

(Aus der Experimentell-Biologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der
Universität Berlin.)

Zur pathologischen Physiologie und Klinik der dysoxydativen Carbonurie.

Von

A. Bickel und O. Kauffmann-Cosla.

(Eingegangen am 17. August 1925.)

Wir beschäftigen uns in der vorliegenden Abhandlung mit Krankheitszuständen, die bei dem Vergleich mit der Norm zu einer im Verhältnis zur Stickstoffausscheidung, also relativ vermehrten Kohlenstoffabgabe mit dem Harn führen, und bei denen, wie wir einschränkend gleich hinzufügen wollen, dieses Symptom durch eine Störung im intermediären Stoffumsatz, nicht jedoch durch eine krankhaft gesteigerte Durchlässigkeit des Nierenfilters oder auf eine andere Weise hervorgerufen wird. Vermehrte Kohlenstoffausscheidung mit dem Harn bezeichnet man als *Carbonurie*. Diejenigen Carbonurien, denen eine Verminderung der oxydativen Prozesse im intermediären Stoffumsatz zugrunde liegt, sollen nach unserem Vorschlage¹⁾ „*dysoxydative Carbonurien*“ genannt werden. Es handelt sich dabei, wie wir am Anfang betonten, nicht um eine bestimmte Krankheit, sondern um eine pathologische Stoffwechsellage mit vermehrter Ausscheidung von Kohlenstoffverbindungen durch den Harn, die beim gesunden Menschen noch weiter abgebaut und als Kohlensäure durch die Lungen ausgeatmet werden. Die Erforschung der chemischen Struktur dieser Verbindungen ist natürlich von größter Bedeutung. Es bedarf noch eingehender Studien, bevor man darüber etwas Abschließendes bei den einzelnen hier in Frage kommenden Krankheiten sagen kann. *Zunächst umfassen wir den Begriff der dysoxydativen Carbonurie als den einer Funktionsstörung ganz allgemeiner Art, die auf sehr verschiedene Weise hervorgerufen werden kann und demgemäß auch bei sehr verschiedenen Erkrankungen angetroffen wird, und bei der sicher auch durchaus verschiedene Kohlenstoffverbindungen in krankhaft gesteigertem Maße ausgeschieden werden. Als ein Spezialfall dieser Störung ist die Glykosurie bei dem Diabetes mellitus anzusehen²⁾.* Wesentlich ist, um es noch einmal zu betonen, das dysoxydative Moment. Wir haben demnach zur Feststellung einer dysoxydativen Carbonurie nicht nur nach erhöhter Ausscheidung ungenügend abgebauter sowie

energetisch unvollständig ausgenutzter Kohlenstoffverbindungen zu suchen, sondern weiterhin noch nach Beziehungen dieser Erscheinungen zu gleichzeitiger Verminderung der oxydativen Prozesse im intermediären Stoffumsatz.

Über das Maß der Oxydationen im Körper unterrichtet gemeinhin der Gaswechsel. Wir müssen daher an erster Stelle uns darüber Rechenschaft abgeben, was die Gaswechseluntersuchung bei der Diagnose der dysoxydativen Carbonurie leisten kann.

I. Lungengaswechsel und dysoxydative Carbonurie.

Die Größe des Grundumsatzes ist das Maß der Verbrennungen im nüchternen Körper bei möglichster Untätigkeit aller Organe. Diese Verbrennungen sind an die Zellstruktur geknüpft. Der Luftsauerstoffverbrauch ist hier das Ausschlaggebende, nicht die Menge der ausgeatmeten Kohlensäure, weil bei ihr auf dem Wege der Zelle zur Lunge unter pathologischen Verhältnissen Retentionen vorkommen. Das Maß der Oxydationen aber ist zugleich auch das Maß für die Energieproduktion von seiten der Zelle, für die Größe der Wärmebildung im Körper. Über die Art der zersetzten Kraftspender sagt aber weder das Maß für den Luftsauerstoffverbrauch noch auch die Größe der Wärmebildung etwas aus. Die Art der zersetzten Kraftspender kann nur erschlossen werden unter Mitberücksichtigung des respiratorischen Quotienten $\text{CO}_2 : \text{O}$, der bei Kohlenhydratverbrennung bei 1, bei Eiweiß- und erst recht bei Fettverbrennung niedriger liegt, und der chemischen Analyse der anderen Körperausscheidungen, besonders des Harns bei Beachtung der Nahrungszufuhr.

Im normalen Körper liefern bei normaler, gemischter Ernährung Eiweiß, Fett und Kohlenhydrat in bestimmtem Verhältnis ihren Anteil zu der Gesamtsumme des kraftspendenden Materials, das oxydiert wird. Diese einzelnen Anteile können nun auch schwanken, ohne daß darum das Gesamtmaß der Verbrennungen, also der O_2 -Verbrauch oder der Grundumsatz, verändert wird. Es hängt die Größe des respiratorischen Quotienten $\text{CO}_2 : \text{O}$ dann ab von dem Maß der CO_2 -Bildung aus dem eingeatmeten Sauerstoff.

Wenn nun aus irgendeinem Grunde *eine* Komponente, z. B. Kohlenhydrat, nicht mehr oxydiert würde, dann müßte der Sauerstoffverbrauch, also der Grundumsatz und die Wärmebildung sinken bei gleichfalls sinkendem respiratorischen Quotienten, weil ja jetzt nur Fett und Eiweiß als oxydiertes Material in Frage kämen. Es könnte aber auch der Grundumsatz trotz Ausfall der Kohlenhydratverbrennung normal bleiben, wenn nämlich an Stelle des nichtoxydierten Kohlenhydrats entsprechend mehr Fett und Eiweiß verbrannt würden. Natürlich würde der respiratorische Quotient dabei nach wie vor niedrig sein

müssen. Es könnte aber auch trotz Ausfalls der Kohlenhydratverbrennung der Grundumsatz gesteigert sein, wenn nämlich aus irgendwelchen Gründen die Eiweiß- und Fettverbrennung eine so starke Steigerung erfahren hätte, daß dadurch das durch den Ausfall der Kohlenhydrat-oxydation gesetzte Sauerstoffdefizit überkompensiert würde. Der respiratorische Quotient aber müßte ebenfalls nach wie vor dabei niedrig sein.

Man ersieht aus alledem: Beim Ausfall der Oxydation eines Energiespenders, z. B. des Kohlenhydrats, kann der Grundumsatz erniedrigt, normal oder erhöht sein; was jeweils eintritt, hängt davon ab, in welchem Umfange die noch oxydablen Energiespender, Fett und Eiweiß, verbrannt werden. *Die Größe des Luftsauerstoffverbrauchs, also die Größe des Grundumsatzes, braucht den Ausfall der Oxydation eines Energiespenders keineswegs anzuzeigen. Sie kann ihn anzeigen, aber sie muß es nicht. Sie würde ihn dann anzeigen, wenn sie erniedrigt wäre. Der respiratorische Quotient aber wird in diesem Falle eine Änderung erfahren und die Störung anzeigen.*

Es kann aber auch folgender Fall eintreten. Bei einer Oxydationserschwerung an einer Stoffquote, z. B. am Eiweiß, könnte zum Ausgleich des hierdurch entstehenden Defizits in der Wärmeproduktion einfach eine größere Menge Eiweiß als früher bei herabgesetzter Oxydation umgesetzt werden. Es könnte also lediglich durch eine Ausdehnung des Materialverbrauchs an der schlecht oxydablen Substanz der Mangel an Vollständigkeit der Oxydation an ihr ausgeglichen werden. In diesem Falle würde natürlich auch der Grundumsatz unverändert bleiben, aber auch der respiratorische Quotient sich kaum ändern können. Das würde auch der Fall sein, wenn die Störung nicht eine, sondern mehrere Stoffquoten beträfe.

Mithin stehen der Kompensation der herabgesetzten Oxydation an einer oder mehreren Stoffquoten im wesentlichen zwei Wege offen: 1. die kompensatorische Vergrößerung des Materialverbrauchs an anderen Stoffquoten bei normaler Oxydation derselben, 2. die ausgleichende Vergrößerung des Materialverbrauchs an der vermindert oxydablen Substanz, natürlich bei nach wie vor verminderter Oxydation derselben, auf die Gewichtseinheit der Substanz bezogen. Im ersteren Falle wird wegen der normalen Energieausnutzung an der kompensatorisch oxydierten Substanz die Gewichtsmenge derselben gering, im zweiten Falle wird wegen der schlechten Energieausnutzung an der kompensatorisch oxydierten Substanz die Gewichtsmenge derselben sehr groß sein müssen. Im ersteren Falle wird der respiratorische Quotient in Mitleidenschaft gezogen werden, im zweiten Falle wird er im wesentlichen unbeeinflusst bleiben. In beiden Fällen aber hängt es von der Größe der Kompensation ab, ob der gesamte Luftsauerstoffverbrauch, also der Grundumsatz, normal bleibt, ob er herabgesetzt oder gesteigert

ist. Im ersteren Falle wird die vorhandene dysoxydative Störung ebensowohl am Verhalten des respiratorischen Quotienten wie auch am Harnchemismus, im letzteren Falle aber im wesentlichen nur am Harnchemismus erkannt werden können, unter Berücksichtigung natürlich der Nahrungszufuhr und Nahrungsresorption.

Beide hier aufgezeigte Wege der Kompensation können natürlich auch gleichzeitig beschritten werden.

Die ganze Kompensation führt dazu, daß die Oxydationsherabsetzung im intermediären Stoffwechsel, die sich in dem vermehrten Auftreten von mangelhaft oxydierten Stoffwechselprodukten im Harn äußert, häufig keinen oder keinen genauen Ausdruck im Verhalten des respiratorischen Gaswechsels findet. Denn trotz des Bestehens solcher dysoxydativer Störungen im intermediären Stoffwechsel, die dann zur dysoxydativen Carbonurie führen, braucht der Grundumsatz nicht erniedrigt und der respiratorische Quotient nicht verändert zu sein, es können hier ungefähr normale Verhältnisse obwalten, ja es können sogar Grundumsatzerhöhungen trotz solcher Oxydationsverminderungen an einzelnen Stoffquoten vorkommen. Der respiratorische Quotient ändert sich nur bei bestimmter Art des Ausgleichs. Mögen auch den Überkompensationen besondere pathologische dynamische Zellreize zugrunde liegen — für die prinzipielle Beurteilung der ganzen Verhältnisse ist das gleichgültig.

An zwei Beispielen aus der Praxis sollen diese theoretischen Ausführungen erläutert werden. Wir nehmen den Fall, bei dem die Kompensation der dysoxydativen Störung an einer Substanzquote erfolgt durch die Vergrößerung des Materialverbrauchs an anderen Stoffquoten bei normaler Oxydationsintensität derselben. Diese Beispiele seien der Diabetes und die Avitaminose! Wir folgen hier der zusammenfassenden Darstellung von *Grafe*³⁾ über den Grundumsatz und das Verhalten des respiratorischen Quotienten beim Diabetes.

Bei den unkomplizierten leichten und mittelschweren Formen des menschlichen Diabetes mit annähernd normalem Ernährungszustand und normaler Ernährungsart ist der Grundumsatz normal, aber der respiratorische Quotient erniedrigt, und er wird um so niedriger, je schwerer der Diabetes ist. Nur in den schwersten Diabetesfällen sieht man gelegentlich auch Grundumsatzsteigerungen bei den niedrigsten respiratorischen Quotienten. Wenn bei solchen Fällen der Grundumsatz abnorm tief liegt, ist der Diabetes auch immer kompliziert mit abnormer Abmagerung.

Auch beim Phlorrhizindiabetes des Hundes ist der Grundumsatz bei gesenktem respiratorischen Quotienten erhöht.

Beim Pankreasdiabetes des Hundes ist der Grundumsatz regelmäßig erhöht bei gesenktem respiratorischen Quotienten.

Diese Zusammenstellung und Gegenüberstellung der verschiedenen Diabetesformen ist außerordentlich lehrreich. Der sich bei allen Formen vorfindende niedrige respiratorische Quotient zeigt an, daß das energieverbrauchende Material fast ausschließlich Fett und Eiweiß ist. Der normale Grundumsatz beim leichten und mittelschweren menschlichen Diabetes beweist, daß das Oxydationsdefizit infolge der verminderten Kohlenhydratoxydation — jedenfalls verbrennt der maximal diabetische Gesamtorganismus keinen oder fast keinen Zucker mehr! — ausgeglichen wird durch eine entsprechend gesteigerte Fett- und Eiweißverbrennung, daß aber beim Pankreas- und Phlorrhizindiabetes des Hundes, wie auch in manchen schweren Fällen von menschlichem Diabetes obendrein durch einen allgemeinen dynamischen Zellreiz die Oxydationen, also der Grundumsatz, über das normale Durchschnittsmaß hinaus gesteigert werden, wobei aber jedenfalls Fett und Eiweiß das energieverbrauchende Material sind.

Das nichtoxydierte Kohlenhydrat fließt bei allen diesen Diabetesformen durch den Harn ab. Dadurch wird der dysoxydable Harnkohlenstoff vermehrt. Er ist in jedem Falle vermehrt, einerlei ob der Grundumsatz normal oder gesteigert ist.

Es könnte aber auch der Grundumsatz bei einer mangelhaften Kohlenhydratoxydation erniedrigt sein, wie oben schon ausgeführt wurde. Nur kommt das beim Diabetes gewöhnlich nicht vor. Es gibt aber andere Krankheiten mit herabgesetzter Oxydation am Kohlenhydrat, bei denen der Grundumsatz erniedrigt ist. Ein Beispiel hierfür ist die experimentelle Avitaminose [*Bickel*³⁴]. Aber auch bei ihr wird die Senkung in der Kohlenhydratoxydation zum Teil durch eine gesteigerte Fett- und Eiweißoxydation ausgeglichen; nur ist die Kompensation nicht vollständig. Darum sinkt, auf das Kilo Körpergewicht berechnet, der Luftsauerstoffverbrauch mit dem Fortschreiten der Avitaminose anfangs etwas stärker, später weniger, und es sinkt auch der respiratorische Quotient. So bleibt ein Defizit im Luftsauerstoffverbrauch bestehen. Gleichzeitig fließt der mangelhaft oxydierte Kohlenhydratkohlenstoff durch den Harn ab, ausnahmsweise als Zucker, gewöhnlich aber als Milchsäure und vor allem in Form anderer, noch nicht genauer bekannter Verbindungen. In dem Falle der Avitaminose geht also mit der Vermehrung des dysoxydablen Harnkohlenstoffs eine leichte Verminderung des Grundumsatzes, d. h. der Oxydationen und der Wärmebildung parallel.

Aus alledem folgt, daß die Vermehrung des dysoxydablen Harnkohlenstoffs in diesen Fällen immer eine mangelhafte Oxydation anzeigt, daß aber diese Anzeige sich nicht erstreckt auf die Oxydationen im Körper in toto, sondern nur auf Oxydationsstörungen an einer oder einzelnen Quoten des kraftverbrauchenden Materials. Die Gesamtgröße der

Oxydation, also der Grundumsatz, kann durch solche partiellen Oxydationsstörungen beeinflußt werden, aber er muß es nicht. Er kann trotz des Bestehens einer Vermehrung des dysoxydablen Harnkohlenstoffs normal oder gesteigert sein, aber er kann natürlich auch erniedrigt sein.

Über diese partiellen Oxydationsstörungen an einzelnen Komponenten der energiespendenden Substanz unterrichtet uns also nicht der Grundumsatz, mithin nicht die Größe des Luftsauerstoffverbrauchs, sondern die Lage des respiratorischen Quotienten und die Menge des dysoxydablen Harnkohlenstoffs und die chemische Struktur seiner Verbindungen. Daraus geht zugleich die Bedeutung der Untersuchung des dysoxydablen Harnkohlenstoffs für die Kenntnis der allgemeinen Stoffwechsellage des Körpers hervor.

Für die Beurteilung der mit dysoxydativer Carbonurie einhergehenden Krankheitszustände ist also die Feststellung der Größe des Grundumsatzes nur von nebensätzlicher Bedeutung; wichtiger ist die Kenntnis der Lage des respiratorischen Quotienten, am wichtigsten aber diejenige der Kohlenstoffausscheidung durch den Harn. Mit der C-Ausscheidung durch den Harn müssen wir uns nunmehr etwas eingehender beschäftigen.

II. Der dysoxydable Harnkohlenstoff in seinem Verhältnis zum Harnstickstoff.

Bekanntlich hatte *Voit*^{31, 14)} im Jahre 1865 zuerst gefunden, daß die C-Ausscheidung im normalen Harn größer ist, als es dem Kohlenstoffgehalt des Harnstoffs entspricht, daß also der Quotient C : N im Harn größer als 0,43 ist. Denn $C : N = 0,43$ entspricht dieser Relation im Harnstoff.

