

Lungenfunktionsstörung (arterielles Defizit). In beiden Fällen wird aber die alveolare Kohlensäurekonzentration bei der O_2 -Atmung größer, da ja mindestens die gleiche Menge Kohlensäure mit einem nunmehr kleineren Atemminutenvolumen ausgeschieden wird. Dieser Befund läßt sich wieder in keiner Weise mit der bisherigen Kohlensäuretheorie in Übereinstimmung bringen.

Wir haben im vorstehenden eine Anzahl von Gründen angeführt, die uns die Richtigkeit der Annahme einer CO_2 -gesteuerten Regulation der Atmung unwahrscheinlich werden ließ. Diesen direkten Beweisen, zu denen uns eine große Zahl von exakten Experimenten am ruhenden und arbeitenden Menschen verhalf, sind in einer demnächst folgenden Darstellung über die Frage der vermutlichen prinzipiellen Grundlagen der Atmungsregulation, wie wir sie uns nach unseren Erfahrungen heute vorstellen müssen, eine Reihe weiterer, allerdings indirekter Beweise anzufügen. Diese sprechen aber so sehr für unsere Annahme, daß evtl. noch bestehende Lücken der Beweisführung ohne weiteres geschlossen werden können. Darüber hinaus gibt uns die Literatur eine Fülle von Hinweisen dafür, daß die bisherigen CO_2 -Theorie doch nicht die Bedeutung haben kann, die ihr zugemutet wurde.

Aus Untersuchungen auf dem Gebiet der Höhenphysiologie ist z. B. bekannt, daß mit zunehmender Höhe die alveolare Kohlensäurespannung, zumindest geringfügig, abnimmt, obwohl die Atmung vergrößert ist. Wenn auch hier die speziellen Vorgänge im Organismus, besonders die der Änderungen des intermediären Stoffwechsels, noch nicht hinreichend genau geklärt sind, so spricht doch auch diese Beobachtung eher gegen die Kohlensäuretheorie. Es könnte nun aber gesagt werden, daß im Falle des Höhenversuches und auch in den

oben angeführten Fällen der Beweisführung, bei denen ein Sauerstoffmangel besteht (Lungeninsuffizienz bei Ruhe und bei Arbeit), nunmehr nicht mehr die Kohlensäure die Führung behält, sondern daß dann der Sauerstoffmangel an die primäre Stelle rückt und die Vergrößerung des Atemumfanges bewirkt. Es ist aber zunächst einmal ganz unwahrscheinlich, daß eine so wichtige Funktion, wie die der Atmung es ist, einmal nach diesen und einmal nach einem anderen Prinzip reguliert würde. Zum anderen spricht der Fall des Herzkranken bei Ruhe und Arbeit (s. o.) absolut gegen diese Annahme, denn — wie besonders die Untersuchungen von EPPINGER ergeben haben — besteht die Erhöhung des Atemumfanges beim Herzkranken, obwohl in den Lungen ausreichend Sauerstoff zur Verfügung steht und obwohl das arterielle Blut vollarterialisiert ist, also ein eigentlicher Sauerstoffmangel nicht besteht (s. hierzu 2. Folge).

Bei den demnächst folgenden Ausführungen wird auf diese Fragen im Zusammenhang zurückzukommen sein. An dieser Stelle ist aber zusammenfassend festzustellen, daß eine so große Zahl von Beweisen gegen die Richtigkeit der Annahme der Regulation der Atmung nach dem Kohlensäureausscheidungsbedürfnis des Organismus bzw. nach der arteriellen oder alveolaren Kohlensäurespannung angeführt werden kann, daß — wie wir schon früher ausführen konnten — diese Theorie heute nicht mehr haltbar ist*. Die CO_2 -Theorie mußte daher einer anderen weichen, über die demnächst eingehend berichtet werden soll.

Literatur: Einige Literaturangaben aus dem eigenen Arbeitsgebiet, soweit sie hier in Frage kommen: ZAEFER, Arch. klin. Med. 180, 357 (1937) — Klin. Wschr. 1938, 476 — Z. Tbk. 80, 228 (1937) — Zbl. inn. Med. 180, 961 (1937). — OLMES DE CARRASCO u. ZAEFER, Z. Kreislaufforsch. 29, 157 (1937). — ZAEFER, Dtsch. Arch. klin. Med. 186, 1 (1940).

ORIGINALIEN.

ZUR PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DES INTERMEDIÄREN FETTSTOFFWECHSELS.

IX. Mitteilung.

Der Fettsäureabbau beim Menschen.

Von

H. G. KRAINICK,

zur Zeit Unterarzt in einem Feldlazarett.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Greifswald
(Direktor: Prof. GERHARDT KATSCH).

In unserer III. und IV. Mitteilung versuchten wir das Wesen der Ketogenese und Ketolyse beim Menschen näher zu ergründen. Es gelang uns nachzuweisen, daß ein stärkerer Anfall von ketogenem Stoffwechselgut auch bei völlig ungestörter Stoffwechsellage zu einer vorübergehenden Ketonstauung führt. Damit konnten wir das Beispiel einer gleichsam physiologischen Hyperketonämie geben und zugleich die Theorie entkräften, daß das Auftreten nennenswerter Mengen von Ketonkörpern im Stoffwechselbetriebe als pathologisches Ereignis zu gelten habe. So bewirken nach unseren in Mitteilung IV¹ beschriebenen Versuchen bereits 50 g leicht resorbierbares Fett einen deutlichen Anstieg des Blutketonspiegels. Als Zeichen für die Unversehrtheit des Glykogenbestandes der Leber, dessen Schwund von älteren Autoren als unerläßliche Voraussetzung einer Ketosis angenommen wurde, werteten wir die Tatsache, daß die Leber auf dem Höhepunkte einer solchen Ketonstauung in unvermindertem Umfange Glykogen zu mobilisieren vermag. In ähnlicher Weise konnte auch MARKEES² die physiologische Natur der Ketonämie nach enteraler Fettzufuhr überzeugend darlegen. Da aber das Vorkommen von Ketonkörpern im intermediären Stoffwechsel seit der grundlegenden Entdeckung von KNOOP³ sich zwanglos nur aus der β -Oxydation der Fettsäuren (und gewisser Aminosäuren) herleiten läßt, ist damit auch die allgemeine physiologische Gültigkeit dieser Reaktion beim Abbau der Fettsäuren im menschlichen Organismus erwiesen. Bisher konnte

lediglich aus mehr oder weniger unphysiologischen Versuchsanordnungen, wie sie Versuche an isolierten Organen⁴ oder Fütterungsversuche mit stoffwechsel Fremden Fettsäuren^{5, 6, 7, 8} darstellen, auf die Möglichkeit der β -Oxydation beim Menschen geschlossen werden. Ob aber diesem Abbaumechanismus überhaupt ein wesentlicher Anteil am Umsatz der Fette zufällt, mußte unentschieden bleiben. Der Anerkennung der Ketonkörper als obligates Intermediärprodukt des menschlichen Fettsäureabbaues stand aber vor allem die Erfahrung der Stoffwechselpathologie entgegen, daß in jedem Fall einer stärkeren Ketonämie und Ketonurie eine Stoffwechselentgleisung, wie z. B. beim Diabetes, nachweisbar ist.

