

Acta Medica Okayama

Volume 18, Issue 2

1964

Article 5

APRIL 1964

Klinische Untersuchungen Über Brenztraubensäurestoffwechsel bei den Leberkrankheiten Ⅱ. Mitteilung: Einflüe der verschiedenen Medikamente auf den Brenztraubensäureblutspiegel bei den Leberkrankheiten

Hiroshi Kono*

*Universität Okayama,

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

Klinische Untersuchungen Über Brenztraubensäurestoffwechsel bei den Leberkrankheiten Ⅱ. Mitteilung: Einflüe der verschiedenen Medikamente auf den Brenztraubensäureblutspiegel bei den Leberkrankheiten*

Hiroshi Kono

Abstract

Sowohl aus dem Grunde, den Mechanismus des gestörten BTS-Stoffwechsels bei den Leberkrankheiten zu erkennen, als auch Beobachtungen für seine Behandlungen zu machen, wurden die Einvon Zucker, Thiamin und seinen Derivaten (BTMP, TTFD), Thioctsäure, der Verbindung zwischen dem Derivat von Thiamin und Thioctsaure (TATD), Kalium- und Magnesium-Asparaginat und Glucocorticoiden auf den BTS-Blutspiegel untersucht. Das führte zu folgenden Ergebnien : 1) Der Anstieg des BTS-Blutspiegels nach Belastung von Glukose bzw. Sorbit wurde beide Male beobachtet, aber er war nach Sorbit geringer als nach Glukose. Das bedeutet, da Sorbit die BTS-Oxydation fördert. 2) Während der Anstieg des BTS-Blutspiegels mit Thiamin hydrochlorid nicht gehemmt wurde, wurde er mit Thioctsäure in vielen Fällen gehemmt, insbesondere in Rekonvaleszenz der akuten Hepatitis. 3) Nach der Verabreichung Von BTMP, TTFD und TATD war der BTS-Blutspiegel herabgesetzt, aber ihre Einwirkung war bei den Fällen mit gestörter Leberhämodynamik nicht gut. 4) Ebenso hat Kalium- und Magnesium-Asparaginat ungefähr im Drittel der Fälle den BTS-Blutspiegel erniedrigt. Aber seine Einwirkung in Fällen mit gestörter Leberhämodynamik war ungünstig. 5) Der BTS-Blutspiegel wurde durch Glucocorticoide erhöht.

Acta Med. Okayama 18, 93—110 (1964)

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER BRENZTRAUBENSÄURESTOFFWECHSEL BEI DEN LEBERKRANKHEITEN

II. MITTEILUNG: EINFLÜSSE DER VERSCHIEDENEN MEDIKAMENTE AUF DEN BRENZTRAUBENSÄUREBLUTSPIEGEL BEI DEN LEBERKRANKHEITEN

Hiroshi KONO

*aus der I. medizinischen Klinik der Universität Okayama
(Direktor: Prof. K. Kosaka)*

Eingegangen am 7. März 1964

Die Einführung der Brenztraubensäure (BTS), die der Umgangspunkt des Zucker-, Eiweiss- und Fettstoffwechsels ist, in den Zitronensäurezyklus durch oxydative Decarboxylierung bei den Leberkrankheiten wurde in der Leber selbst gestört. Dabei wurde ein Anstieg des BTS-Blutspiegels beobachtet. Es war weiter bemerkenswert, dass ihr Stoffwechsel in engster Beziehung zur Leberhämodynamik steht 1).

Seit AMATUSIO und NESBITT² über die Veränderung des BTS-Blutspiegels nach Belastung mit Glukose berichtet haben, sind von anderen Forschern Veränderungen des BTS-Blutspiegels nach Belastung mit Glukose³⁻¹¹, Fruktose^{8,9,11} und Galaktose^{4,12,13} bei Leberkrankheiten beobachtet worden. Ausserdem haben viele Autoren darüber berichtet, welchen Einfluss die in direkter Beziehung zur BTS-Oxydation stehenden Vitamine bzw. Coenzyme (d. h. Thiamin^{14,15}, Cocarboxylase^{11,16-18}, Thioctsäure¹⁹⁻²⁵, Diphosphopyridinnukleotid²⁵, Coenzym A²⁶ usw.) auf den BTS-Blutspiegel bei Leberkrankheiten haben.

Sowohl aus dem Grunde, den Mechanismus des gestörten BTS-Stoffwechsels bei Leberkrankheiten zu erkennen als auch Beobachtungen für seine Behandlungen zu machen, wurden die Einflüsse von Glukose, Sorbit, Thiamin hydrochlorid (Thiamin) und seiner neuen Derivaten, Thioctsäure, Thiamin-8-(methyl-6-acetyl dihydrothioctat)-disulfid (die neue Verbindung zwischen dem Derivat von Thiamin und der Thioctsäure), Kalium- und Magnesium-Asparaginat und Glucocorticoiden auf den BTS-Blutspiegel untersucht.

PATIENTENGUT UND METHODIK

Als Untersuchungspatienten wurden die in die I. medizinische Klinik der

Universität Okayama aufgenommenen Leberpatienten mit Einschluss der akuten Hepatitis, chronischen Hepatitis und Leberzirrhose ausgewählt, deren Diagnose, einige wenige Patienten ausgenommen, durch Laparoskopie und Biopsie gesichert wurde. Das Blut wurde den Patienten vor dem Abendessen bei absoluter Ruhe so schnell wie möglich entnommen; dabei wurde die Manschette nur bei der Einführung der Kanüle benutzt. Die BTS im Blut wurde nach Shimizuscher Methode²⁶ unter Benutzung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin, Fruktose im Blut nach Roe und Mitarbeitern²⁷, Sorbit nach FAULKNER²⁸ bestimmt.

ERGEBNISSE

1) Die Veränderung des BTS-Blutspiegels nach Glukosebelastung: Das Blut der Versuchspatienten für die BTS-Bestimmung wurde vor der Belastung entnommen, dann wurde die BTS im Blut nach 30 Min., 60 Min. und 120 Min. nach der Einnahme von 30 g Glukose bestimmt. Sowohl bei den 7 Gesunden als auch bei 25 Leberpatienten, abgesehen von 2 Fällen, war der BTS-Blutspiegel nach der Belastung gestiegen (Tabelle 1). Nach 60 Min. erreichte der Mittelwert beide Male den Höhepunkt, nach 120 Min. war er bei Gesunden zum Ausgangswert zurückgekehrt, bei Leberpatienten dagegen war er unter den Ausgangswert gesunken. Die Anstiegsquotienten ergaben keine bedeutsame Differenz. Bei akuter Hepatitis war in 6 der Rekonvaleszenz zugehörigen Fällen der Anstiegsquotient des BTS-Blutspiegels höher als bei chronischer Hepatitis und Leberzirrhose.