Dieser Quotient ist in der Norm in seiner Höhe variabel; er bewegt sich einmal bei verschiedenen Arten in verschiedenen Höhen, andererseits aber wird auch sein Wert bei dem Einzelindividuum einer Art mitbestimmt durch die Art der Ernährung, indem bei kohlenhydratreicher Nahrung der Quotient im allgemeinen etwas höher liegt als bei kohlenhydratarmer Nahrung oder gar bei reiner Eiweißnahrung.

*Scholz*¹³⁾ fand in Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren beim gesunden erwachsenen Menschen und bei verschiedener Ernährung Werte für den Quotienten C : N zwischen 0,73 und 0,94. *Bouchard*¹⁵⁾ bezeichnete als Mittelwert beim Menschen 0,87, *Douze* und *Lambling*²⁵⁾ 0,66, *Bouchez* und *Lambling*²⁵⁾ 0,79, *Camerer*³⁰⁾ bei sehr N-armer Diät 1,1—1,2. *Rubner*¹⁶⁾ fand (1885) beim Hunde nach Eiweißfütterung einen Quotienten von 0,532, bei Fleischfütterung von 0,610, bei Kohlenhydrat-Fettkost von 0,72; *Franck* und *Tromsdorf*¹⁷⁾ erhielten bei Fütterung des Hundes mit ausgelaugtem Fleisch den

Wert von 0,48, *Meyer*¹⁸⁾ bei Fleischnahrung am Hunde 0,5—0,6. *Schimizu*¹⁹⁾ beobachtete in unserem Laboratorium bei Hunden mit einer aus Weizeneiweiß, Reis, Butter und Citronensaft bestehenden Kost Durchschnittswerte, die bei den verschiedenen Tieren zwischen 0,62 und 0,67 lagen, und *Kauffmann-Cosla* erhielt bei einem Hunde bei einer aus Weizeneiweiß, Reis und Butter wie Citronensaftzulage bestehenden Nahrung den Durchschnittswert von einer 10tägigen Fütterungsperiode von 0,43. Bei Pflanzenfressern liegt dieser Quotient beträchtlich höher. *Watanabe* fand in unserem Laboratorium bei normalen Kaninchen mit Mohrrüben- und Grünfütterung Werte zwischen 1 und 2 und darüber. Eine Literaturzusammenstellung über den Quotienten bei verschiedenen Pflanzenfressern findet sich in der Arbeit von *Scholz*¹³⁾. Von besonderem Interesse ist noch, daß *Meissl*²⁰⁾ beim Schweine den Quotienten um so höher antraf, je größer in der Nahrung der Gehalt an Kohlenhydrat war. Auch *Tangl*⁷⁶⁾ fand bei kohlenhydratreicher Ernährung hohe Quotienten ohne Zuckerausscheidung.

Uns geht in der vorliegenden Arbeit eigentlich nur das Verhalten des Quotienten beim Menschen an. Für den normalen, erwachsenen Menschen werden wir nach allen bisherigen Erfahrungen annehmen dürfen, daß bei ihm der Quotient etwa zwischen 0,6 und 0,95 liegt, daß die höheren Quotienten in dieser Reihe vor allem bei vorwiegender Kohlenhydratnahrung, die niedrigen Quotienten bei gemischter oder vorwiegender Eiweißnahrung beobachtet werden dürften, und daß die obere Grenze dieser Werte nur bei sehr N-armer Kost überschritten werden kann [*Camerer*³⁰⁾]. Diese Abhängigkeit der Höhe des Quotienten von der Art der Ernährung ist zwar nicht in jedem Falle gleich klar zu erweisen, wie die Beobachtungen von *Scholz*¹³⁾ lehren, aber eine gewisse Abhängigkeit in dem obigen Sinne kann auch nicht geleugnet werden. Da sprechen doch die Beobachtungen an Tieren, die wir zur Beobachtung des Verhaltens des Quotienten oben anführten, wie auch die Beobachtungen am menschlichen Säugling, auf die wir später noch zurückkommen, eine zu beredte Sprache.

Das nächste Erfordernis scheint uns zu sein, an gesunden erwachsenen Menschen weitere Beobachtungen über das Verhalten des Quotienten zu sammeln, indem man einem und demselben Individuum z. B. 6 Tage eine vornehmliche Kohlenhydratkost gibt, an weiteren 6 Tagen eine vornehmliche Fettkost und an weiteren 6 Tagen eine vornehmliche Eiweißkost, die Quotienten in den täglichen Harnmengen bestimmt und die Periodendurchschnittswerte für die Quotienten berechnet. In der Kohlenhydrat- und Fettperiode muß natürlich die gleiche und auf das Körpergewicht berechnete, genügende Stickstoffmenge in Eiweiß gegeben werden. Die Werte von Periodendurchschnitten sind zur Ent-

scheidung dieser Frage beweiskräftiger als die Werte einzelner Versuchstage. Das haben wir auch bei Tierversuchen oft gesehen.

Unter Zugrundelegung des bisher in der Literatur vorhandenen Beobachtungsmaterials am gesunden erwachsenen Menschen werden wir aber annehmen dürfen, daß ein Quotient, der durch Analyse der 24stündigen Harnmenge gewonnen wurde, pathologisch erhöht ist, wenn er über 1,0 liegt. Das gilt wohl sicher für jeden Fall, in dem das betreffende Individuum nicht gerade mit Kohlenhydrat überfüttert und mit Eiweiß abnorm spärlich ernährt worden ist.

Wie *Pregl*¹²⁾ u. a. zeigen konnten, werden auch unter Heranziehung des C- und N-Gehaltes aller bisher genau bekannten organischen Harnkomponenten die genannten Quotientenzahlen beim normalen Individuum nicht erreicht. Es bleibt in der Regel immer noch ein beträchtlicher C-Überschuß bestehen. *Fr. Kraus*²¹⁾ kommt in Übereinstimmung mit diesen Autoren zu dem Schlusse, daß beim Menschen schon unter normalen Verhältnissen Substanzen im Harn zur Ausscheidung gelangen, welche entweder einen im Verhältnis zum C geringeren N-Gehalt haben, oder die überhaupt N-freie, C-haltige Körper sind. Er erinnert in diesem Zusammenhange vor allem an die Oxyproteinsäure oder Uroprotsäure. Aber auch gummiartige Stoffe u. a. gehören hierher. [Vgl. *Neumeister*²⁶⁾ und *Neuberg*²⁷⁾.]

Der gesamte dysoxydable Kohlenstoff des Harns, wie ihn *Spiro*²²⁾ nennt, ist also einmal an die bekannten N-haltigen Eiweißabkömmlinge (Harnstoff, Harnsäure, Allantöin, Kreatin, Kreatinin, Aminosäuren usw.) gebunden (= erste Quote), außerdem aber erscheint er noch in anderen Bindungen, die entweder im Verhältnis zu ihrem C-Gehalt N-arm oder N-frei sind (= zweite Quote).

Bei N-Gleichgewicht des Körpers könnte der dysoxydable Kohlenstoff und damit der Quotient C : N Änderungen erfahren, wenn innerhalb der ersten Quote bei normalem Verhalten der zweiten Quote auf Kosten C-reicher N-Verbindungen, z. B. Harnstoff, in größerer Menge C-freie N-Verbindungen, z. B. Ammoniak, ausgeschieden würden, oder wenn umgekehrt an Stelle von Ammoniak mehr C-reiche N-Verbindungen, z. B. Aminosäuren, ausgeschaltet würden. Im ersteren Falle müßte der Quotient sinken, im letzteren Falle steigen. Ferner könnte sich der Quotient bei N-Gleichgewicht ändern, wenn bei unveränderter erster Quote die zweite Quote vermehrt oder vermindert wäre; dann wäre der Quotient erhöht oder herabgesetzt. Es könnten aber auch beide Quotienten gestört sein, und ihre Störungen könnten den Quotienten gleichsinnig oder gegensätzlich beeinflussen.

Wenn aber das N-Gleichgewicht nicht vorhanden ist, dann könnte daraus schon eine Änderung des Quotienten sich ergeben. Angenommen, es bestünde eine N-Retention bei gleichbleibender N- und C-Aus-

scheidung innerhalb der zweiten Quote des dysoxydablen C, dann müßte der Quotient in die Höhe gehen, wenn die prozentige Mischung der N-haltigen Substanzen der ersten Quote normal bliebe. Bestünde aber eine negative N-Bilanz bei normaler prozentiger Mischung der N-haltigen Körper der ersten Quote, würde also in dieser Quote absolut zu viel N ausgeschieden, wäre aber die N- und C-Ausscheidung innerhalb der zweiten Quote normal, dann müßte der Quotient sinken. Stellten sich aber Störungen im N-Gleichgewicht obendrein auch noch zu Störungen in der Ausscheidung der zweiten Quote ein, dann könnten auch hier wieder die Wirkungen auf den Quotienten sich gegenseitig verstärken oder abschwächen. Zu allen diesen hier aufgezählten Störungen können natürlich noch Störungen in der prozentigen Mischung der Substanzen innerhalb der beiden Quoten treten. Es ist der Fall denkbar, daß bei Störungen, die den Quotienten gegensätzlich beeinflussen, Kompensationen einmal in dem Maße auftreten, daß der Quotient normal bleibt.

Man muß sich auch darüber klar sein, daß bei einer allgemeinen absoluten Verminderung oder Steigerung der C- und N-Ausfuhr durch den Harn, die Verminderung oder Steigerung zwischen dem C und N nicht gleichen Schritt zu halten braucht, daß also allgemeine Verminderungen oder Vermehrungen der C- und N-Ausfuhr mit Quotientänderungen verknüpft sein können. So steigt z. B. beim Hunger zunächst der Quotient und sinkt dann unter die Norm [*Schimizu*¹⁹⁾].

Aus allen diesen Darlegungen ergibt sich, daß ohne Rücksicht auf die Lage der N-Bilanz immer dann, wenn der Quotient abnorm erhöht ist, verhältnismäßig zuviel dysoxydabler C im ganzen ausgeschieden wird, daß aber auch hinter einem normalen Quotienten sich eine partielle Vermehrung in der Ausscheidung dysoxydablen Kohlenstoffs unter ganz bestimmten Bedingungen einmal verstecken kann. Wir werden aber jedenfalls immer von einer dysoxydativen Carbonurie sprechen dürfen, wenn der Quotient C : N im Harn erhöht ist, und wenn die verhältnismäßige Vermehrung des C dabei nicht auf der Beimischung von Substanzen zum Harn infolge einer Undichtigkeit des Nierenfilters beruht, d. h. nicht durch rein lokale, mechanische Ursachen u. dgl. bedingt ist (Albuminurie, Lipurie).

III. Die Herkunft des dysoxydablen Harnkohlenstoffs.

Der dysoxydable Harnkohlenstoff kann vom Eiweiß, Fett oder Kohlenhydrat stammen. Aus dem N-Gehalt einer Harnverbindung folgt nicht, daß auch ihre C-Komplexe von den C-Komplexen des Eiweißes herrühren müssen. *May*²³⁾ hat schon die Vermutung ausgesprochen, daß ein Teil des dysoxydablen Harnkohlenstoffs vom Kohlenhydratumsatz sich ableiten könne. Im allgemeinen aber hat man in der Größe des Quotienten ein Maß für die Eiweißoxydation in

dem Sinne erkennen wollen, daß der Quotient um so kleiner sei, je besser sich die Eiweißverwertung gestalte [*Bouchard*^{15, 24}), *Lambling*³⁵) u. a.]. Andererseits berechnen *Douze* und *Lambling*, daß etwa ein Drittel des Harnkohlenstoffs nicht von Proteinen stamme.

Da unter pathologischen Verhältnissen, wie wir sogleich sehen werden, bei Vermehrungen des dysoxydablen Harnkohlenstoffs sich bestimmte, chemisch genau definierte, C-reiche Substanzen im Harn in vermehrter Menge nachweisen lassen, die in den verschiedenen Krankheitsfällen zweifellos aus dem Kohlenhydrat- oder auch dem Fettstoffwechsel hergeleitet werden können, so liegt die Vermutung nahe, daß auch in der Norm schon eine gewisse Quote des dysoxydablen Harnkohlenstoffs, abgesehen vom Eiweiß, auch vom Fett und Kohlenhydrat herrührt. Hieran werden wir vor allem bei den in der zweiten Quote des dysoxydablen Harnkohlenstoffs, wie wir sie oben bezeichneten, versammelten Harnsubstanzen denken. Wir stellen uns also vor, daß auch in der Norm nicht nur der im Eiweiß enthaltene Kohlenstoff zum Teil unvollständig oxydiert durch den Harn ausgeschieden wird, sondern daß das auch in gewissem Umfange für den Fett- und Kohlenhydratkohlenstoff gilt. Dafür sprechen ganz besonders noch die Beobachtungen am Säugling. Sie zeigen, daß hier der Quotient in viel höherem Maße, als beim erwachsenen Menschen, alimentären Einflüssen unterworfen ist. *Heubner* und *Rubner*²⁸), wie auch *van Oordt*²⁹) fanden beim normalen Brustkinde einen über 1 liegenden Quotienten. *Langstein* und *Steinitz*³²) haben dann den Einfluß verschiedener Ernährung auf die Größe des Quotienten untersucht.

Vollmilch	C : N = 0,68
Buttermilch	C : N = 0,78
Halbmilch + Malz	C : N = 1,05
Brust	C : N = 1,19
Malzsuppe	C : N = 1,36
Halbmilch + Milchzucker . .	C : N = 1,43

Oft war bei diesen Versuchen die absolute Menge des nicht als Harnstoff zur Ausscheidung gelangenden C nicht dort am größten, wo der Quotient am höchsten war, sondern dort, wo der Quotient einen niedrigeren Wert hatte, d. h. also wohl, daß bei relativ hoher N-Ausscheidung, die für einen niedrigen Quotienten nötig ist, und damit auch hoher Harnstoffausscheidung der nicht als Harnstoff ausgeschiedene C ganz besonders hoch sein kann. Jedenfalls lehrt die obige Zusammenstellung der Versuchsergebnisse, daß beim gesunden Säugling der Quotient C : N in eminenter Weise abhängig ist vom C-Gehalt der Nahrung. Bei dem um fast ein Drittel höheren Milchzuckergehalt der Frauenmilch (6,82%) über dem Milchzuckergehalt der Kuhmilch (4,78 bis 4,84%) steht der Quotient bei der Brustnahrung fast in der Mitte zwischen dem niedrigen Quotienten bei Vollmilch oder Buttermilch

und dem sehr hohen Quotienten bei Halbmilch-Milchzuckernahrung. Da das Fett in der Frauenmilch und der Kuhmilch in annähernd gleicher Menge vorhanden ist, kann dieses bei der Quotientgestaltung keine Rolle spielen, zumal auch der Quotient bei Buttermilch in der Nähe des Quotienten bei Vollmilch liegt. Dagegen ist die Kuhmilch fast $4\frac{1}{2}$ mal so eiweißreich als die Frauenmilch. Wegen dieses niedrigen N-Gehaltes der Frauenmilch und bei dem starken Bestreben des kindlichen Körpers zur N-Retention [Czerny und Keller³³] wird durch die obwaltende stark positive N-Bilanz die Steigerung des Quotienten bei der Frauenmilch sicherlich obendrein begünstigt, aber es bleibt doch das Wichtigste, daß mit dem Kohlenhydratreichtum und der Stickstoffarmut der Nahrung die Menge des dysoxydablen Harnkohlenstoffs im Verhältnis zum Stickstoff gewaltig zunimmt. Diese hohen Quotienten beim Brustkinde entsprechen ganz dem Quotienten, den Camerer³⁰) auch beim Erwachsenen unter einem sehr N-armen Diätregime fand.

Wir kommen also zu dem Schlusse, daß diese ernährungsphysiologischen Beobachtungen ebenfalls die These stützen, es rühre auch im Harne des normalen Menschen eine gewisse Quote des dysoxydablen Harnkohlenstoffs vom Kohlenhydratstoffwechsel her.

Da der Fettstoffwechsel in der Norm im wesentlichen über den Kohlenhydratstoffwechsel verläuft, erübrigt sich eine besondere Besprechung, dabei ist noch darauf hinzuweisen, daß die von der Eiweißzersetzung herrührenden N-freien Komplexe ebenfalls zum Teile der Fettsäurereihe angehören.