Um unsere Auffassung von der physiologischen Natur der Ketonämie einwandfrei bestätigen zu können, erstrebten wir eine Versuchsanordnung, die das normale Stoffwechselgleichgewicht weniger gefährdet als unsere früheren langfristigen peroralen Fettbelastungen¹. Zu diesem Zweck erwies sich die intravenöse Belastung mit den Natriumsalzen niederer Fettsäuren als besonders geeignet. Der Vorzug dieses Verfahrens liegt darin, daß innerhalb einer kurzen Zeit eine ganz bestimmte Menge von Fettsäuren — unter Umgehung der trägen Darmresorption — unmittelbar dem intermediären Stoffwechsel zugeführt werden kann. Dabei verlaufen, wie zahlreiche Versuche beweisen, die reaktiven Stoffwechselvorgänge mit solcher Gleichmäßigkeit, daß sie weitgehende Rückschlüsse auf Zeit- und Größenverhältnisse des Stoffumsatzes erlauben. Aus diesen Gründen bewährte sich die Methode der intravenösen Fettsäurebelastung ausgezeichnet zur Untersuchung des Fettsäureabbaues beim Menschen.

Zur Ausführung unserer intravenösen Fettsäurebelastung wurden einer gesunden Versuchsperson morgens nüchtern 50 ccm einer 0,4 normalen (isotonischen) wässrigen Lösung des Natriumsalzes einer niederen Fettsäure in genau 4 Minuten in die Cubital.

* Auf die Literatur konnte, wie erwähnt, nicht näher eingegangen werden. Zu bemerken ist jedoch, daß die Ausführungen von E. KOCH auf dem Kongreß der Gesellschaft für innere Medizin 1940 in Wiesbaden, worin von einer „Entthronung der Kohlensäure“ die Rede war, einen weiteren Beweis für die Richtigkeit unserer schon vor mehreren Jahren fixierten Anschauungen liefern können.

vene injiziert. Für die intravenöse Applikation eignen sich alle Fettsäuren gerader und ungerader C-Atomanzahl bis einschließlich der Caprinsäure (C_{14}). Die Verträglichkeit der isotonischen fettsäuren Salzlösungen ist bei den niederen wasserlöslichen Fettsäuren ausgezeichnet, nimmt aber mit wachsender C-Atomanzahl ab. Wie aus dem Auftreten eines leichten Venenschmerzes während der Injektion zu schließen ist, wirken Salzlösungen höherer Fettsäuren von C_7 an in stärkerem Maße oberflächenaktiv auf die Venenwand und können gelegentlich mal zu umschriebenen Thrombosierungen an der Injektionsstelle führen. Nach Infusion von isotonischer Natriumcaprinatlösung stellten wir in einem einzigen Falle eine vorübergehende Hämoglobinurie fest, die jedoch ohne irgendwelche Folgen blieb. Weitere Zwischenfälle wurden bei 50 Versuchen in keinem Fall beobachtet. Versuchstiere (Kaninchen) vertrugen anstandslos das 10fache der menschlichen Dosis, auf das Kilogramm Körpergewicht bezogen.

Herstellung der Injektionslösungen: Zu diesem Zwecke wird die berechnete Menge Fettsäure mit n-Natronlauge unter Benutzung von Mercks Universalindikatorenpapier genau bei pH 7,0 neutralisiert, was sich wegen der starken Pufferwirkung des fettsäuren Natriums leicht erreichen läßt. Nach der Neutralisation füllt man die Lösung auf das gehörige Volumen auf, läßt sie einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen und filtriert sie dann durch ein gehärtetes Filter. Schließlich wird die wasserklare fettsäure Salzlösung in Ampullen abgefüllt und im strömenden Dampf bei 100–110° an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 20 Minuten lang sterilisiert.

Zur Verfolgung des Fettsäureabbaues wurde bei 10 gesunden Versuchspersonen in etwa 50 Versuchen das Verhalten des Blutketonspiegels sowie der Ketonkörperausscheidung unter dem Einfluß der intravenösen Fettsäurebelastung untersucht. Für besondere Fragestellungen wurde der in der Versuchsreihe 1 beschriebene Grundversuch in verschiedener Weise variiert.

Analytische Methodik: Die Bestimmung der Ketonkörper in Blut und Harn erfolgte nach der Methode des Verfassers⁹. Diese Methode ist inzwischen in verschiedener Beziehung verbessert worden. Die wichtigste Änderung betrifft die Isolierung des Destillationsapparates, der nicht mehr wie früher mit Wolle, sondern durch einen Vakuumglasmantel gegen Wärmeverluste geschützt wird. Das Verfahren hat sich uns auch weiterhin besonders zur Erfassung kleiner Unterschiede im Blutketongehalt bestens bewährt. — Der Blutzucker wurde nach der bekannten Methode von HAGEDORN-JENSEN bestimmt. — Gelegentliche Bestimmungen des Urobilins im Harn wurden nach dem photometrischen Verfahren von HEILMEYER und KREBS¹⁰ durchgeführt; bei der Handhabung dieser Methode fanden wir es sehr zweckmäßig, die störende Oxydation des Mohrschen Salzes durch Übersichten mit flüssigem Paraffin zu verhindern.

Versuchsreihe 1. Versuchsanordnung: 6.55 Uhr, zu Beginn des Versuches, läßt die nüchterne Versuchsperson Urin (der verworfen wird!) und trinkt 250 ccm Wasser. 7.55 Uhr läßt die Versuchsperson nochmals Urin (1. Urinportion) und trinkt wieder 250 ccm Wasser; unmittelbar danach wird eine Blutprobe aus der Fingerbeere zur Bestimmung des Nüchternblutketonspiegels entnommen. 8 Uhr werden 50 ccm einer 0,4 n-Lösung von fettsäurem Natrium innerhalb von 4 Minuten bei gleichbleibender Injektionsgeschwindigkeit (Stoppuhr!) in die ungestaute Cubitalvene infundiert. 8.04–8.34 Uhr werden in verschiedenen Zeitabständen Blutproben zur Bestimmung des Blutketongehaltes aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen entnommen, meist 3, 7 $\frac{1}{2}$, 15 und 30 Minuten nach der beendeten Fettsäureinfusion. 8.34 Uhr läßt die Versuchsperson wieder Urin (2. Urinportion) und trinkt 100 ccm Wasser. 9.04 Uhr läßt die Versuchsperson zum Abschluß nochmals Urin (3. Urinportion).

Dieser Versuch wurde mit den gesättigten Fettsäuren C_4 bis C_{10} unter sorgfältiger Einhaltung der gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt. Außer der iso-Valeriansäure wurden nur Fettsäuren mit unverzweigter C-Atomkette verwandt.

