

Acta Medica Okayama

Volume 3, Issue 3

1932

Article 2

MÄRZ 1933

Über die Reizwirkung des Tetrachlorkohlenstoffs auf die Leberfunktion.

S. Terasako*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Über die Reizwirkung des Tetrachlorkohlenstoffs auf die Leberfunktion.*

S. Terasako

Abstract

Verf. injizierte mehreren Hunden Tetrachlorkohlenstoff in einer Dosis von 0.001-0.0007cc pro kg Körpergewicht intramuskular. Da 10-14 Tage nach der Gallenfistelanlegung die Operationswunde verheilt, der Operationseinfluß somit beseitigt war und die Tiere eine bestimmte Nahrung willig annahmen, konnte nach dieser Zeit der Einfluß dieses Stoffes auf die Leberfunktion untersucht werden. Die Resultate seiner Versuche faßt Verf. kurz wie folgt zusammen: 1. Tetrachlorkohlenstoff verstärkt die Bilirubinumwandlungsfunktion der Leberzellen und laßt den Bilirubin-Index der Gallensinken. 2. Der Tetrachlorkohlenstoff fuhr zwar keine Veränderung in der Konzentration der Gallensaure herbei, jedoch befördert er die Gallensekretion der Leberzellen, daher nimmt die in einer bestimmten Zeitdauer abgesonderte Menge der Gallensaure zu. 3. Durch den Tetrachlorkohlenstoff wird die Glykogenbildung der Leberzellen befördert, es tritt dadurch eine Vermehrung der Glykogenmenge der Leber und eine Verminderung des Blutzuckergehaltes auf. 4. Man beobachtet ferner eine Beförderung der Ausscheidungsfunktion für Farbstoffe, eine Steigerung der höchsten Konzentration, eine Verkürzung der Zeitdauer, in der der Farbstoff verschwindet und eine Vermehrung der Gesamtmenge des ausgeschiedenen Farbstoffes. 5. Die Mitochondrien und der Golgische Apparat der Leberzellen zeigen denselben histologischen Befund wie bei der Funktionssteigerung. 6. Aus den oben erwähnten Resultaten ziehen wir den Schluß, daß der bisher im allgemeinen als Lebergift angesehene Tetrachlorkohlenstoff je nach der Dosis, in der er angewendet wird, als ein die Leberfunktion beförderndes Mittel angesehen werden muß. Am Schluß dieser Arbeit ist es mir ein aufrichtiges Bedürfnis meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. G. Izumi und Herrn Dr. T. Sakakibara, für die mir zuteil gewordene Anregung und Anleitung bei dieser Arbeit, sowie die gutige Durchsicht dieses Manuskriptes meinen allerherzlichsten Dank auszusprechen.

Aus der Chirurgischen Klinik der Med. Fakultät Okayama
(Direktor: Prof. Dr. G. Izumi).

Über die Reizwirkung des Tetrachlorkohlenstoffs auf die Leberfunktion.

Von

Dr. S. Terasako.

Eingegangen am 13. Mai 1932.

Einleitung.

Hall (1921) hat festgestellt, daß der 1839 von *Regnault* entdeckte Tetrachlorkohlenstoff bei Versuchen mit Hunden, Affen und auch in klinischen Fällen anthelmintische Wirkung besitzt. Nachdem auch *Leach* (1922), *Hampton* (1922), *Lambert* (1923) und zahlreiche andere Autoren die anthelmintische Wirkung des Tetrachlorkohlenstoffs bewiesen hatten, wurde dieses Mittel klinisch oft in Anwendung gebracht. Nachdem dann aber von Zeit zu Zeit Berichte von tödlichen Vergiftungsfällen nach der Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff bekannt geworden sind, hat man zahlreiche Forschungen über die Wirkung des Tetrachlorkohlenstoffs auf die inneren Organe durchgeführt. *Pessoa* und *Meyer* (1922) beobachteten bei Verabreichung von 0.05 cc Tetrachlorkohlenstoff an Hunden fettige Degeneration der Leber und Nieren. *Lambert* (1923) fand beim Menschen, *Chopra* und *Mc. Vail* (1924) bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen Degeneration der Leber nach Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff. *Ogushi* (1926) fand Beschädigungen der Leber bei Kaninchen, ebenso *Kawamura* (1924) bei Herz, Leber und Nieren des Menschen. Eben solche Beschädigungen haben durch den histologischen Befund auch *Iwakawa* (1924) an Leber, Magen und Darm von Kaninchen, *Kubota* (1925) an Leber und Nieren von Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen, *Fujii* (1923) an Leber und Nieren von Kaninchen und *Wada* (1924) an Leber, Herz und Nieren von Kaninchen und Mäusen festgestellt. *Uchida* (1930) hat durch seine histologischen und funktionellen Untersuchungen an Hunden gefunden, daß Tetrachlorkohlenstoff in einer Dosis von über 0.012 cc pro kg Körpergewicht auf die Leber schädigend einwirkt.

S. Terasako : Üb. d. Reizwirkung des Tetrachlorkohlenstoffs a. d. Leberfunktion. 371

Die in Letzter Zeit über die Leberfunktion nach Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff sind so zahlreich, daß es unmöglich ist, sie hier im Rahmen dieser Arbeit alle einzeln anzuführen. Aber wir können über diese Arbeiten zusammenfassend sagen, daß sie alle von Leberfunktionsschädigungen bei Gebrauch dieses Mittels berichten, ohne daß jedoch bisher eine Untersuchung darüber Auskunft gabe, in welchem Masse die Leber histologisch und funktionell bei Anwendung sehr geringer Mengen durch den Tetrachlorkohlenstoff geschädigt wird. Mein Chef, Herr Prof. Dr. G. Izumi, hat mich daher beauftragt, die entsprechenden Untersuchungen durchzuführen, deren Ergebnisse ich hiermit bekannt gebe.

