

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber das Vorkommen der Milchsäure im thierischen Organismus mit Berücksichtigung der Arsenvergiftung.

Von

Dr. Kurata Morishima.

Es ist eine bekannte Thatsache, dass das Glykogen, welches bei normalen Ernährungszuständen einen constanten Bestandtheil der Leber bildet, unter gewissen Umständen aus derselben verschwindet. Da diese Substanz als Reservematerial für den Stoffwechsel angesehen werden kann, so ist ihr Verschwinden beim Hungerzustande leicht verständlich. In ähnlicher Weise lässt sich auch der Glykogenschwund nach starkem Abkühlen, bei Fieberzuständen und bei starker Körperarbeit erklären. Aber man begegnet Schwierigkeiten, wenn man nach Gründen sucht, welche das bei gewissen Vergiftungen zu beobachtende rasche Verschwinden des Glykogens auch aus den Lebern von sehr gut ernährten Thieren verursachen.

Eine derartige Wirkung wird von Arsen, sowie von Antimon und Phosphor zum erstenmal von Saikowsky¹⁾ erwähnt. Er vergiftete Kaninchen Tage lang durch kleine Arsendosen per os und constatirte danach regelmässig eine Verminderung, oft aber eine totale Abwesenheit des Leberglykogens, und zwar schon vor der Fettablagerung in der Leber und selbst, wenn die Thiere dem Aussehen nach gesund waren.

Diese Angabe Saikowsky's konnte Luchsinger²⁾ bestätigen und gelangte zu der Meinung, dass mit der Erkrankung der Leber-

1) Saikowsky, Ueber die Fettmetamorphose der Organe nach innerlichem Gebrauch von Arsen u. s. w. Virchow's Archiv Bd. XXXIV. S. 73. 1865. Vgl. auch die Arbeiten desselben Autors: Zur Frage über die Arsenikwirkung. Centralblatt f. die medicin. Wissensch. 1865. S. 353 und: Zur Diabetesfrage. Ebenda S. 767.

2) Luchsinger, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. Dissert. Zürich 1875. S. 86.

zellen auch die glykogenbildende Funktion derselben durch die Arsenwirkung gestört sei, denn Zuckereinjectionen riefen bei den Vergiftungen mit arseniger Säure eine deutliche Glykosurie hervor, während Lebern und Muskeln total glykogenfrei gefunden wurden. Dass aber das Verschwinden des Leberglykogens durch die Störung der glykogenen Funktion allein nicht erklärt werden kann, zeigen die Versuche von Rosenbaum.¹⁾ Während die Beobachtungen von Saikowsky und Luchsinger sich nur auf langsame Arsenvergiftungen, die sich auf mehrere Tage erstreckten, bezogen, hat Rosenbaum durch rasch verlaufende Vergiftungen durch subcutane Gabe der arsenigen Säure manchmal schon nach 4 bis 5 Stunden der Vergiftung bei gut gefütterten Katzen stets einen totalen Schwund des Leberglykogens erzielt. Es handelt sich in diesen Fällen offenbar um eine rasche Zersetzung oder Umwandlung des Glykogens und nicht allein um eine Störung der glykogenen Funktion der Leberzellen.

Rosenbaum hat ferner gezeigt, dass die Körpertemperatur die stündlich in ano beobachtet wurde, während der Arsenvergiftung stets eine deutliche Erniedrigung erleidet. Diese Thatsache weist wohl auf eine Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels hin und steht zu dem rapiden Verschwinden des Glykogens im Gegensatz. Es liegt daher näher, hier an die Umwandlung des Glykogens in irgend einen ihm nahestehenden Körper, wie z. B. in Milchsäure, als an eine vollständige Oxydation zu denken.

Aus den Versuchsdaten Rosenbaums geht ausserdem hervor, dass der Zucker bei der Arsenvergiftung weder im Blut, noch in der Leber vermehrt ist.

Andererseits hat H. Meyer²⁾, von der Idee ausgehend, dass der bei der Vergiftung mit Arsenik, Eisen und einigen anderen Stoffen beobachtete ausserordentlich niedrige Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes, welcher zu der mühsamen und geschwächten Respiration, sowie auch zu der dunkel venösen Farbe des Blutes im Gegensatze steht, von einer Herabsetzung der Blutalkalescenz herbeigeführt und die letztere wahrscheinlich durch organische Säuren, die als Producte unvollständiger Oxydation aufzufassen wären, hervorgerufen sei, seine Aufmerksamkeit auf den Milchsäuregehalt des

1) Rosenbaum, Untersuchungen über den Kohlehydratbestand des thierischen Organismus nach Vergiftung mit Arsen u. s. w. Dissert. Dorpat 1879.

2) Hans Meyer, Studien über die Alkalescenz d. Blutes. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVII. S. 304. 1883.

Blutes bei der Arsenvergiftung gerichtet. Da H. Meyer's Untersuchung zu meinen weiter zu erwähnenden Versuchen in naher Beziehung steht, so möchte ich hier etwas genauer auf seine Resultate eingehen.

Die Darstellungsmethode der Milchsäure aus Blut, welche H. Meyer bei seiner Untersuchung befolgt hat, ist folgende: Das Blut wird direct aus der Arteria carotis in siedender concentrirter Glaubersalzlösung aufgenommen, unter Zusatz weniger Tropfen HCl gekocht, filtrirt, der Rückstand mit viel heissem Wasser ausgezogen und die eingeeugte Flüssigkeit mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether mehrmals ausgeschüttelt. die vereinigten Aetherportionen mit wenig Wasser gewaschen, langsam verdunstet und der Rückstand endlich auf die Säure untersucht.

H. Meyer konnte bei wiederholter Untersuchung des normalen Pferde-, Kalbs- und Hundblutes niemals nachweisbare Spuren von Milchsäure finden. Sein erster Versuchshund erhielt 4 Tage lang subcutan je 0,01—0,03 arsensaures Natron. Aus 200 g Blut, welches am 4. Tage von dem Thiere entnommen wurde, wurde nach dem angegebenen Verfahren circa 0,1 g einer syrupösen, stark sauer reagirenden Substanz gewonnen. Das daraus nach Behandeln mit Thierkohle durch Kochen mit Zinkoxyd erhaltene und umkrystallisirte, schwer lösliche Zinksalz zeigte die charakteristischen Formen des milchsauren Zinks und gab bei der Zinkoxydbestimmung einen genau mit dem letzteren übereinstimmenden Werth (gefunden: 33,54 Proc., berechnet: 33,33 Proc.).

Der 2. Hund wurde morgens mit 0,05 Arsen vergiftet und nachmittags, nachdem deutliche Abnahme der Kohlensäure im Blute durch Gasanalyse constatirt worden war, verblutet. Aus 600 g Blut wurde circa 0,8 g Syrup gewonnen, der ebenfalls die charakteristischen Krystalle des milchsauren Zinks lieferte. Diese Krystalle waren in circa 60 Theilen kaltem, viel weniger heissem Wasser, gar nicht in absolutem Alkohol löslich. Die bei 16° C. gesättigte 1,71 procent. Lösung des Zinksalzes ergab keine Circumpolarisation. Bei der Krystallwasserbestimmung verloren die Krystalle im Durchschnitte 17,88 Proc. ihres Gewichtes (berechnet für fleischmilchsaures Zink 12,90 Proc. und für gährungsmilchsaures Zink 18,18 Proc. H₂O.)

H. Meyer kommt auf die Eigenschaften des Zinksalzes, seine geringe Löslichkeit in Wasser, den hohen Krystallwassergehalt und den Mangel an Circumpolarisation gestützt, zu dem Schlusse, dass er zweifellos optisch inactive, sogenannte Gährungsmilchsäure in der Hand gehabt habe.

Araki¹⁾ konnte nachweisen, dass der Harn mit Arsen vergifteter Kaninchen und Hunde regelmässig Milchsäure enthält. Weil das von ihm aus dem Kaninchenharn dargestellte Zinklactat zwar in kaltem Wasser ziemlich leicht löslich und selbst in absolutem Alkohol nicht unlöslich war, doch in einprocent. Lösung keine Circumpolarisation zeigte und einen Krystallwassergehalt aufwies, der weder für Fleischmilchsäure noch für Gährungsmilchsäure sprach (gefunden im Mittel 13,14 Proc.), sagt er wörtlich: „wenn es nicht unwahrscheinlich ist, dass bei der genannten Vergiftung zunächst Gährungsmilchsäure im Blute gebildet und dann dieselbe in anderen Organen erst in die active Form umgewandelt wird, wie H. Meyer behauptet, so ist die Möglichkeit auch nicht ausgeschlossen, dass beide Säuren gleichzeitig im Urine auftreten“.

Bekanntlich wurde bis jetzt in thierischen Organismen, abgesehen von Verdauungskanal und Hirnsubstanz, immer nur eine optisch active und zwar rechtsdrehende, die sogenannte Para- oder Fleischmilchsäure angetroffen. Die optisch inactive Gährungsmilchsäure wurde zwar im Muskel²⁾, aber nur in unbedeutender Menge und auch nicht ohne Zweifel nachgewiesen.³⁾ Die Fleischmilchsäure wird von der Mehrzahl der neueren Forscher als ein Product der Eiweisszersetzung angesehen und hat daher vielleicht keine besondere Beziehung zum rapiden Schwund des Leberglykogens bei Arsenikvergiftung. Die Gährungsmilchsäure ist dagegen ein directes Derivat der Kohlehydrate, und wir müssen also zunächst unser Augenmerk auf das Vorkommen dieses abnormen Bestandtheiles in der Leber bei Arsenikvergiftung richten. Ich habe mich daher auf Veranlassung von Herrn Prof. Boehm damit beschäftigt, zu untersuchen:

1. Wie es sich mit dem Gehalte der normalen Leber gut gefütterter Thiere an Milchsäure verhält.

2. Ob sich Gährungsmilchsäure oder Paramilchsäure in der Leber unter den Bedingungen nachweisen lässt, welche eine rasche Abnahme des Leberglykogens post mortem oder intra vitam (bei der Arsenvergiftung) herbeiführen.

1) Araki, Beiträge zur Kenntniss der Einwirkung von Phosphor und von arseniger Säure u. s. w. Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. XVII. S. 331. 1893.

