Zur Frage der Glykogenbildung aus Fettstoffen, insbesondere Fettsäuren unter Adrenalinwirkung.

Von

Kunizo Sanzyo.

(三條 國藏)

*(Aus der Medizinischen Klinik von Prof. S. Yamakawa, an
der Tohoku Kaiserlichen Universität zu Sendai.)*

I. Einleitung.

Obwohl der Übergang von Kohlehydraten in Fette schon z. B. aus den Erfahrungen der Tierzüchter, welche gewöhnlich durch forcierte Kohlehydratfütterung reichlichen Fettansatz erzielen, ohne weiteres angenommen wird, steht man dem umgekehrten Vorgang, der Zuckerbildung aus Fetten, trotz mancher anscheinend dafür sprechenden Ergebnisse der vorangehenden Autoren noch immer skeptisch gegenüber. Das hängt zum Teil mit einer anderen ebenso wenig gelösten Frage zusammen, ob das Fett physiologischerweise direkt als solches oder erst auf dem Weg der Kohlehydrate im Körper oxydiert wird.

Manche Forscher, die die Zuckerbildung aus Fett bestätigt zu haben glauben, nahmen ihre Untersuchungen stets unter den pathologischen Bedingungen vor, bei denen der Kohlehydratstoffwechsel der durch Hunger, Strychninkrämpfe, Phloridzin- oder Thyreoideaerabreichung glykogenarm gemachten Tiere durch Zufuhr von Adrenalin oder Nebennierenextrakt zwangmässig gesteigert war. Bei so vorbehandelten Tieren erzeugte die Fettfütterung bald eine Blutzuckererhöhung (Asher u. Clavo-Criado,¹⁾ Bickenbach u. Junkersdorf²⁾) bald eine vermehrte Glykosurie (Blum,³⁾ Velich,⁴⁾ Eppinger, Falta u. Rudinger,⁵⁾ Wertheimer⁶⁾), oder endlich eine deutliche Glykogenablagerung (Pollak,⁷⁾ Roubitschek,⁸⁾ Burn u. Marks,⁹⁾ Ohara,¹⁰⁾ Matsui,¹¹⁾ Aoki¹²⁾). Mit diesen Ergebnissen soll man jedoch nach der Meinung von v. Fürth¹³⁾ die These von der Zuckerbildung aus Fett keineswegs als unumstösslich betrachten,

wenigstens aus den Fettsäurekomponenten des Fettes, denn aus den Glycerinkomponenten kann, wie man allgemein annimmt, eine wenn auch kleine Menge Zucker gebildet werden. In hiesiger Klinik wurde auch diese Frage schon seit langem von mehreren Forschern eifrig bearbeitet. Unter anderen konnte Kimura¹⁴⁾ unter Thyroxin- und Aoki unter Adrenalinwirkung in der glykogenarm gemachten Leber Zuckerbildung aus intravenös eingespritztem, emulgiertem Fett feststellen. Da aber diese Untersuchungen auch nichts über die Zuckerbildung aus den Fettsäurekomponenten zu Tage fördern, so habe ich dasselbe Thema übernommen, indem ich nachzuweisen versuche, ob bei den durch Adrenalin zur Stoffwechselsteigerung gereizten Tieren Glykogenstapelung im Anschluss an die perorale Fett- und insbesondere Fettsäureverabreichung erzielt werden könne.

II. Resorption der Fette und Fettsäuren aus dem Darm.

Da im vorliegenden Versuch Fett und Fettsäure als Quelle der Glykogenneubildung peroral eingeführt werden, so muss man sich vor allem darüber vergewissern, wie die Resorption derart verabreichter Substanzen vor sich geht. Zur Untersuchung wurden zunächst die Kaninchen, die man seit 3 Tagen, um die im Darmschlauch anwesenden Nahrungsreste möglichst zu beseitigen, hat hungern lassen, laparotomiert und eine Strecke des Darmrohrs von dem übrigen isoliert, indem man den Darm an zwei Stellen, nämlich dicht unterhalb des Pylorus und ca. 50 cm weit distal davon durch Ligatur fest abschnürte, wobei natürlich die Zwölffingerdarmpapille unversehrt in der obersten Partie des so hergestellten Darmsacks aufsitzt. Eine Menge Olivenöl resp. Oleinsäure wurde mit einem Zehntel Gewichtsteil Rindergalle im Mörser gründlich verrieben und durcheinander gemischt. Die so hergestellte Mischung, deren Gehalt an Ätherextrakt vorläufig nach Kumagawa-Suto¹⁵⁾ bestimmt worden war, wurde in einer 4 g Ätherextrakt entsprechenden Menge pro Tier ins obere Ende des blinden Darmrohrs mittels Spritze injiziert und die Bauchdecke geschlossen, um den Darmsack in situ zu erhalten, bis nach einem Zeitlauf der Darmsack herausgeschnitten, dessen Inhalt dann zusammen mit den wiederholt berieselten Spülflüssigkeiten quantitativ abgefangen und mittels des Kumagawa-Sutoschen Flüssigkeitsextraktors mit Äther gründlich extrahiert wurde. Der Ätherextrakt wurde auf dem Wasserbad verdunstet, der getrocknete Rückstand alsdann in reinem

Äther gelöst. Der durch wiederholte Extraktion gereinigte Ätherextrakt wurde in den Tabellen als der wiedergefundene, der Resorption entgehende Teil des eingespritzten Fettes bzw. der Fettsäure angegeben. Tab. 1 gibt die Geschwindigkeit der Resorption des Olivenöls

Tabelle 1.

Resorption des Olivenöls aus dem isolierten Darmschlauch.

Datum	Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Zeitdauer zur Resorption (Std.)	Olivenöl		
				eingeführt (g)	wiedergefunden (g)	resorbiert (%)
2/III '37	1	1880	1	4,00	3,86	3,5
3/III	2	1600	1	4,00	3,81	4,8
Durchschnitt						4,1
2/III	3	1450	3	4,00	3,24	19,0
3/III	4	1450	3	4,00	3,41	14,7
Durchschnitt						16,8
3/III	5	1800	5	4,00	2,98	25,5
10/III	6	1480	5	4,00	3,12	22,0
Durchschnitt						23,7
10/III	7	1460	7	4,00	2,91	27,2
12/III	8	1550	7	4,00	3,04	24,0
Durchschnitt						25,6

aus dem isolierten Darmsack wieder. Innerhalb einer Stunde findet die Resorption des Neutralfettes nur ganz gering statt. Erst nach 3 Stunden beobachtet man eine Resorption um 16,8%, nach 5 Stunden eine um 23,7%, und schliesslich nach 7 Stunden eine um 25,6% des eingeführten Fettes. Etwas schneller geht die Resorption der Fettsäure vor sich, wie aus Tab. 2 hervorgeht. Bei dieser sieht man eine

Tabelle 2.

