

Beiträge zur Physiologie der Leber.

IV. Mitteilung.

Das Verhalten der Leber bei Eiweißfütterung nach vorausgegangener Glykogenmast.

Von

P. Junkersdorf.

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Bonn.)

(Eingegangen am 2. September 1921.)

Im Verlauf unserer Untersuchung: „Über die Muttersubstanzen des Glykogens“¹⁾ machten wir die Beobachtung, daß eine auf eine vorausgegangene Glykogenmast folgende einseitige Eiweißzufuhr den Glykogenbestand der Versuchshunde wesentlich vermindert.

Im folgenden wollen wir auf Grund der bisher ermittelten Kenntnisse über das Verhalten der Leber im Hunger und bei verschiedener Ernährung²⁾ und unter Berücksichtigung neuerer diesbezüglicher Versuchsergebnisse anderer Autoren dieses zuerst von uns beobachtete eigentümliche Verhalten der Leber des näheren zu analysieren versuchen. Die Untersuchungsbefunde stellen wir in Tabellenform voran. Tabelle S. 306.

Die Hunde hungerten 4 Tage, wurden dann 3 Tage auf Glykogen gemästet und erhielten die darauffolgenden 3 Tage Eiweiß in Form von Ochsen- bzw. Kabeljaufleisch.

Die Tabelle ergibt, daß die Tiere, die durch die 4 tägige Karenz im Mittel 10,04% des Körpergewichtes eingebüßt hatten, durch die darauffolgende 6 tägige Mast sämtlich wieder, teilweise sogar recht beträchtlich, aber wie ersichtlich und bei der Verschiedenheit des früheren Ernährungszustandes zu erwarten war, individuell sehr verschieden an Gewicht zunahmen (im Mittel 17,23%) und so ihr Körpergewicht bei Beginn des Versuches überholten.

¹⁾ E. Pflüger und P. Junkersdorf, Über die Muttersubstanzen des Glykogens. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., **131**, 201. 1910.

²⁾ P. Junkersdorf, Beiträge zur Physiologie der Leber.

- | | | |
|------|-------------|--|
| I. | Mitteilung. | Das Verhalten der Leber im Hungerzustande. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., 186 , 238. 1921. |
| II. | „ | Das Verhalten der Leber bei einseitiger Ernährung mit Eiweiß. Ebenda, 186 , 254. 1921. |
| III. | „ | Das Verhalten der Leber bei Glykogenmast. Ebenda, 187 , 269. 1921. |

Tabelle I. Versuche mit Glykogenmast und nachfolgender Fleischfütterung¹⁾.

Nr.	Gew. b. Beginn d. Vers. kg	Gew. nach 4 täg. Karenz kg	Gewichtsverlust während d. 4 täg. Karenz in %	Gewicht nach der Glykogen-Fleischmast kg	Gewichtszunahme nach der Mast in % d. K. Gew.	Gewicht der Leber g	Leberprozent des Körpergewichts		Trockensubstanz der Leber %	Glykogengehalt			Fettgehalt der Leber a. Trockensubstanz %
							der frisch. Leber	d. glykogenfreien Leber		der Leber		d. Muskel Pol.	
										Pol.	Tit.		
a) Versuche mit nachfolgender Ochsenfleischfütterung.													
130	4,6	4,0	18,0	4,8	20,0	228,0	4,7	4,47	26,9	5,8	5,79	0,68	14,9
133	6,0	5,4	10,0	6,1	11,47	198,0	3,3	3,16	30,4	2,41	2,40	0,60	71,54
134	12,1	10,9	9,92	12,7	14,17	406,0	3,3	3,15	28,9	1,47	—	0,98	17,43
135	4,8	4,1	14,6	5,1	24,4	210,5	4,12	4,0	27,0	3,05	3,00	2,02	15,40
136	10,4	9,2	11,53	11,8	28,29	343,0	2,90	2,90	26,4	0,19	—	0,42	16,13
137	8,5	7,5	11,76	9,3	24,0	273,0	2,93	2,82	32,0	3,88	3,77	0,65	14,01
138	8,8	8,4	4,54	9,0	7,14	207,0	2,3	2,24	31,5	2,41	—	0,68	17,07
139	8,9	8,4	5,5	9,8	16,66	380,5	3,88	3,6	35,4	9,46	9,74	1,25	9,38
b) Versuche mit nachfolgender Kabeljaufleischfütterung.													
142	9,9	9,0	9,09	9,2	2,2	270,5	2,94	2,90	—	1,18	—	0,67	—
143	5,5	5,0	9,09	6,2	24,0	209,0	3,4	3,32	—	1,37	—	1,29	—
Mittel aus all. Versuch.:			10,4	—	17,23	—	3,37	3,25	29,81	3,12	—	0,91	21,98

Dieser allgemeinen Körpergewichtszunahme ist nun nicht in allen Fällen eine entsprechende Steigerung des Lebergewichtes parallel gegangen. Dies darf man wenigstens bei den Tieren annehmen, deren Lebergewicht im Verhältnis zum Körpergewicht gering ist und trotz der Mast noch unter dem Durchschnittsnormalwert²⁾ von 3,3% liegt. Weiter unten soll davon die Rede sein.