2) Heintz, Ueber die Natur der Milchsäure des Fleisches. Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. CLVII. S. 314. 1871.

3) Vgl. Siegfried, Ueber die Aethylenmilchsäure. Bericht der Deutsch. chem. Gesellschaft Bd. XXII. S. 2711. 1889.

3. Sollten neben den Untersuchungen der Leber auf Milchsäure solche des Blutes und der anderen Organe ausgeführt werden.

I. Milchsäuregehalt der normalen Leber.

Während in anderen Geweben und Organen wie Blut und Muskel die Fleischmilchsäure als constanter Bestandtheil gefunden wurde, fehlt meines Wissens, abgesehen von den Angaben von Salomon¹⁾, der einmal in der Leber eines an lienaler Leukämie verstorbenen Mannes Milchsäure nachgewiesen hat, und von Wissokowitsch²⁾, der im durch überlebende Leber geleiteten But und Serum eine deutliche Vermehrung der Milchsäure und sogar in der durch die Leber durchgespülten Kochsalzlösung eine Menge von Milchsäure constatirte, eine nähere Angabe über den Milchsäuregehalt der Leber. Ich untersuchte also zunächst normale Kaninchen-, Katzen- und Hundelebern auf Milchsäure und konnte jedesmal eine wägbare Menge des milchsauren Zinks daraus darstellen, so dass die Milchsäure als ein normaler Bestandtheil der Leber betrachtet werden muss.

Es werden bei der Milchsäurebestimmung zweierlei Methoden zur Extraction der Gewebe vorgeschlagen, nämlich Extraction mit Wasser oder Extraction mit Alkohol. Welche von beiden Methoden den Vorzug hat, scheint von der Beschaffenheit der Gewebe abzuhängen. Die Untersuchung von Heffter³⁾ lehrt z. B., dass die Milchsäure aus frischen Muskeln durch Alkohol besser als durch Wasser extrahirt wird, während dieser Unterschied bei starren Muskeln kaum vorhanden ist. Ich habe zunächst die Alkoholmethode angenommen, d. h. die frisch von verbluteten Thieren entnommenen Lebern wurden rasch zerschnitten, in 96 procent. Alkohol hineingeworfen, nach einmaliger Erneuerung von Alkohol und übernächtigem Stehen von Alkohol getrennt, Lebermasse und Extracte gesondert auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft und die vereinigte fein zerriebene Masse in Soxhlet'schen Extractionsapparaten mit 96 procent. Alkohol 2 Tage lang extrahirt. Um etwaige vorhandene freie Milchsäure von der gebundenen getrennt zu bestimmen, wurde in einigen

1) Salomon, Ueber die Verbreitung und Entstehung von Hypoxanthin und Milchsäure. Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. II. S. 65. 1878.

2) Wissokowitsch, Die Gewinnung der Milchsäure aus der künstlich durchbluteten Leber. Du Bois-Reymond's Archiv f. Physiologie. 1887. Suppl.-Band. S. 91.

3) Heffter, Ueber das Verhalten der Milchsäure im Muskel bei der Todtenstarre. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII. S. 447. 1897.

Versuchen das getrocknete Pulver zuerst 2 Tage lang mit Aether dann 2 Tage lang mit Alkohol extrahirt. Der ätherische und alkoholische Extract wurden nach Entfernung des Alkohols, resp. des Aethers mit wenig Wasser aufgenommen und weiter zur Darstellung der Milchsäure bearbeitet.

Nachdem ich mich durch zwei vergleichende Versuche (s. u. Versuch IX u. X) davon überzeugt habe, das diese zeitraubende Methode bei der Leber keinen Vorzug vor der Wasserextractionsmethode bietet, wandte ich bei späteren Versuchen die letztere an. Die Wasser-methode war besonders vortheilhaft bei den Katzenlebern, die nach der Eintrocknung noch sehr schwer zu zerreiben waren. Sie besteht darin, dass die frische Leber durch die Fleischhackmaschine zerkleinert, zweimal mit 4—5 Litern Wasser in einem Papin'schen Topf, je 2 Stunden lang gekocht, die vereinigten Auszüge eingeeengt, — ein Theil der Auszüge wurde eventuell zur Glykogen- und Zuckerbestimmung benutzt — mit Alkohol gefällt, filtrirt, das Filtrat zur Verjagung von Alkohol eingedampft, mit wenig Wasser aufgenommen und weiter auf Milchsäure untersucht wurde.

Der mit Wasser aufgenommene Rückstand, sei es vom Aether- oder Alkoholextract oder vom Wasserextract, wurde mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und zur Entfernung der Fette vier- bis sechsmal mit erneuten Mengen von Aether ausgeschüttelt. Die Lösung wurde dann mit Ueberschuss von Phosphorsäure ausgesäuert, mit Natriumsulfat gesättigt und achtmal mit dem acht- bis zehnfachen Volum Aether je 1 Stunde mittels eines mit einer Wasserturbine verbundenen Schüttelapparates geschüttelt. Die vereinigte Aethermenge wurde zur Abscheidung von Wassertropfen über Nacht stehen gelassen, abgegossen, destillirt und aus dem mit Wasser aufgenommenen Rückstand durch Kochen mit Zinkcarbonat das Zinksalz bereitet, welches im Exsiccator über Chlorealcium zur Krystallisation gebracht und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurde. (Ich habe eine abgewogene Menge des lufttrockenen Zinkparalactates 6 Tage lang über Chlorealcium stehen gelassen und konnte dabei keine Gewichtsabnahme constatiren.)

Die Zinklactatkrystalle, die in den meisten Fällen gelblich gefärbt waren, zeigten zweierlei Formen, strahlig angeordnete, feine glänzende Nadeln und gedrungene Prismen. Es scheint aber diese Verschiedenheit der Krystallformen nicht von der Natur der Substanz, sondern bloss von den Umständen bei der Krystallisation abzuhängen.

Es sei noch die Bemerkung vorangeschickt, dass die Katzen und der Hund vor Anstellung des Versuches 3—4 Tage lang mit viel

Fleisch gefüttert wurden und eine deutliche Zunahme des Körpergewichtes (150—300 g) aufwiesen. Ausserdem wurden die Thiere ohne jede anderweitige Eingriffe durch einen Schnitt in den Hals rasch verblutet, da von verschiedenen Seiten angegeben worden ist, dass mancherlei Momente wie Muskelanstrengung¹⁾ und Narkose²⁾ eine Veränderung des Milchsäuregehaltes bewirken können.

Die Resultate der Milchsäurebestimmungen in normalen Lebern waren folgende:

TABELLE I.

Nummer	Thier	Gewicht des Thieres in g	Gewicht der Leber in g	Gewicht der angewandten Lebern in g	Angewandte Methode	Milchsäures Zink		
						gefunden in g	auf ganze Leber berechnet	in Proc.
1	Kaninchen	2200	70	70	Alkohol	0,1147	0,1147	0,164
2	"	2500	86	86	"	0,0511 ³⁾	0,0511	0,059
3	"	3000	98	98	"	0,1593	0,1593	0,162
4	Katze	2520	107	53,5	Wasser	0,1038	0,2076	0,194
5	"	2250	83	66,4	"	0,1096	0,1370	0,165
6	Hund	5350	140	112	"	0,1901	0,2366	0,169
7	Katze	3200	125	60	"	0,1477	0,3075	0,246
8	"	2800	82	36,8	"	0,0587	0,1308	0,159
9 ⁴⁾	Kaninchen	2700	86	33,6	"	0,0773	0,1979	0,230
10	Hund	10500	259	62,4	"	0,1231	0,5109	0,197
11	Katze	3100	89	28,8	"	0,0523	0,1612	0,181

Behufs weiterer Untersuchung wurde das Zinklactat durch Thierkohle gereinigt und aus Wasser umkrystallisirt.

1. 0,2253 g lufttrockener Substanz verloren bei 105° C. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet 0,0295 g entsprechend 13,09 Proc. Krystallwasser.

2. 0,1514 g wasserfreier Substanz in 10 ccm Wasser gelöst und in 200 mm langem Rohre beobachtet, zeigten eine Drehung von 0,23° nach links, was eine spezifische Rotation von 7,59° ergibt.

3. 0,1958 g wasserfreier Substanz gaben nach dem Ausfällen mit Soda in der Siedehitze und Glühen des gefällten Zinkcarbonates 0,0652 g, entsprechend 33,29 Proc. ZnO.

1) Vgl. Spiro, Beiträge zur Physiologie der Milchsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. I. S. 111. 1877 und von Frey, Versuche über den Stoffwechsel der Muskeln. Du Bois-Reymond's Archiv. 1885. S. 501.

2) Vgl. Araki, Ueber die Bildung der Milchsäure und Glykose bei Sauerstoffmangel. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XV. S. 335. 1891.

3) Der Aetherextract lieferte 0,0155 g und der Alkoholextract 0,0356 g Zinklactat.

4) Das Thier bekam vor 18 Stunden 70 g Rohrzucker in den Magen.

	Fleischmilchsaures Zink verlangt	Gefunden
Krystallwasser	12,90	13,09
$[\alpha]_D$	— 7,65° ¹⁾	— 7,59°
ZnO	33,33	33,29

Aus der Tabelle I ersieht man, dass die Milchsäure, und zwar die Fleischmilchsäure in der Leber ohne Unterschied der Thierarten regelmässig vorkommt. Die Menge des daraus gewonnenen Zinksalzes beträgt im Mittel 0,175 Proc. der frischen Lebersubstanz, woraus sich der Gehalt der normalen Leber an Milchsäure auf ca. 0,113 Proc. berechnet.

Kühne²⁾ sagt in seinem Lehrbuche der physiologischen Chemie: „Da die Leberzellen alkalisch reagiren, so können sie Milchsäure, flüchtige Fettsäuren u. s. w. nur an Basen gebunden enthalten. Indess ist es fraglich und jedenfalls noch nicht festgestellt, ob diese Säuren überhaupt in der lebenden Leber vorkommen. Da das Organ nach dem Tode saure Reaction annimmt, wird die Entstehung der Milchsäure aus dem Glykogen, das sich zunächst in Traubenzucker umwandelt, wahrscheinlich, umsomehr als Schöffin gezeigt hat, dass abgeschabte Leberzellen, mit Rohrzucker digerirt, daraus nicht allein bald Traubenzucker erzeugen, sondern auch unter Kohlensäureentwicklung eine Säure bilden, die allem Anseheine nach Milchsäure ist.“ Bei Hoppe-Seyler³⁾ findet sich die Notiz: „Fleischmilchsäure ist in der Leber mehrmals gefunden, doch ist es fraglich, ob sie nicht erst nach dem Tode gebildet wird“.