Untersuchungsmethoden.

Als Versuchstiere dienten mir nur ganz gesunde, ausgewachsene Hunde von einem Körpergewicht von ca. 15.0 kg. Zuerst habe ich den Tieren eine Gallenfistel nach *Hashimoto* angelegt, dann wurde mehreren Tieren Tetrachlorkohlenstoff in einer Dosis von 0.001–0.0007 cc intramuskulär injiziert. Diese Hunde konnten 10–14 Tage nach Anlegung der Gallenfistel, nach welcher Zeit die Operationswunde ausgeheilt war, bestimmte Nahrung zu sich nehmen. Der Tetrachlorkohlenstoff wurde in 1%iger Emulsion in Olivenöl angewendet. Das Bilirubin in der Galle habe ich nach *Hijmans v. d. Bergh* bestimmt und den Bilirubinindex ($\frac{\text{Indirekte Reaktion}}{\text{Direkte Reaktion}}$) berechnet. Zur Messung der Gallensäuremenge in der Galle diente die gasometrische Methode nach *Foster-Hooper*, dabei habe ich immer doppelte Bestimmungen ausgeführt. Die Blutzuckerbestimmung geschah nach *Hagedorn* und *Jensen*, die des Leberglykogens nach *Iwasaki* und *Mori* sowie auch nach *Bertrand*. Das Blut wurde aus der Ohrvene entnommen. Die Färbung des *Golgischen* Binnenapparates wurde nach der *Cajalschen* Methode vorgenommen. Die Mitochondrien wurden nach Fixierung des Materials in *Regaudscher* Lösung und Färbung in Eisenhämatoxylin-Lösung beobachtet. Die histologische Untersuchung des Leber-Glykogens geschah mittels der *Bestschen* Färbungsmethode.

Es erübrigt sich hier noch zu sagen, daß selbstverständlich die verabreichte Menge und Qualität von Futter und Trank sowie die Fütterungszeit genauestens festgestellt wurden.

Untersuchungsergebnisse.

A. Über den Einfluß geringer Mengen von Tetrachlorkohlenstoff auf den Bilirubin-Index.

Kontrollversuch: Bei diesem Versuche wurde den Tieren 0.1 cc Olivenöl pro kg Körpergewicht intramuskulär injiziert und der Einfluß auf den Bilirubin-Index festgestellt. Die Ergebnisse dieses Versuches sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1.

Tage nach Operation	Direktes Bilirubin	Indirektes Bilirubin	Bilirubin-Index	Bemerkung
Hund 1. K.G. 14.7 kg.				
12	137.6	116.0	0.84	
13	198.4	108.0	0.84	
14	115.2	110.0	0.87	
15	220.8	192.0	0.87	← Olivenöl Injektion
16	204.8	176.0	0.85	
17	175.3	152.0	0.85	
Hund 2. K.G. 18.0 kg.				
10	220.8	200.0	0.90	
11	422.4	356.0	0.84	
12	230.4	200.0	0.86	
13	140.8	124.0	0.88	← Olivenöl Injektion
14	102.4	88.0	0.86	
15	223.3	193.0	0.87	
Hund 3. K.G. 14.0 kg.				
12	320.0	264.0	0.82	
13	153.6	144.0	0.78	
14	230.4	200.0	0.84	
15	275.2	232.0	0.84	← Olivenöl Injektion
16	88.5	72.0	0.81	
17	213.5	185.0	0.83	

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, liegt der Bilirubin-Index stets unter 1.0, wenn der Wert für das direkte Bilirubin größer ist als der für das indirekte. Wir erkennen deutlich, daß bei intramuskulärer Injektion von Olivenöl dieses keinerlei Einfluß auf den Bilirubin-Index ausübt.

Versuch mit Tetrachlorkohlenstoff: Unter denselben Bedingungen wie bei der Kontrolle wurde den Hunden Tetrachlorkohlenstoff in einer Menge von 0.001 - 0.0007 cc pro kg Körpergewicht intramuskulär injiziert und der Einfluß auf den Bilirubin-Index festgestellt. Die Ergebnisse dieses Versuches sind aus der nachstehenden Tabelle 2 zu ersehen.

Über die Reizwirkung des Tetrachlorkohlenstoffs auf die Leberfunktion. 373

Tabelle 2.

Tage nach Operation	Direktes Bilirubin	Indirektes Bilirubin	Bilirubin-Index	Bemerkung
Hund 4. K.G. 17.9 kg.				
12	249.6	200.0	0.81	← pro kg 0.001 cc Injektion
13	230.4	184.0	0.80	
14	230.4	192.0	0.83	
15	195.3	134.0	0.68	
16	284.8	232.0	0.81	
17	284.8	232.0	0.81	
18	230.4	192.0	0.83	
Hund 5. K.G. 15.2 kg.				
12	339.2	288.0	0.84	← pro kg 0.001 cc Injektion
13	294.4	256.0	0.86	
14	320.0	264.0	0.82	
15	268.0	200.0	0.74	
16	320.0	244.0	0.76	
17	160.0	128.0	0.80	
18	230.4	192.0	0.83	
Hund 6. K.G. 14.4 kg.				
10	137.4	116.0	0.84	← pro kg 0.001 cc Injektion
11	131.2	118.0	0.89	
12	124.8	106.0	0.84	
13	102.4	72.0	0.73	
14	97.6	72.0	0.73	
15	110.0	96.0	0.87	
16	113.2	92.0	0.81	
Hund 7. K.G. 14.0 kg.				
14	204.8	168.0	0.81	← pro kg 0.0007 cc Injektion
15	124.8	106.0	0.84	
16	204.8	169.0	0.82	
17	134.4	96.0	0.71	
18	140.8	106.0	0.75	
19	160.0	128.0	0.80	
20	198.4	108.0	0.84	