Was das Verhältnis des Glykogengehaltes der Leber zum relativen Lebergewicht angeht, so entspricht auch in dieser Versuchsreihe wie bei den Versuchen mit alleiniger Glykogenmast³⁾ bei den Tieren mit hohem Leberglykogengehalt diesem auch ein höheres relatives Lebergewicht, aber das Lebergewicht ist auch hier nicht dem Glykogengehalt proportional bei Vergleich der einzelnen Versuche untereinander.

Der nach der Glykogenmast und der darauffolgenden Eiweißzufuhr zu erwartende Glykogengehalt der Leber ist nun — und das ist das auffallend Merkwürdige bei dieser Versuchsanordnung — im Vergleich zu der in Mitteilung III abgehandelten Versuchsreihe, wo die Fütterung mit Fleisch nach der eigentlichen Glykogenmast unterblieb, — außerordentlich niedrig. Der Glykogengehalt beträgt im Mittel aus den 8 Versuchen nur 3,58%

¹⁾ Versuchsprotokolle siehe: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **131**, 201. 1910.

²⁾ P. Junkersdorf, Beiträge zur Physiologie der Leber; Mitteilung I l. c.

³⁾ Mitteilung III l. c.

(der der Muskulatur 0,91%), während er bei Glykogenmast ohne nachfolgende Eiweißfütterung im Durchschnitt aus unseren und Schöndorffs¹⁾ Versuchen 12,0% beträgt²⁾).

Dieser Unterschied im Glykogengehalt der Leber kann nicht etwa durch die kürzere Dauer der voraufgegangenen Karenz und der Fütterung allein bedingt sein, denn Hund 140 der Versuchsreihe mit ausschließlicher Glykogenmast²⁾, der auch nur 4 Tage lang hungerte und nur einen Tag länger auf Glykogen gemästet wurde, bot 16,47% Leberglykogen.

Es muß mithin angenommen werden, daß die auf die Glykogenmast gefolgte einseitige Fütterung mit reichlich Eiweiß irgendwie die Leberzellen in ihrem Chemismus beeinflusst hat.

Des weiteren ergibt sich aus den Versuchen, daß diese Wirkung von Eiweiß nicht von der Natur des verfütterten Eiweißes abhängig ist, nicht spezifisch für eine bestimmte Eiweißart ist, denn bei Hund 142 und Hund 143 wurde an Stelle von Ochsenfleisch Kabeljaufleisch gegeben. Auch hier enthält die Leber nur relativ wenig Glykogen, durchschnittlich 3,11%, so daß als Mittel aus allen Versuchen 3,25% resultiert. Dieser auffallende Unterschied im Glykogengehalt der Leber in den beiden Versuchsreihen ist, wie gesagt, erfahrungsgemäß unverständlich.

Man hätte in diesen Versuchen keine Abnahme des Glykogengehaltes erwarten dürfen, sondern eine Steigerung, weil sich zu dem bereits vorhandenen Glykogen der voraufgegangenen Glykogenmast strenggenommen noch dasjenige hinzu addieren mußte, was erfahrungsgemäß aus dem nachträglich zugeführten Eiweiß sich bilden konnte. — Daß wirklich Eiweiß im Überschuß zugeführt wurde, erhellt aus der Gewichtszunahme der Tiere während der Eiweißfütterung. — Aber selbst wenn keine Neubildung aus Eiweiß stattfände, hätte der durch die Glykogenmast erzielte Bestand nicht abnehmen dürfen, da ja bei dem überschüssigen Eiweißgehalt der Nahrung der Stoffwechsel sich vornehmlich auf Kosten des Eiweißes vollzog, wodurch das vorhandene Glykogen gespart werden mußte. Es muß mithin wenigstens ein Grund für den Glykogenschwund in einer spezifischen Wirkung der nachträglichen Eiweißzufuhr gesucht werden. — Auf die Frage, was aus dem Glykogen wird, soll weiter unten eingegangen werden. —

¹⁾ B. Schöndorff, Über den Maximalwert des Gesamtglykogengehaltes von Hunden. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **99**, 191. 1908.

²⁾ Mitteilung III l. c.

Schon bei Gelegenheit der Besprechung des Verhaltens der Leber bei ausschließlicher Eiweißnahrung¹⁾ wiesen wir darauf hin, daß neuere Arbeiten, hauptsächlich von Asher und seinen Mitarbeitern es wahrscheinlich machen, daß bestimmte Abbauprodukte vom Eiweiß einen spezifischen Einfluß auf die Leber ausüben. Asher und seine Schüler nehmen an, daß stickstoffhaltige Verdauungsprodukte, insbesondere, wenn sie in größerer Menge den Leberzellen zugeführt werden, diese mit Beschlag belegen und unter bestimmten Bedingungen zum Kohlenhydratstoffwechsel in Beziehung treten.

Da die Ergebnisse dieser Arbeiten mit dazu beitragen können, die vorliegende Frage zu klären, soll das Nähere darauf eingegangen werden.

