

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Organ der Berliner Medizinischen Gesellschaft und anderer Vereinigungen

Beirat:

H. Eymer, München / A.W. Fischer, Gießen / K. Schneider, München / R. Siebeck, Berlin

Schriftleitung:

Reinhard von den Velden / Artur Pickhan

VERLAG: GEORG THIEME, LEIPZIG

Vervielfältigung und Verbreitung von Arbeiten aus der „D. m. W.“ sowie deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

*Aus der 1. Medizinischen Klinik und dem Medizinischen
Chemischen Institut der Universität Szeged*

Über die Bernsteinsäurebehandlung diabetischer Azidose¹

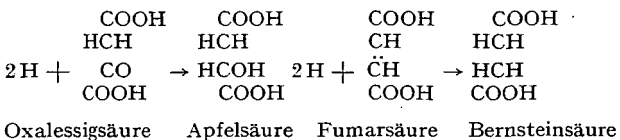
Von ANDREAS KORÁNYI und ALBERT v. SZENT-GYÖRGYI

Nach der modernen Theorie der Zellatmung (H. WIELAND) kennt das lebende Gewebe nur einen Brennstoff, den *Wasserstoff*. Dieser Wasserstoff wird in gebundener Form, an das Kohlenstoffgerippe der Nährstoffmoleküle verankert, aufgenommen. In unseren Zellen wird dann zunächst die Bindung der H-Atome am Nährstoffmolekül aufgelockert. Die Fermente, die diese Funktion ausüben, werden *Dehydrorasen* genannt. Dieser, in seiner Bindung aufgelockerte Wasserstoff wird dann vom Nährstoffmolekül abgespalten und oxydiert. *Diese Oxydation des H zu Wasser ist die große energieliefernde Reaktion des Lebens*. Diese scheinbar so einfache Reaktion $2H + \frac{1}{2}O_2 = H_2O$ ist aber äußerst verwickelt. Die einzelnen Wasserstoffatome werden sozusagen nur stufenweise oxydiert. Die energieärmste Bindung des H ist seine Bindung an O, bei der die ganze Energie freikommt. Der von den Nährstoffen abgespaltene H wird aber nicht unmittelbar auf Sauerstoff, sondern zunächst auf eine Reihe intermediärer Substanzen übertragen. In jeder folgenden Bindung ist der H energieärmer, also stets mehr und mehr oxydiert. Die Energiedifferenz der einzelnen Stufen kommt

¹ Diese Arbeit wurde durch die *Josiah Macy Jr. Stiftung, New York*, unterstützt.

frei und wird durch die Zelle zur Unterhaltung des Lebens verwendet.

Die ausgedehnten Arbeiten unseres Biochemischen Laboratoriums haben den Beweis erbracht, daß bei dieser Übertragung des H vom Nährstoff auf den Sauerstoff die 4 C-Atome enthaltenden Dikarbonsäuren als Katalysatoren eine bedeutende Rolle spielen (1-4). Diese Untersuchungen wurden hauptsächlich am Muskelgewebe ausgeführt. Wenn wir von den Kofermenten und dem Gelben Ferment absehen, so gestaltet sich hier die Hauptatmung folgendermaßen: Der Wasserstoff wird vom Nährstoffmolekül zunächst auf ein Molekül von Oxalessigsäure übertragen (s. Figur). Die Abspaltung der H-Atome erfolgt stets paarweise. Durch Übernahme der 2 H-Atome übergeht die Oxalessigsäure in Apfelsäure. Diese letztere gibt dann die beiden H-Atome wieder weiter, indem sie selber wieder in Oxalessigsäure übergeht. Die H-Atome der Apfelsäure werden durch ein Molekül Fumarsäure übernommen, das hierbei zu Bernsteinsäure reduziert wird. Die H-Atome der Bernsteinsäure werden dann durch Zytochrom aboxydiert (KEILIN), wobei die Bernsteinsäure wieder zur Fumarsäure wird. Das Zytochrom wird dann zuletzt durch das „Atmungsferment“ WARBURGS bzw. den aktivierten Sauerstoff oxydiert.