Wenn wir uns theoretisch die Möglichkeiten für das Zustandekommen einer dysoxydativen Carbonurie im Anschluß an eine gegebene Herabsetzung der Oxydation analysieren, dann werden wir annehmen müssen, daß einer dysoxydativen Carbonurie eine Oxydationsstörung am Eiweiß-, Fett- oder Kohlenhydratstoffwechsel zugrunde liegen kann. Bei der innigen Verkoppelung des Stoffwechsels der drei genannten Substanzen untereinander wird eine dysoxydative Störung an einer Substanzquote sehr leicht eine entsprechende Störung an einer anderen nach sich ziehen — wir denken hier z. B. an die Abhängigkeit der Fettoxydation von der Kohlenhydratverbrennung — obschon auch die Auslösung der umgekehrten Reaktion an einer anderen Substanz durch die dysoxydative Störung an einer möglich ist, wie wir früher hörten (z. B. gesteigerte Eiweißverbrennung bei herabgesetzter Zuckeroxydation). Daß aber tatsächlich die drei genannten Formen der dysoxydativen Carbonurie, die albuminogene, glykogenogene und lipoidogene Form, vorkommen, wenn auch öfters in Verkoppelung untereinander, das lehrt u. a. das Vorkommen der Aminosäurevermehrung auf Kosten C-ärmerer N-Verbindungen (albuminogene Störung), das Auftreten der Ketonkörper im Harn (lipoidogene Störung), das Auftreten abnormer

Mengen von Glucose, Milchsäure und anderen mit dem Kohlenhydratstoffwechsel in Beziehung stehender Substanzen im Harn (glykogenogene Störung).

Das Vorkommen oder die Vermehrung dieser Stoffe im Harn zeigt immer an, daß im intermediären Stoffwechsel Kohlenstoff ungenügend oxydiert wird, der eigentlich weiter hätte oxydiert, vielfach sogar eigentlich als Kohlensäure hätte durch die Lungen ausgeatmet werden sollen. Je größer der C-Gehalt des Harns und je höher damit der Harnbrennwert ist, um so schlechter ist die Nahrung energetisch ausgenützt, um so mangelhafter wurde sie im Stoffwechsel oxydiert.

Diese pathologische Stoffwechsellage ist es, die wir als dysoxydative Carbonurie bezeichnen, und von der wir nun wissen wollen, durch welcher Art Störungen sie im Körper heraufgeführt werden kann.

IV. Die Ursachen der dysoxydativen Carbonurie.

1. Ungenügende Sauerstoffzufuhr als Ursache einer dysoxydativen Carbonurie.

Zuntz und *Loewy*⁴⁾ fanden beim Aufenthalte des Menschen in 4000 m Höhe eine Vermehrung des kalorischen Harnquotienten, d. h. es wurden mehr energetisch unvollständig ausgenutzte Verbindungen ausgeschieden als unter normalen Verhältnissen. Vermehrung der Aminosäuren und der Milchsäure im Harn wurden hier festgestellt. Die im normalen Harn vorhandenen Milchsäurespuren steigen an bei der Muskelarbeit, wenn der Sauerstoff nicht ausreicht [*Zuntz* und *Loewy*⁴⁾]. Daß überhaupt bei Mangel in der Sauerstoffzufuhr leicht Milchsäure im Harn erscheint, und daß diese mit dem Kohlenhydratumsatz in Beziehung steht, haben *Fürth*⁹⁾ und *Aracki*⁵⁾ gefunden; *Straub*⁷⁾ stellte unter diesen Verhältnissen auch Glykosurie fest, während *Fürth*⁸⁾ andererseits beim Diabetes das Vorkommen einer Harnmilchsäurevermehrung vermißte. Endlich sah *Aracki*⁵⁾, wie *Saiki* und *Wakayama*⁶⁾ bei der Kohlenoxydvergiftung, die ja ebenfalls zu einer Sperrung der O₂-Zufuhr zum Gewebe führt, die Milchsäurevermehrung im Blute und im Harn auftreten. Bei derartigen hier genannten Zuständen und auch bei den gleich noch zu besprechenden Anämien sind auch Abnahmen der Oxydationen gefunden worden [vgl. *Grafe*³⁾ S. 209, 210, 212ff.].

Bei schweren Anämien ist ebenfalls die O₂-Zufuhr zum Gewebe behindert. *Collazo*³⁵⁾ sah hierbei, wie auch bei Herzkranken, bei denen wegen der Kreislaufstörung die O₂-Versorgung der Gewebe behindert ist, die Blutmilchsäure vermehrt. Im Harn finden sich bei Anämien die verschiedensten Produkte mangelhafter Oxydation im intermediären Stoffwechsel. Gelegentlich wurden Leucin, Tyrosin und Glykokoll in größerer Menge gefunden [*v. Noorden*, *Laache* und *Samuely*³⁶⁾], während gewöhnlich die Aminosäureausscheidung normal war [*v. Jaksch*³⁷⁾, *Umber*³⁸⁾ u. a.]. Aceton, Acetessigsäure erscheinen häufiger, können

aber auch bei schwerster Anämie fehlen. Die Milchsäure im Harn ist mitunter vermehrt gefunden worden. Glykosurie und auch alimentäre Glykosurie wurden aber vermißt. Dagegen wurde eine Vermehrung der Oxalsäureausscheidung im Harn beobachtet [cf. *Blumenthal*⁹], S. 289 bis 290]. Hierher gehören auch im gewissen Sinne die Beobachtungen von *Kraus*⁴⁶) über das Versagen der Oxydation bei der Muskelarbeit von Anämischen.

Zwei der hier genannten Einflüsse: gesteigerte Muskelbewegung und mangelhafte Luftsauerstoffzufuhr — wir erwähnten diese Kombination oben schon flüchtig — vereinigen sich im epileptischen Anfall; denn durch die Krämpfe in der Atemmuskulatur wird eine starke Dyspnoe erzeugt. Dieselben Verhältnisse liegen bei der Strychninvergiftung vor. In beiden Fällen, sowohl im epileptischen Anfall [*Huppert*, *Aracki*, *Inouye* und *Saiki*³⁹)] als auch bei der Strychninvergiftung [*Werther*⁴⁰), *Marcuse*⁴¹)] tritt die Vermehrung der Harnmilchsäure auf bei, wenigstens beim epileptischen Anfall, normaler Harnstoffbildung [cf. *Blumenthal*⁹], S. 366 u. 367]. Gerade der normale Ablauf an den wichtigsten Komponenten des N-Stoffwechsels bei der Epilepsie zeigt, daß hier die Milchsäurevermehrung nicht mit einer Störung des Eiweißstoffwechsels zusammenhängen dürfte. Der Kohlenhydratstoffwechsel wird hier wohl auch der Sitz der Störung sein.

Aber auch Gefäßkrämpfe im Gebiet des Atemzentrums können zu einer Verminderung der Erregbarkeit desselben und zu folgender Verkleinerung des Atemvolumens und ungenügender Sauerstoffversorgung des Gehirns führen. Dann treten auch Muskelkrämpfe auf, die ihrerseits wieder die Atmung wie beim epileptischen Anfall stören [*Arnoldi* und *Ferber*⁴²)]. Das ist ein anderer Weg, auf dem es schließlich zur dysoxydativen Carbonurie kommen kann durch Störung der Sauerstoffzufuhr zum Gewebe.

Wir müssen jetzt noch auf einige *Beziehungen zwischen Stoffumsatz und Atmung* kurz hinweisen. Unter aeroben Bedingungen tritt die von *O. Warburg*⁶³) so eingehend studierte Glykolyse in vitro *nur* bei Gewächsen auf (*Negelein*), in anderen Geweben jedoch nur nach Schädigung der Zellen. Normaliter folgt einer Zuckerspaltung immer eine entsprechende Oxydation und Resynthese. Bei Schädigung der Zellen würden demnach bereits Vorbedingungen für das Auftreten einer dysoxydativen Carbonurie gegeben sein. Erwähnt seien ferner die ausgezeichneten Untersuchungen *Meyerhoffs*⁸⁸) über die Steigerung der Milchsäurebildung des Muskels bei Sauerstoffabschluß. Ein verminderter Sauerstoffstrom zum Gewebe ist, wie wir oben sahen, unter verschiedenen Krankheitszuständen anzunehmen. Wir können hier nicht auf die grundlegenden Arbeiten von *Herrmann*, *Fletscher* und *Hopkins*⁸⁶), *Parnas* und *Wagner*⁸⁷), *Inouye* und *Kondo*, *Neuberg* und *Gottschalk*⁹⁰) usw. näher eingehen.

Erwähnt sei noch die Angabe *Gottschalks*, daß die Milchsäure als Stabilisierungsprodukt des Zuckerabbaues dem oxydativen Abbau wenigstens in größerem Umfange nicht recht zugänglich sei. Eine übermäßige Milchsäurebildung wird daher bereits das Erscheinen einer dysoxydativen Carbonurie begünstigen. Alles das interessiert bei der Erforschung der biologischen Vorgänge, die zur dysoxydativen Carbonurie führen, auf die wir jedoch im einzelnen hier nicht eingehen.

Um unvollständig ausgenutzte Kohlenstoffverbindungen handelt es sich, die neben dem Traubenzucker oder ohne Glykosurie auftreten. Die Erforschung des Kohlenhydratstoffwechsels, insbesondere aber auch die Untersuchungen über die Gewebsatmung der einzelnen Organe, hat uns schon heute über viele Einzelheiten Klarheit gebracht, ohne jedoch zum Abschluß gekommen zu sein. So bedürfen z. B. die Vorgänge des Fettumsatzes unbedingt der weiteren Bearbeitung. Der Sauerstoffverbrauch aller Organe und ihre Kohlensäurebildung, mithin die gesamte *innere und äußere Gewebsatmung* im Sinne der Resultante aller Eigengeschehnisse heischen Aufschluß. Wie wir auf Grund von Untersuchungen über das Verhalten der äußeren Atmung zu Rückschlüssen auf die innere Atmung bzw. auf die intermediären oxydativen Prozesse gelangen können, wurde früher schon gesagt [vgl. ferner *Arnoldi*⁹¹], der in seiner Arbeit die Gaswechselversuche bei den in unserer vorliegenden Mitteilung erwähnten Kranken bespricht].

2. Störungen im Oxydationsmechanismus des Körpermilieus als Ursache einer dysoxydativen Carbonurie.

Unter dem Oxydationsmechanismus des Körpermilieus verstehen wir die Gesamtsumme der Einflüsse, die bei dem Vorhandensein einer genügenden Sauerstoffmenge und genügenden oxydablen Materials im Körperinnern, d. h. jenseits der Wand des Verdauungsschlauches, die Oxydation dieses Materials bewirken helfen. Dazu gehört ebensowohl die Unversehrtheit der Zellstruktur wie die Vorbereitung der Nahrung im Körperinnern zur Aufnahme in die Zellen, wie endlich auch jeder Faktor, der, sei es in der Körperflüssigkeit, an den Zellgrenzflächen oder in der Zelle selbst, bei der Oxydation irgendwie behilflich ist, wobei wir vor allem an die stoffwechselregulatorischen Hormone, Ionen und Vitamine denken. Es kommen hier also Transporterscheinungen, Wirkungen auf die Zellgrenzflächen und auf das Zellinnere in physikalisch-chemischem Sinne, wie chemische Reaktionen am Nährmaterial außerhalb und innerhalb der Zelle, wie auch am lebendigen Protoplasma in Frage.

Dieser innere Oxydationsmechanismus kann nun, abgesehen von den Störungen in der Zellstruktur — Beobachtungen, wieweit diese eine Oxydationsherabsetzung machen können, liegen nur wenige vor — im wesentlichen auf zwei Wegen geändert werden: a) durch exogene

oder endogene Vergiftungen, b) durch Störungen in der normalen Mischung der Hormone und Ionen wie durch den Mangel an Vitaminen. Diese Einteilung macht nicht den Anspruch auf Vollständigkeit, aber sie wird im wesentlichen dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens gerecht. Darum wollen wir ihr folgen.

a) Vergiftungen als Ursache einer dysoxydativen Carbonurie.

Das klassische Beispiel für eine Vergiftung der Körperzellen mit dem Ziel, ihnen die Möglichkeit für die Sauerstoffaufnahme aus dem Blute zu rauben, ist die Blausäurevergiftung. *Frerichs*⁷⁷⁾ sah danach Glucosurie beim Menschen auftreten. Die O₂-Aufnahme durch die oxydablen Bestandteile der Körperzellen wird durch sie ebenso gehindert, wie sie auch andere, sog. katalytische Vorgänge zu hemmen in der Lage ist [*Meyer und Gottlieb*⁴³⁾].

Ferner hat *Gottschalk*^{44, 45)} bei Versuchen in vitro mittels des *Neubergschen* Abfangverfahrens gefunden, daß Zusatz von Adrenalin oder Phlorrhizin zu Leber- oder Muskelzellbrei den oxydativen Kohlenhydratabbau hemmt. Es wird weniger Acetaldehyd gebildet als in Kontrollproben ohne diese Zusätze. Danach der Adrenalineinspritzung am lebenden Tier oder am Menschen bei den hier in Frage kommenden Dosen fast immer eine Steigerung des respiratorischen Quotienten beobachtet wurde, sowohl beim nüchternen Individuum wie auch nach Kohlenhydratfütterung, und daher auch Zucker in gesteigerter Menge nach der Adrenalinalgabe verbrannt sein mußte [*Grafe*³⁾], läßt sich der Gegensatz zwischen den Versuchsergebnissen von *Gottschalk* und den letztgenannten wohl nur aus den Unterschieden in der Dosierung herleiten. *Bornstein* und *Griesbach*⁸⁵⁾ fanden bei der Durchblutung glykogenhaltiger Lebern, daß die sonst auftretende Milchsäurebildung durch Adrenalin gehemmt wird. Beim Phlorrhizindiabetes aber ist die Zuckeroxydation in der Tat herabgesetzt, in den schweren Fällen aufgehoben. Der im Körper mobilisierte Zucker oder der von außen zugeführte Zucker fließen fast quantitativ durch den Harn ab. Der respiratorische Quotient sinkt und wird durch Zuckerzufuhr nicht geändert [*Grafe*³⁾]. Hier stimmt also das Ergebnis der Beobachtung am lebenden Körper durchaus überein mit den Versuchen von *Gottschalk* in vitro. Bei der Phlorrhizinvergiftung besteht aber deshalb in der Glykosurie auch zum Teil wenigstens eine dysoxydative Carbonurie, weil neben der Zuckermobilisation und neben der Durchlässigkeit der Nieren für Zucker auch eine Oxydationsherabsetzung am Zucker nachweisbar ist.

Der Adrenalinversuch von *Gottschalk* hat aber deshalb Bedeutung für unsere Untersuchung, weil er ein weiteres Beispiel dafür ist, daß überhaupt durch Giftwirkungen auf die Zellen Oxydationsherabsetzungen am Kohlenhydrat zustande kommen können.

Ferner nennen wir hier die Phosphorvergiftung. Bei ihr ist vor allem die geschädigte Leber der Ort, an dem sich die Oxydationsherabsetzung im intermediären Stoffwechsel geltend macht. Im Verlauf der Phosphorvergiftung steigt der Harnquotient C : N an [*Bouchard*²⁴), *Lambling*²⁵)]. Die eingehendere chemische Harnanalyse zeigt, daß gewöhnlich in den ersten Tagen der Vergiftung die N-Ausscheidung sehr gering ist, daß aber alsbald, oft schon am zweiten Tage, mit erhöhtem Eiweißzerfall eine vermehrte N-Ausscheidung sich einstellt. Die Oxydationsstörung zeigt sich vor allem an der mangelhaften Verbrennung gewisser Aminosäuren. *Abderhalden* und *Schittenhelm*⁴⁷) fanden am phosphorvergifteten Hunde, daß zwar 4 g dl-Leucylglycin nach der subcutanen Einspritzung verbrannt, aber Glykokoll, Leucin und andere Aminosäuren wieder ausgeschieden wurden. *Ginsberg*⁴⁸) beobachtete bei der Phosphorvergiftung einen allmählichen, relativen Anstieg des Oxyproteinsäurestickstoffs — die gelegentliche Harnsäurevermehrung zeigt wohl nur einen gesteigerten Kernzerfall an — und *Kotake*⁴⁹) wies im Harne phosphorvergifteter Hunde bedeutendere Mengen von Oxyphenylmilchsäure nach. Zucker, Aceton und Acetessigsäure wurden nur gelegentlich gefunden [vgl. *Blumenthal*⁹), S. 358]. Nach alledem wird man nicht fehlgehen, wenn man bei der Phosphorvergiftung eine dysoxydative Störung sowohl am Eiweiß wie auch am Kohlenhydrat annimmt. Durch den chemischen Harnbefund wird die Quotientsteigerung vollauf erklärt.