Die intravenös verabfolgten fettsäuren Salze mit gerader C-Atomanzahl führten bei allen Versuchspersonen ohne Ausnahme in gerader gesetzmäßiger Weise zu einem Anstieg des Blutketons auf etwa das Doppelte des Nüchternniveaus sowie zu einem Anwachsen der Ketonausscheidung im Urin um das Zwei- bis Dreifache. Der Höhepunkt der ketonämischen Kurve wird schon wenige Minuten nach der Injektion erreicht und ist für jede Fettsäure charakteristisch. Wie Abb. 1 zeigt, verschiebt sich das ketonämische Maximum mit steigender C-Atomzahl der betreffenden Fettsäuren zeit-

lich immer weiter, ohne dabei seine absolute Höhe wesentlich zu ändern. Nach 20–40 Minuten ist die ketonämische Kurve zu ihrem Ausgangsniveau zurückgekehrt, wobei die Fettsäuren mit den höchsten C-Atomzahlen das langsamste Absinken ihrer entsprechenden Ketonkurven erkennen lassen. Aus diesem Verhalten ergibt sich für jede Fettsäure eine typische Blutketonkurve, die mit wachsender C-Atomzahl allmählich flacher verläuft. Die Streuung der Blutketonwerte, die an verschiedenen Tagen von derselben Versuchsperson nach Verabfolgung der gleichen Fettsäure gewonnen worden

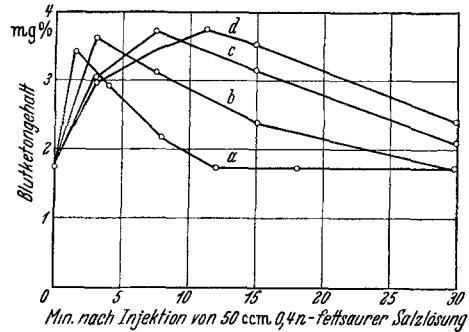


Abb. 1. Blutketonspiegel nach intravenöser Belastung mit Natriumbutyrat (a), Natriumcapronat (b), Natriumcaprylat (c) und Natriumcaprinat (d).

sind, ist so unbedeutend, daß schon kleine Verschiebungen der ketonämischen Kurven bewertet werden dürfen. Der Ausscheidungszuwachs an Ketonkörpern im Urin ist etwa 30 Minuten nach der Injektion der fettsäuren Natriumsalzlösung beendet. Schon qualitativ läßt sich während des Versuches die Acetonurie (in der 2. Urinportion) aus dem positiven Ausfall der Legalschen Ringprobe, die in den übrigen Urinportionen stets negativ bleibt, eindrucksvoll erweisen. Die Beteiligung der einzelnen Ketonkörper an der Ketonvermehrung ist im Blut nicht die gleiche wie im Urin. Im Blut folgt

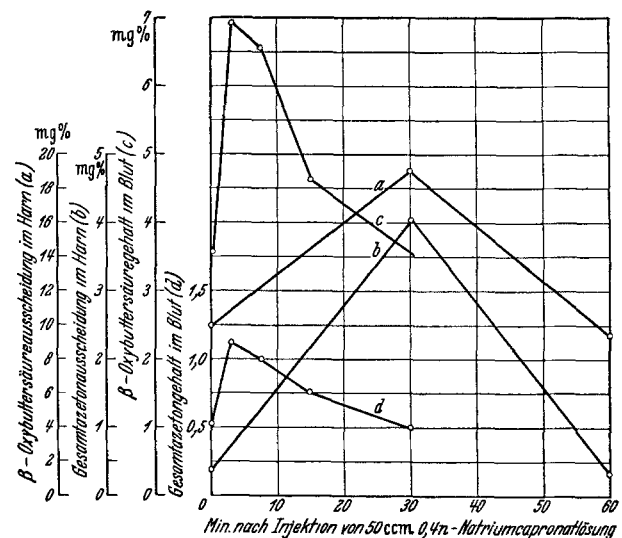


Abb. 2. Verhalten der verschiedenen Ketonfraktionen im Blut und Harn nach intravenöser Belastung mit Natriumcapronat. a = β -Oxybuttersäureausscheidung im Harn, b = Gesamtaacetona- (Aceton + Acetessigsäure-) Ausscheidung im Harn, c = β -Oxybuttersäuregehalt im Blut, d = Gesamtaacetongehalt im Blut.

die β -Oxybuttersäure dem Verhalten des Gesamtaacetons (Aceton + Acetessigsäure) in entsprechender Weise, wie aus Abb. 2 zu ersehen ist. Im Urin dagegen verschiebt sich das Verhältnis der beiden Ketonfraktionen während der Fettsäurebelastung erheblich zugunsten des Gesamtaacetons.

Die Fettsäuren mit ungerader C-Atomanzahl vermochten — wie nach dem Gesetz der β -Oxydation nicht anders zu erwarten war — keine Ketonämie zu erzeugen. Auch die Ketonausscheidung erfuhr nach Injektion der ungeraden Säuren keinen sicheren Zuwachs. Lediglich nach Verabfolgung von Heptylsäure konnte ein minimaler Anstieg des Blutketonniveaus sowie der Ketonkörperausscheidung beobachtet werden. Besonders beweiskräftig fiel der vergleichende Ver-

sich mit iso-Valeriansäure und n-Valeriansäure bei ein und derselben Versuchsperson aus; während die iso-Form der Valeriansäure zu einer deutlichen Ketonämie und Ketonurie führte, blieb die n-Säure ohne jeden Einfluß auf den Ketonkörpergehalt von Blut und Urin (s. Abb. 3).

Versuchsreihe 2. Versuchsanordnung: Eine Versuchsperson erhielt am ersten Tage 50 ccm einer 0,4-n-Natriumcapronatlösung in 8 Minuten intravenös verabfolgt. An einem der folgenden Tage wurde derselben Versuchsperson die gleiche Menge Capronatlösung

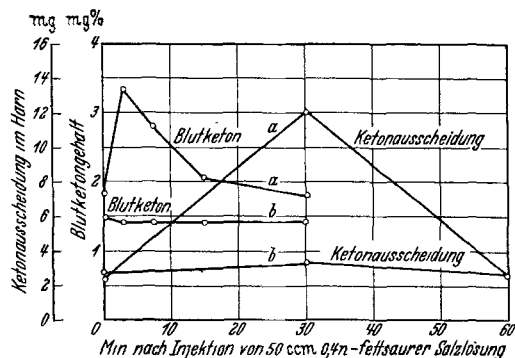


Abb. 3. Blutketonspiegel und Ketonausscheidung im Harn nach intravenöser Belastung mit iso-Natriumvalerianat (a) und n-Natriumvalerianat (b).

in 4 Minuten unter sonst genau denselben Versuchsbedingungen infundiert.

Der eben beschriebene Versuch ergibt die Tatsache, daß der Grad der reaktiven Ketonämie, die auf die intravenöse Fettsäurebelastung folgt, mit der Injektionsgeschwindigkeit wächst. Auch zahlreiche andere Versuche mit fettsauren Salzlösungen verschiedener Konzentration erweisen die Abhängigkeit der Ketonvermehrung von der in der Zeiteinheit intravenös zugeführten absoluten Menge fettsauren Salzes. Bei einer bestimmten minimalen Injektionsgeschwindigkeit bleibt der Ketonanstieg im Blut und Urin ganz aus, selbst wenn die verabfolgte Gesamtmenge des fettsauren Salzes mehrere Gramme beträgt.

Versuchsreihe 3. Versuchsanordnung: Der in der Versuchsreihe 1 beschriebene Versuch wurde in der Weise variiert, daß genau gleichzeitig mit der Gewinnung des Capillarblutes (aus der Fingerbeere) Venenblut aus der Cubitalvene des anderen Armes unter Vermeidung jeglicher Stauung entnommen wurde. Das aus der Punktionskanüle tropfende Venenblut wurde in einem paraffinierten Schälchen aufgefangen und sofort zur Bestimmung

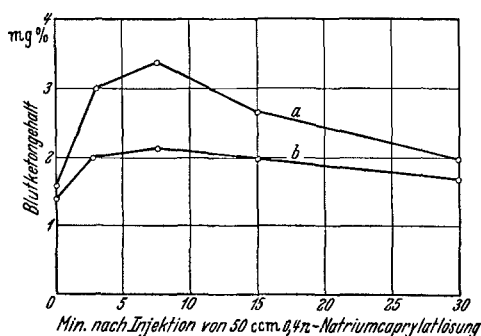


Abb. 4. Capillarblut-Venenblutgefälle für Ketonkörper nach intravenöser Belastung mit Natriumcapronat. a = Ketongehalt im Capillarblut, b = Ketongehalt im Venenblut.

der Ketonkörper in eine 0,2 ccm-Mikropipette aufgesaugt. Zur Vermeidung eines unterschiedlichen Verdunstungsverlustes wurde streng darauf geachtet, daß Venen- und Capillarblut möglichst gleich lang vor dem Pipettieren mit der Luft in Berührung standen. Weiterhin wurde bei der Blutentnahme aus der Fingerbeere stets versucht, durch tiefen Einstich die Fingerarterie zu treffen, um vorwiegend arterielles Blut zu gewinnen. Als fettsaures Salz wurde für diese Versuchsreihe Natriumcapronat verwandt.

