Vergleichende Untersuchungen über die Veränderungen des Zucker-, Milchsäure- u. Eiweissspiegels in der Lymphe sowie im Blut.

(Ein Beitrag zur Kenntnis des intermediären Kohle-
hydratstoffwechsels in der Leber).

III. Mitteilung: Milchsäurestoffwechsel bei
experimentellen Leberschädigungen.

Von

Takeshi Kikuta.

(菊田 武)

(Aus der Medizinischen Klinik von Prof. Dr. T. Kato,
Tohoku Reichsuniversität zu Sendai.)

Einleitung.

Bekanntlich reguliert die Leber als Zentralorgan des intermediären Kohlehydratstoffwechsels den Milchsäurespiegel des Bluts und der Lymphe.

Parnas und Baer,¹⁾ Silberstein,²⁾ Embden,³⁾ Oppenheim⁴⁾ u. a. haben durch Durchspülungsversuch nachgewiesen, dass die Leber Zucker aus Milchsäure bildet und umgekehrt aus ihm durch Spaltung Milchsäure erzeugen kann. Und dass sich ein solcher reversible Vorgang in der Leber des Organismus hauptsächlich zur Richtung, Zucker aus Milchsäure zu bilden, verschiebt, erhellt aus den Angaben von Janssen und Jost,⁵⁾ Cori und Cori⁶⁾. Weiterhin haben Himwich⁷⁾ und seine Mitarbeiter, ferner auch aus hiesiger Klinik Kimura und Kato,⁸⁾ Izumi⁹⁾ und Sato¹⁰⁾ u. a. dies dadurch bestätigt, dass sie

-
- 1) Parnas u. Baer, Biochem. Ztschr., 1912, **41**, 386.
 - 2) Silberstein, Ztschr. f. physiol. Chem., 1917, **100**, 34.
 - 3) Embden, Ztschr. f. physiol. Chem., 1913, **88**, 210.
 - 4) Oppenheim, Biochem. Ztschr., 1912, **45**, 30.
 - 5) Janssen u. Jost, Ztschr. f. physiol. Chem., 1925, **148**, 41.
 - 6) Cori u. Cori, J. Biol. Chem., 1929, **81**, 389.
 - 7) Himwich u. Mitarbeiter, J. Biol. Chem., 1930, **85**, 571.
 - 8) Kimura u. K. Kato, Tohoku Journ. Exp. Med., 1933, **21**, 289.
 - 9) Izumi, Ibid., 1933/34, **22**, 201 u. 217.
 - 10) Sato, Wird bald in dieser Zeitschrift erscheinen.

den Milchsäuregehalt der Lebervene, Pfortader und Arterie vergleichend bestimmten.

Es kann nicht bestritten werden, dass der intermediäre Kohlehydratstoffwechsel im Falle Veränderungen unterworfen ist, wenn die Leber geschädigt wird. Aus der Literatur in bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel in der Leber bei deren Funktionsstörung seien hier folgende Angabe hervorgehoben:

Dass bei Phosphorvergiftung Verlust an Leberglykogen zum Vorschein kommt, ist von Athanasiu,¹¹⁾ Mohr,¹²⁾ Stammer¹³⁾ u. a. bestätigt worden, wobei nach Neubauer,¹⁴⁾ Isaac,¹⁵⁾ Sugimoto¹⁶⁾ u. a. Hypoglykämie vorkommen soll. Isaac¹⁵⁾ giebt an, dass beim Durchspülungsversuch der phosphorvergifteten Leber die Fähigkeit, Milchsäure aus Zucker zu bilden, wenngleich die Zuckerbildung aus Milchsäure an sich gestört ist, keine Störung erleidet, ferner dass bei Phosphorvergiftung der intermediäre Kohlehydratstoffwechsel in der Leber sich zur Richtung der Dissimilation verschiebt, so dass Leberglykogen sich infolge der Zucker-, weiterhin der Milchsäurebildung vermindert. Dass auch bei Choledochusunterbindung die Schädigung des Leberparenchyms mit dem Verlust an Leberglykogen einhergeht, wurde von Külz und Frerichs,¹⁷⁾ Dastre und Arthus,¹⁸⁾ Rollo¹⁹⁾ u. a. klargestellt. Sawada²⁰⁾ hat bemerkt, dass nicht nur durch Choledochusunterbindung, sondern auch durch verschiedene Lebergifte erst Hyperglykämie, sodann Hypoglykämie auftritt, was er auf gestörte Tätigkeit der Leber, Zucker zu assimilieren, zurückgeführt hat. Inada, Numa und Nakai²¹⁾ nehmen Steigerung des glykolytischen Vermögens der Leber bei Kaninchen an, dessen Choledochus unterbunden worden ist.