Von besonderer Wichtigkeit für unsere Studie ist auch das Bild der Säurevergiftung. *Chvostek*⁵⁰) war bei seinen Gaswechselversuchen an säurevergifteten Kaninchen gerade von dem Gedanken ausgegangen, daß die Alkalientziehung bei dieser Vergiftung die Aufnahmefähigkeit der Zellen für Sauerstoff herabsetzen und so zur inneren Erstickung führen könnte. Er fand die Herabsetzung der Oxydationen am Gaswechsel und die Verminderung der Wärmebildung. In unserem Laboratorium hat sich *Watanabe*⁵¹) mit dem Einfluß der Säurevergiftung auf den Harnquotienten bei Kaninchen beschäftigt und gefunden, daß bei mehrtägiger peroraler Salzsäurezufuhr bei Kaninchen der Quotient in dieser Zeit im Durchschnitt etwas, aber deutlich höher lag als in der Vorperiode, in der bei gleicher Fütterung keine Säure gegeben wurde. Bei der Säurevergiftung geht also die Quotientsteigerung ungefähr parallel mit der Erniedrigung der Gesamtoxydation, gemessen am Luft-sauerstoffverbrauch, und der Wärmebildung. Daß auch Glykosurie nach der Säurevergiftung auftreten kann, ist bekannt [Literatur siehe bei *Lépine*⁷⁸), S. 319].

An dieser Stelle sei auf das ganze Heer der toxischen Glykosurien hingewiesen, bei denen nur vielfach der Mechanismus des Zustandekommens der Glykosurie noch unklar ist, so daß wir nicht genau sagen können, in welche Rubrik sie gehören.

Toxische Wirkungen auf die Körperzellen hat man immer schon bei Infektionskrankheiten und bösartigen Gewächsen in Betracht gezogen.

Zunächst geht uns in diesem Zusammenhange die Frage, ob das Fieber schlechthin zu einer dysoxydativen Carbonurie führt, an. Beim Fieber ist bekanntlich die Oxydation an allen drei Bestandteilen des oxydablen Materials, Eiweiß, Fett und Kohlenhydrat, mehr oder minder gesteigert und die Wärmebildung erhöht; der respiratorische Quotient aber bleibt nach den Untersuchungen von *Fr. Kraus*²¹⁾ normal. Gerade beim Fieber ist das Verhalten des Harnquotienten C:N vielfach studiert worden. Weder das Verhalten des Luftsauerstoffverbrauchs noch auch dasjenige des respiratorischen Quotienten beim Fieber gibt uns Anhaltspunkte dafür, daß der Quotient sich erhöhen müsse. Der erste, welcher eine Quotientbestimmung beim Fieber machte, war *A. Loewy*⁵²⁾. Er hatte beim Hunde leichtes Fieber durch Einspritzung von Argentum-nitricum-Lösung in die Lunge erzeugt und dann in mehreren Versuchen an verschiedenen Tieren den Quotienten erhöht gefunden. Bei den Tieren stellte sich aber nach der Injektion Dyspnoe ein. Später untersuchte *R. May*²³⁾ den Quotienten an fiebernden Kaninchen, die mit Schweinerotlaufkulturen infiziert waren. Er fand geringe Quotientsteigerungen. Ausgedehnte Untersuchungen am Menschen machte zu dieser Frage *W. Scholz*^{13, 53)} unter der Leitung von *Fr. Kraus*. Er fand beim Tuberkulinfieber und beim Malariaanfall eine geringe Quotientsteigerung, bei anderen fieberhaften Infektionskrankheiten aber vermißte er eine Steigerung, fand den Quotienten entweder unverändert oder sogar manchmal eher etwas erniedrigt. Keineswegs aber ging die Quotientänderung, auch nicht die Erhöhung in den Fällen, in denen sie gefunden wurde, parallel mit den Temperaturkurven und der Temperaturintensität. *Staehein*⁵⁴⁾ beobachtete bei einem mit *Surra*trypanosomen infizierten Hunde mit Ausnahme der letzten 6 Lebenstage des Tieres einen Quotienten C:N, der nur zwischen 0,732 und 0,758 schwankte. Das Tier war mit Spratts Hundekuchen gefüttert worden. *Mohr*⁸⁴⁾ fand den Quotienten im Fieber beim Menschen bald etwas erhöht, aber auch gelegentlich etwas erniedrigt.

Aus allen diesen Beobachtungen ergibt sich, daß die fieberhafte Temperaturerhöhung als solche zu einer Quotientsteigerung im Harn nicht führt, daß aber in Abhängigkeit von der Art der Infekte und den Begleiterscheinungen (z. B. Dyspnoe) leichte Quotienterhöhungen vorkommen können, die jedoch im allgemeinen keinen deutlichen Ausdruck am respiratorischen Quotienten gewinnen.

Bei der afebrilen Tuberkulose findet sich nach *Grafé*³⁾ in der Regel eine Erhöhung des Grundumsatzes; nur ausnahmsweise ist er normal.

Erst recht aber ist die Erhöhung bei der febrilen Tuberkulose vorhanden. Trotz dieser Umsatzsteigerung finden sich im Harne Tuberkulöser ungenügend oxydierte Stoffwechselprodukte. Glucuronsäure, Oxalsäure, Kreatinin u. a. wurden in vermehrter Menge gefunden [*Blumenthal*⁵⁾, S. 73], und *Plesch*⁵⁵⁾ konstatierte sehr hohe Werte des Quotienten C : N im Harn. Bei diesen hohen Werten muß man immer auch an Albuminurie, Albumosurie u. a., jedenfalls auch an die Anwesenheit von Substanzen im Harne denken, die mit einer dysoxydativen Störung im intermediären Stoffwechsel wenig oder nichts zu tun haben.

Wir selbst haben nur bei zwei Fällen von Tuberkulose den Harnquotienten C : N untersucht. In dem einen Falle (Fall 8 unseres Krankengeschichtenverzeichnisses) handelte es sich um eine fortgeschrittene kavernöse Phthise, bei der der Grundumsatz zweifellos leicht erhöht war, der Quotient im Harn aber auffallend niedrig, nämlich bei 0,55 lag. Hier bestand also sicherlich keine dysoxydative Störung; im Gegenteil, es wurde der Kohlenstoff bei der allgemeinen Oxydationserhöhung, die wir ebenso als die direkte oder indirekte Folge toxischer Wirkungen bei der Tuberkulose deuten, wie die partiellen Oxydationsherabsetzungen an einzelnen Quoten der zu oxydierenden Substanz eher zu gut verbrannt und in abnorm großem Umfange als Kohlensäure ausgeatmet. Bei einem anderen Falle einer beginnenden, mit starker Abmagerung einhergehenden Lungenphthise (Fall 15) lag der Quotient abnorm hoch. Hier dürfen wir eine dysoxydative Carbonurie annehmen, da der Harn frei von Eiweißsubstanzen war, auch die Fehlingsche Lösung reduzierender Zucker wie Aceton und Acetessigsäure fehlten; das sei noch beiläufig bemerkt.

Gerade bei der Tuberkulose scheint uns ein genaueres Studium in der angedeuteten Richtung erfolgversprechend. Man muß da unterscheiden zwischen afebrilen und febrilen und bei jeder Gruppe zwischen kachektischen und nichtkachektischen Kranken und den Harnquotienten, den Grundumsatz und den respiratorischen Quotienten ermitteln und im Harne die Albuminurie, Albumosurie, kurz alle Substanzen bei der Quotientbestimmung außer Ansatz lassen, deren Anwesenheit nicht als ein Ergebnis mangelhafter Oxydation im intermediären Stoffwechsel betrachtet werden kann. Die Darmtuberkulosen mögen vorläufig bei dieser Untersuchung unberücksichtigt bleiben.

Eine günstige Wirkung der Insulinbehandlung auf den geschädigten allgemeinen Ernährungszustand bei Tuberkulösen ist von *James Clean*⁹⁴⁾ beobachtet worden. Das spricht doch auch in dem Sinne, daß bei der Pathogenese der tuberkulösen Kachexie dysoxydative Einflüsse eine gewisse Rolle spielen, vielleicht neben anderen, assimilatorischen und dissimilatorischen Störungen, wie wir es vermuten. Aber das gilt vielleicht nur für bestimmte Formen; wenn der pathologische Stoffwechsel-

reiz überwiegt und erst recht, wenn Fieber eintritt, kann die Oxydationssteigerung alles beherrschen, so daß neben ihr dysoxydative Störungen kaum mehr in der Gestaltung des ganzen Krankheitsbildes zur Geltung kommen. Nach diesen dysoxydativen und assimilatorischen Störungen aber müssen wir fahnden und versuchen, sie aus dem Gewirr der übrigen sonst noch vorhandenen Störungen herauszuschälen.

Beim Carcinom, das mit allgemeiner Kachexie verbunden und nicht im Verdauungskanal lokalisiert war — wir untersuchten Fälle mit Carcinom der Verdauungsorgane wegen der damit verknüpften Erschwerung in der Nahrungsaufnahme und Resorption nicht — fanden wir in den drei von uns geprüften Fällen (9, 10, 11) hohe Quotienten zwischen 1,01 und 1,60. In dem einen Falle mit Carcinoma mamillae war auch der Gaswechsel etwas erhöht. Nach *Kraus*⁵⁶), *Magnus-Levy*⁵⁷), *Grafe*³) u. a. besteht in einer Minderzahl der Carcinomatosen eine Steigerung des Grundumsatzes; meist ist er normal oder liegt doch an der oberen Grenze der Norm. Die starken Steigerungen, die gelegentlich gesehen werden, kommen auch vor, ohne daß Fieber oder stärkere Anämie besteht. Gerade zur Erklärung dieser Steigerungen wird die toxische Wirkung von Produkten der Krebszellen oder der Körperzellen, die unter dem Geschwulsteinfluß stehen, auf die Zellen als Stoffwechselreiz herangezogen. Ein elektiver, toxogener Eiweißzerfall liegt beim Carcinom nicht vor [*Grafe*³]). Aber es kommen gelegentlich doch große Eiweißzersetzungen vor. In dem Harn von Carcinomatösen finden sich nun trotz der normalen oder sogar gesteigerten Gesamt-oxydation Stoffe, die auf dysoxydative Prozesse im intermediären Stoffwechsel hindeuten. Vielfach findet sich eine Vermehrung des „kolloidalen Stickstoffs“ [*Salkowski*⁵⁸]), in dessen Gruppe wohl auch die Oxyproteinsäure gehört, die von *Salomon* und *Saxl*⁵⁹) im Harn von Carcinomkranken häufig erhöht gefunden wurde. Besonders ist hier noch die Feststellung bemerkenswert, daß die Größe der Oxyproteinsäureausscheidung keineswegs immer mit dem Grade der Kachexie parallel zu gehen braucht, daß auch schon zu Beginn einer Carcinom-erkrankung bei kleinem Gewächs hohe Oxyproteinsäurewerte gelegentlich im Harn gefunden wurden. Weiterhin fanden *Falk*, *Salomon* und *Saxl*⁶⁰), daß die Menge des an Peptide gebundenen Stickstoffs (Formol-titrierung) im Carcinomharn vermehrt sei, daß diese Vermehrung der Polypeptidausscheidung parallel mit der Steigerung der Oxyproteinsäureausscheidung gehe. Alle diese Befunde sprechen zweifellos für eine Oxydationsherabsetzung am Eiweiß. Andere Befunde im Harn Carcinomkranker können aber auch oder müssen in anderem Sinne gedeutet werden. Wenn *F. Rosenfeld*⁶¹) die flüchtigen Fettsäuren vermehrt fand, so muß das ebenfalls — einerlei, welcher Herkunft sie auch sein mögen, ob sie von dem jauchenden Krebsgewebe oder sonst

woher stammen — als ein Zeichen herabgesetzter Oxydation betrachtet werden. Die Acetonurie, bald bei vorhandener Inanition, bald in seltenen Fällen auch ohne diese auftretend, die Ausscheidung von Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure, die ebenfalls wiederholt beobachtet wurden [vgl. *Blumenthal*⁹⁾, S. 270f.] stehen nur in lockerer Beziehung zu der eigentlichen carcinomatösen Erkrankung, während für die Steigerung des Gehaltes des Harnes an aromatischen Oxysäuren nach *C. Lewin*⁶²⁾ ein derartig engerer Zusammenhang angenommen werden muß. Vielleicht hängt auch die Indicanurie mit einer Herabsetzung der Oxydation zusammen, indem, wie *Strauss*⁹⁾ meint, diese Störung nicht nur durch eine vermehrte Bildung, sondern auch durch eine herabgesetzte Oxydation des in normalem Umfange gebildeten Materials entstehen könne.

Gelegentlich tritt auch im Harn eine Vermehrung der Milchsäure auf [vgl. *Blumenthal*⁹⁾, S. 274f.]. Mag ihre Herkunft von der Carcinomzelle sein, die nach *Warburgs*⁶³⁾ Untersuchungen glykolytisch große Milchsäuremengen bei ihrem Stoffwechsel bildet, oder mag die Milchsäure aus dem allgemeinen Stoffwechsel des Körpers herrühren, jedenfalls beweist ihr Auftreten im Harn in vermehrter Menge, daß sie im Körper intermediär zu reichlich gebildet oder nicht weiter oxydiert wurde. Also auch an ihr zeigt sich die dysoxydative Störung, die im intermediären Stoffwechsel des Carcinomkranken waltet.

Ob bei dem protrahierten Verlauf der alimentären Hyperglykämiekurve, den *Friedenwald* und *Grove*⁷⁴⁾ zuerst bei Carcinomkranken entdeckten, und der von *Förster* und *Forster*⁷³⁾ u. a. auch bei anderen Kachexien gesehen wurde, Oxydationsstörungen mit im Spiele sind, ist fraglich, aber nicht ausgeschlossen.

Die von uns bei Carcinomkranken festgestellte Quotientsteigerung im Harn ist auch von den früher genannten französischen Autoren [*Bouchard* u. a.^{15, 24, 25)}] gefunden worden.

Es kann nicht zweifelhaft sein, daß nicht nur bei der Tuberkulose und dem Carcinom, die wir hier als Beispiele für Krankheiten anführten, bei denen toxische Einflüsse an dem Zustandekommen der Erscheinungen sehr wahrscheinlich in erster Linie anzunehmen sind, eine dysoxydative Carbonurie vorkommt, sondern daß das auch noch bei anderen Infektionskrankheiten, wie überhaupt Krankheiten, die zu chronischem Marasmus führen, der Fall sein wird. *Bouchard*^{15, 24)}; *Lambling*²⁵⁾ u. a. geben an, daß überhaupt alle Krankheiten, die zur Kachexie führen, auch vielfach die Quotientsteigerung erkennen lassen.

b) *Störungen in der normalen Mischung der Hormone und Ionen, wie Mangel an Vitaminen als Ursache einer dysoxydativen Carbonurie.*

Daß durch *hormonale Störungen* eine dysoxydative Carbonurie entstehen kann, beweist der Diabetes, insofern er von Insulinmangel ab-

hängig ist. In dieses Kapitel gehört auch die Adrenalinglykosurie, die wir schon bei den durch toxische Wirkungen erzeugten dysoxydativen Carbonurien erwähnten. Hier werden auch noch andere Erkrankungen innersekretorischer Drüsen einzureihen sein, bei denen künftige Forschung eine dysoxydative Störung nachweist, soweit bei ihnen nicht schon Glykosurien bekannt sind. Vor allem wird man diejenigen Erkrankungen innersekretorischer Drüsen hier beachten müssen, die mit Gaswechseleinschränkungen verbunden sind. Ferner wird man allen Formen der Glykosurie Aufmerksamkeit zu schenken haben.