In Abb. 4 ist das Verhalten des Ketonspiegels im Fingerbeerenblut im Vergleich zu dem im Venenblut nach Fettsäurebelastung kurvenmäßig dargestellt. Während die ketonämische Kurve im Capillarblut den üblichen steilen Anstieg und langsamen Abfall zum Ausgangsniveau erkennen läßt,

erhebt sich die Venenblutkurve nur unbedeutend über das Nüchternketonniveau. Die größte Höhendifferenz beider Kurven liegt im Scheitelpunkt der Capillarblutkurve. Aus diesem Sachverhalt darf auf das Vorliegen eines Arterien-Venengefalles für Ketonkörper, das zwar im Nüchternzustand kaum nachweisbar ist, sich aber mit zunehmender arterieller Ketonämie immer stärker ausprägt, geschlossen werden. Zu dem gleichen Ergebnis führten uns frühere (nichtveröffentlichte) Versuche (zusammen mit Dr. FRIEDRICH MÜLLER), in denen wir den vergleichenden Verlauf der Ketonkurven im arteriellen und venösen Blut nach peroraler Fettbelastung bestimmten.

Versuchsreihe 4. Versuchsanordnung: Unmittelbar vor der Injektion der fettsauren Salzlösung wurden beide Beine und ein Arm der Versuchsperson mit Hilfe der Manschette eines Blutdruckmeßapparates so stark gestaut, daß der Staudruck an der unteren Extremität 140–150 mm Hg und an der oberen Extremität etwa 100 mm Hg betrug. Die Stauung blieb durchschnittlich 25 bis 30 Minuten nach beendeter Injektion liegen. In einzelnen Fällen wurde nach der Injektion auch noch der andere Arm gestaut. Die übrigen Versuchsbedingungen entsprachen genau den in der Versuchsreihe 1 beschriebenen. Zum Vergleich wurden Infusionen fettsaurer Salzlösung an derselben Versuchsperson ohne Extremitätenstauung, aber sonst unter ganz den gleichen Versuchsbedingungen vorgenommen. Die Versuche wurden mit Lösungen von buttersaurem sowie capronsäurem Natrium durchgeführt.

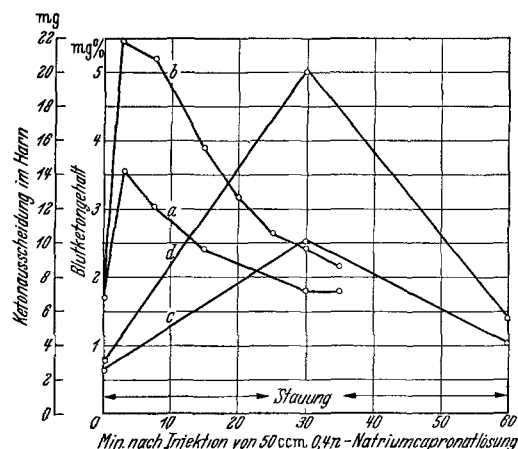


Abb. 5. Einfluß einer venösen Extremitätenstauung auf Blutketonspiegel und Ketonausscheidung im Harn nach intravenöser Belastung mit Natriumcapronat. a = Blutketonspiegel ohne Stauung, b = Blutketonspiegel mit Stauung, c = Ketonausscheidung im Harn ohne Stauung, d = Ketonausscheidung im Harn mit Stauung.

Der Einfluß, den eine Stauung des peripheren Venenkreislaufes auf den Grad der durch intravenöse Fettsäuregaben erzeugten Ketonämie und Ketonurie auszuüben vermag, soll in Abb. 5 veranschaulicht werden. Danach bewirkt die venöse Extremitätenstauung im Vergleich zum Kontrollversuch einen Anstieg des Blut- und Urinketons um fast 100%. Bei Verwendung von buttersaurem Natrium als Infusionsflüssigkeit sind diese Unterschiede nicht ganz so ausgeprägt, aber immer noch deutlich genug. Die beschriebenen Versuche ergeben die wichtige Tatsache, daß eine beginnende Ketonstauung durch Behinderung des peripheren Kreislaufes wesentlich verstärkt werden kann.

Versuchsreihe 5. Versuchsanordnung: 1–1½ Stunden vor der Injektion der fettsauren Salzlösung wurde der Versuchsperson eine Ampulle Tetragnost (Tetrajodphenolphthalein) intravenös verabfolgt. Im übrigen wurde in gleicher Weise wie in der Versuchsreihe 1 verfahren. Bei einem der Tetragnostversuche wurde außerdem der Urobilingehalt des Harnes bestimmt. Zum Vergleich wurde an derselben Versuchsperson einige Tage vorher eine Fettsäurebelastung ohne Tetragnostvorbereitung durchgeführt. In einem weiteren Kontrollversuch wurde das Verhalten des Blutketonspiegels sowie der Keton- und Urobilinausscheidung nach alleiniger Verabfolgung von Tetragnost geprüft.

In dieser Versuchsreihe sollte der Einfluß, den eine leichte Leberzellschädigung auf die Fettsäure-Ketonämie ausübt, untersucht werden. Daß die Leberzellfunktion vorübergehend wirklich durch intravenös appliziertes Tetrajodphenolphthalein beeinträchtigt wird — eine den Klinikern geläufige

Tatsache — konnten wir aus dem deutlichen Anstieg der Urobilinausscheidung im Harn nach Tetragnostinjektion erweisen, wobei nach allgemeingültiger Auffassung die Urobilinvermehrung als Indicator einer Leberschädigung gewertet wurde. Die Injektion der fettsauren Salzlösung für sich allein vermochte dagegen den normalen Urobilingehalt des Harns in keiner Weise zu beeinflussen. In Abb. 6 sind die Blut- und Urinketonwerte, die nach Fettsäurebelastung *mit* und *ohne* Tetragnostvorbereitung gewonnen wurden, vergleichsweise kurvenmäßig dargestellt. Die außerdem verzeichneten Urobilinwerte zeigen den durch Tetragnost verursachten Leberzellschaden an. Die Abb. 6 läßt in gleicher Weise wie

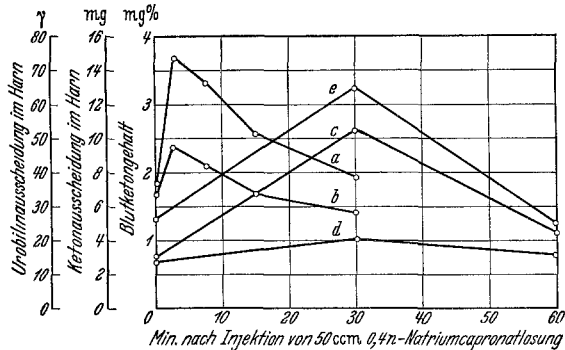


Abb. 6. Einfluß einer Leberzellschädigung (durch Tetraäthylphenolphthalein) auf Blutketonspiegel und Ketonausscheidung im Harn nach intravenöser Belastung mit Natriumcapronat. a = Blutketongehalt ohne Tetragnostvorbereitung, b = Blutketongehalt nach Tetragnostvorbereitung, c = Ketonausscheidung im Harn ohne Tetragnostvorbereitung, d = Ketonausscheidung im Harn nach Tetragnostvorbereitung, e = Urobilinausscheidung im Harn nach Tetragnostvorbereitung.