Die obigen Zahlen beziehen sich auf die ganz frisch den durch rasche Verblutung getödteten Tieren entnommenen Lebern, und somit ist es schon von vornherein sehr unwahrscheinlich, dass diese Milchsäure erst post mortem gebildet wurde. Trotzdem war es wünschenswerth, durch eine besondere Versuchsreihe festzustellen, ob und in welcher Richtung eine Veränderung des Milchsäuregehaltes der Leber post mortem stattfindet.

II. Ueber die postmortale Vermehrung des Milchsäuregehaltes der Leber.

Es ist im allgemeinen bekannt, dass Gährungsmilchsäure leicht aus Zuckerarten durch die Thätigkeit von Mikroorganismen oder

1) $[\alpha]_D$ für wasserfreies Zinkparalactat ist nach der Untersuchung von Wislicenus (Ueber die optisch active Milchsäure der Fleischflüssigkeit. Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. CLXVII. S. 332. 1873) — 7,3° bis 8,7° und nach Hoppe-Seyler und Araki (Ueber die Einwirkung der bei Sauerstoffmangel im Harne ausgeschiedenen Milchsäure auf polarisirtes Licht u. s. w. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XX. S. 365. 1895) — 6,5° bis 7,5° je nach der Concentration der Lösung

2) Kühne, Lehrbuch der physiol. Chemie. 1868. S. 418.

3) Hoppe-Seyler, Physiol. Chemie. 1881. S. 718.

durch die Wirkung hydrolytischer Fermente gebildet wird, während Fleischmilchsäure unter analogen Bedingungen nur ausnahmsweise entsteht.

Da in der Leber gutgenährter Thiere post mortem ziemlich rasch beträchtliche Mengen von Glykogen in Zucker übergehen, so ist a priori zu vermuthen, dass dieses Organ auch günstige Bedingungen für die postmortale Milchsäurebildung aus Kohlehydraten darbietet.

Die directe Ueberführung von Glykogen in irgend eine Milchsäure ist niemals einwandfrei beobachtet worden und auch von vornherein wenig wahrscheinlich. Unter denselben Umständen, welche die Spaltung des Zuckermoleküls ermöglichen, findet erfahrungsgemäss auch leicht die Hydrolyse des Glykogens, d. h. seine Umwandlung in Zucker statt, so dass überall da, wo Milchsäurebildung aus glykogenhaltigen Geweben beobachtet worden ist, vorher die Bildung von Zucker aus Glykogen erfolgt sein kann.

Reine Glykogenlösungen scheinen überhaupt gegen Mikroorganismen sehr widerstandsfähig zu sein. In einer mehrere Monate lang der Fäulniss überlassenen Lösung konnte ich keine Spur von Milchsäure nachweisen.

Für den Zweck meiner Untersuchung war es wichtig, nicht bloss im allgemeinen die Frage zu entscheiden, ob die Milchsäure post mortem in der Leber vermehrt wird oder nicht, sondern auch festzustellen, ob Gährungs- oder Fleischmilchsäure gebildet wird, und ob der eventuell nachweisbare Säurezuwachs einigermaassen einer entsprechenden Abnahme des Kohlehydratgehaltes der Leber proportional ist. Da ich in der normalen Leber ohne Ausnahme Fleischmilchsäure gefunden habe, so würde der Nachweis, dass post mortem der Gehalt der Leber an Fleischmilchsäure zunimmt, der Annahme günstig sein, dass es analoge Processe sind, welche intra vitam und post mortem zur Entstehung dieser Säure führen.

Die Bildung von Fleischmilchsäure aus Kohlehydraten ist bis jetzt eigentlich nur von R. Maly¹⁾ einwandfrei nachgewiesen worden; er zeigte, dass in Lösungen von Traubenzucker oder Milchzucker durch die Einwirkung der todtten Magenschleimhaut des Schweines neben viel Gährungsmilchsäure auch Fleischmilchsäure entsteht. Mit Lebergewebe hat Ekunina²⁾ experimentirt. Aus 1 Kilo Ochsen-

1) R. Maly, Ueber die Entstehung der Fleischmilchsäure durch Gährung. Bericht der Deutsch. chem. Gesellschaft. Jahrg. 7. S. 1507. 1874.

2) Ekunina, Ueber die Ursache der sauren Reaction der thierischen Gewebe nach dem Tode. Journal f. prakt. Chemie Bd. XXI. N. F. S. 478. 1880.

leber erhielt er nach 20stündigem Digeriren mit Wasser bei 40° 0,8197 g Zinklactat mit 13,01 Proc. Krystallwasser. In Glykogenlösungen, welche er zusammen mit etwas frischem Pankreas- oder Lebersaft mehrere Tage bei 40° digerirte, konnte er, je nach der Zeitdauer der Digestion entweder Milchsäure oder Bernsteinsäure nachweisen und erhielt die gleichen Resultate mit Lösungen von Traubenzucker. Die Milchsäure war in den meisten Fällen reine Gährungsmilchsäure, wie die folgende Zusammenstellung zeigt.

TABELLE II.

Nummer	Angewandte Substanz	Angewandte Fermente	Bemerkungen	Krystallwassergehalt der Lactates
1	Glykogen	Pankreas	8 Tage, 40°, bei Luftzutritt	15,50 Proc.
2	"	Leber	13 " 40°, bei Luftausschluss	18,45 "
3	Traubenzucker	Pankreas	—	18,22 "
4	"	Leber	bei Luftausschluss	17,93 "

Meine Versuche sind an Kaninchen, Katzen und Hunden angestellt. Um möglichst hohen Glykogengehalt der Leber zu erzielen, wurden Hunde und Katzen längere Zeit vor dem Versuche reichlich mit Fleisch gefüttert. Beim Kaninchen erreichte ich diesen Zweck durch Zuckerinjection in den Magen. Am Versuchstage wurden die Thiere durch rasche Durchschneidung beider Carotiden getödtet, die Leber schleunigst herauspräparirt, in der Fleischhackmaschine zerkleinert und eine gewogene Portion sofort, eine andere nach zwei- bis dreitägigem Stehen an der Luft (bei 16—18° C.) quantitativ auf Zucker, Glykogen und Milchsäure untersucht. Der Leberbrei veränderte sich bei der zwei- bis dreitägigen Aufbewahrung, während welcher bisweilen umgerührt wurde, in der Regel nicht merklich und roch fast wie frische Leber. Nur in einem einzigen Falle war nach dreitägigem Stehen als Anzeichen beginnender Fäulniss deutlicher Schwefelwasserstoffgeruch wahrnehmbar.

Die erhaltenen Resultate waren folgende:

Versuch I.

Katze von 3,2 kg Körpergewicht. Die Gewichtszunahme nach dreitägigem Füttern betrug 400 g. Verblutung durch die Durchschneidung der Halsgefäße. Lebergewicht 125 g.

I. 75 g Leber sofort zerhackt und auf die angegebene Weise mit Wasser ausgekocht. Nach dem Einengen 200 ccm Decoct, welches kaum sauer reagirt. Davon

a. 20 ccm mit Jodjodkaliumlösung gereinigt lieferten 0,2902 g Glykogen.

Also in 7,5 g Leber 0,2902 g = 3,87 Proc. Glykogen.

b. 20 ccm nach der Allihn'schen Methode auf Zucker untersucht, lieferten 0,1305 g Cu.

Also in 7,5 g Leber 0,0687 g = 0,91 Proc. Zucker.¹⁾

c. 160 ccm lieferten 0,1477 g Zinklactat.

Also in 60 g Leber 0,1477 g = 0,246 Proc. Zinklactat.

II. 50 g Leber sofort zerhackt, aber erst nach dreitägigem Stehen ausgekocht. Nach dem Einengen 360 ccm Decoct, welches deutlich sauer reagirte. Davon

a. 30 ccm lieferten 0,0768 g Glykogen.

Also in 4,17 g Leber 0,0768 g = 1,84 Proc. Glykogen.

b. 30 ccm lieferten 0,1746 g Cu.

Also in 4,17 g Leber 0,0919 g = 2,20 Proc. Zucker.

c. 300 ccm lieferten 0,0904 g milchsaures Zink.

Also in 41,7 g Leber 0,0904 = 0,217 Proc. Zinklactat.

Versuch II.

Katze von 2,8 kg Körpergewicht. Die Gewichtszunahme nach dreitägigem Füttern betrug 150 g. Lebergewicht 82 g.

I. 46 g Leber sofort zerhackt und ausgekocht. Nach dem Einengen 200 ccm Decoct. Davon

a. 20 ccm lieferten 0,3086 g Glykogen.

Also in 4,6 g Leber 0,3086 g = 6,71 Proc. Glykogen.

b. 20 ccm lieferten 0,1583 g Cu.

Also in 4,6 g Leber 0,0833 g = 1,81 Proc. Zucker.

c. 160 ccm lieferten 0,0587 g Zinklactat.

Also in 36,8 g Leber 0,0587 g = 0,159 Proc. Zinklactat.

II. 36 g Leber sofort zerhackt, aber 3 Tage lang stehen gelassen und dann ausgekocht. Nach dem Einengen 250 ccm Decoct. Davon

a. 25 ccm lieferten 0,1962 g Glykogen.

Also in 3,6 g Leber 0,1962 g = 5,45 Proc. Glykogen.

b. 25 ccm lieferten 0,1834 g Cu.

Also in 3,6 g Leber 0,0965 g = 2,68 Proc. Zucker.

c. 200 ccm lieferten 0,1947 Zinklactat.

Also in 28,8 g Leber 0,1947 g = 0,676 Proc. Zinklactat.

Versuch III.

Kaninchen von 2,7 kg Körpergewicht. Um 4 Uhr nachmittags des letzten Tages wurde 70 g Rohrzucker in Wasser gelöst in den Magen injicirt. 10 Uhr früh wurde das Thier durch die Durchschneidung der Halsgefäße getödtet. Lebergewicht 86 g.