2) Die Veränderung des BTS-Blutspiegels nach Sorbitbelastung: 40 ml 20 prozentiger Sorbitlösung wurden in zwei Minuten intravenös gespritzt, des-

Tabelle 1 BTS-Blutspiegel bei Gesunden und Leberpatienten nach Glukosebelastung
(1) Gesunde (in mg/dl)

Nummer der Gesunden	BTS-Blutspiegel vor und nach Glukosebelastung			
	vor	nach 30 Min.	nach 60 Min.	nach 120 Min.
1	1.37	1.51	1.33	1.14
2	1.17	1.50	1.31	1.01
3	1.13	1.54	1.47	1.10
4	0.95	0.98	1.53	1.13
5	0.97	1.12	1.45	1.10
6	0.86	1.53	1.57	1.13
7	1.43	1.58	1.48	1.30
Mittelwert	1.13 ± 0.200	1.39 ± 0.222	1.45 ± 0.089	1.13 ± 0.081

(2) Leberpatienten

Nummer der Fälle	Krankheit	BTS-Blutspiegel vor und nach Glukosebelastung			
		vor	nach 30 Min.	nach 60 Min.	nach 120 Min.
1	akute Hepatitis (akutes Stadium)	1.14	1.06	1.75	1.46
2	akute Hepatitis (Rekonvaleszenz)	1.29	1.65	1.46	0.67
3	"	1.10	1.46	1.38	1.01
4	"	1.02	1.86	1.94	1.03
5	"	1.30	1.89	2.03	1.29
6	"	1.72	1.98	2.66	1.60
7	"	1.25	2.08	1.43	1.06
8	chronische Hepatitis	1.61	2.50	1.60	2.05
9	"	1.10	1.20	1.08	1.05
10	"	1.32	1.45	1.62	1.35
11	"	1.50	1.45	1.40	1.20
12	"	0.85	0.65	1.08	0.79
13	"	1.11	1.42	1.40	1.08
14	"	1.22	1.09	1.05	1.05
15	"	1.05	1.11	1.16	0.62
16	"	1.12	1.08	1.09	1.12
17	"	0.83	1.17	1.08	1.22
18	"	1.11	1.48	1.23	1.03
19	"	1.40	1.97	2.09	1.63
20	"	0.85	0.89	1.05	0.92
21	"	1.28	1.28	1.70	1.23
22	"	1.23	1.33	1.17	1.13
23	"	0.93	1.52	1.48	0.79
24	"	0.90	1.12	1.17	1.37
25	"	1.53	1.74	1.62	0.94
26	Leberzirrhose	1.38	1.33	1.60	1.60
Mittelwert		1.19 ± 0.231	1.44 ± 0.408	1.47 ± 0.375	1.15 ± 0.265

gleichen zur Kontrolle 40 ml 20 prozentiger Glukoselösung nach zwei Tagen. Die BTS wurde vor der Belastung und nach (jeweils nach 30 Min., 60 Min. und 120 Min.) der Belastung bestimmt (Tabelle 2). Während nach der Glukosebelastung ein Anstieg des BTS-Blutspiegels in 14 von 17 Fällen bei den Leberpatienten festgestellt wurde, zeigte er sich der Sorbitbelastung nur in 12 Fällen. Die Mittelwerte nach der Glukose- und Sorbitbelastung waren nach 30 Min. bis zum Maximum gestiegen, aber die Anstiegsquotienten zum Ausgangswert betrugen nach der Glukosebelastung 1.12 nach 30 Min., 0.94 nach 60 Min. und

Tabelle 2 Veränderungen des BTS-Blutspiegels nach Glukose- und Sorbitbelastung
(in mg/dl)

Nummer der Fälle	Krankheit	BTS-Blutspiegels vor u. nach Glukosebelastung				BTS-Blutspiegel vor u. nach Sorbitbelastung				Sorbit- ausschei- dung im Harn (mg)
		vor	nach 30 Min.	nach 60 Min.	nach 120 Min.	vor	nach 30 Min.	nach 60 Min.	nach 120 Min.	
1	akute Hepatitis (Rekonvaleszenz)	1.03	1.33	1.21	0.99	1.82	2.07	2.02	1.67	45.0
2	"	1.23	1.01	0.87	1.34	1.42	1.47	1.22	1.23	
3	chronische Hepatitis	1.04	1.21	1.02	0.98	1.16	1.34	1.45	1.14	
4	"	1.27	1.69	1.46	1.69	1.17	1.13	1.16	1.42	
5	"	1.03	1.18	0.92	1.03	1.25	1.12	1.07	0.96	43.6
6	"	1.18	1.08	1.16	1.23	1.32	1.50	1.43	1.32	
7	"	1.40	1.48	1.20	1.60	1.67	1.62	1.62	1.61	
8	"	1.33	1.02	1.01	1.23	1.74	1.75	1.50	1.45	0
9	"	1.27	1.42	1.04	1.16	1.84	1.52	1.38	1.04	21.6
10	"	1.50	1.98	1.48	1.32	1.25	1.24	0.98	1.22	0
11	"	0.86	1.50	0.89	1.24	1.32	1.71	1.03	0.60	110.1
12	"	1.42	1.83	1.75	1.49	1.07	1.27	1.16	1.07	96.8
13	"	1.13	1.08	0.87	0.86	0.81	1.04	0.85	0.76	75.2
14	"	1.78	1.98	1.97	1.88	1.65	1.59	2.02	1.87	49.7
15	"	1.77	1.60	1.47	1.47	1.47	1.53	1.34	1.45	
16	"	1.17	1.13	0.83	0.86	1.00	1.17	1.08	1.25	
17	Leberzirrhose	1.26	1.71	1.17	1.72	1.45	1.78	1.44	1.07	
Mittelwert		1.28 ± 0.241	1.43 ± 0.317	1.20 ± 0.317	1.30 ± 0.298	1.38 ± 0.291	1.46 ± 0.269	1.34 ± 0.372	1.24 ± 0.294	

1.02 nach 120 Min., dagegen waren sie nach der Sorbitbelastung niedriger: 1.06, 0.97 und 0.90 respektiv. Besonders war der Mittelwert nach 120 Min. nach der Sorbitbelastung deutlich niedriger. Zwar konnte das Sorbit, das bis zu zwei Stunden nach der Sorbitinjektion im Harn ausschied, in 6 Fällen nachgewiesen werden, aber seine Menge betrug maximal 110 mg, d. h. nur 1.4 prozent der injizierten Menge. Dagegen konnte Fruktose im Blut nur in dem 17. Fall (s. Tab. 2) von dekompensierter Leberzirrhose mit 21.2 mg/dl nach 30 Min. und mit 6.0 mg/dl nach 60 Min. nach der Belastung nachgewiesen werden.