Tage nach Operation	Direktes Bilirubin	Indirektes Bilirubin	Bilirubin-Index	Bemerkung
Hund 8. K.G. 14.6 kg.				
13	134.4	110.0	0.81	
14	185.6	156.0	0.84	
15	220.8	178.0	0.80	
16	140.8	106.0	0.75	← pro kg 0.0007 cc Injektion
17	132.8	100.0	0.75	
18	172.8	139.0	0.80	
19	198.4	168.0	0.84	
Hund 9. K.G. 15.0 kg.				
12	230.4	192.0	0.83	
13	284.8	232.0	0.81	
14	275.3	232.0	0.84	
15	195.3	134.0	0.68	← pro kg 0.0007 cc Injektion
16	268.0	200.0	0.74	
17	220.8	172.0	0.77	
18	294.4	244.0	0.82	

Wir ersehen aus dem Versuche also deutlich, daß bei intramuskulärer Injektion von Tetrachlorkohlenstoff in so kleinen Mengen wie 0.001-0.0007 cc pro kg Körpergewicht der Bilirubin-Index sinkt. Dieses Sinken ist 1-2 Tage nach der Injektion am deutlichsten, am 3.-4. Tage stellt sich das normale Bild wieder ein.

Deutung der Ergebnisse: Daß das Bilirubin im allgemeinen Retikuloendothelialsystem gebildet wird, ist seit den Untersuchungen von *Virchow*, *Fischer* und *Reindel*, *Whipple* und *Hooper*, *Aschoff*, *Lepohne*, *Mac Nee*, *Elek*, *Eppinger*, *Ernst*, *Kodama*, *Iwao*, *Sakakibara* eine unzweifelhaft begründete Tatsache. *Sakakibara* hat weiter festgestellt, daß das im allgemeinen Retikuloendothelialsystem gebildete indirekte Bilirubin zum Teil durch die Funktion der Leberzellen in direktes Bilirubin umgewandelt und durch die Gallenwege ausgeschieden wird. *Uchida* und *Shindo* fanden, daß bei normaler Leberfunktion der Bilirubin-Index immer unter 1.0 beträgt, während er bei Leberschädigungen häufig auf über 1.0 steigt.

Daß bei Gallenfistelanlegung an Hunden und intramuskulärer Injektion von sehr kleinen Mengen Tetrachlorkohlenstoff, wie ich sie in meinen Versuchen habe, der Bilirubin-Index sinkt, ist m. E. vielleicht mit einer verstärkenden Wirkung kleiner Mengen von Tetrachlorkohlenstoff auf die das Bilirubin umwandelnde Funktion der Leberzellen zu erklären.

Über die Reizwirkung des Tetrachlorkohlenstoffs auf die Leberfunktion. 375

B. Über den Einfluß kleiner Mengen von Tetrachlorkohlenstoff auf die Gallensäure.

Kontrollversuch: Von Hunden, die auf einer bestimmten Diät gehalten wurden, habe ich täglich vormittags drei Stunden lang die Galle gesammelt und die Gallensäure bestimmt. Als Kontrolle wurde dann den Tieren 1.0 cc Olivenöl pro kg Körpergewicht intramuskulär injiziert und der Einfluß auf die Gallensäure bestimmt. Das Ergebnis dieses Versuches ist aus der Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3.

Tage nach Operation	Gallenmenge in einer Stunde	Aminostickstoff	Taurocholsäure		Bemerkung
			in 1 cc Galle	in 1 Stunde	
Hund 10. K.G. 14.0 kg.					
15	7.7	0.23	11.603	89.343	Olivenöl Injektion
16	8.0	0.29	14.357	114.860	
17	8.1	0.28	14.137	114.510	
18	7.5	0.30	14.871	111.533	
19	7.0	0.32	15.863	111.041	
20	7.2	0.32	15.863	114.214	
Hund 11. K.G. 15.3 kg.					
12	8.0	0.32	16.156	129.248	Olivenöl Injektion
13	10.0	0.32	15.863	158.630	
14	10.0	0.30	14.871	148.710	
15	8.5	0.27	13.384	113.764	
16	9.0	0.30	13.770	113.930	
17	8.5	0.31	15.338	130.373	
Hund 12. K.G. 14.0 kg.					
10	12.0	0.32	12.831	153.972	Olivenöl Injektion
11	11.0	0.33	13.232	145.552	
12	12.0	0.31	12.430	149.160	
13	11.0	0.32	12.832	141.152	
14	12.0	0.32	12.902	154.824	
15	12.0	0.33	13.232	158.784	

Aus den Versuchen geht also hervor, daß die Olivenöl-Injektion auf die in der während einer Stunde gesammelten Galle enthaltenen Gallensäure keinerlei Einfluß hat.

Versuch mit Tetrachlorkohlenstoff: In derselben Weise wurde den Tieren intramuskulär Tetrachlorkohlenstoff in einer Menge von

376

S. Terasako:

0.001 - 0.0007 cc injiziert und der Einfluß auf die Menge der ausgeschiedenen Galle und Gallensäure beobachtet. Tabelle 4 gibt das Ergebnis wieder.

Tabelle 4.

