

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Prof. FR. F. FEYRTER)

Weitere Untersuchungen über nekrotrope Substanzen als Leberschutzfaktoren

Von

WILHELM EGER

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 14. Februar 1956)

I. Einleitung

Unter nekrotropen Stoffen verstehe ich Substanzen, die imstande sind, die Entstehung oder Ausbreitung von Lebernekrosen verschiedenen Ursprungs zu hemmen oder zu verhüten. Als Beispiel führe ich Antibiotica an. MARKOWITZ und Mitarbeiter zeigen, daß die *Lebernekrose*, die nach *Unterbindung der A. hepatica* entsteht, durch Penicillin- oder Aureomycinschutz weitgehend verhindert wird und Hunde diesen Eingriff überstehen. GYÖRGY weist die gleiche Wirksamkeit beider Stoffe für *Diätnekrosen* der Ratten nach. Ich finde denselben günstigen Einfluß dieser Antibiotica auf *toxische Nekrosen*, die man durch Allylalkohol an Ratten erhält.

Ein weiteres Beispiel solcher nekrotropen Stoffe sind Methionin und Cholin. Beide gehören zu den lipotropen Substanzen, die Verfettung der Leber verhüten bzw. beseitigen. Sicherlich ist damit zumindest für das Methionin nur eine Teilwirkung erfaßt; denn diese Aminosäure kann auch Diätnekrosen (GYÖRGY) und toxische Nekrosen (MILLER und Mitarbeiter) eindämmen und verhindern. Der Wirkungsbereich ist also viel breiter und umfaßt schon die Parenchymschädigung und Stoffwechselstörung, die in der Leber erst die Verfettung als Ausdruck der Schädigung verursachen. Diesem Umstand kommt BECKMANN in der Namensgebung insofern entgegen, als er statt des engen Begriffes „lipotrop“ den Ausdruck „hepatotrop“ anwendet.

Es bleibt aber vorläufig eine offene Frage, ob sich die Wirkung nekrotroper Stoffe nur auf die Leber erstreckt. Manches spricht dafür, daß es sich um ein ubiquitäres Stoffwechselprinzip handelt, in das einige Substanzen vielleicht nur im Bereich der Leber eingreifen können, das aber sonst im ganzen Organismus zu finden ist. Neuerdings weisen JACOB und Mitarbeiter im Experiment auf die gute lebensrettende Wirkung der Antibiotica im Entblutungskollaps hin. Sie führen zwar diesen Effekt auf die bakteriostatische Eigenschaft zurück, wie es auch MARKOWITZ und Mitarbeiter und GYÖRGY für die Lebernekrose annehmen. Ich möchte aber doch meinen, daß man den günstigen Einfluß der Antibiotica auf die Folgen des Entblutungsschocks in ähnlichen Stoffwechselvorgängen suchen muß, die auch bei der Verhütung der Lebernekrose durch Antibiotica wahrscheinlich

eine Rolle spielen (EGER). Bekannt ist weiterhin die gute Wirkung des Cysteins, das ebenfalls in die Gruppe der nekrotropen Stoffe gehört, bei Bestrahlungsschäden, deren Beeinflussung wohl auf dieselben Stoffwechselvorgänge zurückgeht, wie man sie auch bei der Verhütung der Lebernekrose vermutet. Ob sich also, wie der Ausdruck „hepatotrop“ besagt, die Wirkung der nekrotropen Substanzen allein auf die Leber beschränkt, müßte erst für jede einzelne nachgewiesen werden.

Außer den schon genannten Antibiotica und Aminosäuren gibt es noch eine weitere Anzahl von nekrotropen Stoffen. Von den Aminosäuren wäre nach den Berichten von WALSHE u. a. auch die Glutaminsäure hierher zu rechnen. Aus naheliegenden Gründen wird vom Glutathion eine solche Eigenschaft vermutet, vom Vitamin B₁₂ behauptet (POPPER und Mitarbeiter). Von einigen Sulfonamiden ist sie nachgewiesen (EGER). Schließlich gehören hierhin Purine und Pyrimidine wie Adenin, Guanin, Xanthin, Hypoxanthin, Theophyllin u. a. (FORBES, HOVE, STILLE und WACHTER, EGER), und schließlich auch Frischleberauszüge (STILLE und WACHTER, EGER), die in der Therapie eine große Rolle spielen.

Es ist zunächst verwunderlich, daß Stoffe ganz unterschiedlichen chemischen Aufbaues und Charakters eine derartige gemeinsame Wirkung haben sollen und zum Teil auch nachgewiesenermaßen haben. Das gilt, wie ich oben schon erwähnte, vor allem für die Antibiotica, die einheitlich sowohl bei der *Diät-* wie bei der *Unterbindungs-* und *toxischen Nekrose* erfolgreich sind. Aber schon die Angaben über das Methionin sind unterschiedlich. Zunächst fehlt überhaupt jede Untersuchung über die Wirkung dieses Stoffes oder des Cystins oder Cysteins auf die Lebernekrose durch Arterienunterbindung, obgleich ein entsprechendes Experiment sehr naheliegend und lohnend wäre. Der günstige Einfluß von Methionin auf die Diätnekrose kann durch den Arbeitskreis von GYÖRGY und den von HIMSWORTH als gesichert gelten. Über die Wirkung auf die toxische Nekrose ist die Meinung geteilt. Chloroformschädigung der Leber wird durch vorausgehende Methioningaben vermieden (MILLER und Mitarbeiter). Gemessen an der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung aber verhindert das Methionin nach PATWARTHAN und Mitarbeitern keineswegs die Leberschäden, sondern regt nur die nachfolgende Regeneration an. Ähnliche divergierende Ergebnisse könnte man auch für die anderen genannten Stoffe aus der Literatur aufzählen. Die Unsicherheit auf diesem Gebiet hat wohl mehrere Gründe. Einerseits kann man sich theoretisch durchaus vorstellen, daß nicht jeder Stoff bei jeder Störung eine nekrotrope Wirkung entfaltet, da man zumindest für den Beginn der Parenchymschädigung doch unterschiedliche dysenzymatische Vorgänge annehmen muß, die allerdings später in den gleichlaufenden Prozeß der Proteolyse, Autolyse und Nekrose ausgehen (EGER).