Resorption der Oleinsäure aus dem isolierten Darmschlauch.

Datum	Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Zeitdauer zur Resorption (Std.)	Oleinsäure		
				eingeführt (g)	wiedergefunden (g)	resorbiert (%)
5/III '37	9	1450	1	4,01	3,56	11,2
10/III	10	1780	1	4,01	3,75	6,4
Durchschnitt						8,8
5/III	11	1800	3	4,01	2,54	36,6
10/III	12	1600	3	4,01	2,89	27,9
Durchschnitt						32,2
5/III	13	1700	5	4,01	2,72	32,2
10/III	14	1580	5	4,01	2,43	39,4
Durchschnitt						35,8

Resorption um 8,8% nach einer Stunde, eine um 32,2% nach 3 Stunden und eine um 35,8% nach 5 Stunden.

Dass das Fett vornehmlich im Dünndarm resorbiert wird, ist schon allgemein bekannt (Cl. Bernard, London u. Wersilowa¹⁶⁾ u. s. w.). Die Geschwindigkeit der Fettresorption hängt nicht unwesentlich von der Zersetzlichkeit und Emulgierbarkeit der Substanzen ab, und es ist von Arnschink¹⁷⁾ und Levites¹⁸⁾ festgestellt, dass die ungesättigten Ketten reichen Fettarten, die von tieferen Schmelzpunkten sind, im allgemeinen leichter resorbierbar sind als die anderen. Von diesem Gesichtspunkt betrachtet müssen Olivenöl und Oleinsäure, die in dieser Arbeit ausschliesslich gebraucht wurden, eine am leichtesten resorbierbare Fettart darstellen. Gewiss konnten Munk und Rosenstein¹⁹⁾ zeigen, dass Olivenöl schon 2 Stunden nach der Abgabe im Lymph erscheint und nach 5 Stunden das Resorptionsmaximum erreicht. Im Gegensatz zu Neutralfett sollen aber nach Strack²⁰⁾ die freien Fettsäuren nur in einer sehr geringen Menge aus dem Darm resorbiert werden, obwohl die Neutralfette nach Meinungen von Pflüger²¹⁾ und anderen erst nach der Spaltung zur Resorption kommen. Die Beobachtung Stracks stimmt aber mit meinem Ergebnis nicht überein, bei welchem Oleinsäure eher etwas besser als Olivenöl resorbiert wurde. Natürlich kann das tiefgreifende Versuchsverfahren nicht unwesentlich das physiologische Resorptionsverhältnis geändert haben.

III. Glykogenbildung aus Fett und Fettsäure in normaler Leber unter Adrenalinwirkung.

a) Versuchsmethode.

Zur Untersuchung wurden ausschliesslich reife männliche Kaninchen genommen, die man seit 24 Stunden hat hungern lassen. Den Tieren, die vor einer halben Stunde 2 ccm Opiumtinktur zum Vorbeugen der Diarrhoe erhalten hatten, wurde eine Menge von Olivenöl resp. Oleinsäure, die wie früher erwähnt durch Zusatz der Rindergalle emulgiert worden war, mittels einer Sönde in den Magen eingeführt. Am Ende der Versuche wurde die Leber aus den durch Luftembolie getöteten Tieren schnell herausgenommen und deren Glykogengehalt durch die in dieser Klinik modifizierte Bierrysche Methode,²²⁾ und Fettgehalt nach Verseifungsmethode von Kumagawa-Suto bestimmt. Adrenalin wurde stets subkutan appliziert. Um die individuellen Schwankungen auszugleichen, zog man stets 3 Tiere zur Paralleluntersuchung heran, wobei aber diejenigen, die trotz der vorbeugenden Opiumanwendung mit mehr oder minder starker Diarrhoe einhergingen, aus der Erwägung der Ergebnisse ausgeschlossen wurden.

b) *Kontrollwert für Glykogen- und Fettgehalt der Leber bei Normaltieren.*

Zuerst wurde als Kontrollversuch der Glykogen- und Fettgehalt der Kaninchen ermittelt, die seit 24 Stunden gehungert hatten und nur mit Galle und Opiumtinktur von gleichen Mengen wie in den

Tabelle 3.

Glykogen- und Fettgehalt der Leber der Normalkaninchen.

11.—12. Jan. 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
15	1620	51	1,78	3,03
16	1530	44	1,58	2,95
17	1710	53	1,64	3,08
Durchschnitt			1,66	3,02

Hauptversuchen beschickt wurden, aber keine Fettsubstanzen und Adrenalin erhielten. Der Versuch wurde wie die meisten anderen Hauptversuche in der kalten Jahreszeit vorgenommen. Als Kontrollwert ergibt sich daraus für Glykogen 1,66% und für Fett 3,02%.

c) *Wirkung des Adrenalins auf den Glykogen- und Fettgehalt der Leber der Normaltiere.*

Adrenalin ruft bekanntlich Hyperglykämie und manchmal auch Glykosurie hervor, als deren Quelle natürlich das Leberglykogen die Hauptrolle spielen muss (Doyon u. Kareff,²³ Wolownik,²⁴ Bang²⁶), wenn aber auch das Muskelglykogen (C. F. Cori und G. T. Cori,²⁶ Geiger u. Schmidt,²⁷ Corkill u. Marks²⁸) und sogar auch das Fett (Velich,⁴ Wertheimer⁶) daran beschuldigt wird. Jedenfalls reagiert die Leber stets auf Adrenalin anfangs mit Verminderung des Depotsglykogens, das aber später allmählich wiederhergestellt wird (Bierry u. Gruzewska,²⁹ Molitor,³⁰ Cori,³¹ Sacks,³² Young³³). Diese nachträgliche Anhäufung des Vorratglykogens tritt nach Untersuchungen von Sahyun u. Luck,³⁴ Cori, Cori und Buchwald³⁵ und Nakazuka³⁶ 3 oder 5 Stunden nach der Adrenalinverabreichung ein und besteht mehrere Stunden lang fort. Löw und Pfeiler³⁷ geben an, dass die Leber auf Adrenalin je nach dem Ernährungszustand verschieden reagiert und zwar,