Es würde zu weit führen, an dieser Stelle auf die Einzelheiten dieser Theorien einzugehen. Was für uns hier von Bedeutung ist, das ist der Umstand, daß die C₄-Dikarbonsäuren bei der biologischen Oxydation als Vermittler des Wasserstofftransportes zwischen Nährstoff und O₂ eine bedeutende Rolle spielen. Scheinbar handelt es sich hier um 4 verschiedene Substanzen, die Oxalessigsäure, Apfelsäure, Fumarsäure und die Bernsteinsäure. In der Wirklichkeit sind aber diese 4 verschiedenen Verbindungen nur 4 verschiedene Formen derselben Substanz, Formen, die reversibel ineinander übergehen. (Der Übergang zwischen Fumarat und Malat wird

durch die Fumarase vermittelt.) Es ist also irrelevant, in welcher Form wir die C₄-Dikarbonsäuren zufügen, wenn wir ihre Konzentration im Gewebe erhöhen wollen.

Die Untersuchungen von DISCHE, MEYERHOF, PARNAS u. a. m. haben die *große Bedeutung der Brenztraubensäure für die Milchsäuregärung* erwiesen. Die Arbeiten unseres Laboratoriums zeigen (BANGA, LAKI), daß die Brenztraubensäure auch im oxydativen Abbau der Kohlenhydrate eine ebenso bedeutende Rolle spielt. In gewisser Beziehung ist die Bedeutung der Brenztraubensäure eine noch größere wie bei der Gärung. Bei dem oxydativen Abbau ist die Brenztraubensäure kein Intermediärprodukt wie bei der Fermentation, sondern ein Endprodukt. Es muß ein weiterer, neuer Prozeß beginnen, um die Brenztraubensäure zum Schwunde zu bringen.

Die Wege, in die die Brenztraubensäure oxydativ verschwindet, sind noch nicht sicher festgestellt. E. ANNAU beschäftigte sich in unserem Laboratorium in seinen letzten Arbeiten (unter Publikation) mit diesem Prozeß. Er zeigte, daß Gewebe für Brenztraubensäure eine sehr aktive Dehydrase enthalten. Daß diese Dehydrase bis jetzt noch nicht mit Sicherheit bekannt war, hatte seinen Grund in dem Umstande, daß ihre Wirkung an die Anwesenheit eines besonderen Kofermentes gebunden ist. Durch dieses Dehydrase-Koferment-System wird der Wasserstoff der Brenztraubensäure aktiviert und dann durch das C₄-Dikarbonsäuresystem zur Oxydation dem O₂ zugeführt. Wie ANNAU bereits in früheren Arbeiten zeigte, wird hierbei 1 Atom O pro Mol. Brenztraubensäure verbraucht. Das Produkt der Oxydation ist noch unbekannt. Wahrscheinlich wird die oxydierte Brenztraubensäure zu Kohlenhydrat resynthetisiert, da gleichzeitig mit ihrer Oxydation CO₂ abgespalten wird. Wird ein CO₂ von der Brenztraubensäure abgespalten und ein O eingeführt, so muß ein Produkt entstehen, das mit Kohlenhydrat isomer ist. Es ist auch nicht unwahrscheinlich, daß die Brenztraubensäure zuerst polymerisiert und dann erst oxydiert und dekarboxyliert wird.

Leidet nun das C₄-Dikarbonsystem und wird in seiner Funktion irgendwie (z. B. durch Malonat) gestört, so wird,

wie ANNAU zeigte, nicht mehr ein ganzes O pro Mol. Brenztraubensäure aufgenommen, und es entsteht aus der Brenztraubensäure Azeton bzw. Azetessigsäure.

Die Azetonbildung aus Brenztraubensäure wurde bereits durch EMBDEN entdeckt. ANNAU ergänzte den Befund des großen Forschers mit der so wichtigen Beobachtung, daß die normale Oxydation der Brenztraubensäure an die ungestörte Funktion des C₄-Dikarbonsäuresystemes gebunden ist, und daß es die Störung dieses Systemes ist, die zum atypischen Abbau, zur Azetonbildung führen kann.

In welcher Weise Brenztraubensäure hierbei in Azeton übergeht, ist noch unbekannt. Natürlicherweise muß eine Polymerisierung stattfinden. In letzter Zeit hat sich auch H. A. KREBS mit der Azetonbildung aus Brenztraubensäure beschäftigt und über die möglichen Wege interessante Beobachtungen mitgeteilt.