Aus den oben angeführten Angaben geht hervor, dass bei geschädigter Leberfunktion die Veränderungen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels in der Leber, um welche Ursache es auch handelt, einander ähnlich sind, wobei er sich hauptsächlich zur Richtung der Dissimilation verschiebt.

Die Milchsäure ist eines der wichtigen intermediären Kohlehydratabbauprodukte. Deshalb sind ihr zahlreiche Untersuchungen gewidmet worden, in denen man den Funktionszustand der Leber bei deren

11) Athanasiu, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol., 1899, **74**, 511.

12) Mohr, Ztschr. f. exp. Path. u. Therap., 1904, **1**, 184.

13) Stammer, Virchows Arch., 1926, **259**, 326.

14) Neubauer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1909, **61**, 174.

15) Isaac, Ztschr. f. physiol. Chem., 1917, **100**, 1 und Berl. kl. Wschr., 1919, 940.

16) Sugimoto, Wird bald in Siser Zeitschrift erscheinen.

17) Külz u. Frerichs, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol., 1876, **13**, 460.

18) Dastre u. Arthus, Arch. de Physiol., 1889, **1**, 473.

19) Rollo, Gas. intermed. di med., chirurg. ig. 1913, **97**, 73. Ref. in Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb., 1913, **6**, 291.

20) Sawada, Jikken Shokaki Byogaku, 1928/29, **2**, 884.

21) Inada, Numa u. Nakai, Ibid., 1933, **8**, 553.

Schädigung von der Veränderung des Milchsäurespiegels im Blut oder der Resynthese der in den Körper eingeführten Milchsäure aus ermittelt, um im Gebiete der klinischen Diagnostik Anwendung zu finden. Vorliegende Untersuchung wurde ausgeführt, um aus den Veränderungen der korrelativen Beziehung zwischen dem Milchsäurespiegel des Bluts und der zum Funktionszustand der Leber in engem Zusammenhang stehenden Thoracicuslymphe bei Leberschädigungen verschiedener Natur den intermediären Kohlehydratstoffwechsel in geschädigter Leber zu übersehen. Was die in dieser Arbeit behandelte experimentelle Leberschädigung betrifft, so handelt es sich um Funktionsstörung im Anschluss an Parenchymschädigung durch Toluylendiamin oder Phosphor sowie an den Stauungsikterus durch Cholelektomie.

Dass Ileus Verlust an Leberglykogen hervorruft, stellten Seulberger²²⁾ und Takemura²³⁾ fest, wobei nach Sawada²⁰⁾ wie bei Phosphorvergiftung, zuerst Hyperglykämie, dann Hypoglykämie vorkommt. Izumi⁸⁾ hat aus hiesiger Klinik eingehende Berichte über den Milchsäurestoffwechsel in der Leber beim Ileus erstattet. In dieser Beziehung habe ich zuletzt die Milchsäureuntersuchungen am Blute sowie an der Lymphe bei experimentellem Darmverschluss durchgemacht, um die Leberfunktion in Bezug auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel beim Ileus zu ermitteln.

Versuchsmethode: Als Versuchstiere wurden Hunde von über 10 kg benutzt. Sobald man Ductus thoracicus herauszog, wurde eine Kanüle in ihn angelegt, und nachdem man die Lymphe 2 Stunden lang hatte ausfließen lassen, wurde für einige bis 7 Stunden einmal jede Stunde (oder jede 30 Minuten) Blut und Lymphe von ca. 2 ccm entnommen, deren Milchsäure nach Anrep und Cannan (modifiziert von Hayasaka u. Inawashiro) bestimmt wurde. Zur Bestimmung des Bilirubingehalts im Blut und in der Lymphe wurde Meulengrachts Colorimeter angewandt.