falls sie mit normalem Glykogengehalt versehen ist, schüttet sie einen Teil des letzteren aus, dagegen, wenn sie daran sehr arm ist, z. B. infolge des Hungerns, gewinnen die Depots mehr oder minder reichlich. Aoki konnte schon früher in dieser Klinik zeigen, dass der Glykogengehalt der Leber der Kaninchen, die im voraus Fetteinmulsion intravenös erhielten, 5 Stunden nach Adrenalin bedeutend vermindert, dagegen 8 Stunden danach wieder etwas und nach 12 Stunden noch stärker vermehrt wird. Die Ergebnisse der vorangehenden Autoren geben mir den Eindruck, dass man in einem derartigen Versuch gewöhnlich gegen 12 Stunden nach der Adrenalineinspritzung die besten Bedingungen erzielen kann, um aus einer Muttersubstanz gebildetes Glykogen als Ausbeute der Leberanalyse nachzuweisen. In diesen späteren Stunden der Adrenalinwirkung werden wahrscheinlich die Tierkörper so umgestimmt, aus irgendwelchen Muttersubstanzen Glykogen neuzubilden und teilweise in den Depots aufzubewahren. Somit habe ich bei dieser Arbeit, die beabsichtigt war, die Glykogenausbeute aus Fettsubstanzen zu bestimmen, die Tiere stets 12 Stunden nach der Adrenalineinspritzung getötet. Als Kontrolle wurde ein Versuch vorausgeschickt, bei dem nur verschiedene Mengen Adrenalin eingespritzt wurden, ohne aber zu prüfende Fettsubstanzen zu geben (Tab. 4-6). Bei Anwendung von 0,2 ccm Adrenalinlösung (Tab. 4) erhielt man durchschnittlich 1,71% Leberglykogen, die ein bisschen grösser sind als der Normalwert von 1,66%, bei der Giftdosis von 0,5 ccm 1,51% Leberglykogen, die also etwas kleiner sind als letzterer. Bei diesen verhältnismässig kleineren Adrenalinmengen müssen die anfangs durch Giftwirkung hervorgerufenen Senkungen des Vorratglykogens natürlich nicht so gross gewesen und deswegen um diese spätere Zeit schon grösstenteils ausgeglichen worden sein.

Tabelle 4.

*Glykogen- und Fettgehalt der Leber der einfach mit einer kleineren
Adrenalinmenge behandelten Kaninchen. 12 Stunden
nach 0,2 ccm Adrenalin pro kg.*

5.—6. Febr. 1937.

Versuchstier- Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
18	1870	58	1,86	2,98
19	1680	49	1,71	3,41
20	1690	40	1,56	2,65
Durchschnitt			1,71	3,01

Tabelle 5.

*Derselbe Versuch wie oben mit einer mittelgrossen Adrenalinmenge.
12 Stunden nach 0,5 ccm Adrenalin pro kg.*

1.—3. Febr. 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
21	1710	48	1,38	3,47
22	1540	53	1,56	2,81
23	1960	63	1,61	3,20
Durchschnitt			1,51	3,16

Tabelle 6.

*Derselbe Versuch wie oben mit einer grösseren Adrenalinmenge.
12 Stunden nach 1 ccm Adrenalin pro kg.*

20.—21. Dez. 1936.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
24	1600	39	1,25	3,42
25	1700	65	1,00	3,02
26	1760	58	1,03	3,21
Durchschnitt			1,09	3,22

Im Gegensatz dazu fand man 12 Stunden nach Anwendung von 1,0 ccm Adrenalinlösung den Glykogengehalt von 1,09%, der also nach der anfänglichen Senkung noch nicht seinen Normalwert erreichte wahrscheinlich deshalb, weil einerseits die Glykogenausschüttung entsprechend der vermehrten Giftdosis recht tiefgreifend gewesen war, was schon Aoki in dieser Klinik experimentell nachwies, und anderseits der Ernährungszustand der seit 24 Stunden gehungerten Tiere sonst doch kleine Defekte der Glykogendepots unschwer decken konnte, aber grössere auszugleichen, wozu es natürlich eines grösseren Vorrates an Muttersubstanzen des Glykogens bedurfte, ihm nicht immer leicht zugänglich war. Unter diesen Umständen kann die Verabreichung der Substanzen, deren Geeignetsein zur Glykogenbildung zu prüfen ist, sehr treffend sein, da die Tierkörper dann jede mögliche Muttersubstanz des Glykogens begehren. Zur Hervorhebung der daraus aufgebauten Glykogenausbeute kann dabei einerseits die genügende Evakuierung des von früher her dagewesenen Vorratglykogens immer vorteilhaft sein, weil der neugebildete Anteil dadurch klarer dargestellt wird,

andererseits eine möglichst grosse Dosis des den Zuckerstoffwechsel anregenden Giftstoffes auch dazu beitragen, weil je mehr Adrenalin dabei gebraucht, desto ausschlaggebender die Antwort ist, wie man aus den folgenden Versuchen ersieht. Leider tötet zu viel Adrenalin die Versuchstiere früher als der Versuchsschluss und in diesem Verhältnis scheint 1,0 ccm Adrenalin pro kg eine optimale Dose darzustellen, da die Tiere 1,5 ccm Adrenalin manchmal nicht überstehen. Der Fettgehalt der Leber wird unter Adrenalinwirkung im Gegensatz zu Glykogen vermehrt. Die Schwankungen sind aber überhaupt nicht so umfangreich wie die des Glykogens, wahrscheinlich wird das dabei in die Leber hineingeströmte Fett mehr oder minder reichlich in Glykogen umgewandelt, worauf später noch näher eingegangen wird.

d) *Glykogenbildung aus Fettsubstanzen
unter Adrenalinwirkung.*

Aus den oben erwähnten Gründen wurden in diesen Versuchen alle 9 Tiere mit 1,0 ccm Adrenalinlösung vorbehandelt, und erhielten dann weiter 9 g Olivenöl pro kg durch Sonde in den Magen. 3 (Tab. 7), 6 (Tab. 8) resp. 9 Stunden (Tab. 9) nach der Ölfütterung wurden je 3 Tiere sukzessiv abgetötet, sämtlich entsprechend 12 Stunden nach der Adrenalineinspritzung. Der dabei gefundene Glykogengehalt der Leber war resp. 1,12% für 3-Stunden-, 2,26% für 6-Stunden- und 1,79% für 9-Stundenversuch. Wenn man diese Werte mit 1,09%, dem nach alleiniger Anwendung von 1,0 ccm Adrenalin gefundenen Glykogenwert vergleicht, so bemerkt man beim 3-Stundenversuch fast keinen Unterschied, wohl aber beim 6- und 9-Stundenversuch eine deutliche Vermehrung, und insbes. beim mittleren eine um 2 fach

Tabelle 7.