die anderen nicht aufgeführten Versuche dieser Reihe die Tatsache erkennen, daß eine Beeinträchtigung der Leberzellfunktion den Blutketonspiegel senkt und die Ketonausscheidung im Urin vermindert. Auch ohne vorher durch intravenöse Fettsäuregaben eine Hyperketonämie erzeugt zu haben, kann man diesen Einfluß auf den Ketonstoffwechsel feststellen; es läßt sich nämlich regelmäßig nach der Tetragnostinjektion eine vorübergehende deutliche Abnahme der Ketonausscheidung im Urin nachweisen, während eine Senkung des an sich schon minimalen Nüchternblutketonspiegels verständlicherweise nicht mehr erfassbar ist.

Die beschriebenen Versuche lassen uns unter Vermeidung unphysiologischer Versuchsbedingungen einen aufschlußreichen Einblick in den intermediären Fettstoffwechsel des Menschen gewinnen. Das wichtigste Ergebnis unserer Untersuchungen ist der Nachweis, daß beim Umsatz natürlicher Fettsäuren mit *gerader* C-Atomzahl nennenswerte Mengen von Ketonkörpern im normalen intermediären Stoffwechselbetrieb anfallen, während beim Abbau von Fettsäuren mit *ungerader* C-Atomzahl bestenfalls Spuren solcher Intermediärprodukte erfaßt werden können. Die physiologische Bedeutung dieses Tatbestandes läßt sich nicht durch den Einwand abschwächen, daß der Ketonkörperzuwachs im Blut und Urin nach parenteralen Fettsäuregaben viel zu gering ist, um daraus auf die Rolle der Ketonkörper als obligate Zwischenstufe des Fettsäureabbaues zu schließen. Zunächst gehört schon allein ein Zehntel der theoretisch zu erwartenden Ketonmenge dazu, um den Ketonkörperspiegel des Blutes um 2 mg% zu heben. Weiterhin ist vor allem zu bedenken, daß sich die Ketonkörper nicht als ausscheidungsreifes Stoffwechselprodukt im Blut und Harn anhäufen, sondern daß sie vielmehr sofort weiter umgesetzt werden. Wie wir in unseren Versuchen gezeigt haben, kann eine Hyperketonämie überhaupt nur dann eintreten, wenn die Geschwindigkeit des Fettsäureanfalls und damit der Ketogenese diejenige des Ketonumsatzes übertrifft. Schon durch eine teilweise Behinderung der Ketolyse mittels venöser Extremitätenstauung vermochten wir den wahren Umfang der Ketogenese aus Fettsäuren zu verdeutlichen. Vor uns hat bereits BRENTANO¹¹ auf andere Weise, nämlich durch Blockierung der Ketolyse mit Adrenalin, die Größe der Ketonkörperbildung nach peroralen Fettgaben aufgezeigt. Die weitere Anreicherung des

Blutes mit Fettsäuren — zur Erzielung einer stärkeren Ketonstauung — scheiterte leider sehr bald an der Grenze der Verträglichkeit. Die Geringfügigkeit der zusätzlichen Ketonausscheidung im Urin während der intravenösen Fettsäurebelastung erklärt sich aus dem Mangel eines stärkeren Anstiegs des Blutketonniveaus, wobei außerdem noch die schätzungsweise doppelt so große Acetonausscheidung mit der Atemluft zu berücksichtigen ist. Nach Entkräftung des oben aufgeworfenen Einwandes darf als erwiesen gelten, daß der Abbauweg der Fettsäuren im menschlichen Organismus über die Ketonkörperstufen führt.

Dieser Nachweis berechtigt aber zugleich zu der Annahme, daß auch das Gesetz der β -Oxydation allgemeinere physiologische Gültigkeit besitzt. Die bisherigen Bestätigungen der Knoopschen Befunde — selbst die aus neuerer Zeit^{4, 5, 6, 7, 8} — lassen mehr oder weniger die notwendige Voraussetzung physiologischer Versuchsbedingungen vermissen, während uns der Nachweis der β -Oxydation am *ungetrübten menschlichen Organismus* gelang. Die beherrschende Stellung dieses Abbauprinzip als Ursache der Ketonkörperbildung kann nicht durch den Einwand erschüttert werden, daß auch andere Wege der Fettsäurespaltung zur Bildung von Ketonkörpern führen könnten. Die in Abb. 1 dargestellte geradezu gesetzmäßige Verschiebung der ketonämischen Maxima nach parenteralen Gaben von Fettsäuren mit gerader C-Atomanzahl ließe sich nicht zwanglos erklären, wenn noch andere ketogene Abbaumechanismen in nennenswertem Umfang am Fettsäureabbau beteiligt wären. So müßte z. B. die umstrittene δ -Oxydation^{12, 13} — von BUTTS¹⁴ an der Ratte nachgewiesen — im Falle der Capryl- und Caprinsäure eine deutliche Verlagerung des ketonämischen Maximums zur Folge haben, da durch Spaltung dieser Fettsäuren am δ -Kohlenstoffatom die doppelte Anzahl Moleküle Ketonkörper wie bei der einfachen β -Oxydation anfallen würden^{15, 16}. Besonders eindrucksvoll konnten wir das Gesetz der β -Oxydation in dem vergleichenden Versuch mit iso- und n-Valeriansäure veranschaulichen; während die iso-Form der Valeriansäure prompt zu Ketonkörpern umgesetzt wird, folgt der Injektion der n-Säure nicht der geringste Ketonanstieg im Blut und Harn. Andererseits zeigen aber unsere Versuche mit höheren Fettsäuren ungerader C-Atomanzahl, z. B. mit Heptylsäure, daß im geringen Umfang auch ohne β -Oxydation — vielleicht durch γ -Oxydation — Ketonkörper aus Fettsäuren gebildet werden können. Diese Beobachtung würde den Befunden von CANNANO¹⁷ und von JOWETT und QUASTEL¹⁸, die eine schwache Ketonbildung bei der Heptyl-Nonyl- und Undecansäure feststellten, entsprechen. Auch die Möglichkeit einer synthetischen Entstehung von Ketonkörpern aus Essigsäure, zusammen mit Brenztraubensäure (bzw. Acetaldehyd), muß in diesem Zusammenhange berücksichtigt werden^{19, 20, 21}.

Unsere Versuche zum Fettsäureabbau geben nicht allein einen Aufschluß über den qualitativen Verlauf der β -Oxydation, sondern vermitteln uns auch eine Vorstellung über die Geschwindigkeit dieser Reaktion. Aus der fast gesetzmäßigen Interferenz der Blutketonkurven der verschiedenen Fettsäuren (s. Abb. 1) mit gerader C-Atomanzahl läßt sich überschlagsweise berechnen, daß der menschliche Stoffwechsel zur einmaligen β -Oxydation von $1/50$ Äquivalent Fettsäure etwa $1\frac{1}{2}$ –2 Minuten benötigt. Weiter konnten wir nachweisen, daß bereits bei einem Grenzwert des Fettsäureanfalls von $1/200$ Äquivalent pro Minute die Ketolyse hinter der Ketonkörperbildung zurückbleibt und eine Ketonstauung eintritt. Dieser Befund entspricht übrigens nicht ganz den Anschauungen von BRENTANO¹¹, der eine viel größere Ketolysebereitschaft annimmt.