Ausgehend von dem Befund Messerlis²⁾ und anderer Autoren³⁾, wonach der Beweis für die Möglichkeit der Resorption von Albumosen und Peptonen erbracht ist, zog Pletnew⁴⁾, um die Rolle der Leber am Eiweißstoffwechsel festzustellen, den Kohlenhydratstoffwechsel derselben bei Ernährung mit Eiweißabbauprodukten heran und fand, daß die Zuckerassimilationsgrenze bei reichlicher Zufuhr bestimmter Abbauprodukte, besonders von Peptonen, herabgesetzt wurde. Zur Erklärung macht er die Annahme, daß durch überreiche oder „unphysiologische“ Zufuhr derartiger Produkte die Leistungsfähigkeit der Leber über die Norm hinaus in Anspruch genommen wird, so daß dadurch die „Glykogenbildung oder Glykogenanhäufung“ beeinträchtigt wird. Pletnew stellte seine Versuche an kleinen Hunden an.

Tschannen⁵⁾, der an den Befund Pletnews anschloß, konnte an Ratten in Fütterungsversuchen mit Pepton und hydrolysierten Kasein, also für bestimmte Eiweißabbauprodukte eine ausgesprochene Hemmung in der Glykogenbildung nachweisen und die Rattenleber mit Pepton „praktisch glykogenfrei“ machen. Zu einem ähnlichen Resultat kam Richardson⁶⁾ auf einem anderen Wege. In Durchströmungsversuchen an der überlebenden Schildkrötenleber mit denselben Stoffen in Ringer-

¹⁾ P. Junkersdorf, Beiträge zur Physiologie der Leber. II. Mitteilung, l. c.

²⁾ Messerli, Über die Resorptionsgeschwindigkeit der Eiweiße und ihrer Abbauprodukte im Dünndarm. Bioch. Zeitschr. **54**, 446. 1913.

³⁾ Literatur siehe in Abderhaldens Lehrbuch d. physiol. Chemie, 3. Aufl., S. 491.

⁴⁾ L. Asher, Beiträge zur Physiologie der Drüsen. XIV. Mitteilung: Dimitri Pletnew, Untersuchungen über den Einfluß von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten auf die Tätigkeit der Leber. Bioch. Zeitschr. **21**, 355. 1909.

⁵⁾ A. Tschannen, Der Glykogengehalt der Leber bei Ernährung mit Eiweißabbauprodukten, ein Beitrag zur Frage der Funktion der Leber bei Verarbeitung von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten. Bioch. Zeitschr. **59**, 262. 1914.

⁶⁾ H. Richardson, Der Einfluß von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten auf die Glykogenbildung in der überlebenden Schildkrötenleber, eine weiterer Beitrag zur Frage der Funktion der Leber bei der Verarbeitung von Eiweiß und Eiweißabbauprodukten. Bioch. Zeitschr. **70**, 170. 1915.

Zuckerlösung fand auch er eine deutliche Hemmung in der Glykogenbildung.

Später beobachteten Abelin und Corral¹⁾ dieselbe Erscheinung bei Durchströmungsversuchen an der Hundeleber und Corral²⁾ kam auf Grund von Respirationsversuchen am Hund zu dem gleichen Resultat.

Aber nicht nur die Funktion der Leberzellen wird durch derartige „un-physiologische“ Stoffe beeinträchtigt, auch ihre Struktur erleidet unter ihrer Einwirkung durchgreifende Veränderungen. Dafür sprechen eigenartige histologische Befunde, wie sie von Kusmine, Boehm und neuerdings von Stübel festgestellt wurden.

Kusmine³⁾ führte auf intravenösem Wege der Leber Witte-Pepton zu. Sie fand nach der Injektion typische morphologische Zellveränderungen (Verdichtung des Protoplasmas, Verschwinden der Vakuolisierung der Zellen, Undeutlichwerden der Zellgrenzen und anderes mehr) und damit einhergehend Schwinden des Glykogens aus den Zellen. Sie kommt zu dem Schluß: „Im Zusammenhang mit physiologischen Tatsachen betrachtet, scheinen die morphologischen Bilder einem veränderten Tätigkeitszustande der Leber zu entsprechen.“

Boehm⁴⁾, der die Rattenleber bei verschiedener Ernährung histologisch studierte, konnte nach Verfütterung bestimmter Eiweißabbauprodukte ebenfalls charakteristische Veränderungen im Aussehen der Leberzellen feststellen. Er hebt vor allem den Befund nach Albumosenverfütterung hervor, wobei sich „Anzeichen eines besonderen Reizzustandes“ finden. Aus seinen Beobachtungen glaubt er schließen zu dürfen, „daß die Albumosen einen besonderen Einfluß auf die Leberzellen haben“.

Des weiteren fand Stübel⁵⁾ bei histologischen Studien über die Mobilisierung der in den Leberzellen der Ratte nach reichlicher Eiweißfütterung gespeicherten Eiweißkörper, daß die Präparate, deren Zellen alle reichlich mit Pyronin färbbare „Eiweißschollen“ enthielten „unter Umständen fast frei von Glykogen waren“, eine Beobachtung.

1) J. Abelin und J. de Corral, Untersuchungen über den Kohlenhydratstoffwechsel an der überlebenden Hundeleber. *Bioch. Zeitschr.* **83**, 62. 1915.