*Glykogen- und Fettgehalt der Leber der Adrenalintiere zu verschiedenen Zeiten
nach Fettfütterung. Adrenalin 1 ccm u. Olivenöl 9 g pro kg.
Tiere 3 Stunden nach Fettfütterung getötet.*

15.—16. März 1937.

Versuchstier- Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
27	1890	52	1,21	3,47
28	2100	61	1,04	3,42
29	1700	48	1,11	3,25
Durchschnitt			1,12	3,38

Tabelle 8.

*Derselbe Versuch wie oben. Adrenalin 1 cem u. Olivenöl 9 g pro kg.
Tiere 6 Stunden nach Fettfütterung getötet.*

19.—20. Febr. 1937.

Versuchstier- Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
30	1730	53	1,94	3,31
31	1620	49	2,08	3,47
32	1840	63	2,76	3,12
Durchschnitt			2,26	3,30

Tabelle 9.

*Derselbe Versuch wie oben. Adrenalin 1 cem u. Olivenöl 9 g pro kg.
Tiere 9 Stunden nach Fettfütterung getötet.*

17.—18. März 1937.

Versuchstier- Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
33	1680	47	1,78	3,61
34	1900	52	1,69	3,28
35	1570	54	1,90	3,85
Durchschnitt			1,79	3,58

so grosse, wobei der gesamte Glykogengehalt um 36% grösser war als der Normalwert (= 1,66%). Was den Fettgehalt der Leber betrifft, so beobachtet man bei diesen Versuchsserien mit der Zeit zunehmende Steigerungen, die stärker als beim Versuch mit einfacher Adrenalinzufuhr (Tab. 6) sind, was man vielleicht auf das Einwandern des resorbierten Fettes nach Bedarf seitens der notleidenden Glykogendepots zurückführen kann. Die oben geschilderte stärkere Vermehrung des Leberglykogens bei gleichzeitiger Anwendung des Adrenalins und Fettes im Vergleich zur einfachen Adrenalinzufuhr deutet ungewollten auf die Glykogenbildung aus gegebenem Fett unter der Adrenalinwirkung. Aus dem vorangehenden Versuch (Tab. 1) ergab sich schon, dass die Resorption des Fettes 3–5 Stunden nach der Einverleibung am lebhaftesten vor sich geht. Durch diesen Versuch (Tab. 7) wurde weiter festgestellt, dass 3 Stunden nach Fettgabe die Fettablagerung in der Leber schon eintritt, der Glykogengehalt sich aber noch nicht vermehrt, welcher letzterer 6 Stunden nach Fett am stärksten und 9 Stunden danach wieder viel schwächer nachweisbar ist. Der Fettgehalt der Leber 6 Stunden nach Fettgabe war trotz der noch lebhaft

vor sich gehenden Fettesorption gar nicht vermehrt im Vergleich zu 3 Stunden nach Fett, wohl deshalb, weil das eingeströmte Fett reichlich in Glykogen umgewandelt wurde.

Die Verkleinerung des Glykogens 9 Stunden nach Fett als früher erklärt sich dadurch, dass um diese Zeit das entstandene Glykogen schon teilweise wieder verbraucht wurde, dessen Ersatz nunmehr wegen Mangel des vom Darm aus resorbierten Fettes ungenügend wurde. Jedenfalls geht aus diesem Versuch hervor, dass der Übergang des Fettes in Glykogen 6 Stunden nach der Fütterung am deutlichsten nachweisbar ist, weswegen in den nachfolgenden Versuchen die Tiere stets um diese Zeit getötet wurden. In Versuch 10 und 11, die bei variabler Adrenalinmenge den Einfluss eines konstanten Fettquantums auf die Glykogendepots zeigen sollten, wurden die Tiere aus den oben geschilderten Gründen stets entsprechend 12 Stunden nach Adrenalin und zwar 6 Stunden nach Abgabe von 9 g Olivenöl getötet. Beim Gebrauch von 0,2 ccm Adrenalinlösung fand man den Glykogengehalt

Tabelle 10.

Glykogen- und Fettgehalt der Leber der Kaninchen nach Fettfütterung bei Behandlung mit variablen Adrenalinmengen. Tiere 12 Stunden nach 0,2 ccm Adrenalin und zugleich 6 Stunden nach 9 g Olivenöl getötet.

21.—22. Febr. 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
36	1520	37	1,88	3,41
37	1880	49	1,92	3,57
38	1660	40	1,79	3,39
Durchschnitt			1,86	3,46

Tabelle 11.

Derselbe Versuch wie oben mit einer mittelgrossen Adrenalinmenge. 12 Stunden nach 0,5 ccm Adrenalin und zugleich 6 Stunden nach 9 g Olivenöl getötet.

20.—21. Febr. 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
39	1430	34	2,28	3,19
40	1450	50	1,88	3,80
41	1680	46	2,16	3,56
Durchschnitt			2,10	3,51

der Leber von 1,86%, der sich von dem bei alleiniger Anwendung von der gleichen Menge Adrenalin (=1,71%) nicht wesentlich unterschied, dagegen beim Versuch mit 0,5 ccm Adrenalin betrug der Glykogengehalt 2,10%, also 39% mehr im Vergleich mit dem zugehörigen Kontrollwert von 1,51%. Was die nach Fettfütterung stattfindende Zunahme des Glykogengehaltes beim Gebrauch von 1,0 ccm Adrenalin betrifft, so ergab sich schon aus Versuch 8 der Betrag von 1,07%, also ein noch viel grösserer als bei Versuch mit 0,5 ccm Adrenalin. Der Fettgehalt der Leber wurde in diesen Versuchen im Vergleich zu den ohne Fettfütterung tatsächlich vermehrt, aber nur leicht, zumal in geringerem Umfang als bei alleiniger Fettfütterung ohne Adrenalinanwendung (vgl. Versuch 15). Dieses Defizit an Fettzunahme kann natürlich mit der Glykogenbildung aus Fett unter Adrenalinwirkung in direktem Zusammenhang stehen.