Der dysoxydative Charakter des menschlichen Diabetes zeigt sich aber nicht nur in der Glucoseausscheidung wie überhaupt der Ausscheidung reduzierender Substanzen durch den Harn, auch nicht nur in der Ausscheidung der Ketonkörper, sondern noch in einer gesteigerten Ausscheidung anderer C-reicher Verbindungen, deren chemische Struktur wir nur unvollkommen kennen. Wir⁶⁸⁾ selbst haben an einigen Diabetikern nachgewiesen, daß der Harnquotient C : N auch dann noch abnorm erhöht ist, wenn man von dem Gesamt-C des Harnes den in der Glucose und in den Ketonkörpern enthaltenen C abzieht. Dabei wurde der Zucker aus der Rechtsdrehung des Harnes im Polarisationsapparat berechnet, nachdem die Abwesenheit von Lävulose nachgewiesen war. Bei der Zuckerbestimmung mit Hilfe der Reduktionsmethode fanden wir dasselbe. Schon im Jahre 1900 hatten *Rosin* und später *v. Althaus*⁶⁹⁾ unter *Rosins* Leitung im vergorenen diabetischen Harne noch größere Mengen kohlenhydratartiger Substanzen gefunden. Das Auftreten von Glykokoll, von größeren Oxalsäuremengen im diabetischen Harne u. dgl. m. gehören ebenfalls hierher. In diesem Zusammenhange sei ferner daran erinnert, daß bei Diabeteskranken neben der Glucoseausscheidung oder bei anderen Kranken ohne Glucoseausscheidung mannigfache andere Kohlenhydraturien (Pentosurie, Lävulosurie, Maltosurie, Heptosurie usw.) beobachtet wurden, ferner das Auftreten von Dextrin [*Reichardt*⁷⁸⁾] und Glykogen [*Leube*⁷⁹⁾ und *Simon*⁸⁰⁾], alles Störungen, bei denen man an dysoxydative Störungen neben anderen Stoffwechselanomalien in vielen Fällen gewiß denken muß. Bei der Glykogenurie handelt es sich vielleicht nur um lokale Prozesse in den Nieren. Ein besonderes Interesse aber hat es, zu hören, wenn wir uns an die hohen Quotienten beim normalen Säugling erinnern, daß bei akuten Ernährungsstörungen im Säuglingsalter sehr gewöhnlich im Harne Milchzucker bzw. Galaktose, seltener Glucose auftreten [*Gross, Steinitz und Langstein*, zit. nach *Blumenthal*⁸⁾, S. 200]. Die dysoxydative Stoffwechsellaage, die wir beim normalen Säugling feststellten, und die sich gerade bei einer an Milchzucker reichen Nahrung besonders deutlich zeigt, kann also sehr leicht so gesteigert werden, daß es zur Milchzuckerausscheidung kommt. Beim Säugling läßt sich so die ganze Stufenleiter der dysoxydativen Störung

sehr schön verfolgen. So ist es auch offenbar beim menschlichen Diabetes. Die dysoxydative Störung zeigt sich nicht nur in dem Erscheinen von Kohlenhydraten, die die Fehlingsche Lösung reduzieren, sondern auch in dem Auftreten einer ganzen Reihe anderer, mangelhaft oxydierter Kohlenstoffverbindungen, die teils, wenn wir den Angaben über Maltosurie Glauben schenken [vgl. hierzu besonders *Lépine*⁷⁸⁾, S. 473], Abbauprodukte des Glykogens sein können, die zwischen dem Glykogen und der Glucose liegen, teils von partiell abgebauter Glucose — mag auch Milchsäure hier keine Rolle spielen — und besonders auch noch von partiell oxydiertem Fett herrühren. Wieweit auch das Eiweiß in Mit leidenschaft gezogen sein kann, soll hier nicht untersucht werden.

Über dysoxydative Störungen im Anschluß an *Veränderungen in der Ionenmischung und dem Ionengehalt* der Körperflüssigkeiten wie der Zellen ist wenig bekannt. Insbesondere fehlen Beobachtungen über das Verhalten des Harnquotienten C : N unter diesen Bedingungen. *Bickel*⁷⁹⁾ hat unlängst unsere Kenntnisse über die dynamische Wirkung der Ionen auf Stoffwechsel und Wachstum der organischen Substanz zusammenfassend dargestellt. Wir verweisen auf diese Arbeit. Aus ihr ergibt sich, daß vor allem Änderungen in der Ionenmischung Wachstumsstörungen besonders bei rasch wachsenden Zellen (Spermatozoen, Tumorzellen) hervorrufen. Ob der Kochsalzglykosurie eine dysoxydative Störung zugrunde liegt, bedarf weiterer Untersuchungen. Einspritzung von Kochsalz steigert jedenfalls den Gaswechsel beim Menschen [*Waldbott*⁷²⁾]. Über die Säurewirkung wurde früher schon berichtet. Daß Mineralstoffmangel in der Nahrung mit Ausnahme des Kochsalzes eine Herabsetzung des Gaswechsels bedingt, ergibt sich aus dem Versuche *Asadas*⁷¹⁾ am Hunde aus dem hiesigen Laboratorium. Bei einer an allen Vitaminfaktoren (A, B und C) reichen Nahrung, die aber außer an Kochsalz sehr mineralstoffarm war, war der O₂-Verbrauch pro Kilo und Minute 7,06 ccm, der respiratorische Quotient 0,7297. Als nun bei im übrigen gleicher Nahrung die fehlenden Mineralstoffe gegeben wurden, stieg der O₂-Verbrauch auf 7,79 und der respiratorische Quotient auf 0,7391, als nun wieder diese Mineralstoffe aus der Nahrung fortgelassen wurden, sank wieder der O₂-Verbrauch auf 7,05 und der respiratorische Quotient auf 0,6710. In der mineralstoffarmen Periode nahm aber gleichzeitig mit der Senkung der Oxydationen und des respiratorischen Quotienten, die allenfalls nur eben angedeutet war, das Körpergewicht ab bei sich steigernder N-Ausscheidung durch den Harn, wobei die N-Bilanzen schwächer positiv wurden. Die auffallendste Erscheinung, die dieser Hund bot, war aber folgende. Bei täglich absolut gleicher Zufuhr an organischer Nahrung und bei tadelloser Resorption derselben, wie sich aus dem N-Gehalt des Kotes und den Trockenkotmengen ergibt, und endlich bei täglich gleicher Wasserzufuhr und auch ungefähr gleicher Wasser-

ausscheidung durch den Harn setzte das Tier in der Periode der mineralstoffreichen Ernährung trotz gesteigerter Gesamtoxydation und bei leicht erhöhtem respiratorischen Quotienten Stickstoff an und nahm an Körpergewicht zu und wurde so, auf das Kilo Körpergewicht berechnet, fortschreitend kalorisch ärmer ernährt, während es in den mineralstoffarmen Perioden bei herabgesetzter Gesamtoxydation und herabgesetztem respiratorischen Quotienten entweder eine gleichbleibende oder zunehmende N-Ausscheidung durch den Harn und ein gleichbleibendes oder abnehmendes Körpergewicht zeigte und dabei, auf das Kilo Körpergewicht berechnet, kalorisch gleichmäßig oder progressiv besser ernährt wurde. [Es handelt sich um folgende Perioden bei dem Asadaschen Hunde: 77.—104. Tag (mineralstoffarm); 104.—146. Tag (mineralstoffreich); 146.—176. Tag (mineralstoffarm).] Es spricht dieser Versuch durchaus dafür, daß bei vitaminreicher Ernährung der Mangel an Mineralstoffen (Zellsalzen) eine Stoffwechselstörung hervorruft, die dadurch ausgezeichnet ist, daß bei herabgesetztem Grundumsatz die Fett-Eiweißoxydation, besonders die Fettoxydation gesteigert wird, die Assimilation der Nahrung, besonders auch des Eiweißes, notleidet und der Körper seine eigene Substanz in abnorm großem Umfange einschmilzt. Wir finden hier eine Stoffwechselstörung bei Vitaminreichtum, aber Mineralstoffarmut der Nahrung im Prinzip angedeutet, der wir, wie wir sogleich hören werden, bei der Avitaminose, und zwar hier auch bei genügender Mineralstoffversorgung des Körpers in ungleich stärker ausgesprochenem Maße begegnen. Da nun bei der Avitaminose, wie wir sogleich noch genauer erfahren werden, eine dysoxydative Carbonurie vorhanden ist, dürfen wir vermuten, daß auch gewisse Störungen im Mineralhaushalt des Körpers zu der gleichen Erscheinung führen werden. Diese Frage verdient unsere besondere Aufmerksamkeit bei zukünftigen Studien.

Störungen in dem Vitamingehalt des Körpers ist die letzte der zu einer dysoxydativen Carbonurie führenden Störungen, die genauer studiert sind. Eine eingehende Darstellung der Stoffwechselstörungen bei dieser Krankheit findet sich in den Arbeiten von Bickel über das Wesen der Avitaminose⁶⁴⁾ und über die Kohlenstoffbilanz bei dieser Krankheit⁶⁵⁾. Weiteres analytisches Material zur Kohlenstoffbilanz bei der Avitaminose findet sich in den Arbeiten von Shimizu¹⁹⁾ und Kauffmann-Cosla⁶⁷⁾.

Wie schon eine an den Vitaminfaktoren B-, C- und D-arme und am Faktor A freie Nahrung auf den Gaswechsel störend wirkt, geht aus folgendem Versuche hervor, den Asada⁷¹⁾ im hiesigen Laboratorium anstellte. Bei dauernd tadelloser Resorption einer auf das Anfangskörpergewicht des Hundes berechneten kalorisch suffizienten, aber in der angegebenen Weise vitaminarmen, gemischten Nahrung mit

genügendem Kochsalz-, aber geringem Zellsalzgehalt zeigten sich bei progressiver Gewichtsabnahme von 10 000 g am ersten bis 8450 g am 77. Versuchstage folgende Erscheinungen am Gaswechsel.

Versuchstag	Körpergewicht in g	O ₂ -Verbrauch pro kg Minute	Resp.-Quot.	Nahrungsvitamin- gehalt
1.	10 020	—	—	B-, C-, D-arm, A-frei
7.	9 870	6,53	0,7318	B-, C-, D-arm, A-frei
25.	9 350	5,25	0,7100	B-, C-, D-arm, A-frei
26.	9 200	—	—	B-, C-, D-arm, A-reich
59.	8 820	6,06	0,6820	B-, C-, D-arm, A-reich
77.	8 450	—	—	A-, B-, C-, D-reich
97.	8 450	7,06	0,7297	A-, B-, C-, D-reich

Mit sinkendem O₂-Verbrauch (Grundumsatz) hatte sich der respiratorische Quotient ebenfalls bis zum 25. Tage erniedrigt; als dann der bis dahin in der Nahrung fehlende Vitaminfaktor A gegeben wurde, stieg der Grundumsatz ein wenig an, der respiratorische Quotient aber erniedrigte sich weiter. Erst als vom 77. Tage an das Tier 20 Tage mit genügenden Mengen an allen Vitaminfaktoren ernährt worden war, war nicht nur dadurch die bis zum 77. Tage fortschreitende Körpergewichtssenkung inhibiert worden, sondern der Grundumsatz hatte sich stark erhöht, und der respiratorische Quotient war wieder auf den Wert emporgegangen, den er bei der Untersuchung am 7. Versuchstage gezeigt hatte. Dieser Versuch hat deshalb so große Bedeutung, weil er zeigt, daß auch bei gleicher, immer tadelloser Resorption der auf das Anfangskörpergewicht zu Versuchsbeginn berechneten kalorisch-suffizienten Nahrung infolge der Vitaminarmut der Nahrung der Grundumsatz sich allmählich bei sinkendem respiratorischen Quotienten erniedrigt, das Körpergewicht dabei progressiv abnimmt, und daß durch genügende Vitaminzulage zur Nahrung alle diese Störungen sofort redressiert werden können.

Ausgesprochener als hier bei partiellem Vitaminmangel der Nahrung sind diese Gaswechselstörungen bei der vollständigen Avitaminose, wie es von *Ramoino*, *Abderhalden*, *Tsuji*, *Ogata*, *Hess* und vielen anderen beschrieben worden ist.

Bei der Avitaminose liegt also, wie ganz besonders aus den Arbeiten von *Bickel* und seinen Mitarbeitern sich ergibt, ein Zustand vor, bei dem der Körper trotz kalorisch genügender, ja schließlich überreicher Nahrungsresorption progressiv abmagert, bei dem der Grundumsatz erniedrigt ist, und bei dem ausweislich des Verhaltens des respiratorischen Quotienten, wie des Verhaltens von Harn und Kot der Fett- und Eiweißumsatz auf Kosten des Kohlenhydratumsatzes gesteigert ist, und bei dem der im intermediären Stoffwechsel in erster Linie vom Kohlenhydratumsatz herrührende mangelhaft oxydierte Kohlenstoff durch den Harn ausgeschieden wird, weil der dysoxydable Harnkohlenstoff im

Verlaufe der Krankheit sich allmählich in bestimmtem Umfange erhöht, ebenso der Quotient $C : N$ eine aufstrebende Tendenz zeigt und im Harn selbst eine Vermehrung der Milchsäure [Rosenwald⁷⁵], Collazo³⁵)] nachweisbar wird, ohne daß dadurch die gesamte Steigerung des dysoxydablen Harnkohlenstoffs erklärt wird [Kauffmann-Cosla⁸⁷]]. In manchen Fällen gewinnt auch der Harn rezidierende Eigenschaften, es kommt zur Glucuronsäure- und Zuckerausscheidung. Sonst aber ist der Harn optisch inaktiv und zeigt auch keine der Zuckerproben positiv. Daß bei der Avitaminose eine dysoxydative Carbonurie sich im Verlaufe der Krankheit einstellt, kann nach alledem keinem Zweifel unterliegen.

Wir haben im vorstehenden eine Übersicht gegeben über diejenigen Störungen, von denen wir heute schon mit Sicherheit wissen, daß sie zu einer dysoxydativen Carbonurie führen können. Es waren das pathologische Zustände, bei denen entweder die Sauerstoffzufuhr oder der Oxydationsmechanismus im Körpermilieu, sei es durch Vergiftungen, sei es durch Änderungen im Gehalt und der Mischung der stoffwechselregulatorischen Hormone, Ionen und Vitamine gestört war. Nun lehrt die klinische Erfahrung, daß man eine Erhöhung des Harnquotienten $C : N$ auch noch bei einer gewissen Anzahl anderer Krankheitszustände findet, bei denen der Harn weder die Fehlingsche Lösung reduziert noch einen verstärkten Ketonkörpergehalt erkennen läßt. Er ist natürlich auch frei von Eiweiß, es besteht auch keine Lipurie. Daß in diesen Fällen ebenfalls eine dysoxydative Störung mit besonderer Beteiligung des Kohlenhydratumsatzes vorliegt, glaubten wir dadurch wahrscheinlich machen zu können, daß wir den Nachweis erbrachten, daß durch eine Insulinbehandlung der gesteigerte Quotient gesenkt wurde. Wir behaupten nicht, daß in allen Fällen, in denen man einen erhöhten Harnquotienten ohne vorläufig erkennbare Ursache findet, Insulin denselben beeinflussen müsse. Denn es wäre denkbar, daß es Fälle gäbe, bei denen z. B. am Eiweißumsatz eine dysoxydative Störung obwaltete, die durch Insulin nicht redressierbar sein könnte. Wir meinen nur, daß in den Fällen mit erhöhtem Quotienten, in denen die Ursache der Erhöhung noch unklar ist, durch einen positiven Ausfall der Insulinprobe es wahrscheinlich gemacht wird, daß 1. überhaupt eine dysoxydative Störung vorliegt, und daß 2. diese Störung am Kohlenhydratumsatz *primo loco* gesucht werden muß. Während also der negative Ausfall der Insulinprobe noch nicht beweist, daß keine dysoxydative Störung vorliegt, diese hier nur aus der Erhöhung des Quotienten erschlossen werden kann, beweist der positive Ausfall der Insulinprobe im Verein mit dem Nachweis des ursprünglich erhöhten

Quotienten sicher das Vorhandensein der dysoxydativen Störung und weist auf das Kohlenhydrat als Sitz der Störung hin.

Auf den Gedanken, in solchen Fällen die Insulinprobe anzuwenden, sind wir gekommen, weil wir⁶⁷⁾ gefunden hatten, daß auch bei der Avitaminose die Insulinbehandlung den pathologisch erhöhten Quotienten senkt. Auch die vermehrte Milchsäureausscheidung geht zurück [*Rosenwald*⁷⁵⁾]. Vielleicht gewinnt auch die Untersuchung des Quotienten im Verein mit der Insulinprobe für die Feststellung der Stoffwechsellage von Menschen Bedeutung, die noch keine sicheren anderweitigen Krankheitserscheinungen darbieten, bei denen sich aber eine *Krankheitsbereitschaft* findet, die auf diesem Wege erschlossen werden kann. Man könnte in solchen Fällen vielleicht auch an einen Rückschlag denken in die Stoffwechsellage, die normale Pflanzenfresser mit ihrem hohen Quotienten bieten.

Alle unsere klinischen Untersuchungen wären uns nicht möglich gewesen, wenn wir uns nicht der Unterstützung durch Herrn Geheimrat *Kraus* zu erfreuen gehabt hätten, der uns nicht nur das Krankenmaterial der II. Medizinischen Klinik der Charité bereitwilligst zur Verfügung stellte, sondern uns auch gerade die ersten Fälle zur Untersuchung überwies, über die wir nunmehr berichten wollen, und bei denen wir eine Quotientsteigerung im Harn fanden, ohne daß der Harn die Fehlingsche Lösung reduzierte, oder daß eine Ketonurie bestand, und bei denen man bisher dysoxydative Störungen kaum vermutet hatte. Wir hätten aber auch ohne die Mitwirkung von Herrn Privatdozenten Dr. *Arnoldi*, auf dessen Krankenstation die meisten dieser Patienten lagen, und der die Gaswechseluntersuchungen bei ihnen machte, unsere Arbeit nicht in der vorliegenden Form durchführen können. Darum möchten wir an dieser Stelle Herrn Geheimrat *Kraus* und Herrn Dr. *Arnoldi* unseren Dank abstatten für die Anregungen, die wir in gemeinsamer Arbeit mit ihnen für unsere Untersuchungen erhalten haben. Wir danken auch Herrn Professor *Paul Lazarus*, der uns ebenfalls durch Überweisung von Kranken unterstützt hat. Trotzdem beanspruchen unsere klinischen Untersuchungen nur gewertet zu werden als eine allgemeine orientierende Arbeit, die vor allem den Zweck verfolgt, bei der Klinik für diese ganzen Fragen Interesse zu erwecken. Wir wollen auch gleich hier angeben, worauf es bei der sorgfältigen klinischen Durcharbeitung des ganzen Problems in Zukunft in erster Linie ankommt.