2) J. de Corral, Respiratorische Stoffwechselversuche über die Frage der Bildung von Zucker aus Eiweiß und Eiweißabbauprodukten. *Bioch. Zeitschr.* **86**, 176. 1918.

3) Kath. Kusmine, Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. VI. Mitteilung. Über den Einfluß der Lymphagoga (Lebergifte) auf die Leber. *Zeitschr. f. Biol.* **46**, 554. 1905.

4) Asher, L., Beiträge zur Physiologie der Drüsen. X. Mitteilung: P. Boehm, Über den feineren Bau der Leberzellen bei verschiedenen Ernährungszuständen; zugleich ein Beitrag zur Physiologie der Leber. *Zeitschr. f. Biol.* **51**, 409. 1908.

5) H. Stübel, Die Wirkung des Adrenalins auf das in der Leber gespeicherte Eiweiß. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **185**, 74. 1920.

die durch Resorption von Peptonen, wie wir sehen werden, infolge unvollkommenen Eiweißabbaues ohne weiteres erklärlich wäre.

Auf Grund der Versuchsergebnisse dieser zuletzt angeführten Autoren halten wir uns für berechtigt, auch in unserem Falle für den Glykogenschwund gewisse Eiweißabbauprodukte, wahrscheinlich Peptone, verantwortlich zu machen.

Ihr Vorkommen im Blute wäre dann, wie wir schon bei Besprechung unserer Versuche mit ausschließlicher Eiweißzufuhr auseinandersetzen¹⁾, dadurch zu erklären, daß durch die Überschwemmung des Organismus mit Eiweiß der Abbau der Eiweißstoffe im Darm nicht so durchgreifend vor sich geht, wie bei Ernährung mit gemischter Kost oder nur geringen Eiweißmengen, und daß infolgedessen Peptone in größerer Menge zur Resorption gelangen, die in diesem Falle die Leberzellen ebenso beeinflussen, als wenn sie, wie in den oben zitierten Arbeiten, isoliert verabfolgt werden.

Wir werden fernerhin zur Erklärung der Wirkungsweise der Peptone und ähnlicher „unphysiologischer“ Abbauprodukte annehmen dürfen, daß sie, falls sie zur Resorption kommen, eine um so intensivere Wirkung entfalten, je größer ihre Menge ist, und je weniger die Leberzellen imstande sind, sie zu verarbeiten. Sind sie nur in Spuren vorhanden und treffen funktionstüchtige Leberzellen, so werden sie wahrscheinlich ohne weiteres verwertet, indem sie entweder als Eiweiß angesetzt oder abgelagert oder in Glykogen umgeformt werden. Gelangen sie aber in größerer Menge ins Pfortaderblut, so wirken sie als „Reizstoffe“, indem sie die Leberzellen zu erhöhter Funktion anregen. — Diese Annahme machten wir für die Erklärung unserer Versuchsergebnisse bei einseitiger Zufuhr mit Eiweiß²⁾ und stellten hierbei eine „physiologische“ Hyperplasie der Leber fest mit Ansatz und evtl. Ablagerung von Eiweiß und Aufspeicherung von Glykogen. Auf die gleiche Weise suchten wir uns auch das Verhalten der Leber bei der Glykogenmast³⁾ verständlich zu machen, wo wir als Folge der kombinierten Mast eine sehr beträchtliche Glykogenablagerung (bis zu 18%) und dadurch mitbedingt eine Lebergewichtszunahme bis auf das 3—4fache des Normalgewichtes beobachteten — „pathologische“ Hyperplasie in extremster Form —

Treffen die hochmolekularen Verdauungsprodukte, Peptone und andere schließlich, wie wir in den vorliegenden Versuchen mit Eiweißzufuhr nach voraufgegangener Glykogenmast annehmen, auf Leberzellen, die schon infolge der Mast mit Reservestoffen (Glykogen, Eiweiß)

¹⁾ Mitteilung II. 1. c.

²⁾ Mitteilung II. 1. c.

³⁾ Mitteilung III. 1. c.

beladen sind, und die dadurch schon weit über die physiologischen Grenzen hinaus in Anspruch genommen sind, so wirken sie direkt schädlich, als Giftstoffe, als spezifische „Lebergifte“ (Asher). Durch die dadurch bedingte Funktionsstörung würde in unseren Versuchen einmal in Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen von Pletnew¹⁾, Tschannen²⁾ und der übrigen oben angeführten Autoren der Glykogenschwund oder besser ausgedrückt die Glykogenumwandlung erklärlich — „die Lebergifte würden (nach Kusmine) als Mittel zu bezeichnen sein, die den Glykogengehalt beeinflussen“ — und andererseits würden die von Kusmine³⁾ und Boehm⁴⁾ beobachteten morphologischen Veränderungen der Zellen und des Zellprotoplasmas auch die durch den Glykogenschwund allein nicht zu erklärende Abnahme des Lebergewichts bis zu einem gewissen Grade dadurch verständlich machen, daß man als Folge der Giftwirkung auch eine Einschmelzung evtl. vorhandenen Reserveeiweißes, bzw. des Leberzellenprotoplasmas verbunden mit Zellschrumpfung oder gar Zelluntergang annähme.