3) Der Einfluss von Thioctsäure auf den BTS-Blutspiegel: Es handelt sich hier darum, welchen Einfluss die Thioctsäure, die als ein Faktor der oxydativen Decarboxylierung der BTS wirkt, auf den BTS-Blutspiegel bei den Leberkrankheiten hat. Daher wurde der Einfluss von Thioctsäure auf den erhöhten BTS-Blutspiegel nach der Glukosebelastung untersucht. Jeden zweiten

Tabelle 3 Veränderungen des BTS-Blutspiegels nach Verabreichung von Thiamin und Thioctsäure bei gleichzeitiger Glukoseeinnahme

(in mg/dl)

Nummer der Fälle	Krankheit	BTS-Blutspiegel nach Glukoseverabreichung				BTS-Blutspiegel nach Glukose- u. Thiamin- Verabreichung				BTS-Blutspiegel nach Glukose- u. Thioctsäure- Verabreichung			
		vor	nach 30 Min.	nach 90 Min.	nach 120 Min.	vor	nach 30 Min.	nach 60 Min.	nach 120 Min.	vor	nach 30 Min.	nach 60 Min.	nach 120 Min.
1	akute Hepatitis (Rekonvaleszenz)	1.30	1.89	2.03	1.29	1.26	1.81	1.45	1.60	1.67	1.85	1.38	1.83
2	"	1.72	1.98	2.66	1.60	1.43	1.92	1.77	1.23	1.47	1.85	1.87	1.08
3	"	1.25	2.08	1.43	1.06	0.77	1.17	1.42	0.77	0.94	1.12	1.26	0.41
4	chronische Hepatitis	1.61	2.50	1.60	2.05	1.90	2.35	1.52	2.05	1.75	1.74	1.40	1.22
5	"	1.10	1.20	1.08	1.05					1.25	1.09	1.25	0.88
6	"	1.32	1.45	1.62	1.35					1.30	1.48	1.43	1.04
7	"	1.50	1.45	1.40	1.20	1.80	1.95	2.20	1.63	1.30	1.35	1.40	1.26
8	"	0.85	1.65	1.08	0.79	1.07	1.10	1.15	1.07	1.13	1.06	1.25	1.41
9	"	1.11	1.42	1.40	1.08	1.06	1.10	1.30	1.06	1.05	1.36	1.26	0.83
10	"	1.22	1.09	1.05	1.05	1.23	1.21	1.35	1.06	1.79	1.55	1.51	0.95
Mittelwert		1.30 ±0.240	1.57 ±0.425	1.54 ±0.480	1.25 ±0.332	1.32 ±0.359	1.58 ±0.457	1.52 ±0.284	1.31 ±0.130	1.27 ±0.291	1.44 ±0.282	1.40 ±0.179	1.00 ±0.372

Brenztraubensäurestoffwechsel

Tag wurde in folgenden Versuchen der BTS-Blutspiegel vor der Belastung und jeweils 30 Min., 60 Min. und 120 Min. nach der Belastung bestimmt: (1) Einnahme von 30 g Glukose bei gleichzeitiger intravenöser Verabreichung von 10 mg Thiamin zur Kontrolle. (2) Einnahme von 30 g Glukose bei gleichzeitiger intravenöser Verabreichung von 10 mg Thioctsäure.

Bei 9 Fällen der Leberpatienten, abgesehen von 1 Fall, wurde der BTS-Anstieg nach Glukosebelastung durch Verabreichung von Thioctsäure gehemmt (Tabelle 3). Besonders war bemerkenswert, dass bei dem 1., 2. und 3. Fall (s. Tabelle 3) der Rekonvaleszenz der akuten Hepatitis die Thioctsäure zur Hemmung des BTS-Anstiegs nach der Glukosebelastung erfolgreich war. Dagegen wurde durch Thiamin der BTS-Blutspiegel kaum gehemmt. Das gleiche galt auch für den Mittelwert der 10 Fälle.

4) Einflüsse von Benzoylthiamin o-monophosphat und Thiamin tetrahydrofurfuranyl disulfid: Die Veränderungen des BTS-Blutspiegels nach oralen Verabreichungen von Benzoylthiamin o-monophosphat (BTMP) bzw. Thiamin tetrahydrofurfuranyl disulfid (TTFD), die eine Art von neuen Derivaten der Thiamine darstellen, durch den Darm reichlich resorbiert werden und sehr gut für die Phosphorierung in der Leber sind, wurden beobachtet. Zehn Leberpatienten, bei denen der BTS-Blutspiegel trotz der Behandlungen mit Glukose, Thiamin, Vitamin B₁₂, Vitamin C, Pantothenensäure, Thioctsäure usw. hoch geblieben war, wurden täglich 30 mg von BTMP peroral verabfolgt. Der BTS-Blutspiegel wurde vor der Verabreichung und 1 sowie 2 Wochen nach der Verabreichung bestimmt. In gleicher Weise wurde mit anderen Patienten verfahren, denen jedoch 75 mg TTFD verabfolgt wurde.

Wie Tabelle 4 zeigt, wiesen in der Gruppe mit BTMP-Verabreichung 5 Fälle sowohl nach 1 Woche als auch nach 2 Wochen niedrigeren BTS-Blutspiegel auf, in 2 Fällen blieb er unverändert und in 3 Fällen war er gestiegen. Der Mittelwert der 10 Fälle war sowohl nach 1 Woche als auch 2 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert gesunken: der Mittelwert nach 1 Woche verhielt sich zum Ausgangswert wie 0.89 : 1.00, derjenige nach 2 Wochen wie 0.94 : 1.00. In der Gruppe mit TTFD-Verabreichung war der BTS-Blutspiegel beide Male nach der 1. und 2. Woche in 11 von 15 Fällen niedriger, in 4 Fällen dagegen nach der 1. Woche gestiegen. Der Mittelwert ist bei den 15 Fällen nach TTFD-Verabreichung allmählich gesunken; er verhielt sich nach 1 Woche zum Ausgangswert wie 0.94 : 1.00, nach 2 Wochen wie 0.87 : 1.00.

5) Einflüsse von Thiamin-8-(methyl-6-acetyl dihydrothioctat)-disulfid (TATD) auf den BTS-Blutspiegel: 20 mg von TATD, das eine äquimolare Verbindung zwischen dem Derivat von Thiamin und der Thioctsäure darstellt, wurden den Leberpatienten, bei denen der BTS-Blutspiegel trotz der Behandlungen mit Glukose, Thiamin, Thioctsäure, Vitamin B₁₂, Vitamin B₆, Vitamin

Tabelle 4 BTS-Blutspiegel nach Verabreichung von BTMP (1) und TTFD (2)
(1) (in mg/dl)

Nummer der Fälle	Krankheit	BTS-Blutspiegel nach BTMP-Verabreichung		
		vor	nach 1 W	nach 2 W
1	akute Hepatitis (akutes Stadium)	2.69	1.53	2.21
2	akute Hepatitis (Rekonvaleszenz)	1.45	1.27	1.09
3	chronische Hepatitis	1.55	1.45	1.26
4	"	1.30	1.37	1.53
5	"	1.37	1.08	1.13
6	"	1.19	1.32	0.95
7	"	1.53	1.40	1.60
8	"	1.08	1.36	1.22
9	Leberzirrhose	0.93	1.06	1.47
10	"	1.33	0.92	1.02
Mittelwert		1.44 ± 0.272	1.28 ± 0.173	1.35 ± 0.352

(2)

Nummer der Fälle	Krankheit	BTS-Blutspiegel nach TTFD-Verabreichung		
		vor	nach 1 W	nach 2 W
1	chronische Hepatitis	1.70	1.82	1.70
2	"	1.70	1.14	1.42
3	"	1.27	1.14	0.85
4	"	2.08	1.70	2.04
5	"	1.23	0.97	1.23
6	"	1.40	1.08	1.02
7	"	1.45	0.95	1.22
8	"	1.67	1.37	1.47
9	"	1.32	1.26	1.07
10	"	1.45	1.18	1.44
11	"	1.48	1.60	1.14
12	"	1.87	1.67	1.83
13	"	1.57	2.82	1.06
14	Leberzirrhose	1.70	1.47	1.53
15	"	1.37	1.54	0.94
Mittelwert		1.55 ± 0.288	1.45 ± 0.470	1.33 ± 0.333