Wir machten die Quotientbestimmungen bei den Patienten, indem wir ihnen eine gemischte und sie vollauf sättigende Nahrung mit einem mittleren Eiweißgehalt und mäßigem Kohlenhydratgehalt gaben. Es kommt nun darauf an, eine genau definierte und allorts leicht zu beschaffende Probekost zusammenzustellen, deren Caloriengehalt dem

Körpergewicht der Patienten genau angepaßt werden kann, und die die Patienten mehrere Tage, über die sich die Untersuchung erstreckt, quantitativ verzehren. Diese Probekost kann man dann auch nach einem Vorschlage, den Herr *Arnoldi* gemacht hat, mit einer Toleranzprüfung für die Kohlenhydratoxydation verbinden, indem man dem Patienten an einen oder mehreren Tagen eine nicht zur Glykosurie führende Traubenzuckermenge zu essen gibt und nun zusieht, ob der Harnquotient unter diesen Umständen stärker als bei normalen Individuen erhöht wird. Auch dadurch können wir einen tieferen Einblick in das oxydative Umsatzvermögen des Körpers gewinnen, als es bisher in der Klinik möglich war. Beispiele hierzu, die zeigen, wie bei manchen Krankheiten an sich niedrige oder normale Quotienten durch verhältnismäßig kleine tägliche Traubenzuckergaben in große Höhe getrieben werden können, bieten die Fälle 6 (Lymphogranulom) und 7 (langsam fortschreitende Fettsucht bei abgelaufener Polio-myelitis anterior).

Die klinischen Diagnosen derjenigen Fälle, bei denen wir einen hohen Harnquotienten fanden, der durch Insulineinspritzungen gesenkt wurde, lauteten:

Fall 1. Polyneuritis chronica.

Fall 2. Asthenia universalis, leichte Polyneuritis chronica, mäßige Fettleibigkeit.

Fall 3. Mäßige Fettleibigkeit mit vorübergehender Abmagerung. Neigung zu Ekzemen und Furunculose.

Fall 4. Asthenia universalis. Arteriosklerose. Zehengangrän. Latenter („stillter“) Diabetes mellitus.

Fall 5. Beginnende Sklerodermie, Verdacht auf Nebennierenaffektion, Hyperthyreotoxikose.

Außerdem haben wir noch einen hohen Harnquotienten gefunden bei Fall 12 (leichte Arthritis deformans an den Händen und neuralgische Beschwerden in den Armen).

Sehr niedrige Quotienten fanden wir bei dem Fall 14 (Fettsucht mittleren Grades auf erblicher Veranlagung) und dem Falle 13 (ausgeheilte Knochentuberkulose, Vegetarianer, der sich seit Jahren, abgesehen von Brot, fast nur von rohem Gemüse ernährt).

Eine Durchsicht der klinischen Erscheinungen, die die Kranken mit erhöhtem Quotienten darboten, ohne daß bei ihnen im Harn reduzierende Substanzen sich offenbarten, zeigt, daß vielfach Symptome vorhanden waren, die man auch beim Diabetes mellitus und in dem nüancenreichen Krankheitsbilde der Avitaminose antrifft: neuritische und degenerative Erscheinungen, Neigung zu Fettleibigkeit oder abnormer Magerkeit, gewisse Hautaffektionen und Gangrän. Bei dem Falle 4 war auch trotz lange fortgesetzter forcierter Ernährung keine Körpergewichts-

zunahme zu erreichen gewesen. Die Fälle 1, 2 und 3 standen schon seit Jahren mit Unterbrechungen immer wieder in ärztlicher Behandlung, so daß bei ihnen auch zeitweise Glykosurien wohl ausgeschlossen waren. Gerade im Falle 3 ist der Harn häufig früher schon mit negativem Erfolg auf Zucker untersucht worden. Daß im Fall 4 eine gleichzeitig vorhandene Arteriosklerose an der Entwicklung des Gangräs beigetragen hat, zeigt uns nur dieselben Verhältnisse, wie wir sie beim Diabetes mellitus haben, bei dem eine sich ausbildende Gangrän, wie *Lépine*⁷⁸⁾ betont, fast regelmäßig durch eine die Krankheit begleitende Arteriosklerose mit verursacht wird.

Es kann uns auch eigentlich gar nicht erstaunen, daß wir bei diesen hier genannten Fällen von dysoxydativer Carbonurie, bei denen die Carbonurie vom gestörten Kohlenhydratstoffwechsel *primo loco* abhängig ist, weil sie durch Insulin so prompt beeinflusbar erscheint, in dem klinischen Symptomenbild Anklänge an die Symptomatologie des echten Diabetes mellitus finden. *Bickel*⁸¹⁾ hat so auch schon immer die Avitaminose als einen prädiabetischen Zustand bezeichnet, und wir haben auch schon früher den Gedanken ausgesprochen, daß auf einer Linie, deren Anfangspunkt die Norm und deren Endpunkt der Diabetes ist, und in deren Mitte vielleicht die Avitaminose steht, es noch eine ganze Reihe von Zwischengliedern geben wird, die nur aufgefunden sein wollen. Auf diese Linie läßt sich denn auch an ihrem Ende die ganze Stufenleiter verschieden schwerer Diabetesfälle eintragen, von den leichten, alimentär-glykosurischen Formen bis zu den schwersten am Endpunkte der Linie. Dahin gehört auch der Zustand, den man schon immer als latenten Diabetes bezeichnet hat, und für den der Fall 4 uns eine Paradigma zu sein scheint. Aber es wird kaum möglich sein, an irgendeiner Stelle auf dieser Linie scharfe Einschnitte zu machen, wenn man nicht den Boden der funktionellen Diagnostik verlassen will. Das Wort *πάντα ἔει* gilt hier in ganz besonderer Weise. Es gilt auch bei der Betrachtung der vielen Möglichkeiten, nach denen das Zusammenwirken der Hormone, Ionen und Vitamine, der Faktoren jeder Gruppe unter sich, wie auch der ganzen Gruppen miteinander gestört sein kann mit immer der gleichen Konsequenz der dysoxydativen Störung an der oder jener Stoffwechselkomponente.

Daß aber der Glykosurie auch beim Diabetes in jedem Falle ein dysoxydatives Moment zugrunde liegt, einerlei auf den Boden welcher Theorie der Diabetespathogenese wir uns immer stellen, das sei hier noch einmal besonders betont.

Wenn bei der Zuckerkrankheit die Störung hervorgerufen wird durch eine vermehrte Zuckerbildung (*v. Noorden*), stünde dem übermäßigen Angebot nicht der entsprechende Umsatz gegenüber (vgl. auch die früheren Ausführungen über den Einfluß der Kohlenhydratüber-

belastung bei eiweißarmer Kost). Besteht beim Diabetes dagegen eine verminderte Zuckerverbrennung (*Minkowski*), so liegt ja schon in diesem Begriff das dysoxydative Moment. Beruht er endlich auf einer Störung der Stoffbewegung, d. h. ungenügendem Eindringen von Zucker in die Zellen infolge ungeeigneter kolloidaler Struktur der Zellgrenzflächen durch Störung der Elektrolytverhältnisse (*Arnoldi*), wird ebenfalls die ausreichende Zuckerverbrennung verhindert, das gleiche träfe zu, wenn das Zuckermolekül nicht in eine geeignete Transportform umgewandelt werden kann, die den Eintritt in die Zellen ermöglicht, was *Schmiedeberg* schon früher zur Erörterung stellte. Alle hier erwähnten Vorstellungen über die Art der dem Diabetes zugrunde liegenden Störungen stehen demnach durchaus im Einklang mit unserer Auffassung.

Hier sei noch ein Wort zu den Ergebnissen der Gaswechselversuche, die Herr *Arnoldi* an den Patienten ausführte, gesagt. Sie betreffen die Bestimmung des Grundumsatzes und zeigen, daß vielfach, wenn auch nicht regelmäßig, ein hoher Harnquotient C : N mit einem niedrigen Grundumsatz verbunden ist und umgekehrt ein niedriger Harnquotient mit einem höheren Grundumsatz einhergeht. Die Spätwirkungen des Insulins und der Traubenzuckerzufuhr, auf die *Arnoldi* besonderen Wert legt, kommen zum Ausdruck. Denn die Gaswechselversuche wurden immer morgens am nüchternen Kranken, also nicht im unmittelbaren Anschluß an die Medikationen gemacht.

Man könnte bei der Betrachtung der Ergebnisse der Gaswechseluntersuchungen sagen, daß die vielfach gefundenen, nicht sehr großen Veränderungen in die Fehlergrenze der Methode fielen und deshalb nicht zu beachten seien. Diese vom mathematischen Standpunkte sicher gerechtfertigte Einwendung wird in praxi weniger berücksichtigt; denn wir lassen uns auch nicht abhalten, Erythrocytenzählungen regelmäßig vorzunehmen und auf relativ kleine Veränderungen zu achten, obwohl nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung eine ungeheure Fehlerbreite vorhanden ist, ebensowenig werden wir Abweichungen im Grundumsatz auch nur von 15–20% außer acht zu lassen brauchen. Bei den Bestimmungen bediente sich *Arnoldi* des Apparates von *Krogh*. Aber auch bei bester Methodik und ausgiebigster Untersuchung sind wir noch keineswegs imstande, die reine Abweichung der der Luftsaurestoffaufnahme oder Kohlensäureabgabe zugrunde liegenden Änderungen der intermediären Oxydationen im einzelnen festzustellen. Gewiß, der große Versuch, verbunden mit Elementaranalysen von C, H, O, N und S im Harn und Kot, würde vielleicht schon weiter führen. Indessen stehen einem derartigen Vorgehen bei häufigen Bestimmungen an mehreren Personen erhebliche praktische Schwierigkeiten im Wege.

Wir rechneten den O_2 -Verbrauch pro Quadratmeter und Stunde aus. Das Ergebnis wird dann mit den bekannten Du Boisschen Normalzahlen verglichen und nur die Abweichungen, in Prozenten ausgedrückt, wiedergegeben.

Im Verlauf unserer Ausführungen hörten wir, daß vielfach kachektische Zustände oder Zustände, bei denen trotz überreicher Nahrungszufuhr und scheinbar guter oder auch nachgewiesenermaßen tadelloser Resorption bei herabgesetztem Körpergewicht keine Gewichtszunahme erreicht oder eine Gewichtsverminderung nicht verhindert werden kann, mit einer Erhöhung des Harnquotienten C : N verbunden sind. So erscheint es gerechtfertigt, an dieser Stelle auch die Kachexiefrage kurz in die Erörterung einzubeziehen.

Daß eine Kachexie durch mangelhafte Nahrungsresorption von seiten der Magendarmwand entstehen muß, ist selbstverständlich. Hier liegt die gewöhnliche Form der Unterernährung vor, einerlei, ob die Unterernährung durch mangelhafte Nahrungszufuhr zum Verdauungskanal oder bei normaler Zufuhr zu ihm durch mangelhafte Aufsaugung bedingt ist. Eine weit größere Beachtung verdient aber die Frage, ob eine Kachexie entstehen kann trotz in jeder Beziehung für den Bedarf des Körpers bei Berechnung auf sein Gewicht genügender Nahrungszufuhr und Nahrungsresorption. Die Möglichkeit muß bejaht werden.

Unter der Voraussetzung der Resorption einer auf das Körpergewicht berechneten kalorisch ausreichenden Nahrung muß nämlich eine Kachexie entstehen, wenn bei qualitativ normaler Oxydation durch irgendwelche dynamischen Zellreize die Verbrennung so abnorm gesteigert, also der Grundumsatz so erhöht ist, daß nicht genügend Ersatz geschaffen werden kann. Unter der gleichen Voraussetzung hinsichtlich der Resorption aber müßte eine Kachexie sich einstellen, wenn infolge einer intermediären Oxydationsherabsetzung und energetisch unvollständiger Ausnutzung des zersetzten Materials, also bei qualitativ schlechter Verbrennung, der Materialverbrauch quantitativ gesteigert wird. In diesem Falle kann der Grundumsatz herabgesetzt, normal oder auch gesteigert sein. In jedem Falle ist aber der Verbrauch an zersetzter Masse vermehrt, so daß das Körpergewicht abnehmen müßte. Beide Störungen können zu gleicher Zeit an verschiedenen Stoffquoten vorhanden sein.

An dem Beispiel der avitaminösen Kachexie hat *Bickel*⁶⁴⁾ den experimentellen Beweis dafür erbracht, daß auf diesem letztgenannten Wege eine Kachexie möglich ist. Denn hier ist die Gesamtoxydation (Grundumsatz) herabgesetzt, der Materialverbrauch gesteigert bei teils voller (Eiweiß und z. T. Fett), teils mangelhafter (Kohlenhydrat und z. T. Fett) Ausnutzung in energetischer Beziehung. Es besteht gleichzeitig eine dysoxydative Carbonurie. Es ist nur die Frage, ob in diesen

Fällen die Oxydationsherabsetzung an einer oder mehreren Stoffquoten allein schon genügt, die Kachexie zustande zu bringen. Das scheint uns deshalb unwahrscheinlich, weil solche Oxydationsstörungen auch ohne Kachexie vorhanden sein können, wie wir sahen. Wir glauben daher annehmen zu müssen, daß zu der Oxydationsherabsetzung noch ein anderer Faktor treten muß. Bei der Avitaminose wissen wir z. B. aus den Beobachtungen *Palladins*⁸²⁾, daß die synthetisierenden Kräfte der Körperzellen Not gelitten haben. Das geht konform mit der Assimilationsstörung, die vor allem *Bickel*³⁴⁾ bei der Avitaminose annimmt. Die Dissimilationssteigerung bei dieser Krankheit aber könnte wohl die Folge der Oxydationsherabsetzung sein. Diese synthetisierenden, assimilatatorischen Kräfte der Vitamine aber sind vorerst wohl von den oxydationssteigernden zu unterscheiden. Wie nun im Falle der Avitaminose diese Doppelstörung durch den Vitaminmangel im Zellchemismus erzeugt wird, so könnten auch andere Ursachen (Störungen in der Ionenmischung, Vergiftungen usw.) die gleichen Störungen bewirken. Das bedarf weiterer experimenteller Studien, um geklärt zu werden. Bei Beseitigung der Störung aber würde — so paradox es auch klingen mag — unter Umständen mit sich steigierendem Grundumsatz, also vermehrter Verbrennung, das Körpergewicht sich heben, wie wir das als Folge der Vitamin- oder Ionenzufuhr beim vitamin- oder mineralstoffarm ernährten Körper früher gesehen haben.

Untersuchungsmethodik.

Der Stickstoff wurde nach *Kjeldahl* bestimmt, der Kohlenstoff nach der Elementaranalyse von *Liebig-Dumas*. Sämtliche Analysen wurden doppelt ausgeführt. Bei den mit einem * bezeichneten Kohlenstoffanalysen wurden 4 Analysen, und zwar je 2 im I. Chemischen Institut der Universität von Herrn Dr. *Leibowitz*, dem wir für seine Mühewaltung dankbar verpflichtet sind, und je 2 von dem einen von uns (*Kauffmann-Cosla*) ausgeführt, der diese, wie auch alle übrigen chemischen Analysen bei den Untersuchungen dieser Arbeit in der experimentell-biologischen Abteilung des Pathologischen Instituts machte. Alle Harne wurden auf Eiweiß, Aceton, Acetessigsäure und Traubenzucker (*Fehling*) mit negativem Erfolg untersucht. Die Gaswechselanalysen wurden von Herrn *Arnoldi* ausgeführt in der II. medizinischen Klinik.

Krankheitsgeschichten.

Fall Nr. 1. 62-jähriger Mann mit den Erscheinungen einer *Polyneuritis*.

Datum	Urinmenge	C-Gehalt des Urins in g	N-Gehalt des Urins in g	C/N	Aschegehalt des Harnes in g	Grundumsatz
30. IV. 1925	650	7,94	8,44	0,94	2,35	— 14%
1. V. 1925	820	11,00	10,10	1,10	5,18	—
2. V. 1925	700	8,26	8,23	1,00	5,32	—
3. V. 1925	700	12,53	9,40	1,30	—	—
4. V. 1925	700	6,86	8,53	0,80	3,76	— 4,5%
5. V. 1925	550	6,80	8,50	0,80	1,49	+ 9%
6. V. 1925	550	7,50	7,80	0,90	—	+ 9%

Der Kranke erhielt am 4. und 5. V. 1925 je 10 E Insulin, danach deutlicher Abfall des Harnquotienten durch Verminderung der gesamten C-Ausscheidung, Absinken des Aschegehaltes des Urins, Zunahme des Grundumsatzes.