Andererseits bestehen erhebliche methodische Schwierigkeiten, die sich der Durchführung annähernd vergleichbarer Untersuchungen entgegenstellen. *Diätversuche*, um Nekrosen zu erzeugen, sind langwierig und teuer und damit belastet, daß nicht bei allen Tieren zu gleicher Zeit entsprechende Nekrosen auftreten, man ihre Entstehung also nicht modellmäßig in der Hand hat. Die *Unterbindungsnekrose* ist nur an großen Tieren wie Hunden sicher durchführbar. Die Ratte reagiert auf

die Unterbindung ihrer Leberarterie nicht mit der Nekrose des Organs. Die quantitative Auswertung der *toxischen Nekrose*, die man in der Regel mit Tetrachlorkohlenstoff erzeugt, ist schwierig und mühsam und nur histologisch zu bewerkstelligen, so daß man aus technischen Gründen nur ein kleines Leberareal erfaßt. Man behilft sich meist damit, daß man bei den Diät- und Vergiftungsversuchen die Mortalität der Tiere als Test für die Wirkung nekrotroper Stoffe nimmt und damit die Ausdehnung der Lebernekrose bzw. Leberschädigung mit dem tödlichen Ausgang gleichsetzt. Mir ist keine Arbeit bekannt, die diese Parallelität aufzeigt. Darin liegt aber ein großer Fehler, da die Sterblichkeit der Tiere auch durch eine Schädigung anderer Organe oder durch eine allgemeine Beeinträchtigung bedingt sein kann.

Ohne Zweifel erhält man also erst dann ein richtiges Bild von dem Ausmaß der Leberschäden und ihrem Verhältnis zu nekrotropen Stoffen, wenn man die Ausdehnung der Nekrosen im Organ selbst quantitativ erfaßt. Ihre Größenbestimmung gelingt in verhältnismäßig einfacher Weise bei oraler Allylkoholvergiftung. An Hand eines gründlichen Studiums der Allylkoholnekrose der Rattenleber machte ich die Beobachtung, daß nach Sondenfütterung des Giftes meist geschlossene Schädigungsfelder in den Leberlappen entstehen, während nach subcutaner Applikation die Leber diffus betroffen wird. Die Nekrosefelder lassen sich makroskopisch hinreichend gut abgrenzen. Ich benutzte diese Beobachtung zu einer quantitativen Auswertung der Parenchymschädigung, worüber ich an anderer Stelle erstmalig berichtete. Ich habe inzwischen versucht, die Methode zu verbessern, und sie an über 1800 Einzeltieren mit Erfolg erprobt.

II. Methode

Ich gehe so vor, daß ich die Schädigungsfelder, die teils als massive weißliche oder weißlichgrünliche, teils hämorrhagische, landkartenartige Koagulationsnekrosen imponieren oder sich als rötliche, teils schmutziggelbliche Bezirke abgrenzen, auf ein Schema der Leberlappen übertrage, wie ich es in Abb. 1 mit eingezeichneten Nekrose- und Schädigungsfeldern des häufigsten Typs abbilde. Dieses Schema änderte ich gegenüber früher dahingehend ab, daß ich die äußeren Umrisse der Leberlappen den natürlichen Formen und das Größenverhältnis der Flächen dem Gewichtsverhältnis der Lappen anpaßte. Die Größe des Schemas selbst ergab sich aus der Situation, wurde also beliebig gewählt.

Die einzelnen Felder werden ohne Rücksicht auf die Gesamtgröße der Leber auf dieses einheitliche Schema bezogen und darin eingetragen, so daß die planimetrisch bestimmten Schädigungsbezirke nur relative Werte darstellen. Für die Abgrenzung der Felder auf der Ober- und Unterseite eines jeden Leberlappens habe ich mich dahingehend festgelegt, daß ich jeweils die Seite mit der größeren Ausdehnung der Nekrosefelder einzeichne. Von der Betrachtung und Abgrenzung der Nekrosen im durchfallenden Licht bin ich wieder abgekommen, da sie sich als unzweckmäßig erwiesen hat.

Die Methode hat 2 Punkte, wo sich Fehler einstellen. Einmal ist die Begrenzung der Schädigungsbezirke nicht immer klar zu erkennen. Hier helfen die Lupenbetrachtung, die Erfahrung und die eigene Kontrolle durch nachfolgende histologische Untersuchung, wodurch dieser Fehler weitgehend gemindert werden kann. Kleinste, mehr punktförmige Nekrosen, die in locker verstreuten Gruppen

auftreten und sich im einzelnen nicht auszeichnen lassen, deute ich durch geschätzte kreisförmige Areale an. Der zweite Punkt ist die Einzeichnung in das Läppchenschema, die frei vom Betrachter her geschieht. Ideal wäre eine Übertragung mit Hilfe eines Zeichenspiegels, der den Leberlappen jeweils entsprechend auf das Leberschema vergrößert und projiziert, so daß man die Nekrose direkt abzeichnen könnte. Die Herstellung einer solchen Apparatur scheiterte bisher aus technischen und materiellen Gründen. Trotz dieser Mängel bietet aber die Methode, wie ich sie durchführe, gegenüber den bisherigen Verfahren erhebliche Vorteile. Sie stellt meines Erachtens *den ersten gangbaren Weg dar, um auf einfache Art und in kurzer Zeit Leberschäden modellmäßig zu erzeugen, größenmäßig zu erfassen und damit vergleichend quantitativ auszuwerten.*

Für die Auswahl des Tiermaterials ist von großer Bedeutung, daß in jedem Versuch nur Ratten gleichen Stammes benutzt werden. Ich habe zwischen einzelnen Tierstämmen erhebliche Unterschiede von mehr als 100% bezüglich der Ansprechbarkeit auf die Vergiftung feststellen können. Ebenso wichtig ist ein möglichst einheitliches Gewicht von etwa 150 g und eine gleiche Geschlechtsverteilung innerhalb der Gruppen. Die Tiere müssen sich in einem guten gleichmäßigen Fütterungszustand befinden. Ich gehe so vor, daß die Ratten schon 3—4 Tage vor dem Versuch eine bestimmte Menge der

Standardkost der Firma Latz, Euskirchen, erhalten und am Nachmittag vor dem eigentlichen Versuch nur noch einen Preßling dieses Futters je Tier. Am Versuchstage wird den Ratten die zu testende Substanz in der vorgesehenen Form appliziert (oral, subcutan, intraperitoneal oder intramuskulär) und nach 1 Std der Allylkohol mit Schlundsonde in leichter Äthernarkose verabreicht (0,2 cm³/100 g KG einer 3%igen Allylkohollösung Merck). Die Tiere erhalten dann kein Futter bis zum Versuchsende, nur noch Wasser ad libitum. Die Versuchsdauer verlängerte ich von 8 auf 32 Std, da sich in dieser Zeit die Nekrosen erfahrungsgemäß besser konsolidiert haben und ihre Begrenzung bei der Auswertung sicherer durchzuführen ist. Die Ausdehnung der Nekrose bzw. die Frage der Verhinderung ist aber nach meiner Erfahrung schon nach den ersten 4—6 Std entschieden.

Für die einzelnen Versuche setzte ich in der Regel 8, gelegentlich auch 10 Ratten je Versuchsgruppe ein, für die Kontrollen, die nur Allylkohol erhalten, die gleiche Anzahl. Die Notwendigkeit, jedesmal eine Kontrollgruppe mitlaufen zu lassen, ergibt sich aus den Schwankungen, die durch die Tierart, durch Fütterungsmomente, durch methodische Fehler usw. bedingt sind. Erweist sich ein Stoff als wirksam, dann wird das Ergebnis in einem zweiten Versuch nachgeprüft, möglichst mit einer größeren Tierzahl.

