweißmoleküls

nachgewiesen sind. Hierauf wird im nächsten Abschnitt, der vom Eiweißabbau handelt, noch einmal zurückzukommen sein.

Dieselben Substanzen, die in der künstlich durchbluteten Leber starke Acetonbildner sind, steigern auch im diabetischen Organismus die Acetonkörperausscheidung, wie namentlich von BAER und BLUM¹²⁾ nachgewiesen worden ist, so daß über den „Sitz“, sowie den chemischen Verlauf der Bildung von Acetonkörpern keine Unklarheiten mehr bestehen dürften.

Bekanntlich tritt nur bei schwerstem Diabetes oder anderen krankhaften Vorgängen, bzw. abnormen Ernährungsverhältnissen eine Acidosis auf. Normalerweise müssen also die in der Leber gebildeten Acetonkörper weiter abgebaut werden, so daß sich die Frage nach den dabei auftretenden Produkten erhebt.

Am nächsten liegt die Annahme, daß die Acetessigsäure nach dem Schema der Säurespaltung unter Wasseraufnahme in 2 Mol. Essigsäure zerfällt, ebenso wie Essigsäure schon vorher im Anschluß an die β -Oxydation der längeren Fettsäuren durch Abspaltung der beiden endständigen Kohlenstoffatome entstehen könnte. Der umgekehrte Reaktionsverlauf, Übergang von Essigsäure in Acetessigsäure konnte in der künstlich durchbluteten Leber von A. LOEB⁵²⁾ gezeigt werden.

Über das weitere Schicksal der Essigsäure im Tierkörper liegen noch wenig experimentelle Ergebnisse vor. Mitunter liefert sie oder ihre Vorstufe das Material für Acetylierungen, wie sie u. a. von NEUBAUER und WARBURG⁵⁸⁾ in der künstlich durchbluteten Leber für die Aminophenylessigsäure nachgewiesen worden sind.

Die Hauptmenge der Essigsäure wird sicher verbrannt. Auf dem Wege dieser Verbrennung dürfte die regelmäßig im intermediären Stoffwechsel auftretende Oxalsäure, vielleicht auch ihre Vorstufen Glycolsäure und Glyoxylsäure gelegen sein; auch an die Möglichkeit einer Bildung von Ameisensäure ist bei diesen Reaktionen zu denken.

Nicht völlig ausgeschlossen ist eine Reduktion der Essigsäure zum Acetaldehyd, wenngleich hierfür experimentelle Anhaltspunkte nicht vorliegen. Als intermediäres Produkt des normalen, sowie des diabetischen Stoffwechsels ist ja der Acetaldehyd in neuerer Zeit durch die schönen Untersuchungen von STEPP und FEULGEN⁷¹⁾ erwiesen worden.

Vom Acetaldehyd aus kann sich auch eine längere Fettsäurekette wieder aufbauen. FRIEDMANN³⁸⁾ hat nachgewiesen, daß Acetaldehyd durch Aldolkondensation und weitere Oxydierung in Acetessigsäure übergehen kann. Ebenso möglich erscheint auch die Annahme, daß die durch Acetylierung von Essigsäure gebildete Acetessigsäure den Beginn der Synthese höherer Fettsäuren aus niederen darstellt.

Schließlich wird Acetaldehyd in der künstlich durchbluteten Leber, sowie durch ganz frischen Leberbrei in nicht unerheblichem Maße zu Äthylalkohol reduziert²⁸⁾. Dieser auch in einigen anderen Organen sich abspielende Vorgang dürfte die Erklärung für das seit längerer Zeit bekannte Auftreten geringer Alkoholmengen im intermediären Stoffwechsel liefern.

Es existiert bis jetzt kein Beweis dafür, daß beim Warmblüter auch außerhalb der Leber eine Fettverbrennung oder Fettverwertung stattfinden kann. Beim Kaltblüter liegen die Verhältnisse anders, wie aus einer kürzlich erschienenen Arbeit von BAER¹¹⁾ hervorgeht, nach der bei Fröschen Leberexstirpation den Fettsäureabbau des ganzen Tieres nicht aufhebt, während beim Hunde z. B. die Skelettmuskulatur nicht einmal imstande ist, Acetessigsäure aus ihrer unmittelbaren Vorstufe der β -Oxybuttersäure zu bilden.