Aus dem Geschilderten geht hervor, dass die Vermehrung der Glykogendepots nach Fettfütterung erst bei Anwendung einer verhältnismässig grossen Menge Adrenalin nachweisbar ist. Die Wirkung einer kleinen Adrenalinmenge muss sicher zu schwach sein, eine nachweisbare Glykogenausbeute auszulösen.

*c) Glykogenbildung aus Fettsäure unter
Adrenalinwirkung.*

Nun gehe ich auf die Frage der Glykogenbildung aus freien Fettsäuren ein, die wie eingangs erörtert ein noch ungelöstes Rätsel des intermediären Stoffwechsels darstellt. Bekanntlich gibt es in der Literatur Arbeiten, die die Glykogenbildung aus Neutralfetten nachweisen konnten, wobei aber die Fettsäuren- wie schon gesagt nicht so leicht wie die Glycerinkomponenten als Glykogenbildner anzunehmen sind. Auch fehlt es nicht an Untersuchungen, die die Glykogenbildung aus niederen Fettsäuren feststellten. So fanden Joseph und Hallman³⁸⁾ bei 2 Tage gehungerten Ratten nach peroraler Gabe von verschiedenen tieferen Fettsäuren eine deutliche Vermehrung des Leberglykogens. Stör³⁹⁾ konnte bei gehungerten Ratten durch Fütterung mit Buttersäure und Kohlehydraten mehr Glykogenablagerung als durch alleinige Kohlehydratnahrung erzielen. Dasgleiche fand auch Eckstein⁴⁰⁾ bei Untersuchung mit Propionsäure. Im Gegensatz zu den tieferen ist die Glykogenbildung aus den hochwertigen Fettsäuren bisher noch nicht einwandfrei erwiesen. Die alte Untersuchung von Seegen⁴¹⁾ mit Leberbrei und Fettsäuren ist zu primitiv. Die neue

Angabe von Tang¹⁴²⁾ über Beobachtung von Vermehrung der ungesättigten Fettsäuren im Blut bei Pankreashunden nach Insulin, wodurch er den Übergang der Fettsäuren in Zucker festgestellt zu haben glaubt, ist umständlich und nicht beweiskräftig genug. Gomi¹⁴³⁾ konnte in dieser Klinik bei den durch Thyroxin vorbehandelten Tieren Neubildung von Glykogen aus peroral gegebenen Fettsäuren direkt nachweisen.

Zur Untersuchung wurden die Tiere wie üblich mit der durch Rindergallebeimischung emulgierter Oleinsäure in Menge von 5 g pro kg und dazu noch mit resp. 0,2, 0,5 und 1,0 ccm Adrenalinlösung behandelt und sämtlich entsprechend 12 Stunden nach Adrenalin und zwar 6 Stunden nach Fettsäure getötet. Die Ergebnisse lauten wie folgt: 0,2 ccm Adrenalin verursacht in diesem Falle ebenso wenig Veränderungen des Glykogenvorrates wie beim Versuch mit Neutralfett (Tab. 12). Bei Anwendung von 0,5 ccm Adrenalin gewinnt man das

Tabelle 12.

Glykogen- und Fettgehalt der Leber der mit Oleinsäure gefütterten Kaninchen bei Behandlung mit einer kleineren Adrenalinmenge. 12 Stunden nach 0,2 ccm Adrenalin und 6 Stunden nach 5 g Oleinsäure pro kg getötet.

4.—5. Febr. 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
42	2130	78	1,92	3,67
43	1780	43	2,06	3,11
44	1730	52	1,60	3,43
Durchschnitt			1,86	3,40

Tabelle 13.

Derselbe Versuch wie oben mit einer mittelgrossen Adrenalinmenge. 12 Stunden nach 0,5 ccm Adrenalin pro kg und 6 Stunden nach Oleinsäure getötet.

28.—29. Jan. 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
45	1780	54	1,89	3,51
46	1680	52	1,72	3,24
47	1580	52	2,04	3,21
Durchschnitt			1,88	3,32

Leberglykogen von 1,88% (Tab. 13), das im Vergleich zum Kontrollwert von alleiniger Adrenalinzufuhr (vgl. Tab. 5) um 24,5% vermehrt wird. 1 ccm Adrenalin bringt 1,94% Glykogengehalt der Leber hervor (Tab. 14), der freilich um 78% grösser als die zugehörige Kontrollzahl (vgl. Tab. 6) ist. Durch Verabreichung der hohen Fettsäuren kann man also der Adrenalinwirkung unterliegenden Tiere einen recht reichlichen Zuschlag des Leberglykogens erzielen. Der Fettgehalt der Leber vermehrt sich auch in diesen Versuchen nachweisbar, was wahrscheinlich aus der aus dem Darm resorbierten Fettsäure herrührt, wobei die Grösse der vermehrten Fettmenge umgekehrt proportional zu der verwendeten Adrenalinmenge steht. Ein ähnliches Verhalten beobachtete man schon bei den Versuchen mit Neutralfett.

Beiläufig erwähne ich an dieser Stelle den Glykogen- und Fettgehalt der Leber der allein mit Olivenöl resp. Oleinsäure behandelten Tiere; die Ergebnisse geben die Kontrollwerte für die vorangehenden Versuche (Tab. 15 u. 16). Man fand dabei fast keine Abweichung des

Tabelle 14.

*Derselbe Versuch wie oben mit einer grösseren Adrenalinmenge.
12 Stunden nach 1 ccm Adrenalin pro kg und
6 Stunden nach Oleinsäure getötet.*

14.—15. Dez. 1936.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
48	1600	50	1,87	2,99
49	1460	44	2,03	3,40
50	1800	52	1,91	2,52
Durchschnitt			1,94	2,97

Tabelle 15.

*Glykogen- und Fettgehalt der Leber der bloss mit Olivenöl gefütterten Kaninchen.
6 Stunden nach Fütterung mit 9 g Olivenöl pro kg getötet.*

25.—26. Febr. 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
51	1870	58	1,62	3,56
52	1710	52	1,84	4,10
53	1900	62	1,64	3,87
Durchschnitt			1,70	3,85

Tabelle 16.