III. Fragestellung

Über die günstige Wirkung von Antibiotica und einzelner Sulfonamide auf die Allylkoholnekrose berichtete ich früher gleichzeitig mit

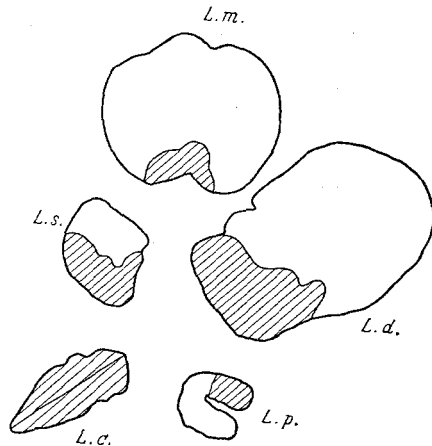


Abb. 1. Leberschema zum Einzeichnen der Schädigungsfelder. Die eingezeichneten Bezirke sind der häufigste Typ

Tabelle 1

Tier Nr.	Kontroll- versuch Nekrosewert	Tier Nr.	Getestete Substanz		Differenz	t	P
			Menge	Nekrosewert			
AI 687—694	42,31 ± 9,8	AI 695—702	Cystein	50 mg/100 g i. p.	13,7 ± 2,22	+ 28,61	0,015 *
AI 719—726	20,51 ± 3,02	AI 727—733		25 mg/100 g i. p.	5,52 ± 2,14	+ 14,9	0,0014 **
AI 1041—1048	46,8 ± 7,16	AI 1065—1072		25 mg/100 g i. p.	20,7 ± 2,32	+ 26,1	0,024 *
AI 1267—1277	43,3 ± 4,99	AI 1317—1326		25 mg/100 g i. p.	15,3 ± 2,6	+ 28,0	0,0002 ***
AI 409—416	19,8 ± 6,39	AI 417—424	Cystin	100 mg/100 g oral	6,4 ± 3,13	+ 13,47	0,076
AI 1267—1276	43,3 ± 4,99	AI 1277—1286		25 mg/100 g oral	10,5 ± 2,36	+ 32,8	0,0002 ***
AI 1168—1177	48,2 ± 6,51	AI 1178—1187	Methionin	25 mg/100 g i. p. 5 Tage lang	23,0 ± 5,98	+ 25,2	0,0095 **
AI 1168—1177	48,2 ± 6,51	AI 1188—1197		25 mg/100 g i. p.	24,0 ± 4,6	+ 24,2	0,006 **
AI 1001—1008	43,2 ± 6,54	AI 1009—1016	Procain	50 mg/100 g s.c.	19,9 ± 4,02	+ 23,3	0,0085 **
AI 1122—1130	42,3 ± 2,96	AI 1160—1167		50 mg/100 g s.c.	18,4 ± 1,5	+ 23,9	0,0002 ***
AI 1001—1008	43,2 ± 6,54	AI 1025—1032	Diäthylaminoäthanol	25 mg/100 g s.c.	24,3 ± 3,24	+ 18,9	0,022 *
AI 1122—1130	42,3 ± 2,96	AI 1156—1159		25 mg/100 g s.c.	17,4 ± 5,15	+ 24,9	0,002 **
AI 623—630	49,2 ± 6,87	AI 647—653	Tocopherolacetat	150 mg/100 g i. p.	34,3 ± 4,34	+ 14,8	0,085
AI 873—880	31,8 ± 3,5	AI 913—920		150 mg/100 g i. p.	28,34 ± 3,86	+ 3,46	0,67
AI 655—662	9,05 ± 2,29	AI 679—686		150 mg/100 g i. p.	4,03 ± 1,69	+ 5,02	1,75
AI 1208—1215	36,9 ± 5,32	AI 1241—1248	Laevocholin	50 mg/100 g Cholinchlorid oral	26,3 ± 6,07	+ 10,6	1,31
AI 1267—1276	43,3 ± 4,99	AI 1307—1316	Cholinchlorid	50 mg/100 g oral	47,7 ± 4,6	— 4,4	0,66
AI 1208—1215	36,9 ± 5,32	AI 1216—1223	Glutaminsäure	25 mg/100 g i. p.	33,0 ± 4,73	+ 3,9	0,55
AI 409—416	19,87 ± 6,39	AI 425—432	Glutathion	50 mg/100 g i. p.	19,45 ± 4,01	+ 0,42	0,55
AI 789—795	38,11 ± 7,09	AI 796—802	Vitamin B ₁₂	200 γ/100 g i. p.	41,29 ± 6,06	— 3,18	0,34
AI 789—795	38,11 ± 7,09	AI 803—809	Adenosintriphosphorsäure	10 mg/100 g i. p.	37,4 ± 6,05	+ 0,71	0,08
AI 550—557	5,64 ± 2,28	AI 558—565	Methylenblau	15 mg/100 g s.c.	6,60 ± 2,94	— 0,96	0,26
AI 1001—1008	43,2 ± 6,54	AI 1017—1024	Na-Cu-Chlorophyllin	50 mg/100 g s.c.	41,4 ± 6,91	+ 1,8	0,185
AI 1001—1008	43,2 ± 6,54	AI 1033—1040	Phenylpropanol	50 mg/100 g oral	48,0 ± 8,06	— 4,8	0,446
AI 1327—1336	33,3 ± 5,4	AI 1337—1346	Methionin	25 mg/100 g s.c.	42,9 ± 5,98	— 9,6	1,67
AI 1327—1336	33,3 ± 5,4	AI 1347—1356	Cystein	25 mg/100 g i. p.	17,1 ± 2,42	+ 16,2	2,92
AI 1508—1515	20,0 ± 3,16	AI 1516—1523	Cystin	25 mg/100 g oval	16,2 ± 8,82	+ 3,8	6,40

* schwach signifikant; ** signifikant; *** hoch signifikant. Statistische Auswertung nach PAETAU mit der STUDENTschen *t*-Verteilung.

Untersuchungen über den Einfluß bekannter Aminosäuren, über Leberextrakte und Kernsubstanzen an anderer Stelle.

Es lag nahe, mit der oben angegebenen Methode weiterhin eine Reihe bekannter nekrotroper Stoffe auszutesten und vor allem einmal *die Substanzen zu prüfen, bei denen die nekrotrope Wirkung auf die toxische Nekrose umstritten ist*. Darüber hinaus sollten weitere wirksame Stoffe gesucht werden. Die Ergebnisse habe ich in Tabelle 1 zusammengestellt.