I. 42 g Leber sofort zerhackt und mit Wasser ausgekocht. 2500 ccm Decoct. Davon

a. 25 ccm lieferten 0,4116 g Glykogen.

Also in 4,2 g Leber 0,4116 g = 9,80 Proc. Glykogen.

b. 25 ccm lieferten 0,0325 g Cu.

¹⁾ Der Werth für Zucker wurde hier und in den nachstehenden Versuchen dadurch erhalten, dass die für Cu gefundene Zahl durch 1,9 dividirt wurde. (Siehe Tollens, Handbuch der Kohlehydrate 1888. S. 79.)

- Also in 4,2 g Leber 0,0171 g = 0,41 Proc. Zucker.
- c. 200 ccm lieferten 0,0773 g Zinklactat.
Also in 33,6 g Leber 0,0773 g = 0,230 Proc. Zinklactat.
- II. 44 g Leber sofort zerhackt und nach dreitägigem Stehen ausgekocht. 200 ccm Decoct. Davon
- a. 20 ccm lieferten 0,2326 g Glykogen.
Also in 4,4 g Leber 0,2326 g = 5,28 Proc. Glykogen.
- b. 20 ccm lieferten 0,3027 g Cu
Also in 4,4 g Leber 0,1593 g = 3,62 Proc. Zucker.
- c. 160 ccm lieferten 0,4517 g Zinklactat.
Also in 35,2 g Leber 0,4517 g = 1,283 Proc. Zinklactat.

Versuch IV.

Hund von 10,5 kg Körpergewicht. Seit 6 Tagen gefüttert. Verblutung. Lebergewicht 259 g.

- I. 78 g Leber sofort zerhackt und ausgekocht. 100 ccm Decoct. Davon
- a. 10 ccm lieferten 0,2692 g Glykogen.
Also in 7,8 g Leber 0,2692 g = 3,45 Proc. Glykogen.
- b. 10 ccm lieferten 0,1733 g Cu.
Also in 7,8 g Leber 0,0912 g = 1,17 Proc. Zucker.
- c. 80 ccm lieferten 0,1231 g Zinklactat.
Also in 62,4 g Leber 1,1231 g = 1,197 Proc. Zinklactat.
- II. 136 g Leber sofort zerhackt und nach dreitägigem Stehen ausgekocht. Es roch deutlich nach Schwefelwasserstoff. 150 ccm Decoct. Davon
- a. 15 ccm lieferten 0,0413 g Glykogen.
Also in 13,6 g Leber 0,0413 g = 0,30 Proc. Glykogen.
- b. 15 ccm lieferten 0,9931 g Cu
Also in 13,6 g Leber 0,5227 g = 3,84 Proc. Zucker.
- c. 120 ccm lieferten 0,9065 g Zinklactat.
Also in 108,8 g Leber 0,9065 g = 0,833 Proc. Zinklactat.

Versuch V.

Katze von 3,1 kg Körpergewicht. Die Gewichtszunahme nach zweitägigem Füttern betrug 150 g. Verblutung. Lebergewicht 89 g.

- I. 36 g Leber sofort ausgekocht. 150 ccm Decoct. Davon
- a. 15 ccm lieferten 0,2091 g Glykogen.
Also in 3,6 g Leber 0,2091 g = 5,81 Proc. Glykogen.
- b. 15 ccm lieferten 0,0973 g Cu.
Also in 3,6 g Leber 0,0512 g = 1,42 Proc. Zucker.
- c. 120 ccm lieferten 0,0523 g Zinklactat.
Also in 28,8 g Leber 0,0523 g = 0,181 Proc. Zinklactat.
- II. 41 g Leber sofort zerhackt und nach zweitägigem Stehen ausgekocht. 150 ccm Decoct. Davon
- a. 15 ccm lieferten 0,1511 g Glykogen.
Also in 4,1 g Leber 0,1511 g = 3,68 Proc. Glykogen.

b. 15 cem lieferten 0,2216 g Cu.

Also in 4,1 g Leber 0,1166 g = 2,84 Proc. Zucker.

c. 120 cem lieferten 0,1027 g Zinklactat.

Also in 32,8 g Leber 0,1027 g = 0,313 Proc. Zinklactat.

Die erhaltenen Resultate stelle ich zum besseren Vergleich tabellarisch zusammen.

TABELLE III.

Nr.	Thier	Zeitdauer des Stehens der Leber	Glykogen in Proc.		Zucker in Proc.		Zinklactat in Proc.	
			frisch	nach dem Stehen	frisch	nach dem Stehen	frisch	nach dem Stehen
I.	Katze	3 Tage	3,87	1,94	0,91	2,20	0,246	0,217
II.	"	3 "	6,71	5,45	1,81	2,68	0,159	0,676
III.	Kaninchen	3 "	9,80	5,28	0,41	3,62	0,230	1,283
IV.	Hund	3 "	3,45	0,30	1,17	3,84	0,197	0,833
V.	Katze	2 "	5,81	3,68	1,42	2,84	0,181	0,313

Aus der Tabelle ist zunächst ersichtlich, dass mit alleiniger Ausnahme des ersten Versuches (Katze), in welchem sich der Milchsäuregehalt der Leber nach dreitägigem Stehen etwas vermindert fand, in allen Fällen aus dem 2—3 Tage lang stehen gelassenen Leberbrei bedeutend grössere Mengen von Zinklactat erhalten wurden, als aus den frisch verarbeiteten Lebern. Der Umfang der stattgehabten Zunahme tritt schärfer hervor, wenn wir die aus den Zinklactatwerthen der beiden letzten Columnen berechneten Quotienten nebeneinander stellen. Es ergibt sich so

für Versuch II (Katze) 1 : 4,2
 " " III (Kaninchen) 1 : 5,6
 " " IV (Hund) 1 : 4,2
 " " V (Katze) 1 : 1,7.

Es kann sich also der Milchsäuregehalt der Leber binnen 2—3 Tagen um das 1,7—5,6 fache vermehren. Die Tabelle zeigt ferner, wie zu erwarten war, eine Abnahme des Gehaltes der gelagerten Lebern an Glykogen und eine Zunahme des Zuckers in denselben, lässt aber ausserdem erkennen, dass die Gesamtmenge der Kohlehydrate eine erhebliche Verminderung erfahren hat.

Ueber das Verhältniss, in welchem die post mortem stattfindende Abnahme der Kohlehydrate zu der Zunahme der Milchsäure steht, gewinnen wir eine bessere Vorstellung, wenn wir die Gesamtmenge der Kohlehydrate auf Zucker (durch Multiplication der Glykogenwerthe mit 1,11) umrechnen, wie es in Tabelle IV gesehen ist.

TABELLE IV.

Nr.	Frisch			Nach dem Stehen			Abnahme der Kohle- hydrate nach dem Stehen	Zunahme des Zink- lactats nach dem Stehen
	Glykogen aus Zucker berechnet	Zucker gefunden	zusammen	Glykogen aus Zucker berechnet	Zucker gef.und.	zusammen		
I	4,30	0,91	5,21	2,04	2,20	4,24	0,97	0
II	7,45	1,81	9,26	6,05	2,68	8,73	0,53	0,517
III	10,89	0,41	11,30	5,86	3,62	9,48	1,82	1,053
IV	3,83	1,17	5,00	0,33	3,84	4,17	0,33	0,636
V	6,45	1,42	7,87	4,09	2,84	6,93	0,94	0,132

In den beiden letzten Columnen der Tabelle IV kommt die Thatsache zum Ausdruck, dass aus den gelagerten Lebern eine grössere Menge von Kohlehydraten verschwunden ist, als der beobachteten Zunahme der Milchsäure entspricht. Es könnte dieser Umstand dadurch seine Erklärung finden, dass ein Theil der aus dem Zucker entstandenen Milchsäure bereits einer weitergehenden Oxydation verfallen war. In der That hat Ekunin bei seinen unter Luftabschluss angestellten Versuchen Kohlensäureentwicklung bemerkt.

Es war nun weiterhin von Wichtigkeit, festzustellen, ob die bei meinen Versuchen während des Lagerns der Lebern entstandene Milchsäure Gährungs- oder Fleischmilchsäure war.

Zu diesem Zwecke sind die folgenden Versuche ausgeführt worden:

I. Das Zinklactat, welches von den gelagerten Lebern der drei ersten Versuchsthiere stammte und zusammen 0,7368 g wog, wurde vereinigt, durch Thierkohle gereinigt und aus Wasser umkrystallisirt. Die entstandenen Krystalle wurden durch Saugfilter von der Mutterlauge getrennt.

a. Krystalle.

1. 0,4104 g lufttrockener Substanz verloren bei 105° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet 0,0759 g, entsprechend 18,42 Proc. Krystallwasser.

2. Die 2,76 procentige Lösung der wasserfreien Substanz zeigte, in 100 mm langem Rohr beobachtet, keine Circumpolarisation.

3. 0,1393 g wasserfreier Substanz gaben nach dem Ausfällen mit Soda in der Siedehitze und Glühen des ausgefällten Zinkcarbonates 0,0469 g, entsprechend 33,66 Proc. ZnO (berechnet: 33,33 Proc.).

b. Mutterlauge.

1. Die ganze Mutterlauge auf 5 cem verdünnt und mit 100 mm langem Rohr beobachtet, zeigte eine Drehung von $-0,21^{\circ}$. Die Lösung hinterliess bei 105° getrocknet 0,1827 g, so dass die Lösung einer Concentration von 3,65 Proc. entsprach. Daraus berechnet $[\alpha]_D^{20} = -5,75^{\circ}$.

2. 0,1827 g Substanz gaben 0,0601 g, entsprechend 32,89 Proc. ZnO (berechnet 33,33 Proc.).