Tage nach Operation	Gallenmenge in einer Stunde	Aminostickstoff	Taurocholsäure		Bemerkung
			in 1 cc Galle	in 1 Stunde	
Hund 13. K.G. 17.9 kg.					
12	9.5	0.30	14.788	140.495	pro kg 0.001 cc Injektion
13	10.0	0.30	15.009	150.093	
14	10.0	0.26	12.960	129.603	
15	12.0	0.27	13.508	162.102	
16	10.0	0.27	13.623	139.230	
17	9.5	0.26	12.984	123.349	
Hund 14. K.G. 15.2 kg.					
12	8.0	0.41	20.563	164.504	pro kg 0.001 cc Injektion
13	8.0	0.42	20.196	161.568	
14	8.0	0.40	19.828	158.624	
15	12.0	0.41	20.196	242.352	
16	9.0	0.33	16.487	145.383	
17	8.0	0.26	10.339	82.712	
Hund 15. K.G. 15.5 kg.					
12	8.5	0.24	9.909	84.201	pro kg 0.001 cc Injektion
13	9.0	0.27	11.143	100.287	
14	8.0	0.25	10.263	82.104	
15	9.5	0.27	11.143	105.858	
16	9.8	0.28	11.556	113.248	
17	8.4	0.27	11.143	93.601	
Hund 16. K.G. 14.0 kg.					
14	7.5	0.37	14.808	111.061	pro kg 0.0007 cc Injektion
15	6.5	0.24	9.591	62.341	
16	7.5	0.29	11.694	87.705	
17	6.5	0.39	15.723	102.119	
18	8.8	0.30	12.227	107.597	
19	8.0	0.34	13.653	109.224	

Über die Reizwirkung des Tetrachlorkohlenstoffs auf die Leberfunktion. 377

Tage nach Operation	Gallenmenge in einer Stunde	Aminostickstoff	Taurocholsäure		Bemerkung
			in 1 cc Galle	in 1 Stunde	
Hund 17. K.G. 14.6 kg.					
13	6.6	0.30	12.052	79.543	← pro kg 0.0007 cc Injektion
14	5.8	0.24	9.731	56.434	
15	6.0	0.23	8.647	51.882	
16	8.0	0.25	9.914	79.312	
17	8.2	0.21	8.452	69.306	
18	8.0	0.24	9.624	76.992	
Hund 18. K.G. 17.5 kg.					
10	8.5	0.40	16.035	136.298	← pro kg 0.0007 cc Injektion
11	7.7	0.39	15.631	120.359	
12	8.0	0.38	15.230	121.840	
13	9.0	0.40	16.068	144.612	
14	8.5	0.38	15.264	124.744	
15	8.0	0.39	15.660	125.280	

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, nimmt bei Injektion einer kleinen Menge Tetrachlorkohlenstoff die Sekretionsmenge der Galle zu. Diese Zunahme ist ein bis zwei Tage nach der Injektion am deutlichsten und nach 3-4 Tagen ist die Norm wiederhergestellt. Nach derselben Injektion ist ein Einfluß auf die Konzentration der Gallensäure allerdings nicht festzustellen, wenn auch während einer Stunde zugleich mit der Zunahme in der Gallensekretion auch die Gallensäure entsprechend zunimmt.

Deutung der Ergebnisse: Schwann, Winogradow und Sugano haben nachgewiesen, daß feste Nahrung und Getränke von Einfluß auf die Gallensäuresekretion sind. Muraçami, Yonemura und Higashi behaupteten, daß die Vitamine Beziehungen zur Gallensäurebildung hätten. Bezüglich des Ortes der Gallensäurebildung sprechen sich Naunyn und auch Yonemura für die Retikuloendothelzellen aus, während Chauffard, Oliver, Sugano, Shigenoi und auch Kitamura mehr zu der Ansicht neigen, daß es sich dabei um die Leberzellen usw. handelt.

Ich habe bei meinen Versuchen die Erhöhung streng einheitlich geregelt und durch die Injektion von kleinen Mengen von Tetrachlorkohlenstoff bei diesen Tieren fand ich, daß die Sekretion der Galle mit normaler Gallensäure-Konzentration gesteigert wurde. Aus dieser Tatsache schließe ich, daß kleine Mengen von Tetrachlorkohlenstoff die Leberzellen reizen.

C. Über den Einfluß kleiner Mengen von Tetrachlorkohlenstoff auf den Blutzucker-gehalt.

Kontrollversuch: Der Blutzucker-gehalt des normalen Hundes beträgt nach der Mehrzahl der Autoren ca. 0.1%. Ich habe ebenso wie bei den vorhergehenden Versuchen Hunden 1.0 cc Olivenöl pro kg Körpergewicht intramuskulär injiziert und danach den Einfluß dieser Manipulation auf den Blutzucker-gehalt beobachtet. Die Ergebnisse sind aus der nachstehenden Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5.

Hund Nr.	Körpergewicht	Versuchstage								
		1	2	3		4	5	6	7	
19	11.0	0.118	0.120	0.120	Olivenöl-Injektion	0.119	0.120	0.119	0.119	
20	10.5	0.106	0.106	0.108		„	0.108	0.106	0.106	0.105
21	12.0	0.118	0.119	0.117		„	0.118	0.118	0.117	0.118

Wie die Tabelle zeigt, ist der Blutzucker-gehalt nicht nur individuell verschieden, sondern zeigt auch bei ein und demselben Tiere, je nach der Tageszeit verschiedene Schwankungen, doch sind diese Schwankungen nur ausserordentlich geringe. Die Injektion von Olivenöl hat auf den Blutzucker-gehalt der Tiere gar keinen Einfluß.

