

(Aus dem physiolog. Laboratorium zu Zürich.)

## Zur Physiologie und Pathologie des Glykogens

VON

Dr. med. **B. Luchsinger.**

„Es ist in der That höchst interessant zu bemerken, wie uns die amyloide Substanz in der Eigenschaft ihrer schwachen Diffusionsfähigkeit, die sie besitzt, ein Beispiel von den harmonischen Einrichtungen darbietet, die bei der Ausführung von Naturprocessen bestehen!“

*F. W. Pavy, 1862.*

Seine Elementarzusammensetzung  $C_6 H_{10} O_5$  (Gorup-Besanez) stellt das Glykogen in die Gruppe der Kohlenhydrate, charakterisirt es speziell als ein Anhydrid des Zuckers. Wie alle diese Anhydride nimmt es bei Einwirkung hydrolytischer Agentien leicht Wasser auf; es geht dadurch in Traubenzucker über. In Wasser ist das Glykogen mit Opalescenz löslich, mit weingelber Jodlösung gibt es burgunderrothe Färbung, eine äusserst empfindliche Reaction. Diese Färbung schwindet beim Erwärmen, kömmt beim Erkalten wieder. Die wässrige Lösung dreht den polarisirten Strahl nach rechts (ca.  $130^\circ$ ). Alkohol schlägt es daraus als weisses Pulver nieder. Kurz, wir haben seine Eigenschaften genügend gekennzeichnet, wenn wir nur auf die in allen Punkten einschlagenden Analogieen mit der Stärke hinweisen, — ist das Glykogen

doch mit Fug schon thierisches Amylum genannt worden. Vielleicht als wichtigste Eigenschaft charakterisirt beide deren unendlich kleine Diffundibilität. Diess stellt sie in schroffen Gegensatz zum Zucker, verleiht ihnen aber wohl gerade dadurch im Kampf der Molekule um ihr Dasein das Recht der Existenz.

Das Studium der Bildung des Glykogens verspricht ein helles Licht auch auf die Erkenntniss anderer Assimilationsprocesse zu werfen; dessen physiologische Wichtigkeit wird noch gesteigert durch die Beziehung zwischen Muskelarbeit und Verbrauch von Kohlenhydraten, welche so scharfsinnig von M. Traube ausgerechnet, von Fick und Wislicenus auf's Klarste durch ihre bekannte Faulhornbesteigung bewiesen wurde. Für die Pathologie gewinnt das Glykogen Bedeutung genug, indem sein Studium zur Aufhellung einer Krankheitserscheinung führen muss, die seit alter Zeit das heftigste Interesse der Physiologen und Pathologen rege hielt; ohne dessen stete Berücksichtigung kann das Auftreten von Zucker im Harn nie erklärt werden, ist doch dieser Körper durch so mannigfaltige thierische Fermente mit Leichtigkeit in Zucker überzuführen.

In vorliegender Arbeit handelt es sich hauptsächlich um die Bildung des Glykogens.

Bei der grossen Reciprocität zwischen Glykogen- und Zuckerstand im thierischen Körper konnte uns eine zu scrupulöse Scheidung in rein physiologische und rein pathologische Fragen wenig nutzbringend erscheinen und hielt ich gerade eine parallele Behandlung beider Seiten zur allgemeinen Lösung des Problems für in hohem Masse förderlich. Bei der Komplizirtheit der angeregten Punkte ist zwar eine gleichzeitige Inangriffnahme derselben schon vermessen erschienen; aber durch den auf-

fallenden Dualismus, der sich hier immer deutlicher zeigte, ermutigt, wagte ich trotzdem auch nach der Pathologie des Glykogens meine Aufmerksamkeit zu richten.

Die Geschichte unserer Fragen ist zwar noch jung, aber erdrückend schwillt schon deren Literatur an. Nicht immer ist Fortschritt aus den jüngern Arbeiten zu ersehen, häufig tritt schon längst der Mitwelt übergebener Fund in neuer Form, nicht immer mit altem Gehalte wieder zu Tage; nicht zu reden von gänzlicher Misskennung der eigentlichen Angelpunkte der Frage, wie sie sich bisweilen in anscheinend noch so exakten pathologischen Abhandlungen<sup>1)</sup> enthüllt. Nicht umsonst wird man bei weitem Mittheilungen, soll anders endlich Klärung eintreten, stete Rücksicht auf schon früher Geleistetes zu nehmen haben.