IV. Diskussion der Ergebnisse

a) Die nekrotropen Stoffe der Cystin-Cysteingruppe

Aus der Tabelle der getesteten Substanzen ist zu ersehen, daß die Aminosäuren, die bei der Diätnekrose wirksam sind, auch die toxische Nekrose günstig beeinflussen. Ich erwähnte schon oben, daß die Wirkung des Methionins bei verschiedenen Lebergiften wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Trinitrotoluol erprobt, aber der Effekt unterschiedlich beurteilt wurde (MAYER). In meinem Versuch ist er eindeutig positiv. Ich sehe zunächst darin keinen Widerspruch zu negativen Ergebnissen, wie sie berichtet werden.

Um den Widerspruch aufzuklären, muß man sich einmal mit der Frage beschäftigen, *welche chemische Gruppe innerhalb des Methionins wahrscheinlich für dessen nekrotrope Wirkung verantwortlich ist*. Man ist vielleicht zu sehr geneigt, diese Eigenschaft der aktiven Methylgruppe zuzuschreiben. Wäre das der Fall, dann müßte man vom Cholin ebenfalls nekrotrope Eigenschaften, vielleicht sogar in verstärktem Maße erwarten, da Cholin reichlicher mit diesen Gruppen ausgestattet ist. In der Therapie der Leberschädigung geht man anscheinend von dieser Annahme aus und setzt die *lipotrope Wirkung der nekrotropen gleich*. Daß hier ein Fehlschluß vorliegt, habe ich einleitend schon angeführt. Die Beseitigung der Leberverfettung durch den Methyl-donator geht nicht mit der Steuerung der Parenchymschädigung parallel, als deren Ausdruck die Verfettung mitunter auftritt und als deren Folge sie anzusehen ist (GYÖRGY, EGER). Außerdem steht die Verfettung der Leber bei akuten Parenchymschäden keineswegs im Vordergrund, so daß für die Beseitigung einer Verfettung kein dringender Anlaß vorliegt und damit auch die eigentliche Leberschädigung nicht erfaßt wird.

Wie aus meinen Versuchen hervorgeht, hat *Cholin in Reinsubstanz keine nekrotrope Wirkung*. Die Schädigung nimmt noch eher zu, was dadurch unterstrichen wird, daß von den Tieren dieser Versuchsgruppe 5 Ratten vor dem Versuchsende eingingen, während von den Kontrolltieren nur 2 vorzeitig starben. Auch GYÖRGY unterstreicht für die Diätnekrose die Tatsache, daß Cholin keineswegs nekrotrop wirkt, und stimmt darin mit SCHWARZ überein. Es ist therapeutisch gesehen eher

so, daß Cholin in Kombination mit einem echten Schutzstoff dessen Wirkung schmälert. So erkläre ich mir das Ergebnis meiner früheren Versuche mit einem Kombinationspräparat von Methionin und Cholin (Hepsan), bei dessen Prüfung der nekrotrope Effekt nur gering auftrat, woraus ich damals folgerte, daß Methionin keine oder nur eine schwache nekrotrope Wirkung besitzt. Auch das Laevocholin zeigt in der vorliegenden Untersuchung keinen eindeutigen nekrotrophen Effekt.

Wenn man also keinesfalls die Methylgruppe für die nekrotrope Wirksamkeit verantwortlich machen kann, dann dürfte im wesentlichen die Sulphydrylgruppe der ausschlaggebende Faktor sein. Aus meinen Versuchen geht nun hervor, daß das Cystein und Cystin die toxische Nekrose außerordentlich günstig beeinflussen. Das ist in dieser Form für die beiden Aminosäuren noch nicht gezeigt worden. Nimmt man die Differenzen der Nekrosewerte und geht von den Versuchsgruppen aus, die gleiche Kontrollwerte aufweisen, so hat das Cystein ohne Zweifel die beste gleichmäßige Wirkung.

Den größten Anteil an den Sulphydrylsubstanzen nimmt das reduzierte Glutathion ein. Nach den Untersuchungen von BINET und WELLER, BARBARO-FORLEO sowie BLOCH und ANKER wird die Leber als Hauptbildungsstätte des Glutathions angesehen. Ferner soll sie auch den Glutathiongehalt anderer Organe regulieren. NABESHIMA sah in tierexperimentellen Untersuchungen eine Herabsetzung des Glutathiongehaltes in Blut und Leber. Klinisch hat sich gezeigt, daß bei Lebererkrankungen der Verlauf der Glutathionkurve weitgehend dem jeweiligen Zustand des Krankheitsbildes entspricht (VOIT, GROS und KIRNBERGER).

Ich muß hier eine ältere Untersuchung von WEICHSELBAUM anführen, der an cystinfrei ernährten Ratten sowohl für Methionin wie für Cystin eine heilende Wirkung fand, aber moribunde Tiere, sobald sie an ihrer manifesten Lebernekrose litten, nur mit Cystin retten konnte. Diese Ratten waren also demnach nicht mehr fähig, Cystin aus Methionin zu bilden, da die Leber zu weit geschädigt war, oder sie hatten eine nicht mehr genügend lange Überlebenszeit für diese Umwandlung. Nach EDLBACHER-LEUTHARDT hat sich bei Ernährungsversuchen an Ratten gezeigt, daß Methionin das Cystin oder Cystein der Nahrung ersetzen kann, aber nicht umgekehrt. Unter normalen Verhältnissen wird im gesunden Organismus bei Gegenwart von Methionin Cystein gebildet. Methionin gibt zunächst seine Methylgruppe ab; das daraus entstehende Homo-Cystein verbindet sich mit dem Serin zum Cystathion. Das Cystein wird nun aus dem Cystathionin abgespalten. Die Aminosäure kann demnach ihre volle Wirksamkeit nur bei intakter Leberfunktion entfalten. Das besagen auch die Untersuchungen von GROS und KIRNBERGER, die bei Methioninbehandlung einen Anstieg des Glutathions im Blut, bei Leberkranken aber einen Abfall finden.

Nach diesen Ausführungen ist es zweifellos so, daß *die Methylgruppe des Methionins für den Parenchymschutz ohne Bedeutung, ja eher belastend ist* und diese Aufgabe des Methionins eine voll funktionstüchtige Leber oder Teile einer solchen voraussetzt. Erst die Demaskierung des Methionins zum Cysteinkörper macht die nekrotrope Eigenschaft dieses Stoffes frei. Zu demselben Schluß kommt SCHWARZ an Hand seiner Diätversuche.

Damit werden die divergierenden Ergebnisse der Methioninwirkung nach experimentellen Vergiftungen erklärlich. Bei der Bewertung wird man davon ausgehen müssen, ob das Methionin *präventiv oder kurativ* (MAYER) gegeben wurde, d. h. also vor oder nach der Vergiftung, und ob man mit dem Lebergift eine vollständige oder teilweise Blockierung des Leberparenchyms erreicht, was wiederum von der Art der Giftwirkung wie von der Dosierung abhängt. Wenn ich als Beispiel die Tetrachlorkohlenstoffschädigung nehme, so wissen wir von ihr, daß sie gleichmäßig die ganze Leber befällt. Nach den eben erläuterten Anschauungen kann aber dabei das Methionin nekrotrop nicht voll wirksam werden, da seine Umwandlung in den aktiv nekrotropen Zustand eine intaktes Organ notwendig macht. Selbstverständlich wird auch der Schädigungsgrad der Leber eine Rolle spielen.