Versuch mit Tetrachlorkohlenstoff: Bei diesem Versuch habe ich den Hunden pro kg Körpergewicht 0.001-0.0007 cc Tetrachlorkohlenstoff injiziert und festzustellen gesucht, inwieweit dieses einen Einfluß auf den Blutzucker-gehalt der Tiere aufweist. Die Resultate dieses Versuches zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6.

Hund Nr.	Körpergewicht	Versuchstage								
		1	2	3		4	5	6	7	
27	12.0	0.103	0.102	0.103	pro kg 0.001 Injektion	0.098	0.096	0.105	0.105	
28	10.0	0.118	0.117	0.118		„	0.110	0.113	0.119	0.118
29	15.0	0.124	0.123	0.124		„	0.116	0.109	0.117	0.123
30	12.5	0.096	0.095	0.097	pro kg 0.0007 Injektion	0.091	0.093	0.095	0.096	
31	10.5	0.119	0.119	0.118		„	0.105	0.102	0.119	0.118
32	13.0	0.105	0.106	0.105		„	0.103	0.098	0.102	0.106

Wir ersehen daraus, daß nach der Injektion kleiner Mengen von Tetrachlorkohlenstoff der Blutzucker-gehalt der Tiere sinkt. Der Abfall ist 1-2 Tage nach der Injektion am deutlichsten. Nach 3-4 Tagen ist die Norm wiederhergestellt.

Über die Reizwirkung des Tetrachlorkohlenstoffs auf die Leberfunktion. 379.

D. Einfluß kleiner Mengen von Tetrachlorkohlenstoff auf das Leberglykogen.

Kontrollversuch: An Hunden, die sämtlich unter derselben Ernährung gehalten wurden und zwar während des Verlaufes von 1 Woche, habe ich von 5 Tieren den Leberglykogengehalt bestimmt. Die Bestimmungen ergaben die folgende Tabelle 7.

Tabelle 7.

Hund Nr.	Körper-gewicht	Glykogen in 100.0 g Leber
Kontrolle.		
22	11.8	1.5063
23	10.0	1.5188
24	11.0	1.6500
25	11.0	1.5000
26	12.0	1.5750
Durchschnitt		1.5500
pro kg 0.001 cc Injektion.		
33	11.0	1.8025
34	11.5	1.7900
35	10.0	1.8163
36	12.0	1.8750
37	10.0	1.8550
Durchschnitt		1.8277
pro kg 0.001 cc Injektion.		
38	9.7	1.9312
39	11.2	1.8550
40	10.5	1.7900
41	11.0	1.8750
42	12.0	1.4337
Durchschnitt		1.7769

Wie aus der Tabelle hervorgeht, betrug bei den 5 Hunden der Leberglykogengehalt im Maximum 1.65% und im Minimum 1.50%, im Mittel also 1.55%.

Versuch mit Tetrachlorkohlenstoff: Es wurde den Tieren pro kg Körpergewicht 0.001 - 0.0007 cc Tetrachlorkohlenstoff intramuskulär injiziert. Die Ergebnisse dieses Versuches sind in der nachstehenden Tabelle 7 zusammengefasst.

Die Tabelle zeigt, daß nach der Injektion kleiner Mengen von Tetrachlorkohlenstoff an Hunden sich der Glykogengehalt der Leber

im Maximum auf 1.9312%, im Minimum auf 1.4337%, im Mittel also auf 1.68% stellte. Im Vergleich zur Kontrolle stellte sich also eine leichte Zunahme heraus.

Deutung der Ergebnisse: Sawada hat Kaninchen, die infolge Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff, „*Nekoirazu*“ (ein japanisches Mäusevertilgungsmittel, das hauptsächlich Phosphor enthält) und Chloroform an Leberdistoma litten, sorgfältig untersucht und gefunden, daß, wenn der Grad der Störungen der Leberfunktion ein sehr geringer ist, Veränderungen im Blutzuckergehalt nicht auftreten, wenn der Grad der Beschädigungen der Leber ein ziemlich hoher ist, vor allem die Zuckerablagerungsfunktion beschädigt wird, während die Zuckerbildungsfunktion normal bleibt, wenn aber der Grad der die Hyperglykämie herbeiführenden Beschädigungen ein sehr hoher ist, dann wird die Zuckerablagerungsfunktion gleichzeitig mit der Zuckerbildungsfunktion gestört und damit Hypoglykämie herbeigeführt wird. Sinmen hat an Kaninchen die Parenchymsubstanz der Leber auf verschiedenen Wegen, aber nicht per os verabreicht und bei seinen Versuchen beobachtet, daß die Leberfunktion befördert wird, während der Blutzuckergehalt sinkt und der Gehalt an Leberglykogen zunimmt.

Bei meinen Versuchen habe ich gefunden, daß nach Injektion von kleinen Mengen Tetrachlorkohlenstoff der Blutzucker sinkt, der Gehalt an Leberglykogen aber zunimmt, woraus ich schließe, daß kleine Mengen Tetrachlorkohlenstoff die Zuckerablagerungsfunktion der Leberzellen befördern.

E. Über den Einfluß des Tetrachlorkohlenstoff auf die Farbstoffausscheidung der Leber.

Es wurde das Ausscheidungsvermögen der Leber für Farbstoffe vor und nach der Injektion von 0.001 - 0.0007 cc Tetrachlorkohlenstoff pro kg Körpergewicht festgestellt. Als Farbstoff habe ich 1.0%iges Azorbin S in einer Menge von 1.0 cc pro kg Körpergewicht in die Ohrvenen der Tiere injiziert. Die Ergebnisse dieser Versuche sind aus der nachstehenden Tabelle 8 zu ersehen.