In jeder wissenschaftlichen Frage sind wesentliche Fortschritte zumeist an Vervollkommnung der messenden Methoden geknüpft.

#### *a) Zur Methode der Glykogenbestimmung.*

Bei der so grossen Empfindlichkeit der Jodreaktion genügte schon früh der bloss qualitative Nachweis nicht mehr. Schon zahlreiche Wege zur quantitativen Bestimmung sind eingeschlagen worden. Gegen jeden liessen sich wichtige Bedenken erheben, woraus sich erklärt, dass fast jeder Forscher sich seine eigene Methode machte. Dies musste der Tragweite der errungenen Resultate erklärlichen Eintrag thun. Erst Brücke<sup>2)</sup> machte weitem

---

<sup>1)</sup> vgl. Harnack, zur Pathogenese und Therapie des Diabetes mellit. Deutsches Arch. f. klin. Med. XIII. p. 611.

<sup>2)</sup> Wiener akad. Sitzungsber. Bd. 63. Abthlg. II. p. 1—9.

Fortschritt möglich durch Schaffen einer Methode, die an Genauigkeit die frühern weit übertrifft (1871).

Die Organe werden zur bessern Extraktion mit Laugen zerkocht, nach dem Abkühlen wird stark mit Salzsäure angesäuert, darauf mit Jodquecksilberjodkaliumlösung versetzt, wodurch Eiweiss, Leim, Peptone niedergeschlagen werden, filtrirt, gut ausgewaschen und nun dem Filtrate Alkohol zugesetzt bis reichlicher Niederschlag eintritt.

Dieser Niederschlag enthält das Glykogen, braucht aber nicht nothwendig nur Glykogen zu sein. Schon Brücke wies dasselbe Verhalten vom Dextrin nach. Und es wird ebenso mit hoher Wahrscheinlichkeit auch für die zahlreichen, erst in der neuesten Zeit von Brücke und W. Nägeli gefundenen Uebergänge von Stärke zu Zucker gelten können, die alle in Wasser löslich, in Alkohol unlöslich sind. Sie alle sind Anhydride des Traubenzuckers. Nichts hindert, ein ähnliches Verhalten auch für Anhydride anderer Zuckerarten anzunehmen. Brücke's Methode kann also exakt nur den Gehalt an gewissen Zuckeranhydriden überhaupt bestimmen, ein Punkt, der für unsere Versuche um so weniger deren Brauchbarkeit beschränkt, als in unserer Hauptfrage gerade diese Allgemeinheit höchste Bedeutung besitzt.

Oefters schon dürfte Dextrin für Glykogen gehalten worden sein; in gewissen Versuchen wird die Möglichkeit anderer bis jetzt nicht bekannter Anhydride anderer Zuckerarten zu beachten sein. Meist dürften hier nur feinere, chemische und physikalische Unterschiede vorliegen. Sorgfältigste Isolirung dieser Körper von andern thierischen Stoffen erscheint als unbedingtes Erforderniss ihrer weitem Untersuchung und diesen Dienst leistet eben Brücke's Methode.

Stets habe ich nach diesem Verfahren gearbeitet. Nur habe ich bei leicht zerreibbaren Organen das Zerkochen mit Alkalien vermieden. Gut zerkleinerten Lebern, ebenso den Eierstöcken der Frösche lässt sich schon durch wiederholtes Auskochen mit grossen Wassermengen annähernd alles Glykogen entziehen.

Man bekömmt dann das Glykogen aschenfrei; auch geräth dabei viel weniger Eiweiss in Lösung, es wird somit zu dessen Entfernung auch weniger von Brücke's nicht billigem Reagens gebraucht. Zu empfehlen ist diese Modifikation allerdings nur bei kleinern Organen, bei grössern würde die Analyse sehr zeitraubend, und in Folge dessen die Gefahr für eine Zersetzung des Glykogens, besonders bei hohen Sommertemperaturen, eine sehr grosse. Andererseits zeichnet sich die stark alkalische Lösung als gutes Conservationsmittel aus.