C, Pantothensäure usw. erhöht blieb, täglich einmal intravenös verabfolgt. Während der Verabreichung von TATD wurde die Verabreichung von Thiamin und Thioctsäure abgesetzt. Die BTS wurde vor der Verabreichung und 1 sowie 2 Wochen nach der Verabreichung bestimmt (Tabelle 5). Das führte dazu, dass

Tabelle 5 Veränderung des BTS-Blutspiegels nach TATD-Verabreichung

(in mg/dl)

Nummer der Fälle	Krankheit	BTS-Blutspiegel nach TATD- Verabreichung		
		vor	nach 1 W	nach 2 W
1	chronische Hepatitis	1.73	1.37	1.45
2	"	1.45	1.35	1.17
3	"	1.27	1.44	1.12
4	"	1.97	0.96	0.81
5	"	1.87	1.70	2.09
6	"	1.45	1.00	0.92
7	"	1.45	1.14	0.97
8	"	1.54	1.07	0.82
9	"	1.21	1.46	1.33
10	Leberzirrhose	1.45	1.33	1.17
11	"	1.98	1.38	0.81
12	"	1.22	1.55	1.45
13	"	1.55	1.85	0.95
14	"	1.22	1.22	1.28
Mittelwert		1.53±0.259	1.34±0.248	1.17±0.331

der BTS-Blutspiegel nach der Verabreichung von TATD in 8 Fällen sowohl nach 1 als auch nach 2 Wochen sank, in 3 Fällen dagegen unverändert blieb, in weiteren 3 Fällen stieg. Unter jenen 8 Fällen waren 6 mit chronischer Hepatitis. Der Abfallsquotient des Mittelwertes zum Ausgangswert bei 14 Fällen betrug nach 1 Woche 0.88 und nach 2 Wochen 0.76.

6) Einfluss von Kalium- und Magnesium-Asparaginat auf den BTS-Blutspiegel: Asparaginsäure, die in der Leber zu Oxalessigsäure umgewandelt wird, war seit ungefähr 1960 in der Form von Kalium- und Magnesium-Asparaginat (K-Mg-Asparaginat) klinisch im Gebrauch, hauptsächlich bei Herzkrankheiten.

Bei meinen Untersuchungen wurden 10 ml 10 prozentiges K-Mg-Asparaginat (ein 50 : 50 Gemisch von K- und Mg-Asparaginatlösung) in 10 Min. intravenös gespritzt. Der BTS-Blutspiegel wurde vor der Injektion und 30 sowie 60 Min. nach der Injektion bestimmt (Tabelle 6). Die Veränderung des BTS-Blutspiegels war recht wechselnd: der BTS-Blutspiegel war in 6 Fällen abge-

Tabelle 6 Veränderung des BTS-Blutspiegels nach Verabreichung von K-Mg-Asparaginat
(in mg/dl)

Nummer der Fälle	Krankheit	BTS-Blutspiegel nach Verabreichung von K-Mg-Asparaginat			Bemerkung
		vor	nach 30 Min.	nach 60 Min.	
1	chronische Hepatitis	1.19	1.00	1.24	bei Gebrauch von Glucocorticoid
2	"	1.09	1.21	1.20	
3	"	1.91	1.20	1.30	
4	"	1.19	1.21	1.39	
5	"	1.35	0.84	1.06	
6	"	1.36	1.32	1.24	"
7	"	1.52	1.58	1.73	
8	"	1.24	1.73	1.60	
9	"	1.12	1.26	1.18	
10	"	1.13	1.28	1.25	
11	"	1.40	1.05	1.06	"
12	"	1.62	1.35	1.26	"
13	"	0.84	0.91	0.83	"
14	"	0.97	1.03	1.10	"
15	"	1.32	1.47	1.30	
16	"	1.97	3.39	2.90	
17	"	1.37	1.27	1.34	
18	Leberzirrhose	1.34	1.14	1.14	
19	"	0.95	1.14	0.97	"
20	"	1.09	1.24	1.07	
Mittelwert		1.30 ± 0.283	1.33 ± 0.511	1.31 ± 0.349	

fallen, in 7 Fällen gestiegen und in 7 Fällen unverändert. Es war mir sehr interessant, dass der BTS-Blutspiegel nach der Injektion von K-Mg-Asparaginat in den während der Versuchszeit mit Glucocorticoiden behandelten Fällen (die Fälle Nr. 3, 7, 11, 12, 13 u. 17 in Tabelle 6) sank, den 7. und 13. Fall ausgenommen.

7) Einflüsse von Glucocorticoiden auf den BTS-Blutspiegel: Zur Behandlung von protrahiertem Ikterus, Entzündungsprozess, Fibrosebildung der Leber usw. verwendet man gelegentlich Glucocorticoid²⁹. Bei den Leberpatienten, denen aus diesem Zweck Glucocorticoide verabfolgt wurden, wurde der BTS-Blutspiegel vor der Verabreichung, ungefähr 2 Wochen nach der Verabreichung und nach dem Absetzen von den Glucocorticoiden (Prednisolon bei 7 Fällen und Dexamethason bei 5 Fällen) bestimmt. Dabei wurde die Menge der verabreichten Glucocorticoide nach der von KOSAKA und Mitarbeitern²⁹ ausgearbeiteten Methode dosiert, wonach insgesamt 305 mg von Prednisolon und 25.75 mg

von Dexamethason verabfolgt wird.

Wie Tabelle 7 zeigt, erhöhte sich zwar in 10 Fällen der BTS-Blutspiegel während der Verabreichung, sank aber in 7 Fällen nach dem Absetzen sogar unter den Ausgangswert herab. Das gleiche lässt sich von Mittelwert bei 12 Fällen behaupten.

Tabelle 7 Veränderung des BTS-Blutspiegels nach Verabreichung von Glucocorticoiden
(in mg/dl)

Nummer der Fälle	Krankheit	BTS-Blutspiegel nach Verabreichung von Glucocorticoiden			Bemerkung
		vor	nach ca. 2 W	nach dem Absetzen	
1	akute Hepatitis (Rekonvaleszenz)	0.97	1.45	1.27	bei Gebrauch von anabolischem Steroid
2	"	1.40	1.27	1.35	"
3	chronische Hepatitis	0.83	1.88	1.42	"
4	"	1.25	1.36	1.10	"
5	"	1.19	1.32	1.45	"
6	"	1.61	1.90	1.46	"
7	"	1.57	1.95	1.16	"
8	"	1.22	1.41	1.25	"
9	"	1.83	2.22	1.38	"
10	"	1.01	1.16	1.13	"
11	"	1.98	1.92	1.48	"
12	Leberzirrhose	1.21	1.33	0.92	"
Mittelwert		1.34 ± 0.335	1.59 ± 0.212	1.28 ± 0.168	

8) Einflüsse von BTMP, TTFD, TATD und K-Mg-Asparaginat auf den BTS-Blutspiegel mit Berücksichtigung der Leberhämodynamik: Nachdem die geschätzte Leberdurchblutung ("estimated hepatic blood flow")³⁰ unter Benutzung des Leberkatheters nach der Galaktose-Methode von NAKAMURA³¹ und der Lebervenenverschlussdruck bestimmt waren, wurde der Zustand der Leberhämodynamik auf Grund der beiden Ergebnisse ermittelt. Dabei erwies sich der Abnormwert der geschätzten Leberdurchblutung kleiner als 600 ml/Min. /M², des Lebervenenverschlussdruckes grösser als 140 mm H₂O und auch die Fälle mit kleineren Lebervenenverschlussdruck als 100 mm H₂O, bei denen Milztumor bzw. erhöhter Milzvenendruck bestand, gehörten in die Gruppe mit abnormer Leberhämodynamik. Wenn mindestens einer der beiden abnorm war, wurde die Leberhämodynamik als abnorme ausgedrückt.