Wie die Tabelle zeigt, wurde bei der Farbstoffinjektion nach der Injektion der kleinen Menge Tetrachlorkohlenstoff der Farbstoff in der höchsten Konzentration und mit dem geringsten Zeitverlust ausgeschieden, was im Vergleich zu der Injektion vor der Tetrachlorkohlenstoff-Injektion deutlich in die Augen fällt. Daraus ergibt sich eine Vermehrung in der Gesamtmenge des ausgeschiedenen Farbstoffs. Daraus scheint mir deutlich hervorzugehen, daß die Injektion der kleinen Menge Tetrachlorkohlenstoff das Farbstoffausscheidungsvermögen der Leberzellen befördert.

Tabelle 8.

Hund Nr.	43	43	44	44	45	45	46	46	
K.G.	17.5	17.5	17.0	17.0	13.0	13.0	10.0	10.0	
Tetra-c-k-stoff-Injektion	vor d. Injek.	0.001 Injek.	vor d. Injek.	0.001 Injek.	vor d. Injek.	0.0007 Injek.	vor d. Injek.	0.0007 Injek.	
Erste Zeit d. Farbstoff-ausscheidung	7.0	6.50	7.0	6.45	6.0	6.0	6.0	5.50	
Zeit bis zur höchsten Konzentration	15 - 30	15 - 30	15 - 30	30 - 45	15 - 30	30 - 45	15 - 30	15 - 30	
Höchste Konzentration	0.645	0.710	0.27	0.36	0.577	0.645	0.272	0.320	
Ausscheidungsmenge d. Farbstoff	1 Stunde	26.585	35.060	13.185	18.820	29.90	38.84	21.93	26.151
	2 Stunden	15.125	13.028	6.664	7.428	14.063	18.831	11.602	15.291
	3 Stunden	1.992	4.875	3.509	4.110	7.513	11.545	5.634	5.500
	4 Stunden	0.949	1.777	1.494	1.634	4.227	3.790	1.736	0.971
	5 Stunden	0.677	0.717	0.879	0.733	1.702	0.652	0.190	0
	6 Stunden	0.366	0.2065	0.571	0.223	0.569	0	0	
	7 Stunden	0.068	0	0.105	0	0			
	8 Stunden	0	0	0					
	Gesamtmenge	45.76	55.72	26.36	33.01	57.976	73.861	41.092	47.925

F. Über den Einfluß kleiner Tetrachlorkohlenstoffmengen auf den *Golgischen* Binnenapparat der Leber und die Mitochondrien derselben.

Einfluß auf den Golgischen Binnenapparat: Bei Injektion von Tetrachlorkohlenstoff in einer Menge von 0.1 cc pro kg Körpergewicht entstehen in den Leberzellen Vakuolen, sodaß der *Golgische* Binnenapparat schwer nachweisbar wird, während sich in den Zellen eine kleine Anzahl von Körnern findet. Bei Injektion von 0.001 - 0.0007 cc Tetrachlorkohlenstoff pro kg Körpergewicht finden sich im ganzen Zelleib sehr reichlich die *Golgischen* Körner, und das ist besonders in der Nähe der Gallenkapillaren der Fall. Diese Schollen verschiedener Größe bestehen aus gewundenen Fäden von ungleicher Dicke und sind körnig oder stäbchenförmig (Fig. 1, 2, 3).

Mitochondrien: Bei Injektion von Tetrachlorkohlenstoff in einer Menge von 0.1 cc pro kg Körpergewicht, sind die Mitochondrien in den Zellen nicht zu beobachten. Bei Injektion einer Menge von 0.03 cc pro kg findet sich in den Zellen eine geringe Anzahl von Körnern. Bei Injektion von 0.001 - 0.0007 cc pro kg findet man im

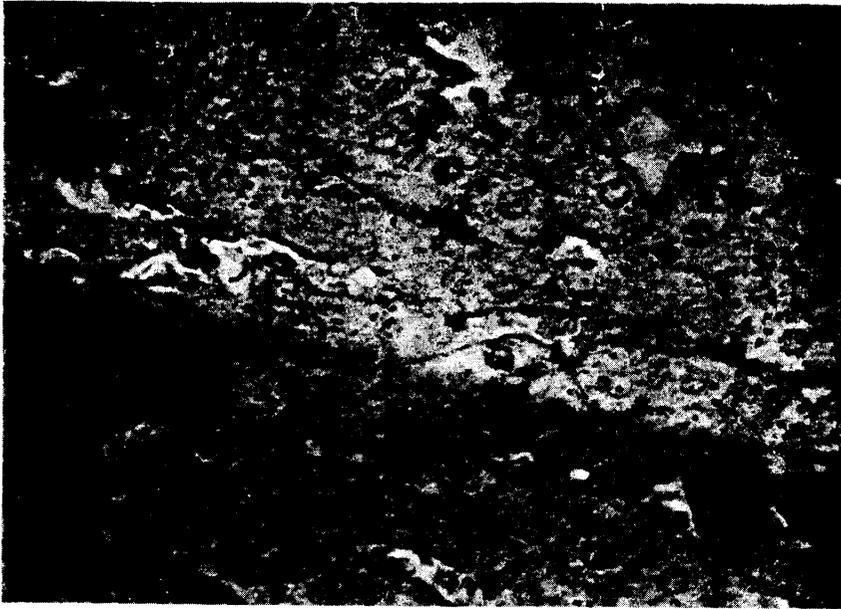


Fig. 1. Normal (*Golgische* Apparat).



Fig. 2. pro kg 0.001 cc njektion (*Golgische* Apparat).