Daß innerhalb unserer Versuchsanordnung andere Oxydationsmechanismen, die nicht zu Ketonkörpern führen, in wesentlichem Umfang am Fettsäureabbau teilnehmen, ist auf Grund der oben dargelegten Erwägungen unwahrscheinlich. Es ist jedoch — nach Befunden von GRIESBACH²² — nicht völlig auszuschließen, daß ein geringer Anteil der infundierten Fettsäuren gerader C-Atomzahl auch *ohne* Ketonbildung in der Muskulatur verbrannt wird. Ebensowenig können wir aus unseren Versuchen etwas über die interessante

Möglichkeit der ω -Oxydation, die von VERKADE²³ und besonders von FLASCHESTRÄGER²⁴ in neuerer Zeit aufgezeigt worden ist, ausagen.

Die Frage nach der Beteiligung der einzelnen Ketonkörper an der Ketonämie, die der Ketogenese aus Fettsäuren folgt, ist von untergeordneter Bedeutung, seitdem wir wissen, daß im Organismus — mit Ausnahme der Nieren²⁵ — ein reversibles Gleichgewicht zwischen Keto- und Oxyssäuren herrscht²⁶. Mit dieser Erkenntnis stimmt auch das Ergebnis unserer Versuche überein, nach dem im Blut die β -Oxybuttersäurekurve in Größe und Richtung stets der Gesamtacetonekurve (Aceton + Acetessigsäure) entspricht. Im Urin vermißt man jedoch nach Fettsäurebelastung eine derartige Relation beider Ketonfraktionen, sondern fanden statt dessen eine deutliche Verschiebung zugunsten des Gesamtacetons. Diese Sonderstellung der Urinketone darf aus dem unterschiedlichen Verhalten der Nieren gegenüber den einzelnen Ketonkörpern erklärt werden; während die β -Oxybuttersäure in erheblichem Umfange in der Niere abgebaut wird, scheint das Aceton unangegriffen das Nierenfilter zu passieren^{25, 27, 28, 29}.

Unsere Versuche erweisen nicht nur die Tatsache der Ketogenese und Ketolyse als obligate Erscheinungen des Fettsäureabbaues, sondern geben darüber hinaus auch Aufschluß über die Orte, an denen sich diese Stoffwechselvorgänge abspielen. Seit der grundlegenden Arbeit von EMBDEN³⁰ gilt allgemein die Leber als Stätte der Ketonkörperbildung, eine Auffassung, die neuerdings durch Versuche an Leberschnitten²⁷ wieder gestützt werden konnte. Trotz vielfacher experimenteller Belege aber ist der eigentliche Gültigkeitsbeweis dieser Theorie für den menschlichen Stoffwechsel bisher ausgeblieben. Auch die Pathologie war nicht imstande, zur Lösung dieses Problems beizutragen, da ihre Erfahrungen völlig uneinheitlich sind und teilweise sogar den experimentellen Ergebnissen widersprechen. Durch unsere eignen Versuche glauben wir nunmehr die Gültigkeit der Lehre, daß die Ketogenese eine Funktion der Leber sei, überzeugend erwiesen zu haben. Wir konnten zeigen, daß schon eine geringfügige Leberzellschädigung die Ketonkörperbildung aus Fettsäuren deutlich zu hemmen vermag. Diese Beobachtung aber läßt sich zwanglos nur durch die Annahme erklären, daß die Ketogenese an die Leberzelle gebunden ist. Da die Möglichkeit einer experimentellen Leberschädigung beim Menschen aus naheliegenden Gründen begrenzt ist, haben wir ergänzende Tierversuche unternommen, die die am Menschen gewonnenen Befunde einwandfrei bestätigen. Über Einzelheiten dieser Versuche wird an anderer Stelle berichtet werden. Neuere Beobachtungen lassen vermuten, daß sich unter Umständen auch andere Organe, wie z. B. die Muskulatur^{31, 32} oder die Magen-Darmschleimhaut³³, an der Ketogenese beteiligen können.

Vielumstrittener als das Problem der Ketonbildungsstätte ist die Frage, wo der weitere Umsatz der Ketonkörper erfolgt. Die meisten älteren Autoren³⁴ verlegten — unter dem Einfluß der Embdenschen Arbeiten³⁰ — den Ort der Ketolyse ebenfalls in die Leber, obwohl sie diese Annahme experimentell nicht ausreichend begründen konnten. Erst durch SNAPPER²⁵, CHAIKOFF³⁵, JUSTIN-BESANCON²⁹ und neuerdings durch BRENTANO¹¹ wurde das Primat der Leber im Ketonkörperstoffwechsel erschüttert und die Befähigung anderer Organe, wie vor allem der Muskulatur und der Nieren, zum Ketonumsatz aufgezeigt. Auch wir haben auf Grund früherer Versuche¹ Bedenken gegen die Gültigkeit der alten Lehre geäußert. Nach den Ergebnissen unserer vorliegenden Arbeit kann jedoch kein Zweifel mehr an der entscheidenden Rolle der peripheren Gewebe bei der Ketolyse bestehen. In zwei verschiedenen Versuchsanordnungen haben wir am Menschen den Beweis geführt, daß die Muskulatur die mit dem arteriellen Blut zugeführten Ketonkörper zurückhält und weiter umsetzt. Diese Tatsache schlossen wir einmal aus der Beobachtung, daß das aus der Peripherie abströmende venöse Blut ärmer an Ketonkörpern ist als das arterielle, und weiterhin vor allem aus der Feststellung, daß eine Behinderung des Blutrückflusses aus den Extremitäten zu einer Ketonstauung im arteriellen bzw. im capillären Blut führt. An Tieren hat

schon HIMWICH³¹ den Befund eines Ketonkörpergefälles von Arterie zu Vene erheben können. Andere Autoren³² haben bei der vergleichenden Untersuchung des arteriellen und venösen Blutketongehaltes — offenbar aus methodischer Unzulänglichkeit — widersprechende Ergebnisse erzielt. Mit einer ketolytischen Tätigkeit der Nieren darf auch in unseren Versuchen — wie oben bereits erörtert — gerechnet werden. Daß sich noch verschiedene andere Gewebe an der Ketolyse beteiligen können, z. B. der Hoden, ist anzunehmen. Sogar die Leber scheint nach Befunden von KÜHNAU³⁶ und WIGGLESWORTH³⁷ nicht völlig von der Ketolyse ausgeschlossen zu sein.