Der auskrystallisirte Theil des gereinigten Zinklactates bestand also, wie sich aus dem Krystallwassergehalt und fehlenden Drehungsvermögen ergibt, aus reiner Gährungsmilchsäure, während der in der Mutterlauge gebliebene Theil vorwiegend aus Fleischmilchsäure bestand. Wir sehen aus diesen Daten, dass im ganzen 0,3348 g wasserfreies Lactat der Gährungs- und 0,1827 g wasserfreies Lactat der Fleischmilchsäure nach dem Reinigen gewonnen wurden, dass also ein Gemenge von ca. 65 Theilen Gährungs- und 35 Theilen Fleischmilchsäure vorlag. Da, wie wiederholt hervorgehoben wurde, die frische Leber keine Gährungsmilchsäure enthält, so darf aus diesem Resultat zunächst der Schluss gezogen werden, dass die in den drei ersten Versuchen beim Lagern der Lebern entstandene Milchsäure zum grössten Theile Gährungsmilchsäure gewesen ist. Ob zugleich auch eine Zunahme der Fleischmilchsäure stattgefunden hat, lässt sich nicht mit voller Sicherheit entscheiden.

II. Das Zinklactat aus den gelagerten Lebern des IV. und V. Versuches wurde, wie oben angegeben, mit Thierkohle gereinigt, aus Wasser umkrystallisirt und die Krystalle mittels eines Saugfilters von der Mutterlauge getrennt.

a. Krystalle.

1. 0,3596 g Substanz verloren, bei 105° getrocknet, 0,0528 g, entsprechend 14,68 Proc. H₂O.

2. Die 6,05 procent. Lösung zeigte, in 100 mm langem Rohr beobachtet, eine Circumpolarisation von 0,34° nach links. Also $[\alpha]_D = -5,62^\circ$.

3. 0,3027 g H₂O freie Substanz gaben 0,1004 g, entsprechend 33,20 Proc. ZnO.

b. Mutterlauge.

1. Die 5,45 procent. Lösung der wasserfreien Substanz zeigte, in 100 mm langem Rohr beobachtet, eine Drehung von $-0,29^\circ$. Also $[\alpha]_D = -5,32^\circ$.

2. 0,1724 g Substanz gaben 0,0931 g, entsprechend 34,13 Proc. ZnO.

Sowohl aus dem Krystallwassergehalt als auch aus dem Polarisationsvermögen ist ersichtlich, dass die Krystalle ein Gemenge der Lactate der beiden Milchsäuren waren und zu etwa einem Drittel aus dem Lactat der Gährungsmilchsäure bestanden. Auch der Mutterlauge scheinen geringere Mengen der letzteren beigemischt gewesen zu sein. Das Ergebniss der letzten Versuche (Lactate von Versuch IV und V) weicht insofern von dem der ersteren ab, als hier das Ueberwiegen der Gährungsmilchsäure nicht so scharf und prägnant hervortritt, und eine Zunahme auch der Fleischmilchsäure ausser Frage steht.

III. Milchsäuregehalt des normalen Blutes.

Dass normales Säugethierblut Milchsäure enthält, darf heute als feststehende Thatsache angesehen werden. Die negativen Resultate früherer Autoren sind wohl auf die Mängel der von ihnen gebrauchten Methoden zurückzuführen. So konnte Enderlein¹⁾ weder im frischen Thierblut, noch im kranken Menschenblut Milchsäure nachweisen. Spiro²⁾ fand sie nur im Blute, welches den tetanisirten Muskel durchströmt hatte, und Salomon³⁾ nur selten im Aderlassblute des Hundes, aber viel häufiger in Leichenblut. Auch H. Meyer⁴⁾ konnte, wie oben angegeben, im normalen Blute von verschiedenen Thieren keine Milchsäure nachweisen.

Zum erstenmal hat v. Frey⁵⁾ aus 750 cem normalen Hundebutes 0,101 g milchsaures Zink erhalten. Die wichtigste Untersuchung nach dieser Richtung hin wurde aber von Gaglio⁶⁾ ausgeführt. Er hat durch seine vorsichtig wiederholte Analyse die Milchsäure als constanten Bestandtheil des frischen normalen Blutes festgestellt, und seine Angabe wurde später von mehreren Seiten, wie Berlinerblau⁷⁾, Wissokowitsch⁸⁾ und Jrisawa⁹⁾ völlig bestätigt.

Im Anschluss an die Lebermilchsäurebestimmung habe ich auch einige Bestimmungen der normalen Blutmilchsäure unternommen. Das Blut stammte von Thieren, die mehrere Tage mit viel Fleisch gefüttert wurden, und wurde aus den durchschnittlichen Halsgefäßen in einer tarirten Schale aufgefangen. Es wurde dann rasch in einem Kolben mit den 6—7 Volumen Alkohol stark geschüttelt, mehrere Stunden lang unter zeitweiser Schüttelung stehen gelassen, dann abfiltrirt, abgesaugt und der Destillationsrückstand des Alkohols mit wenig Wasser aufgenommen und weiter, wie oben bei der Lebermilchsäurebestimmung angegeben, behandelt. Die gewonnenen Krystalle des Zinklactates waren beinahe rein und nur selten schwach gelblich gefärbt. Sie zeigten die gleichen Formen wie beim Leberlactate.

1) Enderlein, Ueber die milchsauren Salze im Blute. *Annalen der Chemie und Pharmacie* Bd. XLVI. S. 164. 1843.

2) Spiro, l. c.

3) Salomon, l. c.

4) H. Meyer, l. c. S. 311.

5) v. Frey, l. c. S. 561.

6) Gaglio, Die Milchsäure des Blutes u. s. w. *Du Bois-Reymond's Archiv.* 1886. S. 400.

7) Berlinerblau, Ueber das Vorkommen der Milchsäure im Blute u. s. w. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. XXIII. S. 333. 1887.

8) Wissokowitsch, l. c.

9) Jrisawa, Ueber die Milchsäure im Blut und Harn. *Zeitschrift f. physiol. Chemie* Bd. XVII. S. 310. 1893.

Die Daten meiner Untersuchungen nebst denen von anderen Beobachtern sind übersichtlich zusammengestellt folgende:

TABELLE V.

Nr.	Thier	Blutmenge		Zinklactat		Bemerkungen	Beobachter
		in ccm	in g	in 100 ccm resp. 100 g	in g		
1	Hund	400	—	0,132	0,033	Seit 24 Stunden fastend	Gaglio
2	"	680	—	0,182	0,026	= 48 " = "	"
3	"	400	—	0,138	0,034	nach beendeter Verdauung	"
4	"	500	—	0,216	0,043	" " " "	"
5	"	300	—	0,141	0,047	" " " "	"
6	"	190	—	0,103	0,054	" " " "	"
7	"	400	—	0,216	0,054	" " " "	"
8	"	200	—	0,486	0,243	" " " "	"
9	"	800	—	0,474	0,059	etwa 6 Std. n. d. Fütterung	"
10	"	400	—	0,327	0,082	" " " "	"
11	"	200	—	0,140	0,070	" " " "	"
12	"	800	—	0,420	0,052	" " " "	"
13	Kaninchen	200	—	0,314	0,157		"
14	"	210	—	0,2364	0,112		Berlinerblau
15	Hund	220	—	0,1562	0,071		"
16	Menschen	200	—	0,0158	0,008	aus der Vene entnommen	"
17	Kaninchen	83	—	0,083	0,100		"
18	Hund	300	—	0,162	0,054	geschlagenes Blut	Irisawa
19	"	250	—	0,095	0,038	" " " "	"
20	Katze	—	90	0,0355	0,039	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 110 g	Morishima
21	Hund	—	163	0,0749	0,045	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 150 g	"
22	Katze	—	95	0,0381	0,040	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 400 g	"
23	"	—	110	0,0260	0,024	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 150 g	"
24	Kaninchen	—	90	0,0834	0,093	vor 18 Stunden 70 g Rohrzucker im Magen	"

Im Mittel berechnet sich aus dieser Tabelle der Gehalt des Säugethierblutes an Milchsäure auf 0,042 Proc. (entsprechend 0,065 Proc. Lactat).

IV. Versuche mit arseniger Säure.

Nachdem der normale Milchsäuregehalt der Leber und des Blutes festgestellt war, wurde eine Anzahl von Thieren mit arseniger Säure, die mit verdünnter Natronlauge zu 1 proc. Lösung aufgelöst war, vergiftet. Gleich nach dem Tode oder kurz vor dem Tode des Thieres wurden Blut und Leber aus dem Körper entnommen und sorgfältig untersucht. In einigen Fällen wurden auch die Niere und der Magendarmkanal ausgeschnitten, sofort in Alkohol gebracht und zur weiteren Untersuchung aufbewahrt. Die Einzelheiten geben die nachstehenden Protokolle.

Versuch VI.

Kater von 2,85 kg Körpergewicht. Seit einer Woche im Stall mit viel Fleisch gefüttert. Letzte Fütterung am Mittag letzten Tages.

9 h. 30 m. erhält das Thier subcutan 0,03 g Acidum arsenicosum, aufgelöst in verdünnter Natronlauge. 9 h. 43 m. Erbrechen schleimiger Flüssigkeit. 9 h. 55 m. Erbrechen. 10 h. 8 m. Erbrechen von grünlich-gelb gefärbtem Schaum. 10 h. 22 m. Erbrechen. 11 h. 37 m. Entleerung von wenig Harn und dicker Fäcesmasse, umgeben von leicht blutigem Brei. 12 h. 15 m. Erbrechen. Grosse Schwäche. Liegen auf der Seite. 1 h. 20 m. Erbrechen. 2 h. 10 m. klonische Krämpfe der Beine, die mehrere Minuten dauern. 2 h. 34 m. starke Krämpfe des ganzen Körpers. 2 h. 45 m. Das Thier liegt wie todt mit langsamer Respiration. Verblutung.

Blut: 17 g Blut lieferten 0,0138 g = 0,081 Proc. Zinklactat.

Leber: Gewicht 69 g, glykogenfrei. 51 g Leber wurden getrocknet, zuerst mit Aether, dann mit Alkohol extrahirt. Aetherextract lieferte 0,0480 g und Alkoholextract 0,0665 g Zinklactat. Also zusammen 0,1145 g = 0,224 Proc. Zinklactat.

Versuch VII.

Kater von 3,8 kg Körpergewicht. Seit 6 Tagen gefüttert. Gewichtszunahme betrug vor der Vergiftung nüchtern abgewogen 350 g.