MILLER und Mitarbeiter verabreichten Methionin vor der Chloroformvergiftung. Die gesunde Leber hatte also genügend Zeit und Möglichkeit zur Freisetzung der Sulfhydrylgruppen und konnte sich gegen die Vergiftung erfolgreich wehren, wie ich oben zitierte. PATWARDHAN und Mitarbeiter vergifteten erst mit Tetrachlorkohlenstoff und gaben unmittelbar danach Methionin. Jetzt war die Leber blockiert, ehe schützende Sulfhydrylgruppen vom intakten Parenchym gebildet werden konnten. Bei der von mir geübten oralen Vergiftung kommt es zu abgeschlossenen Schädigungsbezirken. Große Teile der Leber bleiben erhalten und zeigen mitunter ausreichend Glykogen, was der feinste Indicator einer ungestörten Funktion des Parenchyms ist (EGER). Diese Leber besitzt also noch genügend vollfunktionstüchtiges Gewebe, um die Umwandlung des Methionins in ausreichendem Maße in Cystein zu bewerkstelligen.

Ein weiterer Beweis dieser Ansicht ist das Ergebnis eines Versuches, den KIRNBERGER (Medizinische Klinik der Universität Mainz) in Parallele zu meinen Experimenten durchführte und für die morphologische Auswertung mir dankenswerterweise überließ. Er vergiftete Ratten mit Tetrachlorkohlenstoff und verabreichte 1 Std. später als Schutzstoffe vergleichsweise Methionin und Cystein. In diesen Lebern kommt die eindeutige Überlegenheit des Cysteins gegenüber dem Kontrolltier zum Ausdruck, während sich die mit Methionin vorbehandelte Leber nur wenig davon unterscheidet. Die Abb. 2 gibt nicht ein ausgewähltes, sondern ein Durchschnittsbild der ganzen Versuchsgruppe bei gleicher Vergrößerung wieder. Im Kontrollfall dehnen sich die Schädigungsfelder so aus, daß sie zusammenfließen, die schmalen erhaltenen Bezirke wie Inseln umgeben und ein grobes Netz bilden. Unter Cysteinschutz ist es umgekehrt. Hierbei bleiben die geschädigten Gebiete als Inseln stehen, und das erhaltene Lebergewebe bildet ein zusammenhängendes Netz von breiten Straßen. Die unter Methioninschutz stehende Leber ist hinsichtlich der Ausbreitung der Nekrosen dem Kontrolltier angenähert.

Dieser Befund ist bei allen Tieren der einzelnen Versuchsgruppen zu erheben und so eindeutig, daß ich auf eine mühevolle quantitative



Abb. 2a—c. Lebern von Ratten nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung: a Kontrolle, b bei Methioninvorbehandlung, c bei Cysteinvorbehandlung. 1 Schädigungsfelder, die beim Kontrolltier zusammenfließen und nach Cysteinvorbehandlung als kleinere Inseln stehenbleiben. Nach Methioninvorbehandlung ist diese Veränderung dem Kontrolltier angenähert

Auswertung verzichten kann. Auf die Einzelheiten der histologischen Veränderungen will ich nicht eingehen, aber doch darauf hinweisen, daß auch innerhalb der Schädigungsbezirke sich bei Cystein gegenüber den Kontrollen und dem Methionin ein besserer Erhaltungszustand der Zellen — z. B. der Kerne — zeigt.

Aus diesem Versuch folgt, *daß eine durch Tetrachlorkohlenstoff diffus geschädigte Leber Methionin als nekrotropen Stoff nicht oder nur begrenzt verwertet, während sich Cystein als voll wirksam erweist.*

Diese wichtigen Folgerungen, die sich aus den Überlegungen und Versuchsergebnissen hinsichtlich des Methionins und Cysteins als nekrotrope Stoffe ergeben, veranlaßten mich, nochmals vergleichsweise Methionin, Cystein und Cystin im Allylkoholtest zu prüfen, aber diesmal die Versuchsanordnung so zu ändern, daß ich erst die Tiere vergiftete und dann nach einer Stunde Cystein oder Methionin intraperitoneal verabreichte. Bei dieser Versuchsanordnung trifft die nekrotrope Substanz auf eine schon geschädigte Leber. Nach meinen obigen Ausführungen mußte also die Demethylierung des Methionins gestört oder aufgehoben sein, der Stoff also keine nekrotrope Wirkung haben. Das Ergebnis dieses Versuches (am Ende der Tabelle 1 zu finden und gesondert aufgeführt) bestätigt meine Ansicht. *Während sich auch in diesem Falle die gute nekrotrope Eigenschaft des Cysteins bewährt, versagt Methionin völlig.* Es kommt darüber hinaus zu einer beträchtlichen Zunahme der Schädigung, ein weiterer Hinweis, daß *die Demethylierung nur eine zusätzliche Belastung der Leber bei ihrer entgiftenden Tätigkeit ist. Cystin zeigt mit dieser Versuchsanordnung auch eine Wirksamkeit, die aber gegenüber der des Cystein viel geringer ist.* Bei dieser Sachlage fragt man sich eigentlich verwundert, warum therapeutisch nicht von vornherein die nekotropwirksame Form des Methionins, nämlich das Cystein, verwendet wird. Hier scheint eine Voreingenommenheit gegenüber dem Cystin/Cystein zu herrschen, die wohl darin begründet liegt, daß man mit hohen Dosen von Cystin Nieren- (EGGER) und Leberschäden (EARLE und VICTOR) hervorrufen kann. Das sieht man aber auch vom Methionin bei Überdosierung (HELLER und KRAUSE).

Man steht damit vor der Frage der geeigneten Dosierung dieser Substanzen, die sicher ausschlaggebend ist (SIEDE). Man kann sowohl mit Methionin wie mit Cystein das durch die Leberschädigung entgleiste Stoffwechselgleichgewicht über die Ausbalancierung, die für die Hemmwirkstofffunktion der Aminosäuren wichtig ist (WOOLEY), hinaus nach der anderen Seite verschieben und umgekehrt erneut stören. Ich möchte sogar annehmen, daß die durch Cystinmangel oder durch Cystinüberschuß verursachten enzymatischen Fehlleistungen (Dysenzymie) sich spiegelbildlich gleichen. Es erscheint mir deshalb keineswegs verwunderlich, wenn DOBBERSTEIN und HOCK nach Cystinmangel histologisch ähnliche Leberveränderungen beschreiben wie EARLE und VIKTOR nach Cystinüberschuß. In diesem Zusammenhang möchte ich erwähnen, daß die Lebernekrosen, die man nach Allylkoholfütterung erhält, weitgehend denen gleichen, die unter anderem HIMS-WORTH als Folge einer Fehlernährung erhielt.