Das weitere Schicksal der Ketonkörper während ihres Umsatzes und damit das Wesen der Ketolyse ist im Grunde noch dunkel. Sicher ist, daß die aus dem Fettsäureabbau anfallenden Ketonkörper in die energetischen Zellvorgänge, besonders im Muskel, einzugreifen bestimmt sind, sei es durch unmittelbare Verbrennung, sei es durch vorherige Synthese zu leicht oxydablen Kohlehydraten. Die Wege des Ab- und Umbaus der Ketone sind im einzelnen noch nicht befriedigend aufgeklärt. MAZZA³⁸ nimmt einen Abbau der β -Oxybuttersäure im Muskel über verschiedene Dicarbonsäuren zu Brenztraubensäure an, die ihrerseits als Brücke zu den Kohlehydraten dienen könnte. Bei Störungen dieses katalytisch wirkenden Systems der C₄-Säuren (THUNBERG³⁹, SZENTGYÖRGYI⁴⁰), z. B. im Diabetes, können aus Brenztraubensäure und Essigsäure über Acetobrenztraubensäure wieder Ketonkörper zurückgebildet werden. Nach TOENIESSEN und BRINKMANN⁴¹ soll jedoch die im Muskel aus dem Abbau der Acetessigsäure anfallende Essigsäure, deren Nachweis allerdings immer noch nicht geglättet ist, nicht zu Brenztraubensäure, sondern zu Ameisensäure oxydiert werden. In der Niere scheint der Abbau der β -Oxybuttersäure zu Milchsäure zu führen⁴². Die bei unseren Fettsäurenbelastungsversuchen verschiedentlich aufgenommenen Blutzuckerkurven bieten keinen Anhalt dafür, daß eine nennenswerte Glykoneogenese aus Ketonkörpern im Verlauf der Ketolyse eintritt. Ob auch Aceton — wenigstens in kleineren Mengen — noch weiter im Stoffwechsel umgesetzt werden kann, ist bisher nicht sicher entschieden. Der üblichen Auffassung zufolge gilt dieser Ketonkörper trotz seines ständigen Vorkommens im Blut als nichtoxydables ausscheidungsreifes Stoffwechselendprodukt. Dem entgegen steht die Beobachtung, daß der Hundeorganismus Acetophenon in Benzoesäure umzuwandeln vermag⁴³. Wir selbst können zu dieser Frage keine Stellung nehmen, unsere Versuche lassen jedoch daran zweifeln, daß der Niere eine wesentliche Fähigkeit zum Acetonabbau zukommt.

Mit der Annahme, daß der gesamte Fettsäureabbau über die Ketonkörper führt, scheint sich das merkwürdige Verhalten des Blutketonspiegels nicht recht vereinbaren zu lassen. Während andere energieliefernde Intermediärprodukte, wie vor allem die Glucose, über einen ungleich höheren und labileren Blutspiegel mit ausgeprägter alimentärer Reaktion verfügen, erweist sich der Ketonspiegel beim Gesunden — auch nach unseren eingehenden Untersuchungen¹ — selbst bei fettreicher Kost als sehr niedrig und auffallend starr. Man gewinnt durch die Beobachtung des Blutketonspiegels bei normaler Stoffwechsellage geradezu den Eindruck, als ob der Organismus jegliche Hyperketonämie, die das physiologische Milieu viel bedenklicher gefährden würde als etwa die Hyperglykämie, zu vermeiden bestrebt sei. Seine Stabilität verliert der Blutketonspiegel erst im stoffwechselkranken, besonders im diabetischen Organismus. Diesem Sachverhalt entspricht die Erfahrung der Klinik, daß jede stärkere Ketonstauung als ein pathologisches Ereignis zu werten ist. Wie unsere Versuche gezeigt haben, ist die Möglichkeit des Stoffwechsels, einen vermehrten Ketonanfall durch Steigerung der Ketolyse zu kompensieren, verhältnismäßig eng begrenzt. Außerdem aber verfügt der Organismus noch über andere wirksame Mittel, um das Blutketonniveau konstant zu halten. Im normalen Stoffwechselbetriebe beruht die Sicherung gegen eine Ketonstauung vor allem auf der *Steuerung des Fettsäurezustroms*, die in doppelter Weise gewährleistet wird: erstens durch die Trägheit der Fettresorption, zweitens durch die Abwanderung der resorbierten Fettsäuren in die Leber und

Fettdepots, wo sie zum Stoffwechseleinsatz (als Phosphatide?) vorbereitet werden (neuerdings erwiesen durch Versuche mit deuteriumhaltigen Fettsäuren⁸). Schließlich muß auch noch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß sich in einem gewissen Umfang Ketogenese und Ketolyse am selben Ort, z. B. in der Leber, abspielen^{36, 37}, so daß die Intermediärprodukte nicht im Blut zu erscheinen brauchen.

Aus der Erkenntnis, daß der Organismus gegen eine überstürzte Ketogenese mehrfach gesichert ist, folgt zwangsläufig, daß weniger die Steigerung der Ketonbildung als vielmehr die Behinderung der Ketolyse zur Ketonstauung — zur Ketosis — führt. Eine ähnliche Betrachtungsweise der Ketosis, wie wir sie aus unseren Versuchen gewinnen, wurde schon früher von BRENTANO¹¹ nachdrücklich vertreten und experimentell zu belegen versucht. Die Erforschung des Wesens der Antiketogenese hat die Tatsache offenbart, daß der Ketonkörperumsatz nicht in selbständigen Bahnen verläuft, sondern eng mit dem Kohlehydratstoffwechsel verknüpft ist. Die früher allgemein gültige Meinung, daß diese Bindung einfach in einer Abhängigkeit der Ketolyse vom Glykogengehalt der Leber besteht, haben BRENTANO¹¹ und auch wir¹ bereits eindeutig widerlegt und haben statt dessen auf die ketolytische Funktion der peripheren Kohlehydrate hingewiesen. Im Einklang mit den verschiedenen Befunden anderer Autoren müssen wir heute annehmen, daß der Umsatz der Ketonkörper chemisch oder energetisch mit der Kohlehydratoxydation in der Muskelzelle eng gekoppelt ist. Auf welchen Reaktionen die Verknüpfung dieser beiden Stoffkreise beruht, wissen wir noch immer nicht sicher. Der Annahme des Henzeschen Ketols (Oxyacetylaceton⁴⁴) als katalytisch wirksames Bindeglied steht der Einwand entgegen, daß das zur Bildung des Ketols erforderliche Methylglyoxal im Muskel nicht nachweisbar ist. Mehr Wahrscheinlichkeit hat die Theorie von KÜHN³⁸ und GOTTSCHALK⁴⁵ für sich, nach der die aktivierten Zucker das für die Verbrennung der Ketonkörper notwendige stark negative Redoxpotential herstellen. Jede Beeinträchtigung des Kohlehydratstoffwechsels im Muskel muß demzufolge zu einer Behinderung der Ketolyse und damit zur Ketonstauung führen. Tatsächlich konnte auch BRENTANO¹¹ bei allen Störungen des Muskelstoffwechsels, die sich durch eine Kreatinurie zu erkennen gaben, eine manifeste oder latente Ketosis nachweisen. Nach unseren eigenen Vorstellungen, die wir in Mitteilung IV¹ dieser Publikationsreihe dargelegt haben, scheint die ketolytische Reaktion nicht nur an die Unversehrtheit der Oxydationsvorgänge im Muskel selbst, sondern darüber hinaus an den ungestörten Ablauf des gesamten sog. inneren Kohlehydratkreislaufes — zwischen Peripherie und Leber — gebunden zu sein.

Wir werden versuchen, mit Hilfe unserer neuen Methodik der parenteralen Fettsäurebelastung noch weitere Aufschlüsse über den Fettabbau- und -umsatz, besonders über die Natur des „Zweierbruchstücks“ zu gewinnen.

Zusammenfassung: Durch intravenöse Belastung mit Fettsäuren (als Natriumsalz) *gerader* C-Atomzahl — von C₄ bis C₁₀ — läßt sich beim Menschen regelmäßig eine Hyperketonämie und -ketonurie erzeugen. Im Blut folgt dabei die β -Oxybuttersäure in Richtung und Größe dem Gesamtaceton (Aceton + Acetessigsäure), während sich im Urin das Verhältnis der beiden Ketonfraktionen erheblich zugunsten des Gesamtacetons verschiebt.