Um Cholelektomie auszuführen, verfuhr man unter Morphinanästhesie aseptisch; an zwei Stellen des Ductus cholelektomie wurde in Distanz von 4 cm je eine Ligatur angelegt und nach 96–120 Stunden, als die Gmelinsche Reaktion im Harn deutlich ausfiel, wurde der Versuch durchgeführt. Die Phosphorvergiftung wurde langsam ausgelöst, indem man dem Hunde, wie Abe,²⁴⁾ je nach dem

22) Seulberger, Bruns' Beiträge z. kl. Chir., 1930, **148**, 583.

23) Takemura, Tokyo Igakkai Zasshi, 1931, **45**, 1459.

24) Abe, Tohoku Journ. Exp. Med., 1931, **17**, 174.

Ernährungszustände 3–5 mal 4–7 ccm 0,5%igen Phosphorolivenöls innerhalb 15–21 Tagen mit der Magensonde peroral gegeben hat. Sobald die Gmelinsche Reaktion im Harn positiv ausfiel, wurde der Versuch ausgeführt. Bei Toluylendiaminvergiftung verfuhr man wie folgt: 0,05g Toluylendiamin pro kg Körpergewicht mit etwas Alkohol versetzt, in Wasser gelöst und subkutan injiziert. So bald nach etwa 2 Tagen die Gmelinsche Reaktion deutlich im Harn auftrat, wurde der Versuch angefangen. Zur Erzeugung des Darmverschlusses wurde Duodenum an zwei Stellen in einer Distanz von 4 cm dicht am Pankreaskopf unterbunden, der Versuch geschah 48 Stunden danach.

Versuchsergebnisse und Besprechung.

1. Kontrollversuch an gesunden Hunden.

Als Kontrollversuch wurde dieselbe Untersuchung wie bei lebergeschädigten Tieren an 10 gesunden Tieren nach 48 stündigem Hunger ausgeführt. Diesbezügliche Ergebnisse sind in Tab. 1 dargestellt.

Der Milchsäurespiegel sowohl im Blut als auch in der Lymphe

Tabelle 1.

Nr.	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Zeit der Blut- u. Lymphentnahme	Milchsäure in der Lymphe mg/dl	Milchsäure im Blut mg/dl	Differenz zwischen Lymphe u. Blut mg/dl
1	14,1 ♀	2 St. nach Operation	9,6	12,9	–3,3
		2,5 " " "	12,2	11,6	+0,6
		3 " " "	12,9	9,6	+3,3
		3,5 " " "	13,5	8,4	+5,1
		4 " " "	—	10,3	—
	Durchschnitt		10,8	10,6	–1,4
2	17,1 ♂	2 St. nach Operation	12,2	13,5	–1,3
		2,5 " " "	14,1	16,1	–2,0
		3 " " "	12,9	13,5	–0,6
		3,5 " " "	16,7	12,2	+4,5
		4,0 " " "	16,7	10,9	+5,8
		5 " " "	17,4	9,0	+8,4
	Durchschnitt		15,0	12,5	+2,5
3	14,5 ♂	2 St. nach Operation	18,6	14,8	+3,8
		2,5 " " "	18,6	15,4	+3,2
		3 " " "	19,9	12,2	+7,7
		3,5 " " "	16,7	14,1	+2,6
		4 " " "	17,4	12,2	+5,2
		5 " " "	13,5	14,1	–0,6
	Durchschnitt		17,5	13,8	+3,7