Therapeutisch gesehen dürfte es also sinnvoller sein — und der Erfolg der Versuche spricht dafür —, der kranken Leber den Schutzstoff gleich in nekrotrop wirksamer Form mit freien Sulfhydrylgruppen als Cystein anzubieten und damit dem Organ die zusätzliche Belastung der Demethylierungsarbeit zu ersparen, die man ihm durch die Zufuhr von Methionin zumutet, ganz abgesehen davon, daß eine schwer geschädigte Leber diese Aminosäure nicht nekrotrop verwenden kann.

Daß es nur auf die freien Sulfhydrylgruppen ankommt, dürfte in dieser einfachen Form nicht zutreffen; denn dann müßte auch Glutathion einen ähnlichen Effekt haben. Ich finde bei meiner Versuchsanordnung keine Nekrotropie dieses Stoffes. Ich habe deshalb die Untersuchung nicht wiederholt. Das Ergebnis steht in Übereinstimmung mit Befunden von PATWARDHAN und Mitarbeitern, die nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung von Ratten keinen Leberschutz mit Glutathion erzielten und lediglich eine Anregung der Regeneration fanden. Es scheint so zu sein, daß die Freisetzung des hochwirksamen Cysteins aus dem Tripeptidverband merklich oder gänzlich gehemmt ist. Ebenso wie die Demethylierungsarbeit beim Umbau vom Methionin zum Cystein eine zu große Beanspruchung darstellt oder zeitlich nicht mehr zum Zuge kommt, könnte man sich das Versagen des Tripeptids erklären. Dabei bleibt offen, ob die für die Freisetzung notwendige Fermentkette unterbrochen ist oder ob die mengenmäßige Nachlieferung des Cysteins den begrenzenden Faktor für die Entfaltung der Schutzwirksamkeit darstellt.

Dafür sprechen auch die Untersuchungen von LINDAN und WORK. Sie finden bei diätetischen Lebernekrosen keine Änderung des Gehaltes der Leber an freiem Cystin und Methionin. Dagegen vermindern sich die Sulfhydrylgruppen, vor allem das reduzierte Glutathion, von 92% normal auf 84% bei nekrogener Diät und auf 50% bei manifesten Lebernekrosen. KIRNBERGER (Medizinische Klinik der Universität Mainz), der die Untersuchung der Lebern aus den vorliegenden Versuchen auf ihren Sulfhydrilkörpergehalt übernommen hat und darüber an anderer Stelle ausführlich berichten wird, kann diese Ergebnisse weitgehend bestätigen und sie dahin erweitern, daß durch die nekrotropen Stoffe, insbesondere durch Cystein, die Verminderung der Sulfhydrylkörper der Leber hintangehalten, mitunter auch erhöht wird. Es ist daher anzunehmen, daß die Leber zu ihrem Parenchymschutz eine geringe aktive Cysteinmenge benötigt, die aus dem Glutathion gewonnen und sofort verbraucht wird und deshalb als freies Cystein nur in geringer Menge in Erscheinung tritt.

Welche zentrale Bedeutung den Sulfhydrylgruppen, insbesondere dem Cystein/Glutathion damit zukommt, brauche ich nicht näher zu erläutern. Als Regulator der Stoffwechselvorgänge, insbesondere fermentativer Leistungen, aktivieren sie Proteasen (Kathepsin), Gärungsfermente, das Co-Enzym A, überhaupt alle Fermentsysteme mit SH-SS-Bindungen (LEHNARTZ, LANG) und dürften auf diesem Wege ihre nekrotrope Wirkung auf die Leber entfalten. Die Stoffgruppe um das Cystein schaltet sich also in das aktive Eiweiß der Fermentsysteme ein, während die Frage der Erhaltung lediglich des Eiweißbestandes der Leber und der Relation seiner Zusammensetzung („proteinogener Leberschutz“ nach SIEDE) demgegenüber von zweitrangiger Bedeutung ist und auf einer anderen Ebene liegt. Da man annehmen

kann, daß die anderen nekrotropen Stoffe ebenfalls über die Stimulierung und Regulation von Fermentsystemen zur Wirkung kommen, dürfte es gerechtfertigt sein, sie als *Stabilisatoren von Fermentsystemen* zu bezeichnen.

b) Glutaminsäure als nekrotrope Substanz

Auf die Bedeutung dieses Stoffes als Leberschutzfaktor wies WALSHE erstmalig hin. Er berichtete über 3 Fälle von Leberkoma, die er mit Glutaminsäure fast schlagartig aus der Bewußtlosigkeit brachte. Das wurde durch PRIEST und Mitarbeiter, WOODROW und Mitarbeiter bei Leberschäden bestätigt, von CHATFIELD und TETLOW auf das Delirium tremens mit Leberschädigung erweitert.

Ob damit der Glutaminsäure ein eigentlicher Leberschutz zukommt, entbehrt jeder gesicherten Unterlage. Meine Versuchsergebnisse sprechen jedenfalls nicht dafür und bestätigen damit REYNALL, der Mononatriumglutaminsäure bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung prüfte. Durch diese Aminosäure wird die *Ausbreitung der Lebernekrose in keiner Weise beeinflusst*.

Die überraschenden Erfolge, die man im Leberkoma sieht, gehen wohl darauf zurück, daß Glutaminsäure in hohem Maße fähig ist, Ammoniak zu binden und Stoffwechselschlacken zu beseitigen, die im intermediären Stoffwechsel während des Leberkomas entstehen (KLINGMÜLLER und GAYER). Der eigentliche Ort der Störung in der Leber wird nicht beeinflusst. WEIL-MALHERBE sieht die therapeutischen Erfolge in dem adrenergischen Effekt der Glutaminsäure.

c) Vitamin B₁₂ und Vitamin E als Leberschutzstoffe

Von den anderen getesteten Stoffen möchte ich nur noch das Vitamin B₁₂ und Vitamin E hervorheben.

Daß Vitamin B₁₂ eine nekrotrope Wirkung haben soll, geht auf POPPER und Mitarbeiter zurück, die bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung eine Schutzwirkung feststellen. STILLE und WACHTER können das nicht bestätigen und erklären den Unterschied damit, daß POPPER ein Konzentrat mit anderen Stoffbeimengungen verwandte, die vielleicht Leberschutzstoffe enthielten. Auch SCHWARZ schreibt dem Vitamin B₁₂ keine nekrotrope Eigenschaft zu. Ebenso geben RIGDON und Mitarbeiter an, daß Vitamin B₁₂ auf die Selennekrose der Leber keinen Einfluß habe. In meinem Test ist Vitamin B₁₂ ebenfalls negativ.