Wenn, wie früher gesagt, in den Versuchen mit ausschließlicher Eiweißzufuhr ohne vorausgegangene Glykogenmast eine Neubildung von Glykogen und eine Zunahme des Lebergewichts zutage trat, so ist dies — um es nochmals hervorzuheben — wohl so zu erklären, daß dort die durch die vorausgegangene Hungerperiode glykogenarmen Leberzellen vollkommen funktionstüchtig sind, sich also in einem ganz anderen Zustande befinden, so daß sie sich den an sie durch die vermehrte Zufuhr der „unphysiologischen“ Eiweißabbauprodukte gestellten Anforderungen vollkommen gewachsen zeigen und dadurch imstande sind, diese „Reizstoffe“ ab- resp. umzubauen (Glykogenbildung, erhöhte Gallenproduktion, Lebergewichtszunahme).

Auch der Befund bei den Versuchen mit alleiniger Glykogenmast⁵⁾ nach vorausgegangener Karenz widerspricht unseren jetzigen Darlegungen nicht. Auch hier treffen die Verdauungsprodukte der Eiweißkörper wieder auf Leberzellen, die sich durch die vorausgegangene Karenz in einem wesentlich anderen Zustand befinden, ein Punkt, der, wie wir früher⁵⁾ ausführten, ausschlaggebend mitbestimmend für die Funktion und Ausbildung der Leber ist; zudem wurde aber auch in diesen Versuchen nicht Eiweiß allein, sondern eine gemischte Nahrung verabfolgt, die qualitativ eher den physiologischen Anforderungen entspricht. In diesen beiden Fällen haben wir es nach unseren früheren⁵⁾ Darlegungen mit einer durch die Reizwirkung wahrscheinlich vorhandener Peptone oder Peptide bedingten Anpassung an die geforderten erhöhten Ansprüche zu tun und beobachten infolgedessen eine Zunahme des Lebergewichts und eine Neubildung von Glykogen.

Bei dieser Gelegenheit müssen wir nochmals auf zwei Glykogenmastversuche Schöndorffs⁶⁾ zurückkommen, die wir bei Besprechung

1) Pletnew l. c.

2) Tschannen l. c.

3) Kusmine l. c.

4) Boehm l. c.

5) Mitteilung III. l. c.

6) B. Schöndorff, Über den Maximalwert des Gesamtglykogengehaltes von Hunden. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **99**, 191. 1903.

unserer Versuche mit Glykogenmast¹⁾ nicht glaubten mit verwerten zu dürfen, weil die Tiere anders gefüttert waren. Hund I erhielt ohne vorausgegangene Hungerperiode 16 Tage lang 500, dann 700 g Fleisch und 100 bzw. 150 g Reis. Hund II, ebenfalls ohne vorausgegangene Karenz 14 Tage lang Pferdefleisch und dann 9 Tage lang viel Fleisch und 300 bzw. 400 g Reis, also beide Tiere längere Zeit hindurch viel Fleisch und wenig Kohlenhydrat. Bei dieser Art der Mast bieten sie einen Durchschnittsglykogengehalt der Leber von 5,97%, also einen viel niedrigeren wie die eigentlichen Glykogenmasthunde mit im Mittel 13,52% Leberglykogen und einen höheren wie die Hunde mit Glykogenmast und nachfolgender Fleischzufuhr, die durchschnittlich 3,12% Leberglykogen aufweisen.

Es ist ohne weiteres klar, daß man aus den Ergebnissen dieser zwei Versuche keine weittragenden Schlüsse ziehen darf. Immerhin ist die Übereinstimmung in dem relativ niedrigen Glykogengehalt und dem überaus niedrigen relativen Lebergewicht — es beträgt im Mittel nur 2,42% — bei dieser Vorbehandlung im Versuch auffällig, zumal die Tiere, was das Körpergewicht betrifft, so verschieden schwer waren, 10 bzw. 53 kg. Was den Glykogengehalt der Leber angeht, der, wie gesagt, im Vergleich zu den Hunden mit eigentlicher Glykogenmast niedrig ist, so könnte man auch hier einen spezifischen hemmenden Einfluß der überreichen Fleischnahrung auf die Glykogenbildung annehmen. Dies würde etwa in Einklang zu bringen sein mit der Beobachtung von Tschannen²⁾, daß Pepton bei Zugabe von nur geringen Mengen von Kohlenhydraten den Glykogengehalt der Rattenleber herunterdrückt. Was dagegen das bei diesen beiden Tieren beobachtete geringe Lebergewicht betrifft, so würde eine befriedigende Erklärung dafür sich nur auf bloße Vermutungen stützen können. Vielleicht spricht die Tatsache hierbei mit, daß diese beiden Tiere vor der Mast keine Hungerperiode durchgemacht haben, so daß auch in diesem Falle der verschiedene Zustand der Leberzellen hierfür mit verantwortlich zu machen ist.

Es drängt sich nun noch die Frage auf, was aus dem aus den Leberzellen schwindenden Glykogen wird. Das Nächstliegende wäre, anzunehmen, daß es aus der Leber in die Muskulatur auswandert. Hiergegen spricht, daß der Gehalt der Muskeln an Glykogen ebenfalls ein sehr geringer ist. Im Mittel aus unseren 10 Versuchen ergibt sich 0,91%, wie aus der Tabelle zu ersehen ist, während er in den 9 Versuchen mit ausschließlicher Glykogenmast³⁾ im Mittel 1,74% beträgt. Mithin kommt ein Abtransport des Glykogens aus der Leber in andere Depots

¹⁾ Mitteilung III, l. c.