Vergleich zur Kontrolle reichlich rundliche Körner. Die Zelleiber sind öfter mit diesen Körner aufgefüllt, aber es ist selten, daß sie in der Umgebung der Zelle kettenförmig aneinandergereiht vorkom-

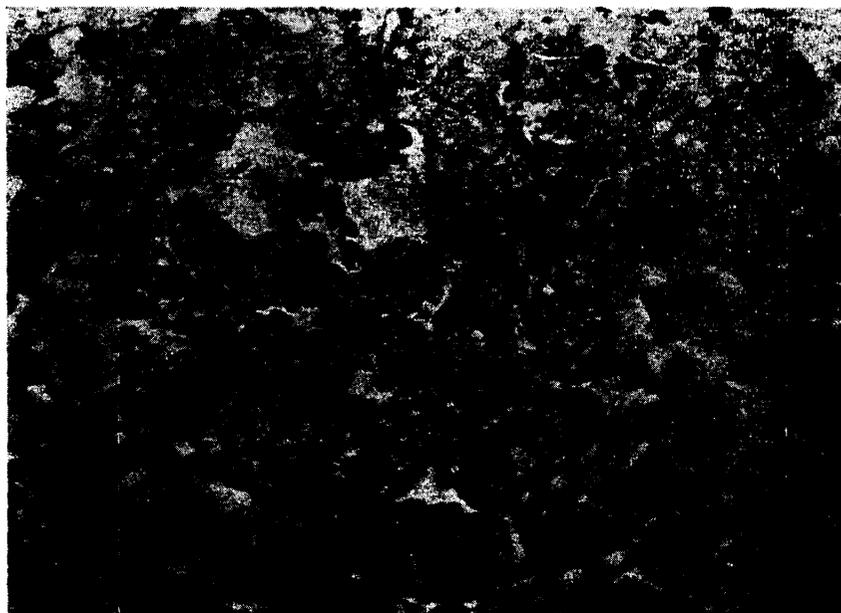


Fig. 3. pro kg 0.1 cc Injektion (Golgische Apparat).

men, im Vergleich zu der Kontrolle finden sich nur wenig fadenförmige Körner

Deutung der Ergebnisse: Golgi entdeckt 1898 im Protoplasma der Ganglienzellen des zentralen Nervensystems von *Strix flammea* eine durch spezifische Fixierung und Silberimpregnation färbbare netzartige Struktur. Seither hat diese Struktur, bekannt als „Golgi-scher Netzapparat“, immer mehr die Aufmerksamkeit zahlreicher Autoren erregt, und dementsprechend ist eine ganze Reihe von diesbezüglichen Arbeiten hintereinander erschienen. Wir besitzen über den Golgischen Apparat der Leber die Arbeiten von *Stropeni* (1908), *Kolmer* (1916), *Pascual* (1924), *Maķarov* (1926), *Tanaķa* (1928), *Shirasaka* (1930), *Maeda* (1929), *Kobayashi* (1931), *Uno* (1931) u.a.m.

1898 hat *Benda* im Protoplasma der Samenfäden der Maus mit Vorliebe kettenförmig angeordnete Körner gefunden. Diese hat er Mitochondrien genannt. Danach erschienen die Arbeiten von *Meves* (1911), *Metzner* (1890), *Cowdry* (1916), *Arnold* (1896), *Dubreuil* (1911), *Bang* und *Sjovall* (1916), *Levis* (1920), *Kakiuchi* (1927), *Iķeda* (1929), *Oķamoto* (1924), *Ogushi* (1928), *Koga* (1927), *Saguchi* (1917), u.a.m. Seither haben sich auch *Berg*, *Noel*, *Taniguchi* und *Wada* verhältnismäßig ausführlich mit dem Zusammenhang zwischen Lebermitochondrien und der Funktion der Leberzellen beschäftigt.

Aus den Ergebnissen der Versuche der obengenannten Forscher geht hervor, daß zwischen dem Golgischen Apparat und den Mito-

chondrien einerseits und der Funktion der Leberzellen andererseits sehr wichtige Beziehungen bestehen, d. h. es bestehen ganz klare Beziehungen zwischen der Leberfunktion und den morphologischen Veränderungen dieser Gebilde.

Ein Vergleich der Ergebnisse meiner Versuche mit der Injektion kleiner Mengen von Tetrachlorkohlenstoff und deren Wirkung auf die Mitochondrien und den *Golgischen* Apparat der Leberzellen mit Ergebnissen früherer Versuche anderer Autoren, ergibt klar, daß der Tetrachlorkohlenstoff, in kleinen Mengen angewendet, die Funktion der Leberzellen befördert.

Zusammenfassung.

Verf. injizierte mehreren Hunden Tetrachlorkohlenstoff in einer Dosis von 0.001 - 0.0007 cc pro kg Körpergewicht intramuskulär. Da 10-14 Tage nach der Gallen fistelanlegung die Operationswunde verheilt, der Operationseinfluß somit beseitigt war und die Tiere eine bestimmte Nahrung willig annahmen, konnte nach dieser Zeit der Einfluß dieses Stoffes auf die Leberfunktion untersucht werden. Die Resultate seiner Versuche faßt Verf. kurz wie folgt zusammen :

1. Tetrachlorkohlenstoff verstärkt die Bilirubinumwandlungsfunktion der Leberzellen und läßt den Bilirubin-Index der Galle sinken.

2. Der Tetrachlorkohlenstoff führt zwar keine Veränderung in der Konzentration der Gallensäure herbei, jedoch befördert er die Gallensekretion der Leberzellen, daher nimmt die in einer bestimmten Zeitdauer abgesonderte Menge der Gallensäure zu.

3. Durch den Tetrachlorkohlenstoff wird die Glykogenbildung der Leberzellen befördert, es tritt dadurch eine Vermehrung der Glykogenmenge der Leber und eine Verminderung des Blutzucker gehaltes auf.