Nr.	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Zeit der Blut- u. Lymphentnahme	Milchsäure in der Lymphe mg/dl	Milchsäure im Blut mg/dl	Differenz zwischen Lymphe u. Blut mg/dl
4	16,2 ♂	2 St. nach Operation	21,2	19,9	+1,3
		2,5 " " "	23,8	19,9	+3,9
		3 " " "	—	13,5	—
		4 " " "	18,0	14,8	+3,2
		5 " " "	12,9	14,8	-1,9
		6 " " "	8,4	9,0	-0,6
		8 " " "	6,4	7,7	-1,3
		Durchschnitt	15,1	14,2	+0,9
5	16,0 ♂	2 St. nach Operation	25,7	20,6	+5,1
		3 " " "	19,9	16,1	+3,8
		4 " " "	17,3	20,1	-2,8
		6 " " "	19,9	19,3	+0,6
		Durchschnitt	20,7	19,0	+1,7
6	18,0 ♂	2 St. nach Operation	27,6	25,1	+2,5
		3 " " "	27,0	21,9	+5,1
		4 " " "	27,6	23,8	+3,8
		5 " " "	25,1	23,8	+1,3
		6 " " "	25,7	20,6	+5,1
		Durchschnitt	26,6	23,0	+3,6
7	11,0 ♂	2 St. nach Operation	22,5	19,9	+2,6
		3 " " "	15,4	15,4	±0
		4 " " "	18,6	14,1	+4,5
		5 " " "	21,9	16,7	+5,2
		Durchschnitt	19,6	16,5	+3,1
8	13,3 ♂	2 St. nach Operation	23,8	18,6	+5,2
		3 " " "	16,1	14,8	+1,3
		4 " " "	14,8	11,6	+3,2
		5 " " "	15,4	10,3	+5,1
		7 " " "	14,1	14,1	±0
		Durchschnitt	16,8	13,9	+2,9
9	10,3 ♂	2 St. nach Operation	21,9	23,1	-1,2
		3 " " "	22,5	21,2	+1,3
		4 " " "	22,5	19,3	+3,2
		5 " " "	22,5	21,9	+0,6
		7 " " "	17,9	18,4	-0,5
		Durchschnitt	21,5	20,8	+0,7
10	12,1 ♂	2 St. nach Operation	21,9	20,6	+1,3
		3 " " "	25,0	22,5	+2,5
		4 " " "	24,4	21,2	+3,2
		5 " " "	26,4	25,1	+1,3
		7 " " "	24,4	21,2	+3,2
		Durchschnitt	24,4	22,1	+2,3
		Durchschnitt in toto	18,8	16,5	+2,0

zeigten zwar relativ starke Schwankung, deren Grad aber meistens allmählich kleiner zu werden neigte. In der Mehrzahl der Versuche er-

wies sich der Milchsäurespiegel der Lymphe höher als der des Bluts, indem sich der erste durchschnittlich bei 18,8 (10,8–26,6) mg/dl, der letzte bei 16,5 (10,6–23,0) mg/dl belief und die Differenz zwischen beiden im Durchschnitt 2,4 (0,9–3,7) mg/dl betrug.

2. Versuch an Hunden mit Choledochus- unterbindung.

Hierzu waren 5 Versuche gewidmet. Sämtliche Versuchsdata stellt Tab. 2 dar. Der Milchsäurespiegel des Bluts beträgt durchsch-

Tabelle 2.

Nr.	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Zeit der Blut- u. Lymphentnahme	Milchsäure in der Lymphe mg/dl	Milchsäure im Blut mg/dl	Differenz zwischen Lymphe u. Blut mg/dl	Bemerkungen
1	17,3 ♂	2 St. nach Operation	14,9	19,3	— 4,4	Vor 96 St. Choledochus- unterbindung; damals Körpergewicht 18,0 kg. Meulengracht Blut: 15, Lymphe: 27.
		3 " " "	25,1	18,6	+ 6,5	
		4 " " "	—	19,3	—	
		5 " " "	24,4	16,7	+ 7,7	
		7 " " "	21,2	10,3	+ 10,9	
		Durchschnitt	21,5	16,8	+ 5,2	
2	12,8 ♂	2 St. nach Operation	21,2	10,9	+ 10,3	Vor 96 St. Choledochus- unterbindung; damals Körpergewicht 14,0 kg. Meulengracht Blut: 14, Lymphe: 29.
		3 " " "	17,4	10,9	+ 6,5	
		4 " " "	25,7	17,4	+ 8,3	
		5 " " "	19,6	13,5	+ 6,1	
		7 " " "	25,8	10,9	+ 14,9	
		Durchschnitt	21,9	12,7	+ 9,2	
3	12,6 ♂	2 St. nach Operation	19,9	15,4	+ 4,5	Vor 120 St. Choledo- chusunterbindung; Körpergewicht damals 13,6 kg. Meulengracht Blut: 14, Lymphe: 27.
		3 " " "	21,9	—	—	
		4 " " "	23,1	16,1	+ 7,0	
		5 " " "	23,8	17,4	+ 6,4	
		7 " " "	23,8	15,4	+ 8,4	
		Durchschnitt	22,5	16,1	+ 6,6	
4	20,2 ♂	2 St. nach Operation	23,1	21,6	+ 1,5	Vor 120 St. Choledo- chusunterbindung; Körpergewicht damals 20,1 kg. Meulengracht Blut: 33, Lymphe: 40.
		3 " " "	25,4	23,1	+ 2,3	
		4 " " "	36,6	22,5	+ 14,1	
		6 " " "	33,4	25,0	+ 8,4	
		Durchschnitt	29,6	23,0	+ 6,6	
5	16,9 ♂	2 St. nach Operation	13,5	7,1	+ 6,4	Vor 120 St. Choledo- chusunterbindung; Körpergewicht damals 20,1 kg. Meulengracht Blut: 34, Lymphe: 39.
		3 " " "	15,4	12,2	+ 3,2	
		4 " " "	16,7	9,6	+ 7,1	
		Durchschnitt	15,2	9,6	+ 5,6	
	Durchschnitt in toto.		22,1	15,6	+ 6,6	