²⁾ Tschannen l. c.

³⁾ Mitteilung III, l. c. Tabelle S. 270.

unter der Einwirkung der Peptone wohl nicht in Frage. Da der Glykogenschwund unter diesen Umständen erfahrungsgemäß auch nicht durch oxydativen Abbau erklärt werden kann, bleibt wohl nur die Annahme übrig, daß unter der Peptonwirkung das Glykogen in Fett übergegangen ist.

Durch zahlreiche geeignete Stoffwechselversuche ist die Neubildung von Körperfett aus Kohlenhydraten längst einwandfrei bewiesen. Die Ansichten aber, wo diese Neubildung stattfindet, gehen noch auseinander. Es liegt nahe, auch hierbei an die Leber zu denken, wenn man auch auf Grund bestimmter Befunde und Überlegungen mehr dazu neigt, diese Neubildung aus Kohlenhydraten an den Ort der hauptsächlichsten Fettablagerung, vornehmlich also in die Fettzellen des Unterhautzellgewebes zu verlegen und die Leber nur als Durchgangspotential für überschüssiges in der Nahrung präformiertes Fett ansieht, das jederzeit verfügbar ist.

Was am meisten gegen die Annahme einer Fettbildung aus Kohlenhydraten in der Leber ins Feld geführt wird, ist der Antagonismus im Fett- und Glykogengehalt derselben. In der Tat scheint die Überlegung, die Rosenfeld¹⁾ sowohl auf Grund von Bleibtreu²⁾ Befunden als auch gestützt auf eigene Beobachtung an kohlenhydratgemästeten Gänsen anstellt, manches für sich zu haben, nach der eine ausgiebige Glykogenanhäufung in den Leberzellen dieselben nicht in den Stand setzen, Fett aufzunehmen. Auch die anderen Beobachtungen an Schweinen und Seetieren, die von Rosenfeld in diesem Zusammenhang angeführt werden, sprechen in demselben Sinne und histologische Befunde von Gierke³⁾ machen die Bildung in den Fettzellen des Fettgewebes recht wahrscheinlich.

In unseren eigenen Versuchen fanden auch wir den Antagonismus zwischen Glykogen und Fett durchgehends bestätigt (vgl. die Versuchsergebnisse von Mitteilung I, II und III). Wir fanden, daß sowohl in den Versuchen mit ausschließlicher Eiweißfütterung die dadurch bedingte Glykogenanhäufung eine Abnahme des Fettgehaltes zur Folge hatte, als auch, daß insbesondere in den Versuchen mit Glykogenmast einem hohen Glykogengehalt ein niedriger Fettgehalt entsprach. In beiden Fällen muß also, da der Fettgehalt unter der Norm, ja sogar unter dem in unseren Hungerversuchen festgestellten Wert liegt (vgl. die diesbezüglichen Versuchsergebnisse von Mitteilung I),

¹⁾ G. Rosenfeld, Fettbildung. *Ergebn. d. Physiol.*, Jahrg. 1, Abt. I, S. 655. 1902.

²⁾ M. Bleibtreu, Fettmast und respiratorischer Quotient. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* 85, 346. 1901.

³⁾ Gierke, Zum Stoffwechsel des Fettgewebes. Freiburg, Verhandlungen der patholog. Gesellschaft 1906. S. 182.

Fett aus der Leber ausgewandert sein, da es nach unseren anderen Erfahrungen nicht fortoxydiert sein kann.

Damit ist natürlich nicht gesagt, daß dieses Fett in der Leber aus Kohlenhydrat entstanden ist. Indes sind wir der Ansicht, daß unsere vorliegenden Versuche mit Glykogenmast und nachfolgender Eiweißfütterung für eine Bildung von Fett aus Kohlenhydraten in der Leber sprechen.

Wie schon angeführt ist in diesen der Glykogengehalt der Muskulatur ein geringer, so daß ein Abtransport von Glykogen nach dorthin nicht in Frage kommt. Der Fettgehalt der Leber selbst aber liegt weit über der Norm, er berechnet sich im Mittel zu rd. 22% und beträgt selbst bei Nichtberücksichtigung des abnorm hohen Fettgehaltes bei Hund 133 von 71,45%, der das Mittel stark beeinflußt, immerhin noch 15%, ein Wert, der weit über dem bei reiner Glykogenmast gefundenen Mittel von 9,64% (vgl. Tabelle in Mitteilung III) bzw. über dem bei Eiweißmast ermittelten von 8,38% liegt (vgl. Tabelle in Mitteilung II).

Da somit das Glykogen in der Menge, wie es vor der Eiweißfütterung vorhanden war, nachher weder in der Leber noch auch in der Muskulatur nachweisbar ist und eine Einwanderung von Fett von anderen Fettdepots her unwahrscheinlich ist — man müßte denn schon annehmen, daß das Glykogen aus der Leber auswandere, an anderen Orten in Fett übergehe und nachträglich wieder in die Leber einwandere — so bleibt wohl keine andere Annahme übrig als die, daß im vorliegenden Falle unter dem Einfluß chemischer Reize (Peptonwirkung!) in den Leberzellen selbst eine Umformung von Glykogen in Fett stattgefunden hat.