10 h. 35 m. subcutan 0,05 g arsenige Säure. 10 h. 50 m. Leckbewegung und Erbrechen von Fleischresten. 11 h. 10 m., 18 m., 27 m. und 37 m. Erbrechen. 12 h. 10 m. Kothentleerung. 1 h. 15 m. Entleerung von dünnbreiiger Kothmasse. 2 h. 5 m., 25 m. und 40 m. Erbrechen von schleimiger Flüssigkeit. 2 h. 30 m. Seitenlage. Parese der hinteren Extremitäten. 3 h. 20 m. Erbrechen. Schwäche. 3 h. 40 m. Verblutung.

Blut: 69 g Blut lieferten 0,1177 g = 0,170 Proc. Zinklactat und 0,1656 g Cu entsprechend 0,0871 g = 0,12 Proc. Zucker.

Leber: Gewicht 116 g. 14 g Leber gaben unwägbare Spur von Glykogen. 92 g Leber wurden auf Milchsäure untersucht. Der Aetherextract lieferte 0,0501 g und der Alkoholextract 0,1490 g Zinklactat. Also zusammen 0,1991 g = 0,216 Proc. Zinklactat. 6 g Leber gaben 0,1126 g Cu, entsprechend 0,0592 g = 0,99 Proc. Zucker.

Versuch VIII.

Kater von 3,7 kg Körpergewicht. Seit 11 Tagen gefüttert. Gewichtszunahme betrug 300 g.

10 h. Subcutan 0,05 g arsenige Säure. 10 h. 23 m. Erbrechen schaumiger Flüssigkeit. 12 h. 45 m. Harnentleerung. Zuckerprobe negativ. Dazwischen mehrmaliges Erbrechen. 1 h. 45 m. Diarrhoische Darmentleerung. 2 h. 5 m. galliges Erbrechen. Parese der hinteren Extremitäten. 2 h. 28 m. Diarrhoe. 4 h. Das Thier kann nicht mehr aufrecht stehen. 4 h. 20 m. Stark verlangsamte Athmung. 4 h. 23 m. Tod ohne Krämpfe.

Blut: 26 g des vorsichtig von grösseren Venenstämmen und Herz gesammelten Blutes lieferten 0,620 g = 0,238 Proc. Zinklactat und 0,0203 g Cu, welches 0,0107 g = 0,04 Proc. Zucker entspricht.

Leber: Gewicht 105 g. Glykogenfrei. 76 g Leber wurden auf Milchsäure untersucht. Der Aetherextract lieferte 0,0295 g und der Alkohol-extract 0,1702 g Zinklactat. Also zusammen 0,1997 g = 0,262 Proc. Zinklactat. Zuckerbestimmung misslungen.

Versuch IX.

Katze von 3,07 kg Körpergewicht. Seit 8 Tagen gefüttert. Gewichtszunahme 580 g.

11 h. 12 m. Erhält subcutan 0,05 g arsenige Säure. 11 h. 23 m. Erbrechen. Darauf mehrmaliges Erbrechen. 1 h. Darmentleerung. 3 h. langsame, tiefe, unregelmässige Athmung. 3 h. 15 m. noch einzelne Athmung. Die Körperhöhle geöffnet und Blut von Herz und grossen Venenstämmen gesammelt.

Blut: 37 g Blut lieferten 0,0793 g = 0,214 Proc. Zinklactat. Bei der Zuckerbestimmung wurden keine richtigen Oxydulniederschläge gewonnen.

Leber: Gewicht 103 g. Glykogenfrei. 46 g Leber lieferten durch Wassereextractionsmethode 0,1521 g = 0,330 Proc. Zinklactat. 36 g Leber lieferten durch Alkoholextractionsmethode 0,1267 g = 0,352 Proc. Zinklactat. Also im Mittel 0,341 Proc. Zinklactat. 21 g Leber gaben 0,0878 g Cu, entsprechend 0,0462 g = 0,22 Proc. Zucker.

Die bei den oben angeführten 4 Versuchen erhaltenen Resultate stelle ich der Uebersichtlichkeit halber tabellarisch zusammen:

TABELLE VI.

Versuchsnummer	Blut			Leber			
	Zinklactat in Proc.	Milchsäure in Proc.	Zucker in Proc.	Zinklactat in Proc.	Milchsäure in Proc.	Glykogen in Proc.	Zucker in Proc.
VI.	0,081	0,052	—	0,224	0,144	0	—
VII.	0,170	0,109	0,12	0,216	0,139	Spur	0,99
VIII.	0,238	0,153	0,04	0,262	0,169	0	—
IX.	0,214	0,138	—	0,341	0,220	0	0,22

Die Versuche ergaben also rapiden Schwund des Leberglykogens und eine unzweifelhafte Zunahme der Milchsäure im Blut und ebenso in der Leber. Der Gehalt an Milchsäure betrug im Mittel 0,113 Proc. im Blute und 0,168 Proc. in der Leber, so dass die Milchsäurezunahme bei der letzteren 50 Proc. und im Blut über 150 Proc. betrug.

H. Meyer hat aus dem Blute seiner Arsenhunde 0,05—0,13 Proc. sauren Syrup erhalten, was mit den Zahlen der 2. Columne meiner Tabelle fast identisch ist, vorausgesetzt, dass seine Substanz ebenso rein war wie die meinige. Es fragte sich nun, ob die von mir aus dem Blute und aus der Leber mit Arsenik vergifteter Thiere isolirte Milchsäure den Angaben H. Meyer's entsprechend die optisch inactive Gährungsmilchsäure war. Folgende Daten geben darüber

Aufschluss. Die Bestimmungen wurden mit den durch Thierkohle gereinigten und aus heissem Wasser umkrystallisirten Zinklactaten ausgeführt.

a. Zinklactate aus Blut.

1. 0,0922 g lufttrockener Substanz verloren 0,0118 g = 12,79 Proc. Krystallwasser.

2. Die 1,61 procent. Lösung der wasserfreien Substanz zeigte, in 100 mm langem Rohr beobachtet, eine Drehung von $-0,124^0$, also $[\alpha]_D = -7,70^0$.

3. 0,0806 g Substanz lieferten 0,0279 g = 34,61 Proc. ZnO.

b. Zinklactat aus Leber.

1. 0,3417 g lufttrockener Substanz verloren 0,0446 g = 13,5 Proc. Krystallwasser.

2. Die 4,5 procent. Lösung zeigte eine Drehung von $-0,34^0$, also $[\alpha]_D = -7,55^0$.

3. 0,2269 g Substanz lieferten 0,0759 g = 33,45 Proc.

	Krystallwasser	Spec. Drehung	ZnO.
Gährungsmilchs. Zink verlangt	18,18 Proc.	0	33,33 Proc.
Fleischmilchs. „ „	12,90 „	$-7,65^0$	33,33 „
Gefunden für Blutlactat	12,79 „	$-7,70^0$	34,61 „
„ „ Leberlactat	13,05 „	$-7,55^0$	33,45 „

Es bleibt also kein Zweifel mehr, dass meine Substanz, gleichviel ob aus Blut oder aus Leber, sicher Fleischmilchsäure war. Die Krystalle waren auch im Gegensatz zur Meyer'schen Angabe ziemlich leicht im Wasser löslich, was ebenfalls für die Fleischmilchsäure spricht.

Wir kommen jetzt auf die Frage, ob das Verschwinden des Leberglykogens durch die Vermehrung der Milchsäure erklärt werden kann. Wir wissen, dass die Katzenleber bei reichlicher Fütterung der Thiere grosse Menge Glykogen aufspeichern kann. Einige Zahlen aus meinen Versuchen mögen als Belege dazu dienen.

TABELLE VII.

Nr.	Gewicht des Thieres	Gewicht der Leber	Glykogen in Proc. d. Leber	Auf ganze Leber berech.	Bemerkungen
1	2,520	107	8,98	9,6086	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 230 g
2	2,250	83	8,59	7,1297	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 110 g
3	3,200	124	3,87	4,7988	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 400 g
4	2,800	82	6,71	5,5022	3 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 150 g
5	3,100	89	5,81	5,1709	2 Tage gefüttert. Gewichtszunahme 150 g

Dass die Leber meiner Arsenkatzen, die noch länger gefüttert wurden, von sehr hohem Glykogengehalt gewesen sind, ist ausser Zweifel, und um so weniger dürfte der grosse Glykogenverlust durch die verhältnissmässig geringe absolute Milchsäurezunahme zu erklären sein. Dass die Thiere eine mehreren Grammen Glykogen entsprechende Milchsäuremenge durch den Harn abgegeben haben sollten, ist sehr wenig wahrscheinlich, da im Verlaufe der Vergiftung entweder gar keine oder nur sehr geringe Mengen von Harn gelassen, und die Blase post mortem stets leer angetroffen wurde.

Auch in der Muskelsubstanz der mit Arsenik vergifteten Katzen konnte Heffter¹⁾ keine bedeutendere Zunahme der Milchsäure constatiren. Darin wurde 0,614, resp. 0,589 Proc. Milchsäure als Lactat gefunden, während in frischen ruhenden Muskeln im Mittel 0,487 Proc. Lactat gefunden wurde. Die Milchsäure erwies sich durch ihre Eigenschaft auf polarisirtes Licht als Paramilchsäure.

Wir haben nun weder in der Leber, aus welcher grosse Mengen Glykogen in wenigen Stunden spurlos verschwunden sind, noch in dem Blute, welches alle Körpertheile durchspült, noch im Muskel, wo gewöhnlich die Milchsäure am meisten getroffen wird, eine genügende Menge Milchsäure gefunden, um jenen grossen Glykogenverlust zu erklären. Wir sehen uns jetzt genöthigt, unser Auge den Hauptausscheidungsorganen des Körpers, nämlich Niere und Darm, zuzuwenden. Die Anurie, die die Thiere während der Vergiftung durch Arsenik zeigten, ist wohl die Folge der starken Erniedrigung des Blutdruckes, und wir können vielleicht annehmen, dass Milchsäure in den Nieren zurückgehalten wurde, ohne zur Ausscheidung zu kommen. Auch in der Darmwand, wo wegen der durch Arsenik bedingten Gefässlähmung starke Blutstauung herrscht, könnte dieselbe möglicherweise aufgespeichert werden. Die Ergebnisse der Untersuchung der Nieren und des Magendarmkanales mit Arsen vergifteter, resp. normaler Thiere sind im folgenden Abschnitte mitgetheilt.

V. Milchsäuregehalt der Niere und der Magendarmwand.

a. Arsenikniere.