3. Eiweiß.

Daß die Leber, entsprechend der Fettspeicherung, sowie der Zuckerspeicherung als Glykogen, auch die Fähigkeit hat, Eiweiß in ihren Zellen aufzustapeln, um es bei Bedarf dem Organismus wieder zuzuführen, ist von verschiedenen Autoren [SEITZ⁶⁷⁾, GRUND⁴¹⁾, CAHEN-BRONNER¹⁸⁾, JUNKERSDORF⁴⁶⁾] gezeigt worden. Das in der Leber gespeicherte und mikrochemisch nachgewiesene Eiweiß soll durch Adrenalin

mobilisiert werden können⁷²⁾. Immerhin dürfte die Eiweißretention in der Leber quantitativ unbeträchtlich sein, jedenfalls in ihrer Bedeutung hinter der Ansammlung von Fett und Glykogen stark zurücktreten.

Auch zur vollen Verwertung des mit der Nahrung zugeführten Eiweißes scheint die Leber nicht unbedingt notwendig zu sein, da auch nach Anlegung der Eckischen Fistel die Eiweißausnutzung ihren normalen Verlauf nimmt⁸⁾, vorausgesetzt, daß man dieser Methode überhaupt größere Beweiskraft zuerkennen will.

Der Eiweißabbau in der Leber führt offenbar zu den entsprechenden Aminosäuren, die auch bei ihrer Autolyse in reichlicher Menge auftreten, was von SALKOWSKI⁶⁵⁾ festgestellt und später von der HOFMEISTERSCHEN Schule eingehend erforscht worden ist. Auch bei der *akuten gelben Leberatrophy*, sowie bei der *Phosphorvergiftung*, die man als eine Art Autolyse der Leber in vivo bezeichnen kann, treten bekanntlich Aminosäuren auf, von denen Leucin und Tyrosin besonders leicht im Harn nachzuweisen sind.

Über das weitere Schicksal der normalerweise beim Eiweißabbau in der Leber auftretenden Aminosäuren sind wir durch zahlreiche Durchblutungsversuche und einige andere Methoden gut unterrichtet. Die Aminosäuren werden desaminiert, das dabei auftretende Ammoniak dient zur Harnstoffsynthese (s. Abschnitt 5). Die Desaminierung in der Leber erfolgt offenbar oxydativ. NEUBAUER⁵⁷⁾ hat die Vorstellung entwickelt, daß hierbei zunächst unbeständige Oxyamino-säuren auftreten, welche an dem die Aminogruppe tragenden Kohlenstoffatom eine Hydroxylgruppe enthalten. Durch Ammoniakabspaltung aus diesen hypothetischen Zwischenprodukten wird die Ketosäure gebildet. Auch diese Reaktion ist reversibel, denn aus den Ammoniumsalzen zahlreicher Ketosäuren bilden sich bei der Leberdurchblutung die entsprechenden Aminosäuren⁸⁷⁾. Daneben dürfte jedoch auch eine einfache hydrolytische Desaminierung, die nach dem Typus: $RCHNH_2COOH + H_2O = RCHOHCOOH + NH_3$, zur entsprechenden Oxyssäure führt, vorkommen [KOTAKE⁵⁰⁾].

Ein Beispiel für die Decarboxylierung einer Aminosäure ist die von v. BERGMANN¹⁶⁾ aufgefundene Bildung von Taurin aus Cystin, womit gleichzeitig ein Übergang von einem Eiweißspaltprodukt zu einem normalen Gallenbestandteil gegeben ist. Wie der im Cystin enthaltene Schwefel weiterhin zur Schwefelsäurebildung verwandt werden kann, soll im letzten Abschnitt besprochen werden.

Ferner weiß man vom *Arginin*⁴⁹⁾, daß es in der Leber hydrolytisch in Harnstoff und Ornithin gespalten wird, so daß allerdings nur bei dieser einen Aminosäure eine unmittelbare Harnstoffbildung aus Eiweiß erwiesen ist. Das dazu notwendige Ferment, die *Arginase*, ist sogar noch im Leberbrei wirksam und fehlt in anderen Organen²¹⁾.