Diät: 60 g Schmalz, 100 g Beefsteak, 250 g Fisch, 500 g Spargel, 130 g Brot, 40 g Apfelgelee, 25 g Reis, 50 g Rahm, 5 g Mehl, 40 g Zucker, 10 g Salz (ca. 88 g Eiweiß und 165 g Kohlenhydrat neben reichlicher Fettzulage).

Fall Nr. 2. 48jährige, etwas fettleibige Frau mit langsam fortschreitender Atrophie namentlich der Handmuskeln, weniger der Schultergürtelmuskeln. Parästhesien in den oberen Extremitäten. Allgemeine Körperschwäche, Hängeleib, Senkfuß, ferner Brennen der Hände, Augenlider und Zunge, Aschner +, Czermak +.

Diagnose: *Asthenia universalis, leichte Polyneuritis chronica.*

Datum	Urinmenge	C-Gehalt d. Urins in g	N-Gehalt d. Urins in g	C/N	Grundumsatz
20. V. 1925	500	12,73	11,98	1,06	am 18. V. 1925 = -30%
21. V. 1925	1000	9,80	12,88	0,78	am 19. V. 1925 = -25%
					am 22. V. 1925 = -25%
22. V. 1925	1000	9,60	12,90	0,74	am 23. V. 1925 = -21%

Diät wie bei Fall Nr. 1.

Die Patientin erhält am 21. und 22. V. 1925 je 10 E Insulin subcutan. Am 21. V. 1925 klagt sie bald nach der Einspritzung über Hungergefühl, am 22. V. 1925 ebenso, jedoch traten jetzt recht unangenehme Erscheinungen vom sogenannten hypoglykämischen Symptomenkomplex auf: Ohnmachtsanwandlung, vorübergehender Verlust der Sprache und Verwirrungs Zustand. Man sieht den deutlichen Abfall der Kohlenstoffausscheidung und des Quotienten C/N, jedoch fehlt der sonst gewöhnlich zu beobachtende Anstieg des Grundumsatzes. Hier standen dem eingespritzten Insulin offenbar nicht die entsprechenden Zucker- und Glykogenvorräte im Organismus zur Verfügung. Der dysoxydable Kohlenstoff vermindert sich zwar, in dessen kommt es vermutlich aus Mangel an verfügbaren Kohlenhydraten oder aus einem sonstigen Grunde nicht zu einer entsprechenden Anfächerung der oxydativen Prozesse. Der „hypoglykämische Symptomenkomplex“ entsteht als Folge eines Brennstoffmangels, der zur Herabsetzung der Gewebsatmung führt.

Fall Nr. 3. 42jähriger Mann. Vater des Patienten ziemlich fettleibig. Diabetes und Gicht nicht in der Familie. 1914 wog Patient bei 1,77 m Größe 96 kg. Bis dahin war Patient im übrigen gesund, nur bekam er besonders beim Genuß von Süßigkeiten (Zucker, Honig usw.), die er gerne aß, „frieselartige Hautausschläge“ an verschiedenen Körperstellen. In den folgenden Jahren magerte er trotz glänzender Ernährung bei angeblich dauernd genügender Nahrungsaufnahme und normalem Appetit ab, so daß er 1918 nur noch 56 kg wog. Er war in dieser Zeit auch etwas „nervös“. Im Jahre 1919 wurde er wegen einer akuten Darmverschlingung operiert. 1918 und 1919 war die Ernährung schlecht (Aufenthalt in Petersburg), so daß sein Gewicht auf 54 kg sank. Nunmehr kam er wieder in günstigere Ernährungsbedingungen und nahm 1920—1921 rapid an Gewicht zu, so daß er Ende 1921 sogar 90 kg wog. Er gibt ferner an, er habe beobachtet, daß bei ihm Hautwunden schlecht heilten in den Zeiten seiner Fettleibigkeit, daß sie rascher heilten in der Zeit seiner Abmagerung. Zu dieser Zeit litt er auch niemals an den Hautausschlägen. Im Jahre 1922 hatte er ein nässendes Ekzem mit „Geschwürsbildungen“ an der Vorderfläche des rechten Unterschenkels und an der Innenfläche des rechten Oberschenkels, das jeder lokalen Therapie trotzte, aber auf eine leichte Abmagerungskur hin mit vorwiegend vegetarischer Kost sich rasch innerhalb von 2 Wochen besserte und ausheilte. Nun wog der Kranke 80 kg. Von Zeit zu Zeit traten aber an verschiedenen Körperstellen immer wieder die Hautausschläge auf, an denen der Patient schon 1914 gelitten hatte. Im April 1925 erkrankte er, der jetzt 80 kg wog, an multipler Furunculose. Im Anschluß an feuchte Umschläge entwickelte sich wieder ein Ekzem. Der Harn des Kranken ist

seit 1914 häufig mit negativem Ergebnis auf Eiweiß und Zucker untersucht worden. Besonders wurde in der Abmagerungsperiode immer wieder umsonst auf Zucker gefahndet. Der behandelnde Arzt stellte damals die Diagnose „nervöse Abmagerung“.

Vom 14. V. bis 19. V. 1925 bekam der Patient folgende Kost, die er seinem Appetit entsprechend gerade bewältigen konnte: 100 g Corned beef, 200 g Fisch, 35 g Reis, 150 g Brot, 500 g Büchsenespargel, 60 g Butter, 50 g Rahm, 40 g Zucker, 5 g Mehl, 80 g Apfelmus, 10 g Salz, 5 Glas dünnen Tee. Es handelte sich also um eine gemischte Kost mit mäßigem Eiweißgehalt, mittlerem Kohlenhydrat und verhältnismäßig etwas reichlicheren Fettgehalt.

Der Harn war frei von Eiweiß, Zucker, Aceton und Acetessigsäure, er hatte eine amphotere Reaktion, etwas Sediment, das hauptsächlich aus phosphorsaurem und in geringem Maße aus kohlensaurem Kalk bestand. Nach Ansäuern mit Salzsäure wurde auch die sich entwickelnde Kohlensäure im Harn bestimmt, die jedoch nur wenige Milligramm betrug, so daß man behaupten kann, daß der C-Gehalt der Harncarbonate auf die Größe des gesamten Harnkohlenstoffwertes praktisch ohne Einfluß war. Am 17. V. 1925 erhielt der Patient vor dem Frühstück 0,4, vor dem Mittagessen 0,4 und vor dem Abendessen 0,2 ccm Insulin = 20 Einheiten im ganzen.

Datum	Harnmengen in ccm	Harn N in g	Harn C in g	C:N	
15. V. 25	1560	13,9776	18,7760	1,20	
16. V. 25	1100	14,9000	18,4396	1,23	
17. V. 25	1060	12,5000	14,3000	1,10	Insulin
18. V. 25	1370	10,7300	8,1490	0,76	

Am Insulintage selbst sinkt der Quotient wenig, am folgenden Tage aber beträchtlich. Die Stickstoffausscheidung geht etwas zurück, die Kohlenstoffausscheidung aber vermindert sich beträchtlich.

Fall Nr. 4. 57jähriges Fräulein, 50 kg schwer, in schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand, machte vor 5 Jahren eine Venenentzündung durch und fühlt sich seitdem kränklich. Vor 1 Jahr heftige Schmerzen in der linken Sohle sowie Parästhesien. Es entwickelte sich anschließend daran allmählich eine Gangrän. Arteriosklerose.

Blutzuckererhöhung auf 0,17%. Diurese nicht vermehrt.

Diagnose: Latenter („stiller“) *Diabetes mellitus*.

Diät: Wochenlang forcierte Mastkur, gleichmäßige gemischte Kost, bei der jedoch keine Körpergewichtszunahme erzielt wird.

Datum	Urinmenge	C-Gehalt des Urins in g	N-Gehalt des Urins in g	C/N	Insulinzufuhr
14. VI. 1915	1400	13,87	7,42	1,6	—
15. VI. 1915	1200	13,20	7,39	1,6	—
16. VI. 1915	1300	7,90	7,60	1,1	15 E. Insulin

Abfall der Kohlenstoffausscheidung und des Quotienten C:N nach Insulin. (Der Quotient sinkt später nach 20 E. Insulin und Zuckerezufuhr weiter bis auf 0,97*.)

Fall Nr. 5. 33jähriger Mann, 168 cm groß, 53 kg schwer. Frühere Krankheiten: Malaria; in den Tropen Beri-Beri. Im Anschluß an eine Schiffskatastrophe, bei der der Kranke 4 Tage lang im Wasser gelegen hatte, treten Hautveränderungen, Magen-Darmerscheinungen und ständige abendliche Temperaturerhöhungen auf.

Auf Grund der klinischen Beobachtung (erwähnt sei: niedriger Blutzuckerspiegel, Hypotonie, auffallend dunkle Hautpigmentierung, Tympanismus vago-

tonicus zeitweise auftretend). *Diagnose*: Beginnende Sklerodermie, Verdacht auf Nebennierenaffektion, Hyperthyreotoxikose.

Diät: Allgemeine Charitékost.

Datum	Urinmenge	C-Gehalt d. Harnes	N-Gehalt d. Harnes	C/N	Grundumsatz	Insulin- und Traubenzuckerzufuhr
16. VI. 1925	1800	17,82	7,27	2,40	— 3%	—
17. VI. 1925	2200	19,80	9,85	2,10	—	—
13. VII. 1925	1900	10,07*	7,44	1,30	+ 2%	—
14. VII. 1925	—	—	—	—	—	—
15. VII. 1925	—	—	—	—	+ 51%	20 E. Insulin
16. VII. 1925	1750	8,05*	7,83	1,02	—	20 E. „
17. VII. 1925	—	—	—	—	+ 56%	10 E. „
18. VII. 1925	1900	8,63	9,50	0,90	+ 13%	20 E. „ und 20 g Traubenzucker
19. VII. 1925	800	5,20	6,04	0,86	—	20 E. „ und 30 g Traubenzucker
20. VII. 1925	—	—	—	—	0%	—

Nach Insulin und noch deutlicher nach Insulin + Traubenzucker Abfall der Kohlenstoffausscheidung und des Quotienten C/N. Nach Insulin starker Anstieg der oxydativen Prozesse bzw. des Grundumsatzes, nach Insulin + Traubenzucker Rückgang auf normale Werte.

Fall Nr. 6. 31-jähriger Mann, 172 cm groß, 47 kg schwer. Seit 8 Jahren zunehmende Anschwellung der Lymphknoten am Halse und in der Achsel. Durch sehr häufige und starke Röntgenbestrahlung läßt sich das Wachstum der Drüsengeschwülste immer wieder eindämmen. Nahrungsaufnahme behindert. *Diagnose*: Lymphogranulom.

Datum	Urinmenge	C-Gehalt d. Harnes in g	N-Gehalt d. Harnes in g	C/N	Traubenzuckerzufuhr
19. V. 1925	1000	3,30	6,60	0,50	
10. VI. 1925	1000	22,00	18,00	1,20	vom 5. VI. 1925 bis 18. VI. 1925 täglich 20—30 g
11. VI. 1925	1270	7,32	6,19	1,12	
18. VI. 1925	1300	9,10	8,01	1,10	Traubenzucker.

Nach Traubenzuckerzufuhr Anstieg der Kohlenstoffausscheidung und des Quotienten C/N. Die Untersuchung des Grundumsatzes stieß infolge der großen Geschwulstbildungen auf Schwierigkeiten. Wir wollen daher die Werte, die auch hier nach Traubenzuckerzufuhr abfielen, nicht angeben, da sie nicht unbedingt richtig bestimmt werden konnten. Unter der Traubenzuckerbehandlung nimmt das Körpergewicht langsam um $2\frac{1}{2}$ kg ab, und es treten stärkere Ermüdungserscheinungen hervor. Beides wird bei dysoxydativer Carbonurie nicht selten beobachtet.

Fall Nr. 7. 28-jähriger Mann, 172 cm groß, 128 kg schwer. Im Anschluß an eine frühere Poliomyelitis anterior Lähmung der Beine und Entwicklung einer im Laufe des 7-jährigen Aufenthaltes in der Klinik unaufhörlich langsam fortschreitenden Fettsucht (Zunahme in 7 Jahren etwa 55 kg).

Datum	Urinmenge	C-Gehalt d. Harnes i. g	N-Gehalt d. Harnes i. g	C/N	Grundumsatz	Traubenzuckerzufuhr
6. VI. 1925	890	4,68	7,77	0,67	— 6%	—
18. VI. 1925	2200	24,00	15,00	1,60	— 12%	erhält vom 15. VI. bis 18. VI. 1925 täglich 20—30 g Traubenzuck.

Die Kohlenstoffausscheidung und der Quotient C/N sind zunächst auffallend niedrig, die oxydativen Prozesse offenbar recht ausgiebig, trotzdem liegt der

Fall Nr.	Geschlecht	Krankheit	Datum	Urinmenge	C-Geh. des Harnes in mg	N-Geh. des Harnes in g	C/N	Grundumsatz	Diät
8	männlich	Tbc. pulm. cavernos.	25. V. 25	600	4,08	7,39	0,55	+ 30%	Charitékost
9	weiblich	Carcinoma uteri	2. VI. 25	455	5,95	5,99	1,01	—	"
10	weiblich	Carcinoma uteri, Rezidiv	2. VI. 25	950	7,22	6,37	1,10	—	"
11	44jährige Frau, 175 cm groß, 43 kg schwer	Carcinoma mamillae	26. V. 25	510	10,50	6,42	1,60	+ 24%	"
12	70jähr. Frau, 40 kg schwer, 144 cm groß	Arthritis deformans, Neuralgien	22. VI. 6	900	13,50	7,82	1,90	—	Gemischte Kost mit viel Fleisch
13	männlich	Ausgeheilte Knochentuberkulose (Vegetarianer)	27. V. 25	300	3,90	9,08	0,33	—	Rohes Gemüse, rohes Obst, Brot
14	weiblich, 45 Jahre	Erbliche Fettleibigkeit	28. V. —	350	1,60	5,04	0,32	+ 18%	Gemischte Kost mit viel Fleisch
15	männlich	Tbc. Induration an Lungenspitzen. In letzter Zeit starke Gewichtsabnahme. Temperatur 37,5—37,8.	7. VI. 25	1200	6,7	12,0	0,55	—	Charitékost
			30. V. 25	480	9,28	7,90	1,1	—	

Wert für den Grundumsatz etwas unter der Norm (im Bereich der Fehlergrenze, jedoch bei früheren Untersuchungen außerhalb derselben). Das deutet möglicherweise darauf hin, daß zu wenig Brennmaterial an die Stätten der Verbrennung infolge Störung der Stoffbewegung im Organismus (*Arnoldi*) gelangte. Der Kranke wurde früher bereits mit kleinen Dosen Insulin behandelt, die er auffallend schlecht vertrug, weil wohl kein Zucker als Brennmaterial zur Verfügung stand und dauernd Fett und in Fett umgewandelte Kohlenhydrate in die Fettlager abwandern. Durch Zuckerzufuhr starke Steigerung der Kohlenstoff-, etwas weniger auch der Stickstoffausscheidung im Harn und Anstieg des Quotienten C/N bei gleichzeitig etwas weiter vermindertem Grundumsatz.

Zusammenfassung.

1. Unter dysoxydativer Carbonurie verstehen wir eine pathologische Stoffwechsellaage, bei der es zu einer vermehrten Ausscheidung von Kohlenstoff durch den Harn kommt infolge einer Oxydationsherabsetzung im intermediären Stoffwechsel. Dieser hierbei vermehrte Harnkohlenstoff würde im normalen Körper als Kohlensäure durch die Lungen ausgeatmet.

2. Die vermehrte Ausscheidung von Harn-

kohlenstoff führt bei der dysoxydativen Carbonurie in der Regel zu einer Steigerung des Harnquotienten C : N.

3. Infolge von Kompensationsvorgängen bestehen bei der dysoxydativen Carbonurie zwar keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen der Höhe des Harnquotienten einerseits und der Größe des Grundumsatzes und der Lage des respiratorischen Quotienten andererseits in dem Sinne, daß etwa mit einem hohen Harnkohlenstoffquotienten immer ein niedriger Grundumsatz und ein niedriger oder hoher respiratorischer Quotient verbunden sein müsse, aber vielfach sind doch solche Beziehungen, wenigstens zwischen Harnkohlenstoffquotient und Grundumsatz, angedeutet.