Alle diese Beobachtungen legten den Gedanken nahe, daß *auch im Diabetes die Azidose ihren Grund in der Störung der C₄-Dikarbonsäurekatalyse habe*. Eine solche Störung dieses Systemes ist unschwer vorzustellen, da die C₄-Dikarbonsäuren trotz ihrer so wichtigen Funktion nur in äußerst geringer (10 mg⁰/₀) Konzentration im Gewebe anwesend sind. Es ließe sich leicht vorstellen, daß diese geringe Substanzmenge entweder in ihrer Bildung gehemmt sei oder zu leicht einer Zersetzung anheimfalle. Wege einer solchen gesteigerten Zerstörung lassen sich unschwer vorstellen. So zeigten wir z. B., daß Oxalessigsäure in Gegenwart von gewisser Aminosäure im Gewebe rasch verschwindet, ein Schwund, der, wie BRAUNSTEIN (persönliche Mitteilung) zeigte, auf einer Umaminierung beruht.

Eröffnet die geringe Konzentration der C₄-Dikarbonsäure die Möglichkeit der Annahme einer gestörten Funktion, so eröffnet sie zugleich auch die Möglichkeit des Versuches, die etwa fehlende Substanzmenge durch künstliche Zufuhr zu ersetzen und die Wirkung der C₄-Dikarbonsäuren auf die diabetische Azidose zu untersuchen. Die Gesamtmenge dieser Säure ist im erwachsenen menschlichen Körper etwa 5 g. Also war es auch gegeben, die therapeutische Dosis in dieser

Dimension zu suchen und hierbei zur billigsten Dikarbon-säure, zur Bernsteinsäure zu greifen.

Wie die zu besprechenden Fälle zeigen, gelingt es, die *diabetische Azidose mit geringen Bernsteinsäuremengen zu beseitigen und den azeton- und azidosefreien Zustand durch geringe Mengen von C₄-Dikarbonsäuremengen, wie 1 g Bernsteinsäure täglich, dauernd aufrechtzuerhalten.*

Wir hoffen, daß sich die *Bernsteinsäure* nicht nur als ein nützliches Mittel der Diabetesbehandlung erweisen wird, sondern daß sie zugleich einen weiteren Weg zur Erforschung und zum Verständnis der Genese der Azidose eröffnen wird. Gelingt es doch durch Zuhilfenahme der Bernsteinsäure, Hyperglykämie von der Azidose zu trennen, nachdem die Bernsteinsäure primär keinen unmittelbaren Einfluß auf die Hyperglykämie zu haben scheint.

Die geringe Menge der Bernsteinsäure, die genügt, um die Azidose hintanzuhalten, beweist, daß die Säure nicht als Energiequelle in Rechnung kommen kann und ihre Wirkung abweichend von der Wirkung anderer bekannter anti-ketogener Substanzen entfaltet.

Die gefundenen Wirkungen der Bernsteinsäure, die in der geringen Tagesdosis von 1 g eine so schwere Stoffwechselstörung wie die diabetische Azidose hintanzuhalten vermag, ist ein weiterer Beweis für die wichtige *katalytische* Funktion der C₄-Dikarbonsäuren. Ebenso beweist dies die Richtigkeit der von unserem Laboratorium vertretenen Anschauung, daß Bernsteinsäure nicht am Hauptwege des Stoffwechsels liege und nur sehr langsam gebildet wird und ebenso langsam verschwindet. Wäre sie ein Glied wichtiger metabolischer Vorgänge, so müßte sie stets in großen Mengen gebildet und umgesetzt werden; und es wäre unmöglich zu verstehen, wieso durch die relativ so geringe Menge von 1 g ihre Bilanz hergestellt werden könnte.

Unsere Ergebnisse machen es zugleich nicht unwahrscheinlich, daß die *Muttersubstanz des Azetons bei der diabetischen Azidose die Brenztraubensäure, also Kohlenhydrat sei*, ist doch Diabetes eine primäre Störung des Kohlenhydrat- und nicht des Fettstoffwechsels.