Über die Abbauewege *aromatischer* Aminosäuren sind wir zum Teil durch Durchblutungsversuche, bei denen die Acetessigsäurebildung festgestellt wurde, sowie durch Beobachtungen bei der *Alkaptonurie* unterrichtet. Diese Stoffwechselstörung besteht auch wieder darin, daß der Abbau eines Nahrungsstoffes auf der Stufe eines normalerweise intermediär gebildeten Zwischenproduktes — es handelt sich in diesem Falle bekanntlich um *Homogentisinsäure* (Hydrochinonessigsäure) — stehen bleibt, das dann in pathologischen Mengen ausgeschieden wird, während es im normalen Stoffwechsel sofort weiter abgebaut zu werden pflegt. Wie man sich den Abbau der Seitenkette der aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin, also des Alanins, zu Homogentisinsäure, der entsprechend substituierten Essigsäure, vorzustellen hat, ist bereits bei der Desaminierung der aliphatischen Aminosäuren besprochen worden. Die dort entwickelten Vorstellungen über die oxydative Desaminierung unter intermediärer Bildung der Ketosäure wurden zum Teil gerade am Alkaptonuriker gewonnen und decken sich wieder in schöner Weise mit Durchblutungsversuchen. Die Veränderungen jedoch, die der *aromatische* Kern bei diesem Abbau erleidet, sind chemisch wesentlich komplizierter [s. LICHTWITZ⁵⁾, sowie FROMHERZ und HERMANN³⁹⁾]. Nur soviel steht mit Sicherheit fest, daß bei diesem Abbau schließlich Acet-

essigsäure entsteht. Ein vollkommener Parallelismus zwischen der Fähigkeit, aromatische Aminosäuren im Organismus des Normalen völlig zu verbrennen, beim Alkaptonuriker die Homogentisinsäure zu steigern und in der künstlich durchbluteten isolierten Leber Acetessigsäure zu bilden, hat sich gleichfalls bei diesen Untersuchungen herausgestellt²⁴⁾ 29).

Schließlich konnte auch in Durchblutungsversuchen der Leber am Beispiel Phenylalanin → Tyrosin der Übergang einer Aminosäure in eine andere dargetan werden²⁹⁾.

Sehr wahrscheinlich hat die normale Leber auch die Aufgabe, gewisse Spaltprodukte der Eiweißverdauung, die im Darm auf bakteriellem Wege entstehen und für den Körper nicht ungiftig sind, abzufangen und in eine unschädliche Form überzuführen. Schaltet man die Leber mit der Eckischen Fistel weitgehend aus, so tritt beim Hund nach reichlicher Fleischfütterung ein schweres Vergiftungsbild, die sogenannte *Fleischintoxikation* ein. Diese faßt FISCHLER²⁾ als eine Alkalosis auf, d. h. als eine Überschwemmung des Körpers mit alkalischen Produkten, die bei normaler Leberfunktion weiter verarbeitet werden. Wir begegnen hier der Leber zum ersten Male in der Rolle eines abfangenden Schutzorgans, für die auch noch einige andere Anhaltspunkte gegeben sind. Diese hypothetischen, der Eiweißverdauung entstammenden Gifte dürften vielleicht proteinogene Amine sein, die durch bakterielle Kohlensäureabspaltung im Darm aus Aminosäuren entstehen können. Daß solche Amine auch von der isolierten Leber oxydiert und abgebaut werden können, geht aus einer Arbeit von SACHS⁶⁴⁾ hervor, in der die Umwandlung von Isoamylamin in Acetessigsäure beschrieben wurde.

Wieweit die Leber am Zustandekommen *anaphylaktischer* Erscheinungen beteiligt ist, kann hier natürlich nicht erörtert werden. Beim Tier sollen sie nach Anlegung der Eckischen Fistel ausbleiben. Ebenso sollen auch die im Körper frei vorhandenen Fermente (sogenannte Abwehrfermente) in der Leber ihre Bildungsstätte haben [s. dazu ROSENTHAL und KRÜGER⁶³⁾, sowie HAHN und v. SKRAMLIK⁶⁹⁾].

4. Übergänge und Zusammenhänge zwischen Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel in der Leber.

Daß der ganze Organismus, sowohl im normalen, wie im diabetischen Zustand Zucker aus Eiweiß bilden kann, ist erwiesen. Möglicherweise kann auch aus Fettsäuren Zucker gebildet werden. Daß aus der anderen Komponente des Fettes, dem Glycerin, Zucker entsteht, ist mit Sicherheit von LÜTHJE⁵⁴⁾ gezeigt worden. Auch die umgekehrte Umwandlung von Kohlenhydrat und Eiweiß in Fett kommt im Körper vor, und schließlich darf man auch annehmen, daß Zuckermoleküle und Fettsäuren bzw. ihre Spaltprodukte sich am Aufbau von Eiweißmolekülen beteiligen können.