nittlich 15,6(9,6–23,0) mg/dl, der der Lymphe 22,1(15,2–29,6) mg/dl, die Differenz zwischen beiden im Durchschnitt 6,5(4,6–9,2) mg/dl. Wenn man diese Ergebnisse mit denen an gesunden Hunden vergleicht, so erweist sich der Milchsäurespiegel des Bluts nach Choledochusunterbindung fast unverändert, hingegen zeigt der der Lymphe meistens eine deutliche Zunahme, sodass die Differenz zwischen beiden offendar höher als die bei den gesunden wird. Dieser Anstieg des Milchsäurespiegels der Lymphe kommt, wie schon erwähnt, davon, dass sich bei Choledochusunterbindung Mehrproduktion der Milchsäure in der Leber stattfindet, indem der Kohlehydratstoffwechsel in ihr zur Richtung der Dissimilation verschoben wird, während der Milchsäurespiegel des Bluts keine merkliche Veränderung erleidet.

Külz²⁵⁾ konnte an leberexstirpierten Tieren eine Zunahme des Muskelglykogens durch Glukoseinjektion erzielen, Bollmann und Mann²⁶⁾ beobachteten ebenfalls an leberexstirpierten Tieren, dass nach Laktatinjektion sich nur ein kleiner Teil der injizierten Milchsäure in Harn ausscheidet, während sie grösstenteils im Körper verbraucht wird. Auch Hahn²⁷⁾ bestätigte, dass die Milchsäuresynthese im Frühstadium der Leberschädigung durch Chloroform keiner Störung unterworfen ist. Sugimoto¹⁶⁾ gab an, dass bei Choledochusunterbindung sich die Differenz des Milchsäurespiegels zwischen A. und V. femoralis im Vergleich mit der bei gesunden Hunden mehr oder weniger verkleinert.

Es lässt sich wohl sagen, dass, wie Hahns²⁷⁾ Angabe, bei Funktionsstörung der Leber der Kohlehydrat- bzw. Milchsäurestoffwechsel, so lange der Muskel nicht geschädigt ist, zu einem gewissen Grade durch diesen reguliert wird. Die Annahme liegt sehr nahe, dass auch bei Leberschädigung durch Choledochusunterbindung die gebildete Milchsäure, obwohl man annehmen dürfte, dass sie sich zum Teil im Harn ausscheidet, hauptsächlich durch den kompensatorisch geförderten resynthetischen Vorgang im Muskel beseitigt wird, so dass keine Erhöhung des Milchsäurespiegels von statten geht.

3. Versuch an Hunden in Phosphorvergiftung.

Zu diesem Versuch dienten nur 3 Hunde, da Mehrzahl der hierzu bestimmten Tiere, bevor eine deutliche Gmelinsche Reaktion am Harn auftrat, eingingen. Diesbezügliche Ergebnisse stellt Tab. 3 dar.

Der Milchsäurewert des Bluts macht durchschnittlich 22,1(12,2–

25) Külz, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol., 1881, **24**, 64.

26) Bollmann u. Mann, Am. Journ. Physiol., 1932, **101**, 12.

27) Hahn, J. Biol. Chem., 1933, **101**, 29.

Tabelle 3.