4. Man beobachtet ferner eine Beförderung der Ausscheidungsfunktion für Farbstoffe, eine Steigerung der höchsten Konzentration, eine Verkürzung der Zeitdauer, in der der Farbstoff verschwindet und eine Vermehrung der Gesamtmenge des ausgeschiedenen Farbstoffes.

5. Die Mitochondrien und der *Golgische* Apparat der Leberzellen zeigen denselben histologischen Befund wie bei der Funktionssteigerung.

6. Aus den oben erwähnten Resultaten ziehen wir den Schluß, daß der bisher im allgemeinen als Lebergift angesehene Tetrachlorkohlenstoff je nach der Dosis, in der er angewendet wird, als ein die Leberfunktion beförderndes Mittel angesehen werden muß.

Über die Reizwirkung des Tetrachlorkohlenstoffs auf die Leberfunktion. 385

Am Schluß dieser Arbeit ist es mir ein aufrichtiges Bedürfnis meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. G. Izumi und Herrn Dr. T. Sakakibara, für die mir zuteil gewordene Anregung und Anleitung bei dieser Arbeit, sowie die gütige Durchsicht dieses Manuskriptes meinen allerherzlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

- Aschoff*, Zeitschrift für Biologie N F Bd. 7, 1887. — *Akiyama*, Chiba-Igakkai-Zasshi Bd. 7, 1929. — *Bieling* u. *Issac*, Zeitschrift f. d. g. exp. Med. 25. 26. 28. 35. 1921–1923. — *Chauffard*, Ref. in Berichte ü. d. g. Physiologie und Pharmakologie Bd. 18, S. 350, 1923. — *Delprat*, Archiv. of intern. Med. Vol 32, No. 3, 1923. — *Eppinger*, Die hepatalienal Erkrank 1920. — *Elek*, Klinische Wochenschrift 1924. — *Foster* u. *Hooper*, Journ of biol. Chem. Vol. 38, 1919. — *Fischler*, Physiolog. u. Path. der Leber. 1925. — *Fujii*, Nippon-Naikagakkai-Zasshi Bd. 12. 1924. — *Goldmann*, Beiträge z. Kl. Chir. Bd. 64, S. 192, 1909. — *Hijmans von den Berg*, D. Arch. f. Kl. Med. Bd. 110, 1913. — *Hall*, Journ. Amer. med. Assoc. 1921. Vol. 77, p. 1641. — *Hisamoto* u. *Takeshima*, Okayama-Igakkai-Zasshi 1927. — *Hotta*, Nisshin-Igaku Bd. 14. — *Iwao*, Nippon-Naikagaku-Zasshi Bd. 15, 1927. — *Kirsch* u. *Maslowski*, Med. Kl. S. 248, 1923. — *Kamakura*, Arbeit a. d. Med. Okayama Bd. 1, 1930. — *Kimura*, Jikken-Shokakibyogaku Bd. 4, 1929. — *Kitayama*, Okayama-Igakkai-Zasshi 1927. — *Lepelne*, D. Arch. f. Kl. Med. Bd. 136, 1921. — *Lambert*, Journ. Amer. Med. Assoc. 1923. Vol. 80, p. 526. — *Mann* u. *Magath*, Amer. Journ. of Med. Sciences Bd. 161, 1921. — *Minkowsky* u. *Naunyn*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21, 1886. — *Murakami*, Okayama-Igakkai-Zasshi 1928. — *Maeda*, Hokkaido-Igakkai-Zasshi 1929. — *Neumann*, Virchows Archiv Bd. 111, 1881. — *Nishimaru*, Okayama-Igakkai-Zasshi 1928. — *Oliver*, Ref. in Zentralorgan f. d. g. Chir. u. i. Grenzgb. Bd. 35, 1927. — *Okanō*, Tokyo-Igakkai-Zasshi Bd. 43. — *Ogushi*, Nippon-Byorikai-Kaishi 1928. — *Pesson* u. *Meyer*, J. of Pharm. u. exp. Therap. 1923. Vol. 12, No. 4. — *Quincke*, Virchows Archiv Bd. 95. — *Retzlaff*, Kl. W. S. 850. 1922. — *Rosenthal*, Ergebniss d. Chirurg. u. Orthpädie. Bd. 17, S. 308, 1924. — *Schönheimer* u. *Yuasa*, Zeits. f. Physiol. Chem. 180, 1929. — *Shigenoi*, Okayama-Igakkai-Zasshi 1929. — *Sakakibara*, Tokyo-Ijishinshi 1929. Nr. 2610. — *Sinmen*, Jikken-Igaku-Zasshi Bd. 12–13, 1928–29. — *Sugano*, Nisshin-Igaku 1927. — *Shirasaka*, Okayama-Igakkai-Zasshi 1930. — *Saguchi*, Jusenkai-Zasshi Bd. 22, 1917. — *Teschendorf*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921. Bd. 60, S. 288. — *Taniguchi*, Fukuoka-Igakkai-Zasshi Bd. 21, 1928. — *Tada*, Nippon-Biseibutsugaku-Zasshi Bd. 17, 1923. — *Virchow*, Virchows Archiv Bd. I, 1848. — *Winkelstein*, Arch. f. Verdauungskrankheiten Bd. 52, S. 7, 1924. — *Windaus* u. *Brunken*, Zeits. f. Physiologisch. Chemie 140, 47, 1924. — *Wada*, Kyoto-Igakkai-Zasshi Bd. 21, 1924. — *Wakabayashi*, Jikken-Shokakibyogaku-Zasshi Bd. 2, S. 1389, 1927.