Bisher behandelten wir 5 Diabetiker mit *Bernsteinsäure*:

I. Z. M., 43jährige Krankenpflegerin, suchte unsere Klinik das 4. Mal auf. Zuerst meldete sie sich im Mai 1931 mit typischen diabetischen Beschwerden. Bei der Aufnahme enthielt ihr Harn 3,5% Zucker; Azeton++++; Azetessigsäure+. Blutzucker 168 mg%. Mit einer Diät von 80 g Kohlenhydrat, 60 g Eiweiß und 100 g Fett und mit täglich 2mal 20 E. Insulin wurde sie zuckerfrei. Im November 1933 wurde sie wiederum in schwerem Zustande auf die Klinik gebracht; obzwar sie nach ihrer Angabe die vorgeschriebene Diät genau einhielt und sich täglich 2mal 20 E. Insulin spritze, fanden wir in ihrem Harn 4% Zucker und starke Azeton- sowie Azetessigsäure-Reaktion. Bei der Kranken trat eine starke Hämatemesis auf und wir konnten eine *Ulcus duodeni* diagnostizieren. — Die Kranke wurde bei ihrer Entlassung auf eine Diät von 100 g Kohlenhydrat, 80 g Eiweiß und 80 g Fett und auf die tägliche Dosis von 60 E. Insulin verwiesen. Im November 1936 suchte sie zum 3. Male unsere Klinik auf und befand sich in einem schweren azidotisch präkomaösen Zustand; ihr Harn enthielt 3% Zucker und gab eine starke Azeton- und Azetessigsäure-Reaktion. — Da wir bei der Kranken eine ausgeprägte Neigung zur Azetonurie beobachten konnten, haben wir sie auf eine Diät nach *PORGES* eingestellt und ihr täglich 70 E. Insulin verabreicht. Die Kranke wurde seitdem 1mal in einer anderen Anstalt behandelt, wobei sie bei einer Diät von 100 g Kohlenhydrat, 80 g Eiweiß und 100 g Fett und mit der täglichen Dosis von 70 E. Insulin zuckerfrei wurde. Seitdem hielt sie die letztgenannte Diät und tägliche Insulindosis streng ein. Ihr zeitweise kontrollierter Harn war im allgemeinen zucker- und azetonfrei.

Am 9. III. 1937 abends meldete sie sich wieder auf der Klinik, da sie in letzterer Zeit wiederum unwiderstehliches Durstgefühl hatte, viel Wasser zu sich nahm und sich schwach und niedergeschlagen fühlte. Bei ihrer Aufnahme war im Harn 2,5% Zucker; +++++ Azeton, +++++ Azetessigsäure nachweisbar; Blutzucker 352 mg%. Alkalireserve 25 Vol.%. Sie klagte über Appetitlosigkeit und schlechtes Allgemeinbefinden. Gleich am 1. Tag ließen wir die Insulinverabreichung weg und gaben ihr eine Lösung von 10 g *Bernsteinsäure* in gewöhnlichem Leitungswasser *per os* ein.

Während des ganzen Tages bestand ihre Nahrung aus 30 g Kohlenhydrat, 30 g Eiweiß und 40 g Fett. Am anderen Tag war ihr Allgemeinbefinden und ihre Nahrungsaufnahme etwas besser. Wir stellten sie auf eine Diät von 80 g Kohlenhydrat, 80 g Eiweiß und 160 g Fett ein. Schon in dem am 2. Tag gesammelten Harn war die Azeton- und Azetessigsäurereaktion

etwas schwächer. Wir setzten die Verabreichung von *Bernsteinsäure* fort. Am 3. Tage (11. III.) ist ihre Diät unverändert. Ihr Allgemeinbefinden gut; Therapie: *Täglich 10 g Bernsteinsäure*. In ihrem am Tage (von früh bis mittags, weiterhin von mittags bis abends) gesammelten Harn war nur noch eine schwache Azeton- und Azetessigsäurereaktion nachzuweisen, in dem nächtlichen Harn konnten Azetonkörper überhaupt nicht mehr nachgewiesen werden. Während dieser Tage änderte sich die Zuckerausscheidung nicht wesentlich und schwankte zwischen 2–3%; die tägliche Zuckerausscheidung betrug 40 bis 50 g. Da am 4. Tage (12. III.) auch der während des Tages ausgeschiedene Harn schon gänzlich azeton- und azetessigsäurefrei war, haben wir die Verabreichung von *Bernsteinsäure* ausgesetzt.