Wie Abb. 1, 2 und 3 zeigen, war der BTS-Blutspiegel nach jeder Verabreichung von BTMP, TTFD, TATD und K-Mg-Asparaginat in den Fällen mit abnormer Leberhämodynamik nur in wenigen Fällen niedriger als in den Fällen

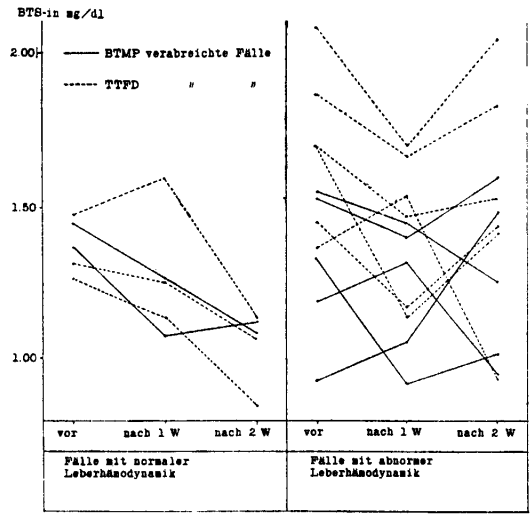


Abb. 1 Veränderung des BTS-Blutspiegels nach Verabreichung von BTMP und TTFD mit Berücksichtigung der Leberhäodynamik

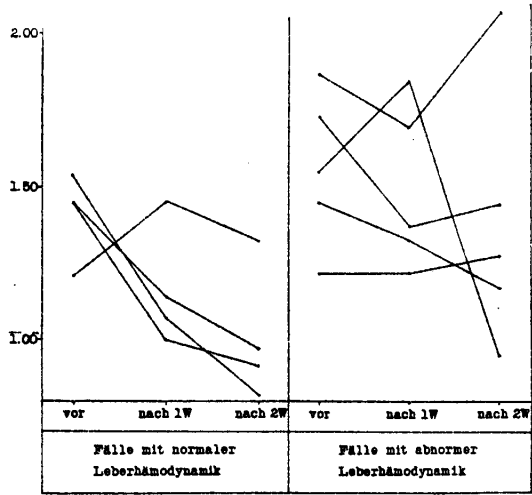


Abb. 2 Veränderung des BTS-Blutspiegels nach Verabreichung von TATD mit Berücksichtigung der Leberhäodynamik

mit normaler Leberhäodynamik, in der Mehrzahl der Fälle war er dagegen gestiegen.

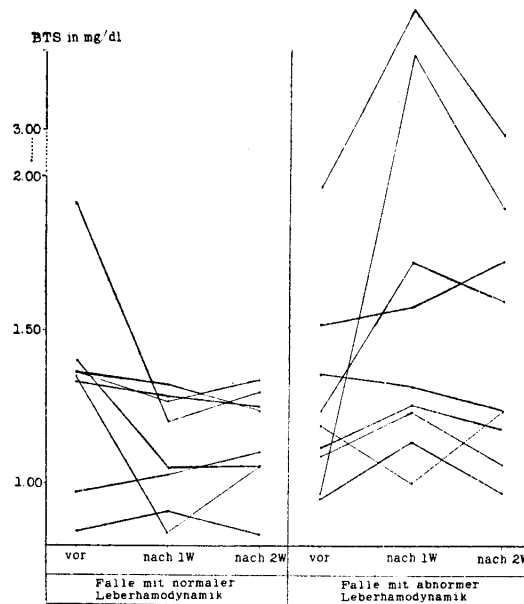


Abb. 3 Veränderung des BTS-Blutspiegels nach Verabreichung von K-Mg-Asparaginat mit Berücksichtigung der Leberhamodynamik

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Um die Einflüsse von Glukose, Sorbit, Thiamin, BTMP, TTFD, Thiocäure, TATD, K-Mg-Asparaginat und Glucocorticoiden auf den BTS-Blutspiegel zu untersuchen, wurden die Veränderungen des BTS-Blutspiegels nach der Verabreichung dieser Medikamente bei akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose beobachtet.

1) Einflüsse von Glukose und Sorbit auf den BTS-Blutspiegel: Zwar war der BTS-Blutspiegel nach der oralen Belastung von Glukose im allgemeinen angestiegen, aber es ergab sich keine bedeutsame Differenz zwischen den Veränderungen bei Gesunden und bei Leberpatienten. Wie ich schon berichtet habe¹, spiegelt die BTS im Blut bei den Leberkrankheiten den BTS-Stoffwechsel in der Leber wider. Andererseits, weil die verabreichte Glukose nicht nur in der Leber, sondern auch an anderer Stelle oxydiert wird, könnte sich der Zustand des BTS-Stoffwechsels in der Leber nicht genug widerspiegeln. Daher gab es keine Differenz zwischen Gesunden und Leberpatienten. EDWIN¹⁰ hat auch keine Differenz der Veränderung des BTS-Blutspiegels nach der intravenösen Injektion von Glukose zwischen Gesunden und Leberzirrhotikern nachgewiesen. JORKE⁶ hat bei akuter Hepatitis keine bestimmte Veränderung des BTS-Blutspiegels nach intraduodenaler Zufuhr von Glukose nachgewiesen. Doch haben OPIENSKA⁷ bei

Leberpatienten, AMATUSIO und NESBITT² und ALSLEV⁴ bei Leberzirrhose darüber berichtet, dass eine BTS-Stoffwechselstörung bei Leberkrankheiten besteht, weil der Anstieg des BTS-Blutspiegels nach der Glukosebelastung im Vergleich zu Gesunden grösser war. KIPPING⁵ hat den initialen Abfall des BTS-Blutspiegels nach intravenöser Injektion von Glukose bei akuter Hepatitis, chronischer Hepatitis und Leberzirrhose beobachtet; das bedeutet die Aufnahme der BTS in der Leber.