Auf die Bedeutung des Vitamin E als Leberschutzstoff machte vor allem SCHWARZ aufmerksam, der wohl ausschließlich den Einfluß des Vitamins auf die Entstehung und Verhütung der Diätnekrose untersuchte. Ich brauche darauf nicht einzugehen. Für die toxische Nekrose ist die Frage der Wirksamkeit des Vitamin E ungeklärt.

In meinem Testversuch zeigt sich eine gewisse Schutzwirkung. Der Erfolg ist aber nicht durchschlagend und in keinem Versuch der Unterschied zur Kontrolle signifikant.

d) Procain und Diäthylaminoäthanol als nekrotrope Stoffe

Eine besondere Besprechung erfordert die Beobachtung, daß Procain und Diäthylaminoäthanol ebenfalls nekrotrope Eigenschaften besitzen. Die Untersuchung der Substanzen ging davon aus, daß Penicillin häufig mit Procain kombiniert und deshalb zu klären ist, *wieweit sich diese Substanz an der nekrotropen Wirkung solcher Kombinationspräparate beteiligt*. In früheren Versuchen hatte ich auch reines Penicillin verwendet und damit gezeigt, daß das Antibioticum allein die toxische Nekrose der Leber günstig beeinflußt. Nach den vorliegenden Ergebnissen könnte aber mitunter der nekrotrope Effekt durch die Kombination mit Procain verstärkt werden.

Die Wirkung des Procain ist, verglichen mit der anderer Substanzen, recht gut. Das Diäthylaminoäthanol verhält sich quantitativ gesehen ebenso. In den oben schon erwähnten Versuchen, die STILLE und KIRNBERGER mit Tetrachlorkohlenstoff durchführten, prüften sie auch Procain. Dabei läßt sich ebenfalls der nekrotrope Effekt an Hand der Nekrosengröße im histologischen Bild nachweisen. Die Schädigungshemmung erreicht aber nicht das Ausmaß wie durch Cystein.

Versucht man für die Wirkung des Procain eine Erklärung zu finden, dann ist man allein auf Hypothesen angewiesen. Die pharmakochemische Wirkung des Stoffes soll einerseits auf der Hemmung der Cholinesterase (AMMON und ZIPF, BULLOCK), andererseits auf der Sensibilisierung des adrenergischen Systems (MANCKE und ORZECOWSKI) beruhen und der Stoffwechseleffekt einer Steigerung oder Hemmung des Sauerstoffverbrauches von der Ausgangslage im Organismus bestimmt werden (SCHIMMLER). Diese Erklärung der Wirkungsweise des Procain geht im wesentlichen von seinem Einfluß auf das Nerven- und Gefäßsystem aus und kann nicht dazu dienen, die nekrotrope Wirkung verständlich zu machen.

Die Art der Vorgänge in meinen Experimenten in Analogie zu den anderen nekrotropen Stoffen zwingt dazu, *direkte stoffliche Einwirkungen auf die Leber bzw. Leberzelle anzunehmen*. Man könnte sie auch wieder allgemein fassen und darin sehen, daß Procain das Membranpotential der Zellen stabilisiert und sie dadurch vor der Zerstörung durch Allylalkohol bewahrt, zumal das Gift vorwiegend die Fermente in den Grenzflächen der Blutgewebsschranke hemmt, wie ich histochemisch nachwies. Das wäre eine Erklärungsmöglichkeit für die nekrotrope Wirkung des Procain (auf die mich STILLE in Anlehnung an die Untersuchungen

von BENSTZ über die membranstabilisierende Wirkung von Antihistaminica gegenüber der Allylformiatvergiftung dankenswerterweise aufmerksam machte).

Aber auch diese Annahme ist nicht befriedigend und schon deshalb zweifelhaft, weil nach meinen Ergebnissen die nekrotrope Wirkung des Procain nicht mit dem Gesamtmolekül des Stoffes, sondern mit seiner Abbaustufe verbunden ist. Procain zerfällt nach GOODMAN und GILMAN in der Leber ziemlich rasch in p-Aminobenzoensäure und Diäthylaminoäthanol wahrscheinlich durch eine Esterase. Da der letztere Stoff in meinen Experimenten den gleichen guten Effekt wie Procain hat, kann man mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß der Leberschutz nicht vom Procain als Gesamtmolekül, sondern von der Abbaustufe ausgeübt wird. Damit werden auch die obengenannten Erklärungsmöglichkeiten hinfällig, da sie auf der ursprünglichen Wirkung des Procain beruhen. Auf jeden Fall möchte ich annehmen, daß es sich um eine echte Stoffwechselleistung des Procain und seiner Abbaustufe durch Stimulierung bestimmter Fermentsysteme handelt.

Man steht hier vor einem ähnlichen Problem wie bei der nekrotropen Wirkung der Antibiotica, die meines Erachtens nach nicht durch ihre antibiotische Eigenschaft, also nicht durch den ursprünglichen Anwendungszweck, bedingt ist. Man sollte überhaupt bei derartigen Mitteln neben ihrer pharmakologischen oder antibiotischen Komponente auf solche Möglichkeiten einer stoffwechselmäßigen Wirkung achten.

Für mich erscheint zunächst die einleitend schon gemachte Feststellung wichtig, daß ganz verschiedene Stoffe auf unterschiedliche Weise nekrotrope Wirkung entfalten. Ich möchte gerade dafür die Procaingruppe der Cysteingruppe gegenüberstellen. Das kommt meines Erachtens überzeugend in einem Reagensglasversuch zum Ausdruck, dessen Ergebnisse mir Herr Dr. GREUER von der Penicillingesellschaft Göttingen liebenswürdigerweise zur Verfügung stellt. Danach wird die Autolyse von Leberstückchen durch Cystein gefördert (Aktivierung des Katherpsins durch Sulfhydrylgruppen), durch Procain aber erheblich gehemmt. Durch beide Stoffe lassen sich also im Modellversuch bestimmte Fermentsysteme geradezu gegensätzlich beeinflussen (spiegelbildliche Reaktionen! s. oben). In vivo führt die gegensätzliche Wirkung letzten Endes zu demselben Effekt. Hier steht man also noch vor unbekannten Vorgängen, die geklärt werden müssen.

Zusammenfassung

1. Nekrotrope Stoffe sind Substanzen, die imstande sind, Parenchymschäden (Nekrosen) der Leber zu verhüten und zu hemmen. Im Allylalkoholtest an Ratten erweisen sich Cystein, Cystin, Methionin, Procain und Diäthylaminoäthanol abfallend in der genannten Reihenfolge als nekrotrop gut wirksam. Vitamin E zeigt nur eine geringe, Vitamin B₁₂ Cholin, Glutaminsäure und Glutathion keine nekrotrope Wirkung.