Daß die Leber der Ort dieser mannigfachen Umwandlungen ist, war von vornherein sehr wahrscheinlich. Es erhebt sich nur die Frage, wie man sich im einzelnen diese Umänderungen vorzustellen hat, und an welcher Stelle der vorangehend skizzierten Ab- und Aufbaureaktion sie eintreten können. Auch darüber haben Durchblutungsversuche Aufschluß gegeben und zwar vor allem an Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen.

Besonderes Interesse verdient an dieser Stelle das *Glycerin*, da es gewissermaßen am Schnittpunkt zwischen den Wegen des Fett- und denen des Zuckerabbaues steht. *Glycerinaldehyd*, den wir bereits als intermediäres Produkt des Zuckerstoffwechsels kennenlernten, kann sogar noch von frischem Leberbrei zu Glycerin reduziert werden, während Glycerin in der künstlich durchbluteten Leber Milchsäure bildet²⁸⁾.

Aus der Milchsäure entsteht in der Leber Alanin [FELLNER³²⁾], während die Milchsäurebildung aus Alanin in der durchbluteten, glykogenfreien Leber schon früher nachgewiesen war. Hiermit ist die Reversibilität dieser beiden offenbar über Brenztraubensäure führenden Reaktionsfolgen erwiesen, die eine wichtige Brücke zwischen Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsel schlagen. Brenztraubensäure liefert bei der Leberdurchblutung Acetessigsäure, womit eine Verbindung zwischen Zucker- und Fettstoffwechsel hergestellt ist²⁸⁾.

Wie man sich endlich den Übergang von Aminosäuren einerseits zu Fettsäuren und Milchsäure auf der anderen Seite vorzustellen hat, ist bereits beim Eiweißabbau besprochen worden. Schließlich könnten auch noch auf einer tieferen Abbaustufe, nämlich der Essigsäure, Umschaltungen vom Fett zum Zuckerstoffwechsel und umgekehrt stattfinden, worauf jedoch an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden kann.

Die sonderbare Erscheinung, daß nur bei mangelnder Kohlenhydratverbrennung Acetonkörper im Blut auftreten, hat zu der Theorie geführt, daß Fett nur mit Hilfe von Zucker verbrennlich ist, in dem bekannten Satz von ROSENFELD gipfelt: „Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlenhydrate“. Besonders von amerikanischer Seite [RINGER⁶²], SHAFFER⁶³) u. a.] ist auch in jüngster Zeit wieder die These verfochten worden, daß dabei eine stöchiometrische Bindung zwischen Zucker und Fettsäurespaltstücken (Aceton) zustande komme, die auch normalerweise Vorbedingung der Fettverbrennung in der Leber sei. An dieser verlockend einfachen Hypothese muß man jedoch wegen der oft recht willkürlichen Berechnungen, die ihr zugrunde liegen, starke Zweifel hegen, ganz abgesehen davon, daß bei schwerstem Diabetes mit ausgesprochener Acidosis die aufgestellten Rechnungen nicht restlos aufgehen.

Eine andere Erklärung für die antiketogene Wirkung von Kohlenhydraten versuchten EMBDEN und WIRTH²⁶) auf Grund von Versuchen mit der künstlich durchbluteten Leber, in denen sie zeigen konnten, daß die Entstehung von Acetessigsäure aus stark acetessigsäurebildenden Substanzen durch Zusatz von leicht verbrennlichen Körpern, die selbst keine Acetonkörper bilden, unterdrückt werden kann. Auch ein abnorm reichlicher Glykogengehalt der Leber wirkt in dieser Richtung. Auf Grund dieser und ähnlicher Tatsachen wurde die Vorstellung entwickelt, daß es im normalen Stoffwechsel deswegen nicht zur Ausscheidung von Acetonkörpern kommt, weil Substanzen, die keine Acetessigsäure bilden, konkurrierend mit anderen stark acetessigsäurebildenden Körpern verbrennen. Möglicherweise handelt es sich dabei nicht nur um konkurrierende Verbrennungen, sondern auch um Verdrängungserscheinungen, wie sie uns jetzt in der Zellphysiologie ziemlich geläufig sind.

Ähnlich zu deutende Versuche wurden von EMBDEN und ISAAC²¹) an den Lebern experimentell diabetisch gemachter Tiere ausgeführt. Dabei ergab sich, daß bei starker Milchsäurebildung aus zugesetzten Kohlenhydraten die Acetessigsäurebildung eine relativ geringe war, während umgekehrt bei starker Acetonkörperbildung die zugesetzten Kohlenhydrate kaum oder gar nicht in Milchsäure umgewandelt wurden.