Nach dem *Fortlassen der Bernsteinsäure* sind Azetonkörper im Harn noch 2 Tage lang nicht nachweisbar, sie erscheinen jedoch am 15. III. wieder. Alkalireserve 27%. Am 16. und 17. III. starke Azetonurie und Azetessigsäure; Alkalireserve unverändert tief. Am 18. begannen wir wiederum die Verabreichung von *täglich 10 g Bernsteinsäure*; schon bei dem darauffolgenden nächtlichen Harn verschwanden die Azetonkörper. In den folgenden Tagen bekam die Kranke nebst der schon angegebenen Diät *täglich 10 g Bernsteinsäure*. Alkalireserve 38 und steigt bis 44–47 Vol.% an. Während dieser Tage schwankte der nüchterne Blutzucker zwischen 185 bis 200 mg%, der Harnzucker zwischen 1,5–2,5%. Wir haben bei der Kranken nochmals auf 3 Tage die Verabreichung der *Bernsteinsäure* fortgelassen; am 3. Tage zeigte der Harn wiederum eine schwache Azetonreaktion. Nebst einer unveränderten Diät begannen wir wieder die Verabreichung der *Bernsteinsäure*, aber jetzt nur mehr in der *Tagesdosis von 5 g*. Diese kleineren Tagesmengen bewirken binnen 48 Stunden das vollständige Verschwinden des Azetons aus dem Harn. Nach 7 Tagen wurde die tägliche Dosis von 5 g auf 2 g vermindert; die Azetonreaktion des Harnes blieb unverändert negativ. Nach weiteren 4 Tagen wurde die täglich verabreichte Bernsteinsäuremenge auf 1 g vermindert. Bei dieser Behandlung ließ sich nach 3 Tagen kein Azeton im Harn bemerken; Blutzucker schwankt zwischen 160–200 mg%, Alkalireserve 40 Vol.%.

Die Kranke bekam bereits *8 Tage hindurch täglich 1 g Bernsteinsäure*, als sie an einer Grippe erkrankte. Infolge des Fiebers erschienen im Harn der Kranken Azetonkörper, weshalb wir die Menge der verabreichten Bernsteinsäure wieder auf *täglich 10 g* gesteigert haben. Nach Aufhören des Fiebers konnten wir wieder allmählich die Dosis der *Bernsteinsäure* auf *täglich 1 g* herabsetzen. Da die Kranke gezwungen war, die Klinik zu verlassen und da im Harn täglich etwa 15–28 g

Zucker nachzuweisen war, gaben wir ihr nebst der täglich 1 g Bernsteinsäure noch 10 E. Insulin. In diesem Falle gelang es uns, mit *kombinierter Bernsteinsäure und Insulinbehandlung* die bisher nötigen 70 E. Insulin bei derselben Diät auf 10 E. Insulin herabzusetzen, wobei die Kranke zuckerfrei ist.

II. S. M., 37jährige Kranke, leidet seit 6 Jahren an Diabetes, war schon 2mal in einem Krankenhaus zwecks Toleranzbestimmung. Sie steht seit 5 Jahren unter Insulinbehandlung. Vor ihrer Aufnahme verabreichte sie sich täglich 2mal 20 E. Insulin und hielt eine Diät von täglich 80 g Kohlenhydrat, 60 g Eiweiß und 100 g Fett. Bei ihrer Aufnahme am 7. IV. wurde in ihrem Harn 2,7% Zucker und ++ Azeton nachgewiesen; Blutzucker 244 mg%, Alkalireserve 38 Vol.%.
Sie wurde auf eine Diät von 80 g Kohlenhydrat, 100 g Eiweiß und 200 g Fett eingestellt und zwecks Steigerung der Azidose die Insulinbehandlung ausgesetzt. In den folgenden Tagen vermehrte sich der ausgeschiedene Zucker nicht wesentlich, aber die Azetonurie steigt an, es erscheint auch eine stärkere Azetessigsäurereaktion. Am 5. Tage nach ihrer Aufnahme (12. IV.) Harnzucker 2,2%, tägliche Zuckerausscheidung 27 g, Azeton- und Azetessigsäurereaktion + + + +; Alkalireserve 30 Vol.%. An diesem Tage verabreichten wir zum 1. Male 10 g *Bernsteinsäure*. Am nächsten Tage (13. IV.) Harnzucker 1,6%; Zuckerausscheidung 13 g, Azeton schwächer (+ +), Azetessigsäure negativ. Am 14. IV. verschwindet das Azeton gänzlich aus dem Harn. Am 15. IV. Alkalireserve 39 Vol.%. Von diesem Tage an wurde die *tägliche Bernsteinsäuredosis auf 5 g* herabgesetzt. Harnzucker 2%, tägliche Ausscheidung 16 g, Blutzucker 228 mg%. Am 18. IV. wurde die Bernsteinsäuredosis auf täglich 3 g vermindert. Azetonurie kam nicht wieder. Die Kranke fühlt sich nach weiteren 8 Tagen wohl und ist arbeitsfähig.