*Glykogen- und Fettgehalt der Leber der mit Oleinsäure gefütterten Kaninchen.**6 Stunden nach Fütterung mit 5 g Oleinsäure pro kg getötet.*

22.—23. Jan. 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
54	1630	50	1,87	3,79
55	1720	48	1,60	3,56
56	1760	58	1,48	3,51
Durchschnitt			1,65	3,62

Glykogengehaltes von der Norm, dagegen einen mehr oder minder grösseren Fettgehalt als bei gleichzeitiger Wirkung von Adrenalin. Daraus ergibt sich, dass die Fettstoffe erst dann in der Leber in Glykogen umgewandelt werden, wenn die Tierkörper durch Adrenalinwirkung zum gereizten Kohlehydratstoffwechsel veranlasst werden. Das Streben der Leber unter Adrenalin nämlich ist, aus allen möglichen Quellen Glykogen neuzubilden, und dies dann als Zucker wieder auszuschütten.

f) Glykogenbestand der glykogenberaubten Leber unter Adrenalinwirkung.

Im vorangehenden habe ich die Versuche mit den Tieren angestellt, deren Leber noch eine ansehnliche Menge Vorratglykogen besass. In den ähnlichen Arbeiten früherer Autoren wurde das Vorratglykogen ausgangs durch verschiedene Mittel, wie langfristige Karenz, forcierte einseitige Fett- oder Eiweissnahrung, Strychninkrämpfe und endlich Phloridzinvergiftung, möglichst aus den Depots evakuiert, wodurch die Glykogenneubildung begünstigt, oder wenigstens deren Erkennen wesentlich erleichtert werden kann. Aus diesem Grunde habe ich vor allem die in dieser Klinik von O t o m o und N a g a o⁴⁴⁾ ausgearbeitete Lezithinmethode bevorzugt, die darin besteht, dass man den Kaninchen pro kg 10 ccm einer 10%igen Lezithinaufschwemmung intravenös injiziert, wodurch während der Zeitfrist von 6–24 Stunden nach der Injektion das Vorratglykogen aus der Leber der wie gewöhnlich gefütterten Tiere vollständig ausgeschwemmt wird, ohne dabei das Organparenchym allzu sehr zu schädigen. Tabelle 17 gibt die Analysenwerte der Leber der Kaninchen wieder, die 18 Stunden nach der oben geschilderten Lezithinbehandlung getötet wurden. Das

Leberglykogen erwies sich als Null, was den Befund von O t o m o und N a g a o bestätigt. Einen ebenso geringen Glykogengehalt fand man in der Leber der Tiere, die in gleicher Weise mit Lezithin behandelt wurden und dazu noch Neutralfett (Tab. 18) resp. Fettsäure (Tab. 19)

Tabelle 17.

Veränderung des Glykogen- und Fettgehaltes der Leber durch Lezithin-infusion. Tiere 18 Stunden nach Lezithin getötet.

6.—8. Jan. 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
57	1700	57	0	3,57
58	1580	38	0	3,72
59	1870	54	0	3,84
Durchschnitt			0	3,71

Tabelle 18.

Glykogen- und Fettgehalt der Leber der mit Lezithin vorbehandelten und danach mit Olivenöl gefütterten Kaninchen. Tiere 18 Stunden nach Lezithin und zugleich 6 Stunden nach Olivenöl getötet. Olivenöl pro kg 9 g.

15.—17. Jan. 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
60	1670	48	0	4,76
61	1640	56	0	4,13
62	2140	76	0	3,92
Durchschnitt			0	4,27

Tabelle 19.

Derselbe Versuch wie oben, aber mit Oleinsäure statt Olivenöls. Tiere 18 Stunden nach Lezithin und zugleich 6 Stunden nach Oleinsäure getötet. Oleinsäure pro kg 5 g.

17.—19. Jan. 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
63	1690	52	0	4,56
64	1870	58	0	4,10
65	1900	61	0	3,70
Durchschnitt			0	4,12

erhielten, wobei aber natürlich eine deutliche Fettanhäufung stattfand. Lezithininfusion und Fettnahrung sind ebenfalls Mittel, die Glykogenausschwemmung hervorzurufen; es ist kein Wunder, dass das Zusammenwirken beider Faktoren eine vollständige Glykogenevakuierung zur Folge hatte. In Versuch 20 und 21 wurden die Tiere zunächst mit Lezithin und 6 Stunden danach noch mit 1,0 resp. 0,5 ccm Adrenalin behandelt und dann nach weiteren 12 Stunden getötet. Die Glykogenausbeute betrug resp. 0,61 und 0,39%, und in soviel Mengen muss man die Neubildung des Glykogens durch Adrenalin erkennen, denn das Vorratglykogen war dabei durch Lezithinbehandlung schon vollständig ausgeschwemmt worden. Das hierbei gefundene Glykogen darf man allerdings nicht ohne weiteres als aus Lezithin umgewandeltes betrachten, vielleicht geht die Glykogenbildung aus gewöhnlichen Muttersubstanzen in der glykogenleeren Leber lebhafter als sonst vor sich, wenn auch der Übergang des Lezithins in Glykogen in einem zwangsmässig gereizten Stoffwechselzustand wie unter Adrenalinwirkung keineswegs auszuschliessen ist. Diese Möglichkeit, die

Tabelle 20.

Glykogen- und Fettgehalt der Leber bei Zusammenwirken von Adrenalin und Lezithin. Tiere 18 Stunden nach Lezithin und zugleich 12 Stunden nach Adrenalin getötet. Adrenalin pro kg 1 cem.

29.—31. Dez. 1936.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
66	1730	49	0,76	2,92
67	1740	54	0,64	3,45
68	1710	52	0,44	2,54
Durchschnitt			0,61	2,97

Tabelle 21.

Derselbe Versuch wie oben mit einer kleineren Adrenalinmenge. 0,5 ccm Adrenalin pro kg.

8.—10. Febr. 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
69	1640	45	0	3,47
70	1450	50	0,68	3,41
71	1560	58	0,49	2,67
Durchschnitt			0,39	3,18

vielleicht dasselbe Schicksal wie die Frage der Zuckerbildung aus Fettsäuren teilt, ist noch nicht als sichergestellt erwiesen, obwohl einige dafür sprechende Beobachtungen schon vorliegen. Best und Hershey⁴⁵⁾ fanden z. B. bei Pankreashunden vermehrte Zuckerausscheidung nach Lezithinfütterung. Izar⁴⁶⁾ konnte in einem ähnlichen Versuch auch Blutzuckersteigerung zeigen. Einer endgültigen Feststellung harren jedoch noch weitere Untersuchungen.

g) Glykogenbildung aus Fettstoffen in der glykogenleeren Leber unter Adrenalinwirkung.