Nach Belastung mit Fettsäuren *ungerader* C-Atomanzahl ist bei den niederen Fettsäuren *keine*, bei den höheren (Heptyl-, Nonylsäure) nur eine *minimale* Ketonvermehrung im Blut und Urin nachweisbar.

Jeder Fettsäure entspricht bei der Belastung eine typische — stets in gleicher Weise reproduzierbare — ketonämische Kurve, deren Scheitelpunkte sich mit wachsender C-Atomanzahl zeitlich immer mehr verschieben. Aus dieser Verlagerung der Kurvenmaxima lassen sich Rückschlüsse auf Verlauf und Geschwindigkeit der β -Oxydation ziehen.

Eine Schädigung der Leberzellfunktion bewirkt eine Verminderung der Fettsäure-Ketonämie und -Ketonurie.

Eine Behinderung des peripheren Kreislaufes führt zu einer starken Steigerung der Fettsäure-Ketonämie und -Ketonurie.

Es besteht ein Arterien-Venengefälle für Ketonkörper, das zwar im Nüchternzustand minimal ist, sich aber mit zunehmender arterieller Hyperketonämie deutlich ausprägt.

Die dargelegten Ergebnisse berechtigen zu folgenden Annahmen: 1. Im menschlichen Stoffwechsel werden die Fettsäuren mit *gerader* C-Atomzahl auf dem Wege der β -Oxydation zu Ketonkörpern abgebaut. 2. Diese erste Phase des Fettsäureabbaues vollzieht sich in der Leber. 3. Der weitere Umsatz der Ketonkörper erfolgt in überwiegenderem Umfang in der Muskulatur, teilweise auch in der Niere. 4. Der menschliche Organismus vermeidet mit Hilfe einer besonderen Steuerung jede stärkere Hyperketonämie. 5. Eine Ketonstauung — Ketosis — muß dann eintreten, wenn die Ketolyse durch Störungen des Muskelstoffwechsels bzw. des inneren Kohlehydratkreislaufes gehemmt wird.

Literatur: ¹ KRAINICK u. MÜLLER, Klin. Wschr. 1938 II, 1040 u. 1275. — ² MARKEES, Z. klin. Med. 135, 516 (1939). — ³ KNOOP, Beitr. chem. Physiol. u. Path. 6, 150 (1904); 11, 411 (1908). — ⁴ MAZZA, Boll. Soc. Biol. sper. 10, 138 (1935). — ⁵ QUICK, J. of biol. Chem. 80, 515 (1928). — ⁶ RAPER u. WAYNE, Biochemic. J. 22, 188 (1928). — ⁷ HOSODE, Hoppe-Seylers Z. 192, 264 (1930). — ⁸ SCHÖNHEIMER u. RITTENBERG, J. of biol. Chem. 121, 235 (1937) u. a. O. — ⁹ KRAINICK, Klin. Wschr. 1938 I, 450. — ¹⁰ HEILMEYER u. KREBS, Biochem. Z. 231, 393 (1931). — ¹¹ BRENTANO, Z. klin. Med. 124, 237 (1933). — BRENTANO u. MARKEES, Z. exper. Med. 99, 514 (1936). — ¹² CLUTTERBUCK u. RAPER, Biochemic. J. 19, 385 (1925). — ¹³ DULIÈRE u. RAPER, Biochemic. J. 24, 1672 (1930). — ¹⁴ BUTTS u. a., J. of biol. Chem. 109, 597 (1935). — ¹⁵ DEUEL u. a., J. of biol. Chem. 116, 621 (1936). — ¹⁶ BLIXENKRONE-MÖLLER, Hoppe-Seylers Z. 252, 169 (1938). — ¹⁷ CANNANO, Biochem. Z. 239, 100 (1931). — ¹⁸ JOWETT u. QUASTEL, Biochemic. J. 29, 2159 (1935). — ¹⁹ MONGUIO, Klin. Wschr. 1934 II, 1116. — ²⁰ GORR, Biochem. Z. 254, 8 (1931). — ²¹ ANNAU, Hoppe-Seylers Z. 224, 141 (1934). — ²² GRIESBACH, Z. exper. Med. 59, 123 (1928). — ²³ VERKADE u. a., Hoppe-Seylers Z. 227, 213 (1934) u. a. O. — ²⁴ FLASCHENTRÄGER u. BERNHARDT, Helvet. chim. Acta 18, 962 (1935). — ²⁵ SCHWEIZ. med. Wschr. 1938 II, 961. — ²⁶ SNAPPER u. a., Biochem. Z. 167, 100 (1926); 185, 223 (1927). — ²⁷ BANGA, Hoppe-Seylers Z. 217, 43 (1933). — ²⁸ QUASTEL u. WHEATLEY, Biochemic. J. 27, 1753 (1933). — ²⁹ ROSSI, Arch. di Sci. biol. 23, 549 (1937). — ³⁰ JUSTIN-BESANCON, Rev. Méd. 47, 221 (1930). — ³¹ EMBDEN u. ISAAC, Hoppe-Seylers Z. 99, 297 (1917). — ³² HIMWICH u. a., J. of biol. Chem. 93, 337 (1931). — Amer. J. Physiol. 110, 352 (1934). — ³³ OLIVA u. BORENGHI, Arch. Sci. med. 60, 93 (1935). — ³⁴ TSURU, J. of Biochem. 26, 63 (1937). — ³⁵ THANNHAUSER, Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten, S. 312. München: J. F. Bergmann 1929. — ³⁶ CHAIKOFF u. SOSKIN, Amer. J. Physiol. 87, 58 (1928). — ³⁷ KÜHN, Biochem. Z. 200, 29, 61 (1928); 243, 14 (1931). — ³⁸ WIGGLESWORTH, Biochemic. J. 18, 1217 (1924). — ³⁹ MAZZA u. ZANFAGNA, Boll. Soc. Biol. sper. 9, 1251 (1934). — ⁴⁰ THUNBERG, Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 46, 339 (1925). — ⁴¹ SZENTGYÖRGYI u. a., Hoppe-Seylers Z. 247, 1 (1937); 249, 211 (1937). — ⁴² TOENNISSEN u. BRINKMANN, Hoppe-Seylers Z. 252, 169 (1938). — ⁴³ ELLIOT-SCHRÖDER, Biochemic. J. 28, 1920 (1934). — ⁴⁴ THIERFELDER u. DAIBLER, Hoppe-Seylers Z. 130, 380 (1923). — ⁴⁵ HENZE u. a., Hoppe-Seylers Z. 189, 121; 193, 88 (1930) u. a. O. — ⁴⁶ GOTTSCHALK, Klin. Wschr. 1928 II, 2469.

STOFFWECHSELPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI DER TOXISCHEN DIPHThERIE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER LEBERFUNKTION, DES WELTMANN'SCHEN KOAGULATIONSBANDES UND DER EIWEISSKONSTANTEN DES SERUMS.

Von

H. GOHR und W. BOLT.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Lindenburg, Köln, Infektionsabteilung
Augustahospital (Direktor: Prof. Dr. KNIPPING).

Bei den im Verlaufe der Diphtherie, insbesondere der toxischen Form, durch das Diphtherietoxin verursachten Schäden an den verschiedenen Organsystemen (wie an Herz und Kreislauf, am Nervensystem, inkretorischen System, an den parenchymatösen Organen wie Niere und Leber) erfährt der Stoffwechsel weitgehende pathologische Veränderungen.