5. Harnstoffbildung.

Die bereits geschilderte Abspaltung von Harnstoff aus Arginin reicht als Quelle für den ganzen täglich von dem Körper ausgeschiedenen Harnstoff natürlich bei weitem nicht aus. Die Leber muß daher noch auf andere Weise Harnstoff bilden können. Es sind darüber verschiedene Theorien aufgestellt worden, von denen die Annahme einer Harnstoffsynthese aus Ammoniak und Kohlensäure immer noch die größte Wahrscheinlichkeit für sich hat. Als intermediäres Produkt dieser Synthese von Harnstoff, dem Diamid der Kohlensäure, dürfte vielleicht Carbaminsäure, das Monamid der Kohlensäure, entstehen [NENCKI⁵⁶]. Auf die übrigen Theorien der Harnstoffbildung soll hier nicht eingegangen werden (s. SCHMITZ⁷¹).

V. SCHRÖDER⁶⁶) konnte in seinen klassischen Durchblutungsversuchen die Leber als Ort der Harnstoffbildung einwandfrei nachweisen. Auch in der überlebenden zerkleinerten Leber ist neuerdings noch eine Harnstoffbildung beobachtet worden³⁴). Man hat sich sehr oft die Frage vorgelegt, ob die Leber der einzige Ort der Harnstoffbildung im Körper ist. Auf jeden Fall scheint es bis jetzt noch nicht geglückt zu sein, das Entstehen von Harnstoff auch in anderen Organen des Körpers mit Sicherheit nachzuweisen.

Daß beim Auftreten größerer Säuremengen im Organismus ein Teil des Ammoniaks der Harnstoffsynthese entgeht und zur Neutralisation dient, sei an dieser Stelle nur erwähnt.

Bei der chemischen Verwandtschaft zwischen Harnstoff und Harnsäure lag die Annahme, daß auch ein biochemischer Übergang zwischen den beiden Substanzen im Körper möglich ist, von jeher sehr nahe. Bei Vögeln, wo ja die Harnsäure Endprodukt des Eiweißstoffwechsels ist, ist die Leber auch als Bildungsort der Harnsäure nachgewiesen worden. Wie die Verhältnisse beim Harnsäurestoffwechsel des Menschen liegen, und welchen Anteil die Leber, in der zahlreiche auf Purine eingestellte Fermente nachgewiesen worden sind, an diesen Umwandlungen hat, ist noch nach vielen Richtungen hin ungeklärt. Daher kann auf die mannigfachen und verwickelten Beziehungen des intermediären Purinstoffwechsels, der eine besondere Bearbeitung erforderte, an dieser Stelle nicht eingegangen werden.*)

6. Die „Paarungen“ in der Leber.

Schon bei der Besprechung des Eiweißstoffwechsels war darauf hingewiesen worden, daß die Leber möglicherweise atypische und schädliche Spaltprodukte der bakteriellen Eiweißzersetzung des Darmes unschädlich macht. Diese „entgiftende“ Funktion der Leber wird häufig mit stark teleologischer Betonung erwähnt, obgleich man mit dieser Ausdrucksweise recht vorsichtig sein sollte. Tatsache ist, daß der Körper eine Reihe giftiger Substanzen an Schwefelsäure oder Glucuronsäure gebunden ausschleidet.

Mit Schwefelsäure gepaart kommen vor allem Phenol und Kresol¹⁵) vor. Die Schwefelsäure entstammt dabei dem Abbau der einzigen schwefelhaltigen Aminosäure, dem Cystin, so daß die Schwefelsäureausscheidung im Urin ein direktes Maß der Eiweißzersetzung liefert. Die aromatischen Paarlänge dagegen dürften größtenteils schon im Darm durch bakterielle Zersetzung gebildet sein. Daß die Leber der Ort dieser Synthese ist, konnte schon in älteren Durchblutungsversuchen gezeigt werden²³).

Eine unübersehbare Menge körperfremder Substanzen werden mit Glucuronsäure verbunden im Harn ausgeschieden. Auch diese Synthese dürfte in der Leber vor sich gehen. Die dazu notwendige Glucuronsäure wird jedenfalls oxydativ aus Traubenzucker gebildet; eine genaue chemische Formulierung des Vorgangs läßt sich noch nicht geben³³).