III. K. I., 22jährige Kranke, befindet sich zum 5. Male auf unserer Klinik. Das letztmal wurde sie auf die Diät von täglich 80 g Kohlenhydrat, 80 g Eiweiß, 120 g Fett und auf die tägliche Dosis von 55 E. Insulin eingestellt. Bei ihrer Aufnahme am 8. IV. wurde in ihrem Harn 4,5% Zucker, + + + Azeton und eine schwache Azetessigsäurereaktion nachgewiesen. Trotzdem sie — nach ihrer eigenen Angabe — die Diät zu Hause streng einhielt, Blutzucker 233 mg%. Alkalireserve 40 Vol.%. Wir haben die eben angegebene Diät nicht geändert, nur die Insulinverabreichung eingestellt. Am 10. IV. im Harn + + + + Azeton, + + + + Azetessigsäure. Alkalireserve 24 Vol.%. An diesem Tage wurde mit der Verabreichung von 10 g Bernsteinsäure begonnen. Trotz 3tägiger Behandlung mit *täglich 10 g Bernsteinsäure* sind Azetonkörper im Harn un-

verändert nachweisbar, erst am 4. Tage wird die Reaktion schwächer und in der darauffolgenden Nacht verschwinden ganz plötzlich das Azeton wie auch die Azetessigsäure aus dem Harn. Leider konnten wir bei der Kranken die Bernsteinsäurebehandlung nicht fortsetzen, da sie wegen ihrer Magenhyperazidität die Bernsteinsäureeinnahme sehr schlecht duldete und in den späteren Tagen Erbrechen und Appetitlosigkeit auftraten.

IV. Frau K. M., 48jährig, seit 2 Jahren an Diabetes leidend. Sie war auf eine Diät von 80 g Kohlenhydrat, 80 g Eiweiß und 100 g Fett und auf die Tagesdosis von 20 E. Insulin eingestellt. Bei ihrer Aufnahme am 12. IV. wies ihr Harn 0,6% Zucker, ++++ Azeton und eine schwache Azetessigsäurereaktion auf. Blutzucker 179 mg%, Alkalireserve 29 Vol.%. Die Kranke wurde auf die Diät von 80 g Kohlenhydrat, 100 g Eiweiß und 150 g Fett eingestellt, und wir begannen sofort mit *Tagesdosen von 10 g die Bernsteinsäurebehandlung*. Am 13. IV. im Harn 2% Zucker, Azeton nur schwach positiv. Am 14. vollständiges Verschwinden der Azetonurie. Am 15. setzten wir die Tagesdosis der Bernsteinsäure auf 6 g herab. Zucker 0,5%, tägliche Ausscheidung 3,4 g. Alkalireserve 38 Vol.%. Wir verminderten allmählich die *Bernsteinsäuredosis*, zur Zeit bekommt die Kranke täglich nur 2 g. Azetonurie erscheint nicht mehr, täglich ausgeschiedene Zuckermenge 3–5 g.