Im vorigen Versuch habe ich schon festgestellt, dass Adrenalin die durch Lezithinbehandlung glykogenleer gemachte Leber zum Wiederaufbau einer wenn auch kleinen Menge Glykogen veranlassen kann. In diesem Versuch wurde weiter untersucht, ob die Glykogenausbeute dabei durch perorale Zufuhr von Fett resp. Fettsäure sich vermehren könne. In letzterem Falle kann man noch einen sicheren Anhaltspunkt für die Zuckerbildung aus Fettstoffen gewinnen.

Zur Untersuchung wurden die Tiere, wie in den vorangehenden Versuchen dieser Arbeit die Regel ist, 24 Stunden hungern gelassen, obwohl die glykogenausschwemmende Wirkung von Lezithininfusion auch bei gewöhnlicher Fütterung ebenso gut vor sich geht. Das Hungern schadet der Glykogenbildung nicht, sondern befördert sie, was von Pollak, Junkersdorf⁴⁷⁾, Ohara u. a. angenommen wurde, die zwar erst nach langfristiger Karenz den Übergang des Fettes in

Tabelle 22.

Glykogen- und Fettgehalt der Leber der mit Lezithin vorbehandelten und danach mit Olivenöl gefütterten Kaninchen unter Einwirkung von Adrenalin.

Tiere 18 Stunden nach Lezithin, zugleich 12 Stunden nach

Adrenalin und 6 Stunden nach Olivenöl getötet.

Adrenalin 1 ccm, Olivenöl 9 g pro kg.

6.—8. März 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
72	1870	62	1,89	3,01
73	1930	45	2,04	2,89
74	1860	47	2,82	2,99
Durchschnitt			2,25	2,96

Kohlehydrate nachweisen konnten. Die übrigen Versuchsanordnungen gestalteten sich wie üblich, nämlich die Tiere, die vor 18 Stunden mit Lezithin und vor 12 Stunden mit Adrenalin behandelt worden waren, wurden 6 Stunden nach der Fettfütterung getötet. Tabelle 22–25 geben die Ergebnisse dieser Versuche wieder. Durch perorale Gabe von Olivenöl gewannen die mit 1,0 ccm Adrenalin behandelten Lezithintiere (Tab. 22) eine Vermehrung an Leberglykogen um 268% im Vergleich zu den Tieren mit dergleichen Vorbehandlungen (vgl. Tab. 20). In einem anderen Versuch (Tab. 23) fand man durch Gabe von Oleinsäure statt Olivenöl eine um 226% betragende Glykogenvermehrung. Bei Anwendung einer halben Dose Adrenalin war der Glykogengehalt der Leber viel niedriger und betrug bei den mit Olivenöl gefütterten Lezithintieren 1,12% (Tab. 24) und bei den mit Oleinsäure gefütterten 0,83% (Tab. 25); diese Zahlen sind noch viel grösser als der zugehörige Kontrollwert (= 0,39%, vgl. Tab. 21). Der Fettgehalt der Leber zeigte in diesen Versuchen keine grossen Schwankungen, allenfalls eine eben nachweisbare Abnahme im Vergleich zu den Tieren, die ohne Adrenalin sonst gleich vorbehandelt wurden (vgl. Tab. 18 u. 19).

Tabelle 23.

Derselbe Versuch wie oben, aber mit Oleinsäure statt Olivenöls.

Adrenalin 1ccm, Oleinsäure 5 g pro kg.

22.—24. Dez. 1936.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
75	1720	53	1,64	2,71
76	2200	66	2,56	3,06
77	1760	49	1,76	2,16
Durchschnitt			1,99	2,64

Tabelle 24.

Derselbe Versuch wie oben mit Olivenöl, aber bei einer mittelgrossen

Adrenalinmenge. Adrenalin 0,5 ccm, Olivenöl 9 g pro kg.

12.—14. März 1937.

Versuchstier-Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
78	1700	55	1,28	3,51
79	1850	55	1,38	2,87
80	1600	48	0,70	3,13
Durchschnitt			1,12	3,17

Tabelle 25.

*Derselbe Versuch wie oben mit Oleinsäure: Adrenalin
0,5 ccm, Oleinsäure 5 g pro kg.*

6.—8. Febr. 1937.

Versuchstier- Nr.	Körpergewicht (g)	Leber		
		Gewicht (g)	Glykogen (%)	Fett (%)
81	1520	53	0,76	3,12
82	1720	43	1,02	3,23
83	1670	49	0,71	2,79
Durchschnitt			0,83	3,05

IV. Besprechung der Ergebnisse.

Alles in allem genommen ist durch vorliegende Arbeit festgestellt, dass man durch Fütterung mit Fettstoffen die Leber der unter Adrenalinwirkung sich befindenden Tiere leicht zur Anhäufung einer grossen Menge von Vorratglykogen zwingen kann. Die auf diese Weise erzielte Vermehrung des Glykogengehaltes beträgt bei gewöhnlichen Tieren 107% nach Neutralfett- und 78% nach Fettsäurefütterung, sie kann sich sogar bei den Tieren, deren Leber im voraus glykogenleer gemacht war, auf 268% nach jener und 226% nach dieser steigern. Der so angeschwollene Glykogenvorrat überwiegt gewöhnlich den Standardwert der gar nicht vorbehandelten Tiere mehr oder minder stark. Das lässt sich leicht dadurch erklären, dass der Kohlehydratstoffwechsel der Tiere durch Einwirkung von Adrenalin zwangsmässig gesteigert wird, so dass er wie folgt vorsichgeht: gesteigerte Glykogenbildung aus aller möglichen Muttersubstanzen—ebenso gesteigerte Ausschüttung des Vorrat- sowie neugebildeten Glykogens—Hyperglykämie, mitunter auch Glykosurie, gesteigerte Zuckerverbrennung in der Peripherie. Welcher von diesen 3 Vorgängen dem direkten Angriffspunkt des Adrenalins entspricht, lässt sich nicht so ohne weiteres sagen.⁴⁸⁾ Jedenfalls kann der eine die anderen als notwendige Folge hervorrufen und in der Tat bestehen 3 Vorgänge gleichzeitig, vielleicht aber nicht immer in gleicher Stärke, sondern deren Wirkungsoptima folgen zeitweise ziemlich nacheinander. So können die Depots zu den Zeitabschnitten an Glykogen verlieren, in denen der Dissimilationsvorgang den Assimilations- überwiegt, und vice versa. Im Laufe der Adrenalinwirkung gibt es freilich eine besondere Reaktionsphase, in der die Glykogenausschüttung schon grösstenteils abgeklungen war,

doch die lebhaft Glykogenbildung noch immer fortbesteht, die in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung der Fettstoffe als Kohlehydratbildner benutzt wurde. Der Nachweis einer kolossalen Anhäufung des Glykogens, womit die Tierkörper in derartigen Phase auf die Fütterung der Fettstoffe reagierten, weist ungezwungen darauf hin, dass die Kohlehydrate aus den gefütterten Substanzen gebildet werden. Aus dem Befund, dass dabei die Fütterung der freien Fettsäuren auch eine deutliche Glykogenanhäufung verursachte, kann man vielleicht mit Recht die Genese der Kohlehydrate auch aus hohen Fettsäuren annehmen, dessen Möglichkeit festzustellen das Hauptthema dieser Arbeit ist.