I. Beide Nieren von zwei mit Arsenik vergifteten Katzen (Versuch VII und VIII), welche gleich nach dem Ausschneiden in Alkohol gebracht worden waren, wurden sammt dem Verdampfungsrückstand des Alkohols im Papin'schen Topf dreimal je 1 $\frac{1}{2}$ Stunde mit viel Wasser ausgekocht. Das vereinigte Decoct wurde eingeengt und auf Milchsäure untersucht.

1) Heffter, Beiträge zur Chemie der quergestreiften Muskeln. I. c.

Aus 73 g Nieren wurde 0,3610 g Zinklactat erhalten, was 0,494 Proc. der Niere entspricht.

II. Die Nieren von der mit Arsenik vergifteten Katze (Versuch IX), welche ebenfalls in Alkohol aufbewahrt worden waren, wurden getrocknet, gepulvert, 2 Tage lang in Soxhlet's Apparat mit Alkohol extrahirt und der Extract weiter auf Milchsäure untersucht.

Aus 36 g Nieren wurde 0,2532 g = 0,703 Proc. Zinklactat erhalten.

Die beiden Portionen von Lactat wurden vereinigt, durch Thierkohle gereinigt und aus Wasser umkrystallirt.

1. 0,2196 g Substanz verloren 0,0285 g, entsprechend 12,98 Proc. Krystallwasser.

2. Die 2,83 procent. Lösung zeigte eine Drehung von $-0,231^{\circ}$, woraus berechnet $[\alpha]_D = -8,16^{\circ}$.

3. 0,1413 g wasserfreier Substanz gaben 0,0469 g, entsprechend 33,19 Proc. ZnO.

b. Normale Niere.

I. Die Hundenieren (Versuch IV) von 46 g, sofort nach dem Herausschneiden zerhackt und ausgekocht, lieferten 0,1028 g = 0,223 Proc. Zinklactat.

II. Die Katzennieren (Versuch V) von 36 g, ebenso behandelt, lieferten 0,0442 g = 0,123 Proc. Zinklactat.

Die beiden Portionen wurden vereinigt, durch Thierkohle gereinigt und aus Wasser umkrystallisirt.

Die 1,56 procent. Lösung zeigte eine Drehung von $-0,11^{\circ}$. Daraus $[\alpha]_D = -7,05^{\circ}$.

Es war bis jetzt nicht mit Sicherheit entschieden, ob die normale Niere Milchsäure enthält oder nicht. Gaglio, der diese Frage berührte, hat in einem Versuche der Hundeniere kaum Spuren, in einem zweiten 0,043 g Milchsäure in 550,0 g Hundeniere gefunden. Als Bildungsstätte für die Milchsäure kommt aber nach Gaglio's Versuchen die Niere wesentlich mit in Betracht; er konnte im Blute, welches er durch eine überlebende Niere geleitet hatte, eine deutliche Zunahme des Milchsäuregehaltes von 0,029 bis auf 0,061 Proc. nachweisen. Er glaubt, dass die beobachtete Milchsäurezunahme nicht durch eine einfache Ausspülung von Milchsäure aus dem Nierengewebe zu erklären sei, dass vielmehr „bei der künstlichen Durchblutung eine neue vorher nicht vorhanden gewesene Menge von Milchsäure entstanden sei“. Aus meinen Versuchen geht hervor, dass die normale Niere im Mittel 0,111 Proc. Milchsäure (entsprechend 0,173 Proc. Zinklactat) enthält. Dieser Werth steht zu dem Milchsäuregehalte der normalen Leber in gleichem Verhältniss. Die vergiftete Niere enthält im Mittel 0,598 Proc. Zinklactat entsprechend 0,385 Proc. Milchsäure, was den Werth der Milchsäure für vergiftete Lebern weit übertrifft.

c. Magendarmkanal mit Arsenik vergifteter Thiere.

Der Magen und Darm von einer Arsenikkatze (Versuch IX) wurden sofort nach der Verblutung in ihrer ganzen Länge von der Bauchhöhle herausgenommen, geöffnet und nach dem Abspülen der schleimigen Auflagerungen in Alkohol aufbewahrt. Das Gewicht betrug 144 g. Nach längerem Stehen wurden der Alkohol und das Magendarmstück gesondert auf Milchsäure untersucht.

Aus dem überstehenden Alkohol wurde 0,7439 g Zinklactat erhalten. Das Magendarmstück wurde zerschnitten, mit Alkohol vollständig entwässert, getrocknet, zuerst zur Beseitigung der Fette mit Petroleumäther 5 Stunden lang in Soxhlet extrahirt, dann gepulvert und endlich mit Alkohol am Rückflusskühler 8 Stunden lang ausgekocht. Aus diesem Extract wurde noch 0,2001 g Zinklactat erhalten. Also im ganzen 0,9440 g = 0,655 Proc. Lactat, entsprechend 0,422 Proc. Milchsäure.

1. 0,3029 g der durch Thierkohle gereinigten und aus Wasser umkrystallisirten Substanz verloren bei 105° getrocknet 0,0399 g, entsprechend 13,17 Proc. Wasser.

2. Die 2,97 procent. Lösung zeigte, in 100 mm langer Röhre untersucht, eine Drehung von $-0,22^{\circ}$. Daraus $[\alpha]_D = -7,41^{\circ}$.

3. 0,1488 g wasserfreie Substanz gaben 0,0503 g = 33,80 Proc. ZnO.

d. Normale Magendarmwand.

Katze von 3,6 kg, seit 4 Tagen gefüttert, wurde durch die Durchschneidung der Halsgefäße verblutet. Der ganze Verdauungstractus wurde herausgeschnitten, nachdem der Inhalt mit Wasser abgespült war, dreimal je 1½ Stunde mit viel Wasser ausgekocht, zerhackt und nochmals ausgekocht. Das vereinigte Decoct eingeengt und auf Milchsäure untersucht. Aus dem ganzen Magendarmkanal, welcher 160 g wog, wurde 0,3998 g Zinklactat erhalten, woraus sich 0,250 Proc. Lactat oder 0,161 Proc. Milchsäure berechnen.

1. 0,1289 g der durch Thierkohle gereinigten Substanz verloren 0,0164 g, entsprechend 12,72 Proc. Wasser.

2. Die 0,25 procent. Lösung zeigte eine Drehung von $-0,28^{\circ}$. Daraus $[\alpha]_D = -7,73^{\circ}$.

Sowohl in der normalen, als auch in der mit Arsenik vergifteten Magendarmwand wurde also Fleischmilchsäure gefunden. Ihre Zunahme bei der Vergiftung ist eine ziemlich bedeutende (0,422 Proc. gegen 0,161 Proc., d. h. 1:2,6). Dass die gefundene Säure nicht etwa durch im Verdauungskanal befindliche Gährungsmilchsäure verunreinigt war, geht aus den angeführten Zahlen hervor.

VI. Zusammenfassung.

Zur besseren Uebersicht stelle ich vorerst die bei der Untersuchung des Blutes und der Organe normaler, resp. mit Arsenik vergifteter Thiere erhaltenen Resultate tabellarisch zusammen. Die Zahlen für die Muskelmilchsäure sind der Arbeit von A. Heffter

entnommen. Alle Zahlen geben den Procentgehalt der Milchsäure im Durchschnitt an.

TABELLE VIII.

	Normal	bei Arsenik- vergiftung	Verhältniss der Milchsäurezunahme
Leber	0,113	0,168	1 : 1,5
Blut	0,042	0,113	1 : 2,7
Muskel	0,314	0,388	1 : 1,2
Niere	0,111	0,385	1 : 3,5
Magendarm	0,161	0,422	1 : 2,6

Es ist also kein Zweifel, dass bei der Arsenikvergiftung die Milchsäure in allen darauf untersuchten Körpertheilen deutlich vermehrt ist, und dass in allen Fällen ausnahmslos Fleischmilchsäure und niemals Gährungsmilchsäure gebildet wird. Aus obigen Zahlen lässt sich natürlich der absolute Werth der infolge der Vergiftung entstandenen Milchsäure nicht sicher berechnen.

Annähernd ist nach den bei meinen Versuchen gemachten Beobachtungen die Zunahme für den Körper einer mittelgrossen 3 Kilo schweren Katze auf 2,0 g zu schätzen, wobei allerdings Haut, Knochen, Milz, Lungen und centrales Nervensystem unberücksichtigt geblieben sind. Aus der Leber einer gutgenährten mit Arsenik vergifteten Katze verschwinden im Verlaufe einiger Stunden Mengen von Glykogen, welche man nicht zu hoch auf 5—10 g veranschlagen wird.

Können nun meine Resultate zur Stütze der Annahme dienen, dass dieser rapide Glykogenschwund durch die intra vitam stattfindende Umwandlung der Leberkohlehydrate in Milchsäure verursacht wird?

Die bei obiger Schätzung sich ergebende Menge von circa 2,0 g Milchsäure steht noch in keinem Verhältnisse zu den Dimensionen des Glykogenverbrauches bei der Arsenvergiftung. Bedenkt man aber, dass, abgesehen von dem Milchsäuregehalt der von mir noch nicht berücksichtigten Organe intra vitam ein auch nicht annähernd zu schätzender Theil der infolge der Vergiftung entstandenen Milchsäure der weiteren Oxydation anheimgefallen sein kann, so wird man wenigstens die Möglichkeit nicht in Abrede stellen dürfen, dass das verschwundene Glykogen das Material für die abnorme Milchsäureproduction abgegeben hat. Etwas Sicheres lässt sich aber aus den Resultaten der quantitativen Milchsäurebestimmung zur Entscheidung der aufgeworfenen Frage nicht entnehmen.

Dagegen sind verschiedene andere Umstände hervorzuheben, welche es unwahrscheinlich machen, dass die in den Organen und

im Blute mit Arsen vergifteter Thiere gefundene Fleischmilchsäure aus den Kohlehydraten der Leber entstanden ist.

Trotz der reichhaltigen, einschlägigen Literatur bleibt es bis jetzt für die meisten Fälle noch unentschieden, ob die Fleischmilchsäure im lebenden Organismus aus Kohlehydraten gebildet wird, oder ob sie ein Product der Eiweisszersetzung ist. Die älteren Autoren sehen ohne weiteres die Kohlehydrate als Muttersubstanzen der Milchsäure an. Gaglio hebt die Möglichkeit der Milchsäurebildung aus Inosit hervor.