V. R. R., 54jähriger Beamter, seit 2 Jahren Diabetiker, 1mal bereits in unserer Klinik gewesen und wurde damals auf die Diät von 30 g Kohlenhydrat, 70 g Eiweiß und 120 g Fett eingestellt, Insulin bekam er nicht. Gelegentlich seiner Aufnahme am 6. IV. 2,2% Zucker im Harn, Blutzucker 197 mg%, Alkalireserve 46 Vol.%. Er wurde auf eine Diät von 80 g Kohlenhydrat, 90 g Eiweiß, 200 g Fett eingestellt. Infolge dieser fettreichen Diät erschien bereits am 3. Tage Azeton in seinem Harn. Am 11. IV. ++++ Azeton, schwache Azetessigsäurereaktion, Harnzucker 2%, ausgeschiedene Zuckermenge 6 g. An diesem Tage wird mit der Verabreichung von täglich 10 g Bernsteinsäure begonnen. Trotz einer 4tägigen *Bernsteinsäurebehandlung* verändern sich die Azetonurie und die positive Azetessigsäurereaktion nicht. Am 16. aber werden sowohl die Azeton- wie auch die Azetessigsäurereaktion schwächer. Am 18. verschwinden beide aus dem Harn. Am 19. wird die *Bernsteinsäuremenge auf 5 g* herabgesetzt, worauf in der nächtlichen Portion des Harns wiederum eine schwache Azetonreaktion beobachtet werden konnte. Am 20. wurde die *Bernsteinsäuremenge auf 10 g* erhöht, worauf die Azetonurie verschwindet. Nach 2tägiger Pause jedoch am 23. IV. erschien die Azetonurie von neuem, obwohl der Kranke dieselbe Diät

und dieselbe Menge Bernsteinsäure erhielt. Wir setzten trotzdem die Behandlung fort und am 26. und 27. IV. ist der Harn wieder azetonfrei. Am 28. IV. erscheint wieder eine leichte Azetonurie. Dieselbe Erscheinung wiederholte sich im Laufe der nächsten Tage so, daß der Harn von Zeit zu Zeit leichte Azetonurie aufwies.

Von den bisher beobachteten 5 Fällen ist das auffallendste Resultat bei Fall I zu verzeichnen. Die Kranke, die seit Jahren mit ihrem schweren Diabetes unter unserer Behandlung stand, wurde trotz einer ziemlich strengen Diät und der täglichen Verabreichung von 70 E. *Insulin* schon öfters mit einer schweren Azetonurie in präkomaatösem Zustande auf die Klinik gebracht; auch diesmal kam sie in schwerem Zustande zur Aufnahme. Obwohl wir die Insulinbehandlung gänzlich ausschalteten, verschwand durch die *Bernsteinsäure*-behandlung die starke Azidose schon nach einigen Tagen. Daß bei den Kranken das Verschwinden der Azetonurie nicht durch das strenge Einhalten der Diät verursacht wurde, beweist der Umstand, daß nach Ausschaltung der Bernsteinsäurebehandlung schon nach 3 Tagen bei derselben Diät im Harn wiederum Azeton erschien und nach 2tägiger Bernsteinsäuredosierung die Azetonurie wiederum verschwand. Schon der Umstand, daß bei einer schweren Diabetikerin trotz der Ausschaltung der sonst nötigen Insulinmenge von täglich 70 E. die Azetonurie sich nicht verstärkte, sondern eben im Gegenteil nach einigen Tagen vollständig verschwand, beweist am besten die spezifische antiketogene Wirkung der *Bernsteinsäure*. Es bedarf keiner näheren Erörterung, eine wie starke Azidose bei einem schweren Diabetes die Ausschaltung — wenngleich nur auf 1–2 Tage — der nötigen Insulinmenge zur Folge hätte. Aber auch bei den übrigen beobachteten Fällen ist die therapeutische Wirkung der *Bernsteinsäure* ganz augenscheinlich. Wir haben unsere Kranken absichtlich auf eine fettreiche Diät eingestellt, wodurch nach einiger Zeit die Azidose auftrat. Wir konnten jedoch die auf diese Weise hervorgerufene Azidose in 4 Fällen durch Verabreichung von *Bernsteinsäure* bekämpfen. Nur in 1 Falle konnten wir die Azetonurie nicht gänzlich verhindern. Schon gelegentlich dieser 5 Fälle

konnten wir in dem Zeitpunkt des Verschwindens der Azidose Unterschiede beobachten, die anscheinend mit der Schwere der Azidose bzw. der Krankheit nicht parallel verlaufen. Wir beabsichtigen, auf die Erörterung der Frage dieser Differenzen an Hand von weiterem Untersuchungsmaterial später einzugehen.