Sorbit wird in der Leber zu Fruktose umgewandelt, danach weiter zu BTS oxydiert. BLAKELY³² hat nachgewiesen, dass bei dieser Reaktion Sorbitdehydrogenase notwendig ist. Seit SHUMAN³³ Sorbit klinisch hauptsächlich bei Diabetikern verwandte, ist von einigen Autoren^{33,34} die klinische Verwendbarkeit des Sorbits ausprobiert worden. Ich habe Sorbit von der Seite des BTS-Stoffwechsels untersucht. Dabei war der Anstieg des BTS-Blutspiegels bei der Sorbitbelastung ausgezeichnet geringer als bei der Glukosebelastung. Ausserdem trat dabei keine Fruktose im Blut auf, einen Fall ausgenommen, und nur geringe Mengen von Sorbit wurden im Harn nachgewiesen. Deshalb wäre es denkbar, dass das verabreichte Sorbit zu Fruktose wird und dass danach die Fruktose—nach Untersuchungen von HERS und KUSAKA³⁵—über BTS schneller als die Glukose oxydiert wird. Diese Tatsache ist als Anzünder der BTS-Oxydation für gestörte Oxydation der BTS in der Leber von grossem Vorteil. Tatsächlich hat RAUSCH³⁶ darüber berichtet, dass die Herabsetzung des BTS-Blutspiegels nach Mischinjektion von Thioctsäure und Sorbit grösser als von Thioctsäure und Glukose war.

2) Einflüsse von Thiamin und Thioctsäure auf den BTS-Blutspiegel: Thiamin wird in der Leber zu Cocarboxylase phosphoryliert, die direkt für den Prozess der BTS-Oxydation erforderlich ist; daher streitet man sich seit langem über den Einfluss von Thiamin und Cocarboxylase auf den BTS-Blutspiegel bei verschiedenen Krankheiten. Andererseits, seit Thioctsäure als "pyruvic oxidating factor" von O'KANE und Mitarbeitern³⁷ entdeckt wurde und ihre Krystallisierung nach REED³⁸ gelang, ist Thioctsäure auf vielen Gebieten in Gebrauch. Insbesondere, seit RAUSCH³⁹ in verdienstvoller Weise eine Besserung der Leberkomapatienten mit Thioctsäure nachgewiesen hat, haben einige Autoren¹⁹⁻²⁵ über Veränderungen des BTS-Blutspiegels nach Verabreichung von Thioctsäure berichtet. Nach meinen Ergebnissen wurde der Anstieg des BTS-Blutspiegels nach Glukosebelastung durch Verabreichung von Thiamin nicht gehemmt, während er von Thioctsäure deutlich gehemmt wurde. INOUE⁴⁰ hat darüber berichtet, dass es zwei Gruppen bei Leberkrankheiten hinsichtlich der Verabreichung von Thiamin gibt; bei der ersten Gruppe vermehrt sich Cocarboxylase im Blut nicht, bei der zweiten Gruppe vermehrt er sich. Bei ersterer wird die Phospholierung von Thiamin wegen der starken Leberschädigung gestört, daher

wird Cocarboxylase im Blut nicht vermehrt. FURUKAWA¹⁶ bzw. WADA¹¹ hat nachgewiesen, dass Thiamin den BTS-Blutspiegel nicht gesenkt hat. Zwar besteht bei der Thioctsäure zum Unterschied von Thiamin kein Phospholierungsprozess in der Leber, doch aus der Tatsache, dass Thioctsäure nur in Verbindung mit Apo-Pyruvatoxydase bei Anwesenheit von ATP und Magnesiumion wirkt⁴¹, könnte man schliessen, dass die Verwendbarkeit von verabfolgter Thioctsäure in den Leberkrankheiten beschränkt ist. Aber nach meinen Untersuchung war denkbar, dass, da Thioctsäure im Vergleich mit Thiamin den Anstieg des BTS-Blutspiegels nach der Glukosebelastung hemmen konnte, diese in der Leber leichter verwendbar ist als Thiamin. Wirklich hat RAUSCH³⁶ den Abfall des BTS-Blutspiegels im Zusammenhang mit dem Aufwachen der Leberkomapatienten beobachten können, auch REDETZKI²⁰, WADA¹¹, THOMPSON²¹ haben den Abfall des BTS-Blutspiegels nach der Verabreichung von Thioctsäure beobachtet. Es war auch in meinen Untersuchungen bemerkenswert, dass in den Leberkrankheiten, insbesondere bei Rekonvaleszenz der akuten Hepatitis, wobei der BTS-Blutspiegel u. a. erhöht war, Thioctsäure den Anstieg des BTS-Blutspiegels nach der Glukosebelastung am ausgezeichnetesten gehemmt hat. Daher würden bei der Rekonvaleszenz der akuten Hepatitis Cofaktoren wie Thioctsäure an die Störung der BTS-Oxydation bedeutend teilnehmen. Tatsächlich wurde von WADA¹¹ die Herabsetzung von Thioctsäure im Blut bei Hepatitis nachgewiesen. Andererseits ist auch mitgeteilt worden²⁴, dass eine Herabsetzung des BTS-Blutspiegels nach Verabreichung von Thioctsäure nicht oder nur vorübergehend nachgewiesen werden konnte. Diese verschiedenen Ergebnisse hängen auch mit dem Grad der Parenchymschädigungen der Leber zusammen und auch damit, ob Störungen der Leberhämodynamik vorhanden waren.

3) Einflüsse von BTMP, TTFD und TATD auf den BTS-Blutspiegel: In meinen Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass der Anstieg des BTS-Blutspiegels nach der Glukosebelastung durch Thiamin nicht gehemmt wurde, dass aber die Verabreichung von BTMP, TTFD und TATD eine Senkung des BTS-Blutspiegels in der Hälfte der Fälle ergab. Die Senkungswirkung auf den BTS-Blutspiegel unter Verabreichungen von BTMP und TTFD war fast gleichartig, dagegen war sie bei TATD-Verabreichung stärker. BTMP, TTFD und TATD wurden besser zu Cocarboxylase phospholiert als Thiamin und haben den BTS-Blutspiegel bei Leberkrankheiten, der nach der Verabreichung von Thiamin nicht gesunken war, im allgemeinen gesenkt. Insbesondere war bei den mit TATD verabfolgten Fällen die Senkung des BTS-Blutspiegels stärker als bei den Fällen, bei denen BTMP bzw. TTFD mit Thioctsäure kombiniert verabfolgt wurde. Die Tatsache würde dadurch veranlasst, dass TATD eine äquimolare Verbindung zwischen den Derivat von Thiamin und der Thioctsäure darstellt. Weiter ist sehr bemerkenswert, dass die Senkungswirkung auf den BTS-Blut-

spiegel durch diese Medikamente bei den Fällen mit gestörter Leberhämodynamik verhältnismässig gering war. Daher bin ich der Meinung, dass bei diesen Fällen die Faktoren zur Störung der BTS-Oxydation nicht nur im Bereich des Coenzyms, sondern auch im Bereich der Leberhämodynamik — vielleicht des Sauerstoffes — oder im Bereich des Apoenzyms vorhanden sind.