In Versuchen, die wir später über „Das Verhalten der Leber im Phlorrhizindiabetes bei verschiedener Ernährung“ mitteilen, werden wir hierauf zurückkommen und hierfür wie für manche anderen in dieser Arbeit diskutierten Fragen Ergänzungen und weitere Beiträge bringen.

Wenn schon die Versuche mit einseitiger Eiweißzufuhr und vor allem auch die mit Glykogenmast, wie wir dies schon damals hervorhoben, uns zeigten, daß die Menge und Zusammensetzung der Nahrung von wesentlichem Einfluß auf die Ausbildung bestimmter Organe wie der Leber sind, und uns die individuellen Unterschiede in der Größe und der chemischen Zusammensetzung der Organe verständlich machen, so erhellt dies in noch ausgesprochenerer Weise aus den vorliegenden Versuchsergebnissen.

Dies kommt wohl am deutlichsten in einer Gegenüberstellung der Lebergewichte (in Prozenten der Körpergewichte) in unseren vier Versuchsreihen zum Ausdruck:

I. Hungerversuche (Mitteilung I): relatives Lebergewicht 2,7%.

II. Eiweißfütterungsversuche (Mitteilung II): relatives Lebergewicht: 4,2%.

III. Glykogenmastversuche (Mitteilung III) relatives Lebergewicht 6,58% (Höchstwert 12 43%).

IV. Versuche mit Glykogenmast und nachfolgender Eiweißfütterung (vorliegende Mitteilung IV) relatives Lebergewicht 3,88%.

Unter Zugrundelegung des Pavyschen Normalwertes für die Hundeleber von 3,3% mithin sehr stark divergierende Zahlen.

Nicht minder auffällig ist die verschiedene chemische Zusammensetzung: der Wassergehalt bzw. die Menge der Trockensubstanz, der Glykogen- und Fettgehalt. Ein Vergleich der Tabellen in den einzelnen Mitteilungen gibt hierüber übersichtlich Aufschluß.

Was uns vor allem bemerkenswert erscheint, und worauf wir schon früher aufmerksam machten, ist der Einfluß, den ein plötzlich einsetzender Wechsel in der Ernährungsweise auf die Leber und wahrscheinlich auch auf andere Organe insbesondere die Verdauungsorgane ausübt. Wir sehen am Beispiel der Leber, daß dadurch nicht nur eine durchgreifende Veränderung der chemischen Zusammensetzung und auch in ihrer Größe bedingt sein kann, sondern, was viel wichtiger erscheint, daß damit auch evtl. ausgesprochene Funktionsstörungen mit folgeschweren Reiz- bzw. Ausfallserscheinungen verbunden sein können, die wohl meist noch der Aufklärung bedürfen — Gesichtspunkte, die auch klinisch wohl Beachtung verdienen.

Die spezifische Wirkung der Peptone auf die Leberzellen läßt auch noch andere Schlußfolgerungen zu.

Aus einer Reihe von Gründen nehmen wir bekanntlich heute fast allgemein an, daß die Eiweißstoffe im Verdauungstraktus fermentativ bis zu den eigentlichen Bausteinen, den Aminosäuren, abgebaut werden, und daß Peptone als solche normalerweise nicht zur Resorption gelangen. Diese vornehmlich von Abderhalden¹⁾ begründete und stets vertretene Ansicht erfährt durch die Untersuchungen der Asherschen Schule und unseren Befund eine wesentliche Stütze. Gerade die „Giftwirkung“, die die Peptone und andere Eiweißabbauprodukte auf die Leberzellen ausüben, und deren weittragende Folgeerscheinungen nicht nur bezüglich des Kohlenhydratstoffwechsels, sondern auch in mancher anderen Beziehung, sind unseres Erachtens ein schwerwiegendes Argument, das für einen durchgreifenden Eiweißabbau durch die Verdauungsorgane spricht.

Aus unseren Versuchen geht aber andererseits auch hervor, daß unter bestimmten Bedingungen wie bei einseitiger, überreicher Eiweißzufuhr die Resorption von höhermolekularen Abbauprodukten möglich ist, oder besser gesagt, „erzwungen“ werden kann. Die Verdauungsfermente zeigen sich unter diesen Umständen

¹⁾ E. Abderhalden, Lehrbuch der physiol. Chemie mit Einschluß der physikalischen Chemie der Zellen und Gewebe und des Stoff- und Kraftwechsels des tierischen Organismus. In Vorlesungen. IV. Aufl., I. Teil, S. 525ff.

der Menge des zu verarbeitenden Materials nicht gewachsen, sie werden durch die Fülle der bereits mehr oder weniger abgebauten Stoffe, die vielleicht auch aus physikalisch-chemischen Gründen die Resorption verzögern, in ihrer Wirksamkeit gehemmt, und es kann schon im Darm selbst zu Reizerscheinungen und nach der Resorption zu den besprochenen Zellwirkungen in der Leber kommen. Dies wird sich unserer Ansicht nach vor allem bei plötzlichem Wechsel und Übergang zu einer der Art und Menge nach ungewohnten Nahrung bemerkbar machen, wie in den vorliegenden Versuchen, wo auf die Kohlenhydratmast eine einseitige Eiweißzufuhr erfolgt, auf die die Verdauungsorgane noch nicht eingestellt sind; es lassen sich hierfür aber auch klinische Erfahrungen, besonders aus der Kinderheilkunde anführen.