Vielleicht kann die Leber auch außerdem eine große Reihe organischer und anorganischer Gifte durch einfache Speicherung dem Stoffwechsel entziehen und somit unschädlich machen. Doch sollen diese Gedankengänge diesmal nicht weiter verfolgt werden, wo es im wesentlichen darauf ankam, die chemisch genau definierten Leistungen der Leber aufzuzählen. Zahlreiche Synthesen fanden sich darunter, so daß die Leber an synthetischen Fähigkeiten sicher alle anderen Organe des Körpers übertrifft. Allerdings die erste Synthese, die man im Tierkörper entdeckte, die Paarung von Benzoesäure und Glykokoll zu Hippursäure, vollzieht sich nach der berühmten Arbeit von BUNGE und SCHMIEDEBERG¹⁷) in der Niere. Doch dürfte nach neueren Untersuchungen selbst beim Hund auch außerhalb der Niere diese Synthese erfolgen können⁴⁷). Man darf sie dann mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit in die Leber verlegen, die auch bei anderen Tieren die Fähigkeit zur Hippursäurebildung haben dürfte.

Die letzten Betrachtungen lagen überwiegend auf dem Gebiet der chemischen Pathologie, das auch vorher schon recht häufig gestreift oder für kurze Zeit betreten worden war. Wie eingangs erwähnt, ist gerade bei der Leber die Trennung zwischen normalen und krankhaft gestörten Zelleistungen, seien sie nun verändert, herabgesetzt oder gesteigert, äußerst schwierig. Das Studium der Stoffwechselstörungen liefert eine der erfolgreichsten Methoden zur Erforschung der Vorgänge in der gesunden Leber, ist doch „das von der Natur selbst angestellte Experiment des kranken Menschen ein unversieglischer Jungbrunnen von Anregungen“, wie sich FRANZ HOFMEISTER einmal ausgedrückt hat⁴). Die Physiologie der Leber ist somit ein eindrucksvolles Beispiel für den Wert eines innigen Zusammenarbeitens zwischen Klinik und rein theoretischer Forschung, bei dem die Frage, wer der Gebende, wer der Empfangende sei, weder gestellt, noch sinnvoll beantwortet werden kann.

*) Vgl. hierzu SCHITTENHELM in Nr. 15 dieser Wochenschrift (Bd. I).

Literatur: A. Zusammenfassungen und Übersichten.

1) EMBDEN, „Über die Wege des Kohlenhydratabbaues im Tierkörper“, Klin. Wochenschr. 1922, H. 9, S. 401. — 2) FISCHLER, „Physiologie und Pathologie der Leber“, Berlin, 1916. — 3) HOFMEISTER, „Die chemische Organisation der Zelle“, Vortrag, Braunschweig 1904. — 4) HOFMEISTER, „Der Kohlenhydratstoffwechsel der Leber“, Nothnagelvorträge, I. Heft, Berlin 1913. — 5) LICHTWITZ, „Klinische Chemie“, Berlin 1918. — 6) MAGNUS-ALSLEBEN, „Über die Bedeutung der Eckschen Fistel für die normale und pathologische Physiologie der Leber“, Ergebn. d. Physiol. 18, 51, 1920. — 7) SCHMITZ, „Kurzes Lehrbuch der chemischen Physiologie“, Berlin 1921. —

B. Einzelarbeiten.

8) ABDERHALDEN, LONDON u. FUNK, Hoppe-Seyler 51, 296, 1907. — 9) ABELIN u. JAFFÉ, Biochem. Zeitschr. 102, 39, 1920. — 10) BANG, Biochem. Zeitschr. 49, 80, 1913. — 11) BAER, Biochem. Zeitschr. 127, 275, 1922. — 12) BAER u. BLUM, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 55, 89, 1906. — 13) BARCROFT u. SHORE, Journ. of Physiol. 45, 296, 1912. — 14) BARRENSCHEEN, Biochem. Zeitschr. 58, 277, 1913. — 15) BAUMANN, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 13, 285, 1876. — 16) V. BERGMANN, Hofmeisters Beitr. 4, 192, 1904. — 17) BUNGE u. SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 6, 233, 1877. — 18) CAHEN-BRONNER, Biochem. Zeitschr. 66, 289, 1914. — 19) CLAUDE-BERNARD, C. r. 41, 461 u. ff. 1855. — 20) DAKIN, Journ. of biol. chem. 4, 77, 1908. — 21) EDLBACHER, Hoppe-Seyler 95, 81, 1915. — 22) ELIAS u. SAMMARTINO, Biochem. Zeitschr. 117, 10, 1921. — 23) EMBDEN u. GLÄSSNER, Hofmeisters Beitr. 1, 310, 1902. — 24) EMBDEN, SALOMON u. SCHMIDT, Hofmeisters Beitr. 8, 129, 1906. — 25) EMBDEN (mit MARX, ENGEL, LATTES u. MICHAUD), Hofmeisters Beitr. 11, 318 bis 355, 1908. — 26) EMBDEN u. WIRTH, Biochem. Zeitschr. 27, 1, 1910. — 27) EMBDEN u. SCHMITZ, Biochem. Zeitschr. 29, 423, 1910, 38, 393, 1911. — 28) EMBDEN (mit BALDES, KRAUS, OPPENHEIMER u. SCHMITZ), Biochem. Zeitschr. 45, 1 bis 206, 1912. — 29) EMBDEN u. BALDES, Biochem. Zeitschr. 55, 301, 1913. — 30) EMBDEN, SCHMITZ u. WITTENBERG, Hoppe-Seyler 88, 210, 1913. —