4) Einfluss von K-Mg-Asparaginat auf den BTS-Blutspiegel: Indem die Asparaginsäure am Ureazyklus in der Leber teilnimmt, wird sie auch in der Leber bei Anwesenheit von Transaminase zu Oxalessigsäure, dann durch Kondensation mit Acetyl-Coenzym A zu Zitronensäure umgewandelt. Andererseits stellt Magnesiumion das wichtigste Ion für oxydative Decarboxylierung von BTS dar. Daher befördern die beiden die Einführung von BTS in den Zitronensäurezyklus. Aus diesem Grund habe ich vermutet, dass K-Mg-Asparaginat den erhöhten BTS-Blutspiegel in den Leberkrankheiten herabsetzen würde. Tatsächlich hat NIEPER und BLUMBERGER⁴² mitgeteilt, dass der BTS-Blutspiegel in Herzkrankheiten nach der intravenösen Injektion von K-Mg-Asparaginat abgefallen war. In meinem Fall waren bei den Leberpatienten die Ergebnisse mit K-Mg-Asparaginat komplizierter, so dass konstante Resultate dabei im allgemeinen nicht erhalten werden konnten. Es waren nämlich mehrere Bedingungen für die Herabsetzung der BTS in den Leberkrankheiten bei K-Mg-Asparaginat nötig. Zur ersten Bedingung gehört mindestens, dass eine Oxydationsstörung der BTS in der Leber — der erhöhte BTS-Blutspiegel — vorhanden ist, und zwar muss ihre Ursache auf primärem bzw. sekundärem Mangel von Oxalessigsäure beruhen. Während des Gebrauchs von Glucocortiocid wurde relativer Mangel von Oxalessigsäure in der Leber nachgewiesen⁴³. Die Ergebnisse, dass die Senkung des BTS-Blutspiegels in meinen Fällen, bei denen Glucocorticoide verabfolgt wurden, nach der Verabreichung von K-Mg-Asparaginat häufiger als in sonstigen Fällen nachgewiesen werden konnte, haben diese Mitteilung bestätigt. Zur zweiten Bedingung gehört die Leberhämodynamik; im Vergleich mit normaler Leberhämodynamik wurde bei den Fällen mit gestörter Leberhämodynamik die Herabsetzung des BTS-Blutspiegels nach der Verabreichung von K-Mg-Asparaginat sowie von BTMP, TTFD und TATD nicht beobachtet. Diese Tatsache bestätigt, dass die Stelle der Störung in der BTS-Oxydation bei solchen Fällen im Bereich des Sauerstoffes liegt. Das entspricht auch dem Bericht von Katsunuma⁴⁴, dass die Zirkulationsstörung den Ablauf des Zitronensäurezyklus gehemmt hat.

5) Einfluss von Glucocortiocid auf den BTS-Blutspiegel: Glucocorticoide erhöhten den BTS-Blutspiegel in den Leberkrankheiten. Das Ergebnis entspricht den Mitteilungen von SCHREIER⁹ und HENNES und Mitarbeitern⁴⁵. Glucocortiocid fördert Katabolismus des Eiweiss und Glykoneogenese. Der während der Verabreichung von Glucocorticoiden nachgewiesene Anstieg des BTS-Blutspie-

gels in den Leberkrankheiten wird mehr auf ketogenen Aminosäure, die durch Katabolismus aus Eiweiss stammen, beruhen als auf ihre Hemmwirkung der BTS-Oxydation. Dagegen haben HENNES und Mitarbeiter angenommen, dass Glucocorticoid eine Hemmwirkung auf die Utilisation der BTS besitzen.

ZUSAMMENFASSUNG

Sowohl aus dem Grunde, den Mechanismus des gestörten BTS-Stoffwechsels bei den Leberkrankheiten zu erkennen, als auch Beobachtungen für seine Behandlungen zu machen, wurden die Einflüsse von Zucker, Thiamin und seinen Derivaten (BTMP, TTFD), Thioctsäure, der Verbindung zwischen dem Derivat von Thiamin und Thioctsäure (TATD), Kalium- und Magnesium-Asparaginat und Glucocorticoiden auf den BTS-Blutspiegel untersucht. Das führte zu folgenden Ergebnissen :

1) Der Anstieg des BTS-Blutspiegels nach Belastung von Glukose bzw. Sorbit wurde beide Male beobachtet, aber er war nach Sorbit geringer als nach Glukose. Das bedeutet, dass Sorbit die BTS-Oxydation fördert.

2) Während der Anstieg des BTS-Blutspiegels mit Thiamin hydrochlorid nicht gehemmt wurde, wurde er mit Thioctsäure in vielen Fällen gehemmt, insbesondere in Rekonvaleszenz der akuten Hepatitis.

3) Nach der Verabreichung von BTMP, TTFD und TATD war der BTS-Blutspiegel herabgesetzt, aber ihre Einwirkung war bei den Fällen mit gestörter Leberhämodynamik nicht gut.

4) Ebenso hat Kalium- und Magnesium-Asparaginat ungefähr im Drittel der Fälle den BTS-Blutspiegel erniedrigt. Aber seine Einwirkung in Fällen mit gestörter Leberhämodynamik war ungünstig.

5) Der BTS-Blutspiegel wurde durch Glucocorticoide erhöht.

Herrn Prof. Dr. K. Kosaka danke ich für die Leitung meiner Untersuchungen, ebenso Herrn Doz. Dr. Y. Shimada, der mich bei der Ausführung unterstützt hat.

SCHRIFTTUM

1. KONO, H.: Klinische Untersuchungen über Brenztraubensäurestoffwechsel bei den Leberkrankheiten (I. Mitteilung). *Acta Med. Okayama* 18, 15, 1964
2. AMATUSIO, D. S., SCHRIFTER, N., STUTZMAN, F. L. und NESBITT, S.: Blood pyruvic acid response to intravenous glucose or insulin in the normal and in the patients with liver disease and with diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 31, 751, 1952
3. SMITH, L. H., ETTINGER, R. H. und SELIGSON, H.: A comparison of the metabolism of fructose and glucose in hepatic disease and diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 32, 273, 1952
4. ALSLEV, J.: Vergleichende Untersuchungen über den intermediären Galaktose- und Dextrosestoffwechsel bei Gesunden und Patienten mit einer Leberzirrhose. *Klin. Wschr.* 30,