Nr.	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Zeit der Blut- und Lymphentnahme	Milchsäure in der Lymphe mg/dl	Milchsäure im Blut mg/dl	Differenz zwischen Lymphe u. Blut mg/dl	Bemerkungen
1	19,0 ♂	2 St. nach Operation	15,4	12,9	+ 2,5	Körpergewicht am Anfang 23,4 kg. 5% Phosphorolivenöl per os: 17/IV 6 ccm; 12/IV 7 ccm; 16/IV 6 ccm. 21/IV Versuch. Meulengracht Blut: 21,0, Lymphe: 31,5.
		3 " " "	10,9	8,4	+ 2,5	
		4 " " "	11,6	11,5	+ 0,1	
		6 " " "	14,0	16,0	— 2,0	
		Durchschnitt	13,0	12,2	+ 1,0	
2	11,3 ♂	1 St. nach Operation	26,4	16,1	+ 10,3	Körpergewicht am Anfang 17,5 kg. 0,5% Phosphorolivenöl per os: 7/IV 4,5 ccm; 12/IV 5,5 ccm; 16/V 7 ccm; 20/IV 7 ccm; 26/IV 5 ccm. 28/IV Versuch. Meulengracht Blut: 20,0, Lymphe: 32,0.
		2 " " "	28,3	10,9	+ 17,4	
		Durchschnitt	27,3	13,5	+ 13,8	
3	8,8 ♀	2 St. nach Operation	48,8	38,6	+ 10,2	Körpergewicht am Anfang 12,2 kg. 0,5% Phosphorolivenöl per os: 7/XI 4,0 ccm; 12/XI 5,0 ccm; 19/XI 6,0 ccm. 26/XI Versuch. Meulengracht Blut: 30,0, Lymphe: 33,0.
		3 " " "	50,8	42,4	+ 8,4	
		4 " " "	48,8	41,1	+ 7,7	
		Durchschnitt	49,5	40,7	+ 8,8	
	Durchschnitt in toto		30,0	22,1	+ 7,9	

40,7) mg/dl, der der Lymphe 30,0 (13,0–49,5) mg/dl, die Differenz zwischen beiden also im Durchschnitt 7,9 (1,0–13,8) mg/dl aus.

Der Milchsäurewert des Blutes sowie der Lymphe zeigen, von seinem Durchschnitt aus gesehen, gegenüber dem bei den gesunden eine erhebliche Zunahme, auch ihre Differenz ist offenbar vergrößert. Den einzelnen Fällen nach beurteilt, so sind in Versuch 1 die Blut- und Lymphmilchsäure gegenüber denen der normalen fast gleich, in Versuch 2 ist wie bei Choledochusunterbindung die Blutmilchsäure fast normal, während nur die Lymphmilchsäure zunimmt, und in Versuch 3 ist der Milchsäurewert sowohl im Blut als auch der in der Lymphe deutlich vermehrt, ebenfalls auch die Differenz zwischen beiden.

Der erhöhte Milchsäurewert in der Lymphe kommt daher, dass sich der intermediäre Kohlehydratstoffwechsel in der Leber zu gun-

sten der Dissimilation verändert und zur Mehrproduktion der Milchsäure führt, wie es bei Choledochusunterbindung der Fall ist. Bei Versuch 2 wäre wohl bei gestörter Leberfunktion die Muskelschädigung noch nicht sehr stark, so dass dieser den Milchsäurestoffwechsel, die durch Ausfall der Leberfunktion gestört ist, kompensatorisch zu regulieren vermag. Das Verhalten des Versuchs 3 bedeutet wahrscheinlich, dass die Schädigung des ganzen Körpers durch Phosphor so hochgradig ist, dass der Muskel auch an seinem Stoffwechselchemismus erheblich verändert wird, und nicht mehr die gestörte Milchsäuresynthese in der Leber zu ersetzen vermag.

4. Versuch an Hunden in Toluylendiaminvergiftung.

Als Versuchstier dienten 5 Hunde. Wie aus Tab. 4 erhellt, beträgt der Milchsäurespiegel des Bluts im Durchschnitt 21,5 (15,1–36,6) mg/dl, der der Lymphe 29,5 (17,8–48,0) mg/dl, die Differenz zwischen beiden durchschnittlich 8,1 (2,2–11,5) mg/dl.

Der Milchsäurewert des Bluts sowie der Lymphe sind, wenn es sich um ihren Durchschnittswert handelt, im Vergleich zu dem bei den gesunden deutlich vermehrt, insbesondere stark in der Lymphe, so dass

Tabelle 4.