31) EMBDEN u. ISAAC, Hilfsschule, 99, 297, 1917. — 32) FELLNER, Biochem. Zeitschr. 38, 414, 1911. — 33) FISCHER u. PILOTY, Ber. 24, 522, 1891. — 34) FOSSE u. ROUCHELMAN, C. r. 172, 771, 1921. — (cit.: Ber. ges. Phys. 7, 395.) — 35) FREISE, Biochem. Zeitschr. 54, 474, 1913. — 36) FRIEDMANN, Hofmeisters Beitr. 11, 202, 1908. — 37) FRIEDMANN u. MAASE, Biochem. Zeitschr. 27, 774, 1910. — 38) FRÖHLICH u. POLLAK, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 77, 263, 1914. — 39) FROMHERZ u. HERMANN, Hoppe-Seyler 89, 113, 91, 194, 1914. — 40) GRUBE, Pflügers Arch. 118, 1, 1907. — 41) GRUND, Zeitschr. f. Biol. 54, 173, 1910. — 42) ISAAC, Hoppe-Seyler 89, 78, 1914. — 43) ISAAC, Med. Klinik, Nr. 47, 1920. — 44) ISAAC u. ADLER, Hoppe-Seyler 115, 105, 1921. — 45) ISHIMORI, Biochem. Zeitschr. 48, 332, 1913. — 46) JUNKERSDORF, Pflügers Arch. 186, 254, 1921. — 47) KLINGSBURY u. BELL, Journ. of biol. chem. 21, 297, 1915. — 48) KNOOP, Hofmeisters Beitr. 6, 150, 1905. — 49) KOSSEL u. DAKIN, Hoppe-Seyler 42, 181, 1904. — 50) KOTAKE, Hoppe-Seyler 65, 397, 1910. — 51) LESSER, Biochem. Zeitschr. 119, 108, 1921. — 52) LOEB, Biochem. Zeitschr. 47, 113, 1912. — 52a) LOEB, Hoppe-Seyler 89, 325, 1914. — 53) LOMBROSO, Ann. d. klin. med. 11, 78, 1921. — 54) LÜTHJE, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 80, 101, 1905. — 55) MASING, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 69, 431, 1912. — 56) NENCKI, Ber. 5, 890, 1872. — 57) NEUBAUER, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 95, 211, 1909. — 58) NEUBAUER u. WARBURG, Hoppe-Seyler 70, 1, 1910. — 59) OPPENHEIMER, Biochem. Zeitschr. 55, 335, 1913. — 60) PARNAS, Biochem. Zeitschr. 28, 274, 1910. — 61) PARNAS u. BAER, Biochem. Zeitschr. 41, 386, 1912. — 62) RINGER, Journ. of biol. chem. 14, 525, 1913. — 63) ROSENTHAL u. KRÜGER, Berl. klin. Wochenschr. 58, 382, 1921. — 64) SACHS, Biochem. Zeitschr. 27, 27, 1910. — 65) SALKOWSKI, Zeitschr. f. klin. Med. 17 (Suppl.), 77, 1890. — 66) V. SCHRÖDER, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 15, 364, 1882. — 67) SEITZ, Pflügers Arch. 111, 309, 1906. — 68) SHAFFER, Journ. of biol. chem. 47, 433, 1921. — 69) V. SKRAMLIK u. HAHN, Biochem. Zeitschr. 112, 151, 1910. — 70) SPIRO, Biochem. Zeitschr. 127, 299, 1922. — 71) STEPP u. FEULGEN, Hoppe-Seyler 114, 301, 1921. — 119, 72, 1922. — 72) STÜBEL, Pflügers Arch. 185, 74, 1920. — 73) WARBURG, Pflügers Arch. 154, 599, 1913. —

ORIGINALIEN.