Nun möchten wir einiges über die *Dosierung der Bernsteinsäure* bemerken. Bei den bisher besprochenen bzw. untersuchten Fällen haben wir eine *Anfangsdosis der Bernsteinsäure von 10 g peroral* verabreicht. Diese Dosis betrachten wir jedoch nur als einen Ausgangspunkt, da nach unseren neueren, zur Zeit noch im Gange befindlichen Untersuchungen eine Anfangsdosis von 10 g nicht in jedem Falle nötig ist und — wie aus den gegenwärtig beschriebenen Fällen ersichtlich — die Dosen schnell vermindert werden konnten. In 1 Falle jedoch erschien nach der Herabsetzung der Dosis von 10 g auf 5 g das einmal bereits verschwundene Azeton sofort wieder. In unseren bisherigen Untersuchungen verfahren wir allgemein so, daß wir nach dem Verschwinden der Azetonurie noch 1–2 Tage lang die Anfangsdosis verabreichten und erst später langsam und allmählich die Bernsteinsäuremenge verminderten. Wir halten bei unserem I. Falle nur mehr die Tagesdosis von 1 g nötig, und es ist nicht ausgeschlossen, daß auch noch diese Menge verringert werden kann.

Kurz noch einiges über die *Verabreichungsart der Bernsteinsäure*. In einigen Versuchen haben wir die 10 g Bernsteinsäure in 400–500 ccm Leitungswasser gelöst und die Lösung auf den ganzen Tag verteilt, nach den Mahlzeiten durch die Kranken trinken lassen. Einige Kranke vertrugen die Bernsteinsäure gut, obwohl sie sehr übel schmeckt und einen unangenehmen, andauernden Nachgeschmack hinterläßt. Bei einigen Kranken jedoch verursachte die Einnahme der Bernsteinsäure nach 1–2 Tagen einen derartigen Ekel, daß ihre weitere Dosierung unmöglich wurde.

In unserem III. Falle mußte die Bernsteinsäurebehandlung eingestellt werden, da sich alte Magenbeschwerden der Kranken stark steigerten. Auf Grund dieser Erfahrungen verabreichten wir später die *Bernsteinsäure in 0,5 g-Dosen*

in Oblatenkapseln. Die kapsulierten Dosen ließen wir immer nach dem Speisen, also nicht auf nüchternen Magen, einnehmen, damit die Einführung der Bernsteinsäure in konzentrierter Form nicht zu Magenbeschwerden Anlaß gebe. Eine derartige Einführung der Bernsteinsäure wurde von den Patienten gut vertragen und wir hörten seitdem keine Beschwerden mehr. Zur Zeit sind auch Versuche über die perorale Verabreichung von *bernsteinsaurem Kalzium* im Gange; die diesbezüglichen Ergebnisse sind befriedigend, der Geschmack des Kalziumsalzes ist viel besser als der der freien Säure und es kann auch in Pulverform eingenommen werden.

Wir müssen noch bemerken, daß die Diabetiker die peroral anwendbare Arznei mit großer Freude begrüßen. Es ist nicht eigens zu betonen, was die Möglichkeit einer peroralen Verabreichung für Diabetiker bedeutet, die bisher gezwungen waren, sich täglich 2–3mal Einspritzungen zu machen.

Wir sind dessen bewußt, daß auf Grund der oben mitgeteilten 5 Fälle ein endgültiger Schluß über die Bernsteinsäurebehandlung der diabetischen Azidose nicht gezogen werden darf. Unsere Ergebnisse sind jedoch derart befriedigend, daß wir ihre Veröffentlichung für angezeigt halten, hauptsächlich um auch andere Forscher zu ähnlichen Untersuchungen anzuregen.

1. B. GÖZSY und SZENT-GYÖRGYI, Z. Physiol. Chem. 1934 Bd. 224 S. 1. — 2. ANNAU, BANGA, GÖZSY, HÜSZÁK, LAKI, STRAUB und SZENT-GYÖRGYI, ebenda 1935 Bd. 236 S. 1. — 3. ANNAU, BANGA, BLAZSÓ, BRÜCKNER, LAKI, STRAUB und SZENT-GYÖRGYI, ebenda 1937 Bd. 244 S. 105. — 4. I. BANGA und SZENT-GYÖRGYI, ebenda 1937 Bd. 245 S. 113. — 5. E. ANNAU, ebenda 1934 Bd. 224 S. 141. — 6. H. A. KREBS, Biochemic. J. 1937 Bd. 31 S. 645.

(Anschr. des Verf.: Szeged/Ungarn, Chem. Institut der Universität)