Nr.	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Zeit der Blut- und Lymphentnahme	Milchsäure in der Lymphe mg/dl	Milchsäure im Blut mg/dl	Differenz zwischen Lymphe u. Blut mg/dl	Bemerkungen
1	10,5 ♂	2 St. nach Operation	30,2	21,2	+ 9,0	Vor 44 St. Toluylendiamininjektion. Körpergewicht damals 12,0 kg. Meulengracht Blut: 108, Lymphe: 162.
		3 " " "	25,7	28,9	– 3,2	
		4 " " "	32,8	19,2	+ 13,6	
		Durchschnitt	29,6	23,1	6,5	
2	16,3 ♀	2 St. nach Operation	25,7	18,0	+ 7,7	Vor 43 St. Toluylendiamininjektion. Körpergewicht damals 18,8 kg. Meulengracht Blut: 134, Lymphe: 375.
		3 " " "	27,6	16,1	+ 11,5	
		4 " " "	25,7	18,6	+ 7,1	
		5 " " "	27,6	14,8	+ 12,8	
		Durchschnitt	26,6	16,9	+ 9,7	
3	8,8 ♂	2 St. nach Operation	57,9	48,2	+ 9,7	Vor 44 St. Toluylendiamininjektion. Körpergewicht damals 10,0 kg. Meulengracht Blut: 234, Lymphe: 305.
		3 " " "	50,7	34,7	+ 16,0	
		4 " " "	45,0	33,4	+ 11,6	
		5 " " "	38,6	30,2	+ 8,4	
		Durchschnitt	48,0	36,6	+ 11,4	

Nr.	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Zeit der Blut- und Lymphentnahme	Milchsäure in der Lymphe mg/dl	Milchsäure im Blut mg/dl	Differenz zwischen Lymphe u. Blut mg/dl	Bemerkungen
4	10,2	2 St. nach Operation	19,2	19,2	± 0	Vor 46 St. Toluylen- diamininjektion. Kör- pergewicht damals 12,0 kg. Meulengracht Blut: 60, Lymphe: 168.
	3 "	" "	21,2	19,2	+ 2,0	
	4 "	" "	15,4	—	—	
	♂	5 "	15,4	8,3	+ 7,1	
	Durchschnitt	"	17,8	15,6	+ 2,2	
5	13,5	2 St. nach Operation	30,2	17,4	+ 12,8	Vor 43 St. Toluylen- diamininjektion. Kör- pergewicht damals 15,4 kg. Meulengracht Blut: 150, Lymphe: 225.
	3 "	" "	26,4	19,9	+ 16,5	
	4 "	" "	22,2	16,2	+ 6,0	
	♀	5 "	13,5	7,1	+ 6,4	
	Durchschnitt	"	25,7	15,1	+ 10,6	
Durchschnitt in toto			29,5	21,5	+ 8,1	

die Differenz zwischen beiden sich grösser ergibt. Die Ursache hierfür liegt offenbar darin, dass auch bei durch Toluylendiamin veränderter Leberfunktion vermehrte Milchsäurebildung in der Leber stattfindet und den Anstieg des Milchsäurespiegels der Lymphe bedingt. Aber auch hier bei Toluylendiaminvergiftung gab es ebenso wie bei Phosphorvergiftung Fälle, bei denen die Blutmilchsäure an normaler Grenze stand oder eine erhebliche Zunahme aufwies. Diejenige Verschiedenheit des Blutmilchsäurespiegels rührt, wie es bei Phosphorvergiftung der Fall ist, wahrscheinlich von verschiedenem Verhalten des intermediären Milchsäurestoffwechsels im Körper, vor allem im Muskel her.

5. Versuch an Hunden mit Ileus.

Die Ergebnisse sind in Tab. 5 wiedergegeben. Der Milchsäurewert des Blutes beläuft sich im Durchschnitt bei 17,9 (15,5–20,4) mg/dl, der der Lymphe bei 24,5 (16,4–33,4) mg/dl, die Differenz zwischen beiden durchschnittlich bei 6,7 (0,9–13,3) mg/dl.

Der Mittelwert der Milchsäure weist gegenüber dem bei den gesunden im Blute eine geringe, in der Lymphe eine deutliche Zunahme, obzwar unter einzelnen Fällen manche vorliegen, wo sich der Milchsäurespiegel vom normalen nicht erheblich unterscheiden lässt. Die Differenz der Milchsäurewerte zwischen Blut und Lymphe ist vergrößert.