4. Die Oxydationsherabsetzung, die zur dysoxydativen Carbonurie führt, kann im intermediären Stoffwechsel das Eiweiß, Fett oder Kohlenhydrat oder mehrere Stoffquoten gleichzeitig betreffen.

5. Die bei der dysoxydativen Carbonurie in vermehrter Menge zur Ausscheidung gelangenden dysoxydablen Harnkohlenstoffverbindungen sind ihrer Herkunft und ihrer chemischen Struktur nach sehr verschiedenartige Körper. Vielfach handelt es sich in dem einzelnen Falle überhaupt nicht um eine einzelne Substanz, sondern um ein Substanzgemisch, allerdings bei Vorwiegen eines bestimmten Körpers. Es gibt u. a. glykosurische und aglykosurische dysoxydative Carbonurien.

6. Von den Ursachen, die zur dysoxydativen Carbonurie führen, sind folgende bekannt: Störungen in der Sauerstoffzufuhr zu den Zellen, Vergiftungen der Zellen, Störungen in der Versorgung der Gewebe mit Hormonen, Vitaminen und wahrscheinlich auch Ionen. Außerdem findet man die dysoxydative Carbonurie bei gewissen Krankheitszuständen, bei denen der Mechanismus ihres Zustandekommens noch nicht geklärt ist.

7. Die klinischen Krankheitsbilder, bei denen eine dysoxydative Carbonurie beobachtet wird, sind, der Mannigfaltigkeit der Pathogenese entsprechend, sehr verschiedene. Kachektische Zustände sind vielfach mit dysoxydativer Carbonurie vergesellschaftet.

8. Gewisse Fälle von aglykosurischer dysoxydativer Carbonurie sind durch Insulin in dem Sinne beeinflussbar, daß es den erhöhten Harnkohlenstoffquotienten erniedrigt. Es handelt sich hierbei um eine wahrscheinlich von einer Oxydationsstörung am Kohlenhydrat herührende aglykosurische dysoxydative Carbonurie. Zu ihr gehört u. a. auch die Avitaminose. Der Diabetes und die meisten Formen der Glykosurie gehören zu der glykosurischen Form der dysoxydativen Carbonurie, die ihre Entstehung von einer Oxydationsstörung am Kohlenhydrat ableitet.

Der Zweck unserer vorliegenden Arbeit ist nicht, eine erschöpfende und lückenlose Darstellung der Materie zu geben unter Berücksichtigung des gesamten dazu vorliegenden Literaturmaterials, sondern wir wollten nur in großen Umrissen die Pathogenese und die Störungen aufzeichnen, die zur dysoxydativen Carbonurie führen. Wir wollten dartun, wie sich zerstreut in der Literatur vorliegende Beobachtungen, deren Gegenstände vielfach nicht mehr als zufällige Befunde und Begleiterscheinungen bei verschiedenen Krankheiten gewertet wurden, mit eigenen Beobachtungen zusammenfügen und unter einem einheitlichen Gesichtspunkte betrachten lassen, und wie wir durch diese Zusammenfassung zu der Anschauung einer verbreiteten Stoffwechselstörung gelangen, die in ihrer grundsätzlichen Bedeutung bisher nur bei einzelnen wenigen klinischen Krankheitsbildern erkannt worden war, bei denen sie sich infolge der Stärke ihres Ausdrucks dem Arzte zur Erkenntnis förmlich aufzwang. Das war, abgesehen von einigen, wenigen, anderen Krankheitszuständen, fast nur beim Diabetes der Fall.

Nur so verstehen wir die Resignation, mit der *Krehl*⁸³⁾ in seinem Lehrbuch der pathologischen Physiologie die Störungen der inneren Atmung — diese stehen ja im Mittelpunkte des ganzen dysoxydativen Carbonurieproblems! — behandelt, wenn er schreibt: „Manche Störungen der inneren Atmung sind bekannt, ohne daß wir imstande wären, sie auf krankhafte Tätigkeit eines bestimmten Organs zu beziehen . . . Aber das meiste erscheint mir doch recht unsicher. Die Untersuchungen müßten wiederholt und nach mehr als einer Richtung gesichert werden, ehe man ein Urteil über die Vorgänge abgeben kann. . . . Endlich wird es krankhafte Störungen der Körperzellen geben, die im wesentlichen auf einer Anomalie der inneren Atmung beruhen, wenigstens zeigt uns die Pharmakologie in der Blausäure- und Phosphorvergiftung die Analoga dafür. Indessen sind Tatsachen aus der Pathologie vorerst noch nicht bekannt.“

Nichts rechtfertigt besser als diese Worte *Krehls* die Berechtigung unserer Studie.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Bickel, A., und O. Kauffmann-Cosla*, Über dysoxydative Carbonurie. Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 24. — ²⁾ *Bickel, A., und O. Kauffmann-Cosla*, Exp. Untersuchungen über die Stellung des Diabetes im System der dysoxydativen Carbonurie. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 28. — ³⁾ *Grafe, E.*, Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. Verlag Bergmann 1923. — ⁴⁾ *Zuntz und Loewy*, Lehrb. der Physiologie des Menschen, Verlag Vogel 1920, pag. 690. — ⁵⁾ *Aracki, T.*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **15**, 335. 1891; **19**, 422. — ⁶⁾ *Saiki und Wakayama*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **34**, 96. 1901. — ⁷⁾ *Straub*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **38**, 139. 1897. — ⁸⁾ *v. Fürth, O.*, Wien. klin. Wochenschr. **27**, Nr. 25. 1914; Biochem. Zeitschr. **64**, 131 u. 156. 1914; **69**, 199. 1915. — ⁹⁾ *Blumenthal, F.*, Handbuch

der spez. Pathologie des Harns. Verlag Urban & Schwarzenberg 1913, S. 367 u. 289. — ¹⁰⁾ Werther, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **46**, 53. — ¹¹⁾ Marcuse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **39**, 425. — ¹²⁾ Pregl, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **75**. — ¹³⁾ Scholz, Zentralbl. f. inn. Med. 1897, Nr. 15 u. 16. — ¹⁴⁾ v. Pettenkofer und C. Voit, Zeitschr. f. Biol. **2**, 459. 1866. — ¹⁵⁾ Bouchard, Traité de pathol. général **3** Bd. II, Masson, Paris 1895—1903; ferner Journ. de physiol. et de pathol. gén. **77**, 1889. — ¹⁶⁾ Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Wien 1902; ferner Zeitschr. f. Biol. **17**. 1881; **22**, 1886; **43**. 1902; **19**. 1883; **21**. 1885. — ¹⁷⁾ Frank und Tromsdorf, Zeitschr. f. Biol. **43**. 1902. — ¹⁸⁾ Meyer, Fr., Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **55**. 1894. — ¹⁹⁾ Schimizu, Biochem. Zeitschr. **153**. 1924. — ²⁰⁾ Meissl, Zeitschr. f. Biol. **22**. 1886. — ²¹⁾ Kraus, Fr., in v. Noordens Handbuch der Pathol. des Stoffwechsels Bd. I, S. 607. 1906. — ²²⁾ Spiro, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**. 1907. — ²³⁾ R. May., Der Stoffwechsel im Fieber. Habilitationsschrift, München 1893; ferner Zeitschr. f. Biol. **30**. 1894. — ²⁴⁾ Bouchard et Charcot, Traité de Médecine, Bd. I, S. 297. Masson, Paris 1898—1905, 2e éd. — ²⁵⁾ Lambing, Biochemie. Masson, Paris 1921, S. 496, 3. Aufl. — ²⁶⁾ Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 12. Aufl. 1897. — ²⁷⁾ Neuberg, Der Harn, I. Teil, S. 197ff. Berlin 1911. — ²⁸⁾ Heubner und Rubner, Zeitschr. f. Biol. **36** u. **38**. — ²⁹⁾ van Oordt, Zeitschr. f. Biol. **43**, 46. — ³⁰⁾ Camerer, Monatsschr. f. Kinderheilk. **2**, 1. — ³¹⁾ Voit, C., Über die Zersetzungs Vorgänge der stickstoffhaltigen Stoffe im Tierkörper. Zeitschr. f. Biol. **1**, 69, 109, 283. 1865. — ³²⁾ Langstein und Steinitz, Die Kohlenstoff- und Stickstoffausscheidung durch den Harn beim Säugling und älteren Kinde. Arbeiten aus der Universitäts-Kinderklinik zu Breslau. Berlin 1905, Verlag S. Karger. — ³³⁾ Czerny und Keller, Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie Bd. I, Teil 1, S. 397. 1923. — ³⁴⁾ Bickel, A., Das Wesen der Avitaminose. Biochem. Zeitschr. **146**. 1924. — ³⁵⁾ Collazo, J., Zur Pathogenese der dysoxydativen Carbonurie. Dtsch. med. Wochenschr. 2. Halbj. 1925. — ³⁶⁾ Samuely, Zeitschr. f. physiol. Chemie **47**, 386. 1906. — ³⁷⁾ v. Jaksch, Zeitschr. f. klin. Med. **23**, 171; **47**, 1; **50**, 167. — ³⁸⁾ Ueber, Zeitschr. f. klin. Med. **55**, 289. — ³⁹⁾ Inouye, S. und Saiki, Zeitschr. f. physiol. Chemie **37**, 203. — ⁴⁰⁾ Werther, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **46**, 53. — ⁴¹⁾ Marcuse, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **39**, 425. — ⁴²⁾ Arnoldi und Ferber, Die Wirkung von Ca-, Na- und K-Salzen auf den Gaswechsel. Zeitschr. f. klin. Med. **97**, 208. 1923. — ⁴³⁾ Meyer und Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie 1911, S. 401. — ⁴⁴⁾ Gottschalk, Untersuchungen über die hormonale Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels I und II. Biochem. Zeitschr. **155**. 1925; **159**. 1925. (Adrenalin und Insulin.) — ⁴⁵⁾ Gottschalk, Störung des oxydativen Kohlenhydratabbaus durch Phlorrhizin. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **106**. 1925. — ⁴⁶⁾ Kraus, F., Die Ermüdung als ein Maß der Konstitution. Kassel 1897. — ⁴⁷⁾ Abderhalden und Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chemie **49**. — ⁴⁸⁾ Ginsberg, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, 437. 1907. — ⁴⁹⁾ Kotake, Zeitschr. f. physiol. Chemie **65**, 397. — ⁵⁰⁾ Chvostek, Zentralbl. f. inn. Med. **14**, 329. 1893. — ⁵¹⁾ Watanabe, Über den Einfluß der Säure- und Alkalivergiftung auf den Harnquotienten C : N. (Nach dem Manuskript zitiert.) — ⁵²⁾ Loewy, A., Stoffwechseluntersuchungen im Fieber und bei Lungenaffektionen. Virchows Archiv **126**, 218. 1891. — ⁵³⁾ Scholz, W., Über den Kohlenstoffgehalt des Harns fiebernder Menschen und sein Verhältnis zur Stickstoffausscheidung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **49**. — ⁵⁴⁾ Staehelin, Arch. f. Hyg. **49**, 77. — ⁵⁵⁾ Plesch, zit. nach Maly 1907, S. 663 und Blumenthal, Nr. 9 des Lit.-Verz., S. 74. — ⁵⁶⁾ Kraus, Zeitschr. f. klin. Med. **22**, 463. 1893. — ⁵⁷⁾ Levy, Magnus, Zeitschr. f. klin. Med. **60**, 213. 1906. — ⁵⁸⁾ Sal-kowski, E., Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 51 u. 52; 1910, S. 1746. — ⁵⁹⁾ Salomon und Saxl, Beitr. zur Carcinomforschung, H. 2. Berlin 1911. Verlag Urban

& Schwarzenberg. Kongr. f. innere Medizin 1909, S. 478. — ⁶⁰⁾ *Falk, Salomon, Saxl*, Med. Klinik 1910, S. 510. — ⁶¹⁾ *Rosenfeld, F.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 13. — ⁶²⁾ *Lewin, C.*, Festschrift für E. Salkowski. Berlin 1904, Hirschwald. — ⁶³⁾ *Warburg, O.*, Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 12; ferner Biochem. Zeitschr. **142**, **152**, **157**. — ⁶⁴⁾ *Bickel, A.*, Der experimentelle Beweis für das Vorkommen inneren Hungers. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 12. — ⁶⁵⁾ *Bickel, A.*, Zur Kohlenstoffbilanz bei der Avitaminose mit Bemerkungen zur Kohlenstoffbilanz beim Diabetes und zur Insulinwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 46. — ⁶⁶⁾ *Schimizu*, Exp. Untersuchungen über die Kohlenstoffausscheidung durch den Harn in der Norm, bei der Avitaminose, der Unterernährung und dem Hunger. Biochem. Zeitschr. **153**. 1924. — ⁶⁷⁾ *Bickel, A.*, Weitere Untersuchungen über den Stoffwechsel bei der Avitaminose. — *Kauffmann-Cosla*, Exp. Unters. über die dysoxydative Carbonurie bei der Avitaminose und ihre Beeinflussung durch Insulin und Ionen. Erscheint in der Biochem. Zeitschr. — ⁶⁸⁾ *Bickel, A.*, und *O. Kauffmann-Cosla*, Exp. Untersuchungen über die Stellung des Diabetes im System der dysoxydativen Carbonurie. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 28. — ⁶⁹⁾ *v. Althaus*, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 31, S. 497 bis 500. — ⁷⁰⁾ *Bickel, A.*, Die dynamische Wirkung der Ionen auf Stoffwechsel und Wachstum der organischen Substanz. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 40 u. 43. — ⁷¹⁾ *Asada, K.*, Exp. Untersuchungen über den Einfluß der Zellsalze auf Eiweißstoffwechsel, Gaswechsel und Körpergewicht. Biochem. Zeitschr. **140**. 1923. — ⁷²⁾ *Waldbott*, Über den Einfluß von Säuren, Alkalien und Neutralsalzen auf den resp. Stoffwechsel des Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **143**. — ⁷³⁾ *Förster und Forster*, Blutzuckerspiegel und Carcinom. Klin. Wochenschr. **4**, Nr. 32. 1925. — ⁷⁴⁾ *Friedenwald und Grove*, Americ. Journ. of the med. sciences **163**, Nr. 33. 1922. — ⁷⁵⁾ *Rosenwald*, erscheint in Bioch. Zeitschr. 1926. — ⁷⁶⁾ *Tangl*, Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Suppl. 251. 1899. — ⁷⁷⁾ *Frerichs*, Der Diabetes S. 30. — ⁷⁸⁾ *Lépine, R.*, Le Diabète sucré. 1909. — ⁷⁹⁾ *Leube*, Virchows Archiv **113**. 1888. — ⁸⁰⁾ *Simon*, Über Nachweis und Vorkommen von Glykogen im Harn. 74. Versammlung deutscher Naturforscher 1902. — ⁸¹⁾ *Bickel, A.*, Vitamine und Avitaminose und die dysoxydative Carbonurie. Med. Klinik 1925, Nr. 29. — ⁸²⁾ *Palladin*, Sitzungsber. d. mediz. Ges. z. Berlin. Med. Klinik 1925, Nr. 29. — ⁸³⁾ *Krehl*, Pathologische Physiologie, 10. Aufl. 1920. S. 679 u. 680. — ⁸⁴⁾ *Mohr*, Zeitschr. f. klin. Med. **52**, 371. — ⁸⁵⁾ *Bornstein und Griesbach*, Über Zuckerverbrennung in der künstlich durchbluteten Leber. I. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **37**, H. 1/2. — ⁸⁶⁾ *Fletcher und Hopkins*, Journ. of physiol. **35**, 247. 1907. — ⁸⁷⁾ *Parnas und Wagner*, Biochem. Zeitschr. **61**, 387. 1914. — ⁸⁸⁾ *Meyerhof*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **175**. 1919; **182**. **185**. 1920; **188**. 1921; **195**. 1922; **204**. 1924. Klin. Wochenschr. 1922 u. 1924; Ergebn. d. Physiol. 1923. — ⁸⁹⁾ *Hermann*, Lehrb. der Physiologie 1900, S. 312. — ⁹⁰⁾ *Gottschalk*, in Oppenheimers Handb. der Biochemie des Menschen und der Tiere 1925, 485ff. (daselbst weitere Literatur). — ⁹¹⁾ *Arnoldi*, Die Untersuchung des Grundumsatzes in der ärztlichen Praxis. Med. Klinik 1925. — ⁹²⁾ *Bickel, A.*, und *O. Kauffmann-Cosla*, Über das Wesen und die Beeinflussung aglycosurischer Stoffwechselstoffe der N-freien, C-haltigen Substanz durch Insulin. Münch. med. Wochenschr. 1925. — ⁹³⁾ *Bickel, A.*, und *O. Kauffmann-Cosla*, Über den Einfluß der Ionen auf die Insulinwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1925. — ⁹⁴⁾ *James Clean*, The Tuberculosis and the Insulin. Comprint, New York 1924.