In der vorliegenden Mitteilung kam es uns hauptsächlich darauf an, zu zeigen, daß es verschiedene Zustände der Leberzellen gibt, die wesentlich bedingt sind durch die Art und Menge der Nahrung und die Art und Weise ihrer Zufuhr, und daß gewisse Beziehungen zwischen diesen verschiedenen Funktionszuständen der Leber und dem feineren Bau ihrer Zellen bestehen (Asher und seine Schüler), wie das zum Ausdruck kommt sowohl morphologisch in der Größen- bzw. Gewichtsveränderung und der chemischen Zusammensetzung des Organs als auch funktionell in der Veränderung der Assimilationsgrenze bzw. dem Aufspeicherungsvermögen für Kohlenhydrate und anderes mehr und damit im Stoffwechsel des Gesamtorganismus.

Die Tatsache, daß „unphysiologische“ Abbauprodukte der Eiweißkörper, ja selbst natives Eiweiß, wenn sie im physiologischen Experiment oder bei unzureichender Ernährung dem Organismus zugeführt werden, in einem Organ von der physiologischen Bedeutung wie der Leber mit ihren vielseitigen, komplizierten und ineinandergreifenden Funktionen unter bestimmten Bedingungen schwerwiegende Folgeerscheinungen der verschiedensten Art¹⁾ auslösen können, erheischt es, diesem komplexen Problem mehr Aufmerksamkeit als bisher zu widmen. Der Rätsel, die hier noch zu lösen, gibt es viele; aber es bedarf eingehender, einwandfreier experimenteller Grundlagen, weil ihre Beantwortung sich sonst nur auf unbeweisbare Hypothesen stützen könnte.

Die Physiologie wird die Grundlagen dafür liefern. Die Lösung wird jedoch das Werk einer umfassenden Analyse sein, bei der neben der physiologischen Chemie in nicht geringem Maße die Zusammenarbeit mit der experimentellen Pathologie und der Klinik von ausschlaggebender Bedeutung sein wird.

¹⁾ Wir werden späterhin a. a. O. ausführlicher über die klinische Bedeutung „unphysiologischer“ Eiweißabbauprodukte berichten.

Kurze Zusammenfassung:

1. In der Leber findet nicht nur eine Neubildung von Glykogen aus Eiweiß statt, unter bestimmten Bedingungen (voraufgegangene Glykogenmast) kann durch unphysiologische Eiweißzufuhr auch der Glykogenbestand der Leber und der Muskulatur beträchtlich vermindert werden.

Eine Erklärung hierfür wird durch die spezifische Wirkung „unphysiologischer“ Eiweißabbauprodukte (Lebergifte Ashers) auf die Struktur und die Funktion der Leberzellen gegeben.

2. Die nach Glykogenmast mit nachfolgender Eiweißzufuhr festgestellte Abnahme des Leber- und Muskelglykogens und die damit einhergehende Zunahme des Fettgehaltes der Leber spricht für eine in den Leberzellen selbst vor sich gehende Umformung von Kohlenhydraten in Fett.

3. Die Versuchsergebnisse beweisen noch deutlicher wie die der früheren Mitteilungen, daß die Art und Menge der Nahrung und die Art und Weise ihrer Verabfolgung von wesentlichem Einfluß auf die Ausbildung und die Funktion bestimmter Organe wie der Leber sind; sie machen uns die individuellen Unterschiede in der Größe und der chemischen Zusammensetzung der Organe verständlich und zeigen uns, daß gegebenenfalls unzureichende Ernährung, vor allem aber plötzlich einsetzender Wechsel und Übergang zu ungewohnter Ernährung durchgreifende Veränderungen nicht nur in der chemischen Zusammensetzung und damit in der Größe der Leber, sondern, was wichtiger erscheint, evtl. auch ausgesprochene Funktionsstörungen mit folgeschweren Reiz- bzw. Ausfallerscheinungen bedingen können.

4. In der spezifischen Reiz bzw. Giftwirkung „unphysiologischer“ Eiweißabbauprodukte auf die Struktur und die Funktion der Leberzellen wird ein wichtiges Argument mit dafür gesehen, daß normalerweise der Eiweißabbau bis zu den Aminosäuren erfolgt; andererseits aber auch ein Beweis für die Möglichkeit der Resorption von höher molekularen Verdauungsprodukten unter bestimmten Bedingungen wie bei einseitiger überreicher Eiweißzufuhr erbracht.

5. Die Resultate der früheren Mitteilungen über die Beziehungen zwischen dem Glykogen- und Fettgehalt der Leber und dem Leber- bzw. Gesamtkörpergewicht werden bestätigt und zum Teil ergänzt.