Izum¹⁹⁾ an hiesiger Klinik fand beim Ileus eine deutliche Steige-

Tabelle 5.

Nr.	Körpergewicht (kg) u. Geschlecht	Zeit der Blut- und Lymphentnahme	Milchsäure in der Lymphe mg/dl	Milchsäure im Blut mg/dl	Differenz zwischen Lymphe u. Blut mg/dl	Bemerkungen
1	23,8	2 St. nach Operation	16,1	13,5	+ 2,6	Vor 48 St. Ileus; Körpergewicht damals 26,6 kg.
	♀	3 " " "	16,7	16,7	± 0	
		4 " " "	16,7	16,7	± 0	
		Durchschnitt	16,5	15,6	+ 0,9	
2	14,2	2 St. nach Operation	29,5	16,7	+ 12,8	Vor 48 St. Ileus; Körpergewicht damals 15,8 kg.
	♂	4 " " "	25,7	19,9	+ 5,8	
		6 " " "	21,2	16,1	+ 5,1	
		Durchschnitt	25,5	17,6	+ 7,9	
3		2 St. nach Operation	20,6	19,3	+ 1,3	Vor 48 St. Ileus; Körpergewicht damals 15,7 kg.
	14,4	3 " " "	20,6	18,0	+ 2,6	
		4 " " "	25,1	19,9	+ 5,2	
		5 " " "	26,4	19,9	+ 6,5	
	♂	7 " " "	27,6	24,4	+ 3,2	
		Durchschnitt	24,1	20,3	+ 3,8	
4		2 St. nach Operation	23,8	14,1	+ 9,7	Vor 48 St. Ileus; Körpergewicht damals 13,6 kg.
	11,5	3 " " "	27,0	16,7	+ 10,3	
	♂	4 " " "	21,9	16,1	+ 5,8	
		5 " " "	19,9	15,4	+ 4,5	
		Durchschnitt	23,1	15,6	+ 7,5	
5		2 St. nach Operation	38,6	21,9	+ 16,7	Vor 48 St. Ileus, Körpergewicht damals 19,3 kg.
	17,0	3 " " "	27,0	19,9	+ 7,1	
	♂	4 " " "	34,7	18,6	+ 16,1	
		Durchschnitt	33,4	20,1	+ 13,3	
		Durchschnitt in toto	24,5	17,9	+ 6,7	

rung des Milchsäurespiegels im Arterien-, Pfortader- und Lebervenenblute, vor allem im letzten und erblickte die Ursache dafür in der Mobilisation des Leberglykogens durch Ileusgift. Der erhöhte Lymphmilchsäurespiegel in vorliegender Untersuchung kann wohl auch als die Folge der Mehrproduktion der Milchsäure in der Leber, deren Funktion durch sog. Ileusgift geschädigt ist, angenommen werden.

Zusammenfassung.

Um das Verhalten des intermediären Kohlehydratstoffwechsels bei Leberschädigung zu erforschen, wurden bei gesunden Hunden und bei solchen, deren Leberfunktion experimentell durch verschiedene Ein-

griffe (Choledochusunterbindung, Phosphor-, Toluylendiaminvergiftung, Darmverschluss) geschädigt ist, wurde der Milchsäurespiegel der Thoracicuslymphe sowie des Arterienblutes vergleichend ermittelt, was folgendes ergab:

Bei Choledochusunterbindung bzw. Darmverschluss ist der Milchsäuregehalt der Thoracicuslymphe deutlich vermehrt, während der des Bluts im Bereiche der normalen Grenze liegt.

Bei Phosphor- bzw. Toluylendiaminvergiftung erhöht sich der Milchsäurespiegel der Lymphe meistens erheblich. Der des Bluts verhält sich je nach dem Versuche verschieden, er ist bald wie bei gesunden, bald aber deutlich vermehrt.

Bei geschädigter Leberfunktion verschiebt sich der intermediäre Kohlehydratstoffwechsel vorwiegend zur Richtung der Dissimilation und führt zur Mehrproduktion der Milchsäure, während im Muskel, so lange er gesund ist, die Milchsäuresynthese bis zu einem gewissen Grade im Sinne von Kompensation gefördert vonstatten geht.