- 406, 1952
5. KIPPING, H.: Untersuchungen zur Rolle der Brenztraubensäure in intermediärem Stoffwechsel. *Zschr. ges. inn. Med.* 9, 608, 1954
 6. JORKE, D.: Das Verhalten des Blutzuckers und der Brenztraubensäure nach intraduodenaler Zufuhr von Glukose bei Gesunden und Leberkranken. *Zschr. ges. inn. Med.* 10, 878, 1955
 7. OPIENSKA-BLAUTH, J., TUSZKIEWICZ, A. R. und KOBYLANSKA, A.: Untersuchungen über das Verhalten des Brenztraubensäurespiegels in Blut nach Glucosebelastung bei Leberkrankheiten. *Poliskie Arch. Med. wewn.* 25, 607, 1955
 8. PLETSCHER, A. und RENSCHLER, H.: Intermediäre Brenztraubensäurebildung aus Fructose und Glukose bei Gesunden, Hepatitis und Alkoholwirkung zum Kohlenhydratstoffwechsel VIII. *Helvet. physiol. acta* 13, 25, 1955
 9. SCHREIER, K.: Die Brenztraubensäure und ihr Stoffwechsel. S. 46, Editio Cantor, Aulendorf i. Württ 1956
 10. EDWIN, E., GORDON, M. S. und CRAIGIE, A.: Effect of intravenous glucose on splanchnic and peripheral metabolism of endogenous pyruvate and citrate in patients with cirrhosis and in subjects without liver disease. *J. Lab. Clin. Med.* 55, 841, 1960
 11. WADA, M., KIJIMA, Y., UNNO, H., HIRAIZUMI, G., SHIGETA, Y. und HIROOKA, T.: Zuckerstoffwechselstörungen in Energielieferung und Energieutilisation und ihre klinische Bedeutung. *Saishin Igaku* 13, 711. 1958 (in Japanisch).
 12. JORKE, D.: Über das Verhalten der Brenztraubensäure nach Galaktosebelastung im Blut bei Leberkranken. *Ärztl. Forsch.* 9, 417, 1955
 13. JORKE, D.: Über das Verhalten des Brenztraubensäureblutspiegels nach Galaktosebelastung bei leberkranken Diabetikern. *Zschr. inn. Med.* 10, 440, 1955
 14. TASAKA, S. und MAEDA, S.: Einflüsse von VB₁ und Cocarboxylase auf den Brenztraubensäureblutspiegel bei Ernährungsstörung. *Vitamin* 1, 333, 1949 (in Japanisch)
 15. FURUKAWA, S.: Untersuchungen über Brenztraubensäure und Phospholierung von VB₁ in der Leber. *Jap. J. Gastroent.* 50, 10, 1953 (in Japanisch)
 16. KIPPING, H.: Zum Brenztraubensäurestoffwechsel. *Dtsch. arch. klin. Med.* 199, 162, 1952
 17. MARKEES, S.: Stoffwechselgrundlagen und Indikationsgebiete für eine Therapie mit Kokarboxylase. *Dtsch. med. Wschr.* 78, 971, 1953
 18. LASCH, F.: Brenztraubensäure und Kokarboxylase. *Dtsch. med. Wschr.* 78, 975, 1953
 19. RAUSCH, F.: Klinische Beobachtungen mit Thioctsäure (Liponsäure). *Arzneimittel Forsch.* 5, 32, 1955
 20. REDETZKI, H., BLOEDORN, H. und BANSI, H. W.: Einfluss der Thioctsäure auf den Brenztraubensäure- und α -Ketoglutaräureblutspiegel bei Leberkranken. *Klin. Wschr.* 34, 845, 1956
 21. THOMPSON, C. M., GAMBESCIA, J. M., LISAN, P. und FUCHS, M.: Addition of thioctic acid to a plan for management of hepatic insufficiency. *Ameri. J. Med.* 21, 131, 1956
 22. RAUSCH, F.: Therapie des Leberkomas und der akuten Hepatitis mit Thioctsäure. *Therapiewoche* 8, 63, 1957
 23. RAUSCH, F.: Therapie der Fettleber und Fettcirrhose mit Thioctsäure. *Ärztl. Forsch.* 12, 1, 1958
 24. JULICH, H., M., MAMPEL, E. und EISFELD, G.: Veränderung verschiedener Stoffwechselmetaboliten im Blut unter der Wirkung von Thioctsäure (α -Liponsäure). *Ärztl. Forsch.* 14, 1, 1960
 25. THÖLEN, H., BIGLER, F., HENSLER, A. und STAUB, H.: Therapie des Leberkomas mit Coenzym A, α -Liponsäure und Diphosphopyridinnukleotid. *Dtsch. med. Wschr.* 87, 2488, 1962
 26. SHIMIZU, T.: pyruvate and α -ketoglutarate in blood and urine. *J. Biochem.* 38, 99, 1951

27. ROE, J. H., EPSTEIN, J. E. und GOLDSTEIN, N. P.: A photometric method for the determination of iusulin in plasma and urine. *J. Biol. Chem.* 178, 839, 1949
28. FAULKNER, P.: Enzymatic reduction of sugar phosphates in insect blood. *Biochem. J.* 64, 436, 1956
29. KOSAKA, K., SHIMADA, Y., AMIOKA, T. und SEITO, I.: Behandlungen mit Predonisolon und Dexamethason bei Virushepatitis und Leberzirrhose. *Saishin Igaku*, 1009, 15, 1960 (in Japanisch)
30. BRADLEY, S. E.: Variations in hepatic blood flow in man during health and disease. *New Engl. J. Med.* 240, 456, 1949
31. NAKAMURA, T., NAKAMURA, S., TOKITA, K., WATANABE, M., KIMURA, T., SUZUKI, T. und KANEHIKO, T.: Die Bestimmung der intrahepatischen Shuntblutung mit Leberzirrhose. *Igaku No Ayumi* 29, 741, 1959 (in Japanisch)
32. BLAKELY, R. L.: The Metabolism and antiketogenic effects of sorbitol. Sorbitol dehydrogenase. *Biochem. J.* 49, 257, 1951
33. SHUMAN, C. R., KEMP, R. L. COYNE, R. und WOHL, M. G.: Clinical use of sorbitol as sweetening agent in diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutrition* 4, 61, 1956
34. ADCOCK, L. H. und GRAY, C. H.: The metabolism of sorbitol in the human subject. *Biochem. J.* 65, 554, 1957
35. HERS, H. G.: Le métabolisme bu fructose. Editions Arsacia, Bruxelles 1957
36. RAUSCH, F.: Differentialtherapie des Leberkomas mit Thioctsäure. *Shinryo* 12, 1242, 1959
37. O'KANE, D. J. und GUNSALUS, I. C.: Pyruvic acid metabolism: factor required for oxidation by streptococcus faecalis. *J. Bact.* 56, 499, 1948
38. REED, L. J., DEBUSK, B. G., GUNSALUS, I. C und HORNBERGER, C. S.: Crystalline α -lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science* 114, 93, 1951
39. RAUSCH, F.: Die Behandlung des Leberkomas und Präkomas mit Thioctsäure. *Klin. Wschr.* 34, 737, 1956
40. INOUE, K.: Vitamine und Leberkrankheiten. S. 431, Veröffentlichung der Vorträge des 14. gesamtmedizinischen Kongresses in Japan, 1955 (in Japanisch)
41. REED, L. J., KOIKE, M., LEVITCH, M. E. und LEACH, F. R.: Studies on the nature and reactions of protein-bound lipoic acid. *J. Biol. Chem.* 232, 143, 1958
42. NIEPER, H. A. und BLUMBERGER, K.: Experimentelle Grundlagen und klinische Anwendung von Elektrolyt-Schlepperverbindungen. *Ärztl. Forsch.* 15, 125, 1961
43. BÜHRING, H. und KÜHNAU, J.: Gesamt und Acetyl-Coenzym A in der Leber normaler und alloxandiabetischer Ratten. *Klin. Wschr.* 38, 694, 1960
44. KATSUNUMA, H.: Persönliche Mitteilung.
45. HENNES, A., WAJCHENBERG, B. L., FAJANS, S. S. und CONN, J. W.: The effect of adrenal steroids on blood levels of pyruvic and α -ketoglutaric acids in normal subjects. *Metabolism* 6, 339, 1957