2. Aus den Versuchen geht eindeutig hervor, daß die Methylgruppe des Methionins für die nekrotrope Wirkung ohne Bedeutung, ja eher

belastend ist. Entscheidend für den nekrotropen Effekt ist wahrscheinlich die Sulfhydrylgruppe, die bei Methionin erst nach der Demethylierung wirksam werden kann. Der Umbau des Methionins ist aber an eine voll funktionstüchtige Leber gebunden. Vergiftet man die Tiere vor der Methioningabe, trifft also das Methionin auf eine geschädigte Leber, dann tritt keine Nekrosehemmung, eher noch eine Verstärkung auf. Cystein behält auch unter diesen Umständen seine gute nekrotrope Eigenschaft. Die therapeutischen Konsequenzen dieser Beobachtung werden besprochen.

3. Die Tatsache, daß Procain und seine Abbaustufe Diäthylaminoäthanol in gleicher Weise nekrotrop wirksam sind, spricht dafür, daß die nekrotrope Eigenschaft des Procain nicht an das Gesamtmolekül gebunden ist. Eine hinreichende Erklärung für die Wirkung dieser Stoffe kann bei dem heutigen Stand des Wissens nicht gegeben werden.

Literatur

- AMMON, R., u. K. ZIPF: *Klin. Wschr.* **1941**, 696, 1176. — BARBARO-FORLEO, M.: *Sperimentale* **90**, 487 (1936). — BECKMANN, K.: *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 46. — BENSTZ, W.: *Z. exper. Med.* **118**, 593 (1952). — BINET, K., u. G. WELLER: *Schweiz. med. Wschr.* **1947**, 8. — BLOCH, K., and H. S. ANKER: *J. of Biol. Chem.* **169**, 765 (1941). — BULLOCK, W.: *Quart. J. Pharmacy* **21**, 266 (1948). — CHATFIELD, R. F., and C. TETLOW: *Lancet* **1953**, 1201—1202. — DOBBERSTEIN, J., u. A. HOCK: *Hoppe-Seylers Z.* **280**, 21 (1944). — EARLE, D. P., and J. VIKTOR: *J. of Exper. Med.* **75**, 179 (1942). — EGER, W.: *Frankf. Z. Path.* **56**, 371 (1942). — *Med. Wschr.* **1953**, 420. — *Ärzt. Forsch.* **8**, 517 (1954). — *Virchows Arch.* **325**, 648 (1954). — *Zbl. Path.* **93**, 267 (1955). — *Acta hepatol.* **3**, 1/57 (1955). — *Med. Mschr.* **5**, 294 (1955). — *Verh. dtsch. Ges. Path.* **1955**. — FORBES, J. C., and J. S. MCCONNELL: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **36**, 359 (1937). — FORBES, J. C., R. C. VEALE and J. H. SCHERER: *J. of Pharmacol.* **58**, 402 (1936). — GOODMAN, L., and A. GILMAN: *The Pharmacological basis of therapeutics*. New York: Macmillan & Co. 1952. — GROOTE, J. DE: *Belg. tschr. mil. geneesk.* **1954**, 230—242. — GROS, H., u. E. J. KIRNBERGER: *Z. klin. Med.* **150**, 37 (1952); **151**, 138 (1953). — *Klin. Wschr.* **1954**, 590. — GYÖRGY, P.: *Liver injury*. *Trans. of the 9. conference 1950*, 208. — *Medizinische* **16**, 515 (1952). — HELLER, TR., u. J. KRAUSE: *Klin. Wschr.* **1951**, 675. — HIMSWORTH, H. P.: *The liver and its diseases*. Oxford: Blackwell Scientific Publ. 1947. — HOVE, E. L.: *Arch. of Biochem.* **17**, 467 (1948). — JACOB, S., H. WEIPEL, E. GORDON, H. KORMAN, F. B. SCHWEINBURG, H. FRANK and J. FINE: *Amer. J. Physiol.* **179**, 523 (1954). — KLINGMÜLLER, V., u. J. GAYER: *Ärzt. Praxis* **1955**, 1815. — LANG, K.: *Der intermediäre Stoffwechsel*. Berlin: Springer 1952. — LEHNARTZ, E.: *Einführung in die chemische Physiologie*, 10. Aufl. Berlin: Springer 1952. — LINDAN, G., and F. WORK: *Liver disease*, S. 47. London: J. & H. Churchill 1951. — MANCKE, R., u. G. ORZECOWSKI: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **205**, 311 (1948). — MARKOWITZ, J., A. RAPPORT and A. C. SCOTT: *Amer. J. Digest. Dis.* **16**, 344 (1949). — MAYER, M. G.: *Rev. internat. Hépatol.* **2**, Nr 6 (1952). — MILLER, L., J. F. ROSS and C. H. WIPPLE: *Amer. J. Med. Sci.* **200**, 739 (1940). — NABESHIMA, H.: *Kongreßzbl. inn. Med.* **1937**, 91. — PATWARDHAN, M. V., and V. RAMALINGASWAMY: *Indian J. Med. Sci.* **8**, 15 (1954). — POPPER, M., D. KOCH-

WESER and P. B. SZANTO: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **71**, 688 (1949). — PRIEST, W. M., and T. D. WHITEHEAD: *Lancet* **1953**, 1201. — REYNELL, P. C.: *Brit. Med. J.* **1954**, No 4911, 459. — RIGDON, R. H., J. R. COUCH, D. BRASHEAR and R. T. GURESHI: *Arch. of Path.* **59**, 66 (1955). — SCHIMMLER, W.: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **216**, 390 (1952). — SCHWARZ, K.: *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **77**, 818 (1951). — *Federat. Proc.* **11**, 455 (1952). — *Merck Rep.* **63**, 3 (1954). — SCHWEINBURG, F. B., H. A. FRANK and J. FINE: *Amer. J. Physiol.* **179**, 532 (1954). — SIEDE, W.: *Dtsch. med. Wschr.* **1955**, 1467, 1494. — STILLE, G., u. H. P. WACHTER: *Zbl. exper. Med.* **122**, 199—210 (1953). — *Ärzt. Wschr.* **1954**, 129. — VOIT, K.: *Münch. Med. Wschr.* **1954**, 476. — WALSH, J. M.: *Lancet* **1953**, S., 1075. — WEIL-MALHERBE, H.: 3. Kolloquium der Ges. für physiolog. Chemie, 26./27. April 1952. Berlin: Springer 1952. — *Umschau* **1955**, 230. — WOODROW, C. F., K. FROOME and J. H. LAWRENCE: *Lancet* **1953**, S., 1290. — WOOLEY, D. W.: *J. of Biol. Chem.* **171**, 443 (1947). — WEICHELBAUM, T. E.: *Quart. J. Exper. Physiol.* **25**, 363 (1935).

Prof. Dr. W. EGER, Patholog. Institut d. Univ. Göttingen,
Goßlerstr. 10