Zum erstenmal wurde von Boehm¹⁾ gezeigt, dass die im todtstarren Muskel gefundene Fleischmilchsäure nicht von dem Glykogen stammt. Er konnte nachweisen, dass bei gänzlicher Abhaltung der Fäulniss trotz der deutlichen Zunahme der ersteren die Menge des letzteren unverändert blieb, was auch Monari²⁾ bestätigen konnte.

Eine gewichtige Stütze für die Eiweisstheorie brachten ferner die Arbeiten von Minkowski.³⁾ Er constatirte, dass bei entlebten Gänsen die Ausfuhr der Harnsäure bis auf unbedeutende Mengen sinkt, während an deren Stelle Ammoniak und Fleischmilchsäure in annähernd äquivalenten Mengen im Harn auftreten. Sie vermehrten sich bei stickstoffreicher Nahrung und sanken beim Hungern und bei der Kohlehydratnabrung. Minkowski ist daher der Ansicht, „dass die Quelle der Milchsäure nicht in den Kohlehydraten, sondern in den Albuminaten zu suchen ist,“ und dass sie in dem normalen Zustande mit dem Ammoniak zur Synthese der Harnsäure dienen wird.

Dagegen nimmt Araki⁴⁾ an, dass das Glykogen infolge von Sauerstoffmangel, wie er glaubt, in Zucker und der letztere wieder in Milchsäure verwandelt werde. Als Beweis führt er mehrere Versuche an, die er mit Kohlenoxyd, Amylnitrit und sauerstoffarmer Luft angestellt und wobei eine Glykogenverminderung nebst einer Zunahme der Milchsäure constatirt wurden. Wie kann man aber mit dieser Theorie die von Minkowski beobachtete Thatsache erklären, dass gerade nach der Exstirpation des glykogenreichsten

1) Boehm, Ueber das Verhalten des Glykogens und der Milchsäure im Muskelfleisch. Pflüger's Archiv Bd. XXXIII. S. 44. 1880.

2) Monari, Arch. de biol. ital. T. XIII. p. 15. 1890. Citirt nach Neumeister's Lehrbuch der physiol. Chemie. 1893. I. Theil. S. 254. Fussnote.

3) Minkowski, Ueber den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXI. S. 41. 1886.

4) Araki, Ueber die chem. Aenderungen der Lebensprocesse infolge von Sauerstoffmangel. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XIX. S. 422. 1894.

Organes, der Leber, die Milchsäure sich vermehrte? Araki sagt bei der Besprechung der Minkowski'schen Arbeit (S. 470): „Man könnte glauben, dass nach Exstirpation der Leber Kohlehydrat statt in Glykogen in Milchsäure überführt werde. Ich möchte hierbei nur hervorheben, dass die Thiere nach diesem gewaltigen operativen Eingriffe wohl stets zu sehr erschöpft und krank sein werden, um sich gut zu nähren, vom Darne her Stoffe zu resorbiren, die in Glykogen umgewandelt werden können“.

Er erklärt aber nicht, warum die Milchsäure gerade bei Eiweissfütterung und nicht bei Kohlehydratfütterung vermehrt wurde.

Wenn wir nun alle Momente betrachten, die das Auftreten der Milchsäure im Harn oder die Vermehrung derselben im Blute verursachen, so sehen wir, dass in allen Fällen eine vermehrte Zersetzung der Eiweisskörper stattfindet. Die Angabe von Fränkel¹⁾ zeigt, wie Sauerstoffmangel der Gewebe die Eiweisszersetzung steigern kann. Bei der Kälteeinwirkung, wo Araki ebenfalls Milchsäurevermehrung nachweisen konnte, hat C. Veit²⁾ neben der Zunahme der Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffaufnahme auch eine deutliche Zunahme der Stickstoffausscheidung constatirt. Die angestrengte Muskelarbeit, die Strychninwirkung, das Tetanisiren der Muskel u. s. w. können selbstverständlich auch eine vermehrte Eiweisszersetzung bewirken. Dass bei der Vergiftung durch Phosphor, Arsen und andere ähnliche Gifte ein abnormer Zerfall der Eiweisskörper stattfindet, ist eine schon lange bekannte Thatsache.

Andererseits kennen wir auch Fälle, wo trotz der Milchsäurevermehrung keine deutliche Glykogenabnahme zu constatiren ist. Ich habe anderen Ortes³⁾ gezeigt, dass nach der Curarewirkung, welche nach Araki auch Milchsäureausscheidung im Froschharn verursachen soll, häufig noch grosser Glykogengehalt der Leber und Muskeln beobachtet wurde. Nachstehend theile ich noch ein paar Versuche mit, aus denen sich ergibt, dass auch durch die Aethernarkose eine Vermehrung des Fleischmilchsäuregehaltes der Leber und des Blutes ohne gleichzeitige merkliche Abnahme des Kohlehydratbestandes der Leber hervorgerufen werden kann.

1) Fränkel, Ueber den Einfluss der verminderten Sauerstoffzufuhr zu dem Glykogen u. s. w. Virchow's Archiv Bd. LXVII. S. 273. 1876.

2) C. Veit, Ueber die Wirkung der Temperatur u. s. w. Zeitschrift für Physiologie Bd. XIV. S. 51. 1878.

3) Morishima, Ueber Harnsecretion und Glykosurie nach Vergiftung mit Protocuranin und Curarin. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLII. S. 28. 1899.

Versuch X.

Eine mittelgrosse Katze. Vorher nicht besonders gefüttert. Ca. 15 Minuten ätherisirt, dann durch die Durchschneidung der Halsgefässe verblutet.

Blut: 80 g Blut lieferten 0,1134 g = 0,142 Proc. Zinklactat und 0,2195 g Cu entsprechend 0,1155 g = 0,14 Proc. Zucker.

Leber: Gewicht 118 g. 20 g Leber lieferten 0,2039 g = 1,02 Proc. Glykogen. 21 g lieferten 0,4246 g Cu, entsprechend 0,2234 g = 1,06 Proc. Zucker. 56 g Leber lieferten nach der Alkoholmethode 0,1540 g = 0,275 Proc. Zinklactat. 21 g lieferten nach der Wassermethode 0,0618 g = 0,294 Proc. Zinklactat. Im Mittel also 0,284 Proc. Zinklactat.

Versuch XI.

Kaninchen von 2,4 kg. Vor 18 Stunden 50 g Rohrzucker im Magen. Das Thier wurde 15 Minuten lang ätherisirt, dann verblutet.

Blut: 67 g Blut lieferten 0,1387 g = 0,207 Proc. Zinklactat und 0,0401 g Cu, entsprechend 0,0211 g = 0,03 Proc. Zucker.

Leber: Gewicht 77 g. Sofort mit Wasser ausgekocht. 250 ccm Decoct. Davon 25 ccm lieferten 0,6811 g Glykogen. Also in 7,7 g Leber 0,6811 g = 8,84 Proc. Glykogen. 25 ccm lieferten 0,0860 g Cu. Also in 7,7 g Leber 0,0053 g = 0,59 Proc. Zucker. 200 ccm lieferten 0,1542 g Zinklactat. Also in 61,6 g Leber 0,1542 g = 0,250 Proc. Zinklactat.

TABELLE IX.

Versuchsnummer	Blut			Leber			
	Zinklactat in Proc.	Milchsäure in Proc.	Zucker in Proc.	Zinklactat in Proc.	Milchsäure in Proc.	Glykogen in Proc.	Zucker in Proc.
X.	0,142	0,091	0,14	0,284	0,183	1,02	1,06
XI.	0,207	0,133	0,03	0,250	0,161	8,84	0,59

1. 0,2652 g der durch Thierkohle gereinigten Substanz bei 105° getrocknet 0,0337 g entsprechend 12,71 Proc. Krystallwasser.

2. Die 3,55 procent. Lösung der wasserfreien Substanz zeigte eine Drehung von $-0,28^\circ$. Daraus berechnet: $[\alpha]_D = -7,88^\circ$.

Die Werthe für Glykogen und Zucker in der Leber von Versuch X können vielleicht für ein nicht besonders gefüttertes Thier als normal angesehen werden. Beim mit Rohrzucker gefütterten Kaninchen (Versuch XI) wird die Leber sehr glykogenreich gefunden. Trotzdem sehen wir in den beiden Fällen eine deutliche Milchsäurezunahme im Blute und in der Leber in gleichem Maasse wie nach der Arsenikvergiftung.

Obgleich ich nicht in der Lage bin, irgend einen sicheren Beweis dafür zu geben, glaube ich doch mit Berücksichtigung aller bisher angeführten Thatsachen schliessen zu können, dass die Fleischmilchsäure intra vitam nicht aus Kohlehydraten gebildet wird. Die

Milchsäurezunahme und Glykogenabnahme, die von mir bei der Arsenivergiftung und von Araki unter anderen Umständen beobachtet wurden, sind somit zwei nebeneinander auftretende Erscheinungen, die wahrscheinlich durch ein und dieselbe Ursache, vermehrten Stoffzerfall, hervorgerufen werden.

Erwähnt sei hier noch, dass auch der Ausfall der Leberfunktion wie bei der acuten Leberatrophie, den Befunden von Minkowski entsprechend, das Auftreten der Fleischmilchsäure im Harn verursacht. Ob die Betheiligung dieses Momentes nicht auch bei Arsenvergiftung speciell irgend eine Rolle spielen kann, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Die Hauptergebnisse meiner Untersuchungen können folgendermaassen zusammengestellt werden:

1. Die Fleischmilchsäure bildet einen constanten Bestandtheil der frischen normalen Leber, der Nieren, der Magendarmwand und des Blutes.

2. Die Lebermilchsäure erfährt post mortem eine Zunahme, wahrscheinlich auf Kosten des Glykogens. Die Hauptmenge der gebildeten Milchsäure ist aber Gährungsmilchsäure.

3. Intra vitam vermehrt sich die Milchsäure auch bei der Arsenvergiftung. Aber hier wird nur Fleisch- und nie Gährungsmilchsäure angetroffen. Ein Zusammenhang mit dem Glykogenverlust der Leber ist hier sehr unwahrscheinlich.