ZUR PATHOGENESE EINIGER FORMEN DES IKTERUS.¹⁾

(Ein Beitrag zur Frage des Leucins und Tyrosins.)

Von

A. GÉRONNE,

Direktor der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Wiesbaden.

Wie erinnerlich sein dürfte, habe ich im Oktober 1919 darüber berichtet, daß ebenso wie in einigen anderen Städten Deutschlands sich auch hier in Wiesbaden eine auffallende Häufung von Ikteruserkrankungen bemerkbar mache, die zum größten Teil unter dem Bilde des sog. „katarrhalischen“ Ikterus abliefen, zum kleineren Teil nach dem klinischen Krankheitsverlauf dem Ikterus gravis, d. h. der akuten resp. subakuten Leberatrophy nahestünden und in sie übergehen könnten. Besonders bemerkenswert war die ja auch anderwärts beobachtete Tatsache, daß ein nicht kleiner Prozentsatz der Erkrankten sich im Sekundärstadium der Syphilis befand und eine spezifische Kur meist mit Salvarsan und Hg oder auch mit Salvarsan allein, seltener mit Hg allein ca. 4–6–8 Wochen hinter sich hatte. Eine vollkommen genügende Erklärung für diese Beobachtung konnte ich damals nicht geben, und sie ist wohl auch heute nicht zu geben; ich betonte Ihnen vor allem die Möglichkeit, daß die lange Jahre anhaltende quantitativ ungenügende und zum Teil wohl auch qualitativ mangelhafte Ernährung der Kriegsjahre eine Minderwertigkeit der Leber geschaffen habe, so daß eine Krankheitsbereitschaft der Leber an sich allseits vorhanden sei, und daß somit die infektiösen und toxischen Einflüsse von Syphilis und Salvarsan in Kombination besonders leicht und daher auch besonders häufig eine Erkrankung der Leber bedingen könnten. Wieviel dabei zu Lasten der Syphilis ginge, wieviel zu Lasten des Salvarsans mußte unentschieden bleiben. Für die Therapie zog ich daraus die Folgerung, Ihnen zu

raten, daß sie einmal jeden, auch den leichtesten Fall von Ikterus mit Bettruhe usw. sorgsam behandeln und daß Sie bei der Therapie der Syphilis speziell mit Salvarsan sich besonderer Vorsicht und besonderer Sorgfalt befleißigen sollten (Höchststeindosis beim Mann 0,6, bei der Frau 0,45 g Neosalvarsan).

Am 21. Januar 1920 hat denn Herr HERXHEIMER¹⁾ zu dem gleichen Thema hier in unserem Verein ausführlich Stellung genommen; seine Erfahrungen als pathologischer Anatom und die Durchsicht der gesamten Literatur führten ihn dazu, ganz scharf zu scheiden zwischen benignen früh-syphilitischen Ikterusfällen und der akuten gelben Leberatrophy des Sekundärstadiums.

Für die Häufung des einfachen Ikterus im Sekundärstadium der Syphilis, den er in Übereinstimmung mit vielen Autoren der Hauptsache nach als *katarrhalisch* bedingt ansah, betrachtete er das Salvarsan als einen auslösenden mitwirkenden Faktor; diese Fälle sollten aber nie übergehen in akute gelbe Leberatrophy, deren Entstehen beim Syphilitiker stets auf dieluetische Infektion allein ursächlich zurückzuführen sei. In der anschließenden Diskussion habe ich vom Standpunkte des Klinikers aus dieser scharfen Trennung vom benignen „katarrhalischen“ Ikterus und Ikterus gravis widersprochen und auf Grund meiner Beobachtungen am Krankenbette die Ansicht vertreten, daß wir fließende Übergänge beobachten könnten von leichtestem Ikterus bis zu schweren und schwersten, tödlich endenden Erkrankungen. Ich nahm also an, daß die gleiche komplexe Noxe das eine Mal leichter, das andere Mal schwerer die Leberzelle trafe, und daß es infolge dieser vornehmlich graduell verschiedenen Leberparenchymschädigung das eine Mal nur zu einem leichteren, das andere Mal zu einem schwereren Ikterus kommen könne. Die Auffassung, daß es sich bei diesen Erkrankungen um einen „katarrhalischen“ Ikterus, d. h. um katarrhalische Infekte der Gallenwege handle, habe ich abgelehnt. Zwingende Beweise konnte ich aber

¹⁾ Vortrag, gehalten im Verein der Ärzte Wiesbadens am 7. November 1921.¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 16.