V. Zusammenfassung.

1. Adrenalin verursacht in der Leber der normalen Kaninchen eine Abnahme des Vorratglykogens, in der im voraus glykogenleer gemachten Leber dagegen Anhäufung einer ansehnlichen Menge von Glykogen.

2. Die Glykogendepots der normalen Kaninchen erfahren unter Wirkung von Adrenalin doch eine deutliche Zunahme statt Abnahme, wenn Fettstoffe zu rechter Zeit eingetroffen sind. Die Leber gewinnt dabei an Glykogen um ca. 100%.

3. Eine derartige Glykogenanhäufung in der Leber der Adrenalin-tiere nach Fettfütterungen vollzieht sich durch vorläufige Evakuierung des Vorratglykogens noch stärker. Der Glykogengehalt vermehrt sich dadurch um ca. 200%.

4. Bei den genannten Glykogenansatz auslösenden Fettfütterungen kommen nicht nur Neutralfette, sondern auch freie Fettsäuren in Betracht. Letztere wirken dabei als Glykogenbildner fast ebenso stark wie erstere.

5. Die Glykogenbildung aus Fettstoffen setzt um so stärker ein, je grössere Menge Adrenalin dabei mit wirkt.

Literatur.

- (1) Asher u. Clavo-Criado, *Biochem. Ztschr.*, 1925, **164**, 76.
- (2) Bickenbach u. Junkersdorf, *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, 1928, **132**, 129.
- (3) Blum, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1902, **90**, 617.
- (4) Velich, *Virchow's Arch.*, 1906, **184**, 345.
- (5) Eppinger, Falta u. Rudinger, *Ztschr. f. klin. Med.*, 1908, **66**, 1.
- (6) Wertheimer, *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1926, **213**, 287.

- (7) Pollak, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., 1909, **61**, 166.
- (8) Roubitschek, Arch. f. d. ges. Physiol., 1914, **155**, 68.
- (9) Burn u. Marks, Journ. of Physiol., 1926, **61**, 497.
- (10) Ohara, Tohoku Journ. of Exper. Med., 1925, **6**, 1.
- (11) Matsui, Nagasaki Igakkai Zasshi, 1930, **8**, 1178.
- (12) Aoki, Tohoku Journ. of Exper. Med., 1936, **29**, 244.
- (13) V. Fürth, Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie, Leipzig 1927, II., 223.
- (14) Kimura, Tohoku Igaku Zasshi, 1935, **18**, 481.
- (15) Kumagawa u. Suto, Biochem. Ztschr., 1908, **8**, 212.
- (16) London u. Wersilowa, Jahresber. Fortschr. Tierchemie (Maly), 1913, **43**, 38.
- (17) Arnshink, Ztschr. f. Biol., 1890, **26**, 434.
- (18) Levites, Ztschr. f. physiol. Chem., 1907, **53**, 349.
- (19) Munk u. Rosenstein, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., 1890, 376.
- (20) Strack, Versuche über ganz einseitige Ernährung, Leipzig 1932, 204.
- (21) Pflüger, Arch. f. d. ges. Physiol., 1900, **82**, 303; 1901, **86**, 1.
- (22) Sato, Tohoku Journ. of Exper. Med., 1923, **4**, 265.
- (23) Doyon u. Kareff, Compt. rend. Soc. Biol., 1904, **56**, 66.
- (24) Wolownik, Virchow's Arch., 1905, **180**, 225.
- (25) Bang, Der Blutzucker, Wiesbaden 1913, 89.
- (26) C. F. Cori u. G. T. Cori, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1928, **25**, 258.
- (27) Geiger u. Schmidt, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., 1929, **143**, 321.
- (28) Corkill u. Marks, Journ. of Physiol., 1930, **70**, 67.
- (29) Bierry u. Gruzewska, Compt. rend. Acad. Scienc. 1906, **142**, 1165.
- (30) Molitor, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., 1930, **154**, 280.
- (31) C. F. Cori u. G. T. Cori, Journ. of Biol. Chem., 1929, **85**, 275.
- (32) Sacks, Amer. Journ. of Physiol., 1931, **97**, 557.
- (33) Young, Journ. of Physiol., 1931, **73**, 103.
- (34) Sahyun u. Luck, Journ. of Biol. Chem., 1929, **85**, 1.
- (35) G. T. Cori, C. F. Cori u. Buchwald, Journ. of Biol. Chem., 1930, **86**, 375.
- (36) Nakatsuka, Kyoto Furitsu Ikadaigaku Zasshi, 1932, **6**, 1351.
- (37) Löw u. Pfeiler, Biochem. Ztschr., 1928, **193**, 278.
- (38) Joseph u. Hallman, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 1935, **32**, 1351.
- (39) Stör, Ztschr. f. physiol. Chem., 1933, **220**, 27.
- (40) Eckstein, Journ. of Biol. Chem., 1933, **102**, 591.
- (41) Seegen, Arch. f. d. ges. Physiol., 1886, **39**, 132.
- (42) Tangl, Biochem. Ztschr., 1931, **241**, 87.
- (43) Gomi, Tohoku Igaku Zasshi, 1936, **19**, 1005.
- (44) Otomo u. Nagao, Tohoku Journ. of Exper. Med., 1935, **25**, 63.
- (45) Best u. Hershey, Journ. of Physiol., 1932, **75**, 49.
- (46) Izar, Riforma Med., 1929, **75**, 49. Zit nach Kongresszbl. f. d. ges. inn. Med., 1930, **55**, 221.
- (47) Junkersdorf, Arch. f. d. ges. Physiol., 1921, **186**, 238; 1922, **197**, 500; 1923, **200**, 443; 1925, **207**, 433; 1925, **208**, 617.
- (48) Wiesel, Bethe u. Bergmann's Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Berlin 1930, XVI/1, 526.