War nicht das gewöhnliche Glykogen zu erwarten, so habe ich den gefundenen Körper mit Normalglykogen verglichen. Als solches betrachte ich Glykogen, das ich aus den Lebern von Hungerkaninchen nach Injectionen reiner Traubenzuckerlösung in den Magen gewann.

Auch die meisten andern spätern Untersucher haben durch alleinige Befolgung von Brücke's Methode ihr Urtheil abgegeben [Dock<sup>1)</sup>, Weiss<sup>2 u. 3)</sup>, Salomon<sup>4 u. 5)</sup>, G. Heidenhain<sup>6)</sup>]. So muss denn gewiss einiges Befremden erregen, wenn jetzt trotz gegebener guter Methode noch Arbeiten nach andern Methoden gemacht werden, ohne

---

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv. V.

<sup>2)</sup> Wiener akad. Sitzungsber. LXIV (II) u. <sup>3)</sup> ebenda LXVII (III).

<sup>4)</sup> Virchow's Archiv Bd. 61 u. <sup>5)</sup> Med. Centralblatt 1874 Nr. 47.

<sup>6)</sup> vgl. Naunyn in Archiv f. exp. Patholog. III.

auch nur den Schatten einer Kontrolle mit Brücke's Verfahren für sich zu haben. Dies trifft zu in der Arbeit von Goldstein<sup>1)</sup>, der im Würzburger physiologischen Laboratorium nach einer kolorimetrischen Methode gearbeitet hat, die sich auf die bekannte Farbenreaktion mit Jod stützt.

Der einzige Vortheil dieses Verfahrens mag Schnelligkeit der Untersuchung sein. Doch dürfte dieser Gewinn sehr reduziert werden bei gewissenhafter Ausführung der Analyse, wenn man bedenkt, dass zur völligen Extraktion des Glykogens — will man Alkalien vermeiden — auch bei Lebern mehrmaliges Auskochen mit grossen Wassermengen absolut erforderlich ist<sup>2)</sup>.

Doch von diesen Umständlichkeiten erwähnt Goldstein kein Wort. Dagegen bietet seine Bestimmung so grosse Nachtheile, dass allerdings auch bei nur einmaligem Auskochen nur noch ein relativ kleiner Fehler begangen werden kann. Bei der so grossen Empfindlichkeit der Reaction — Mengen, die der Wägung entgehen, können noch leicht nachgewiesen werden — müssen natürlich grosse Verdünnungen angewendet werden, dadurch multipliciren sich aber die Beobachtungsfehler ausserordentlich und diese sind nicht gering.

Es kömmt hier nur auf feine Farbenunterschiede zwischen Roth und Rothbraun an; von Goldstein erfahren wir nicht einmal, ob seine Jodlösung nicht schon roth war, denn nur stark verdünnte — er gibt nicht zu concentrirte an — ist weingelb, also für diese Zwecke einzig brauchbar.

<sup>1)</sup> Verhandlg. d. physik. med. Gesellschaft in Würzburg. N. F. VII. Bd.

<sup>2)</sup> vide B. Luchsinger, Med. Centralbl. 1872. Nr. 9; G. Salomon l. c. (4); v. Wittich, Med. Centralbl. 1875. Nr. 8.

Weiter gelingt diese Farbenreaktion nicht immer mit voller Reinheit. Schon der Entdecker des Glykogens<sup>1)</sup> sagt, nie dürfe man sich allein an diese Reaktion halten; (man verstehe wohl, nicht einmal bei qualitativer Untersuchung), denn sonst komme man leicht in die Lage, Glykogen da zu vermuthen, wo solches nicht, anderseits auch solches zu übersehen, wo es nur in kleinen Mengen vorhanden sei. Bei meinen vielfachen Proben auf Glykogen hatte ich öfters Gelegenheit, auch diesen Ausspruch Bernard's<sup>1)</sup> zu bestätigen.

Soll diese Probe leicht und untrüglich gelingen, so muss die Flüssigkeit klar und kalt sein; enthält sie Eiweisskörper, stark sauer reagiren; denn sonst bilden sich feine braune Niederschläge, die nur äusserst langsam sich senken, und es kann sich sehr leicht ereignen, in der bei durchfallendem Lichte auch bei Anwendung weingelber Lösung rothbraun gefärbten Flüssigkeit Glykogen zu vermuthen, wo keines ist. Erwärmt man in solchen zweifelhaften Fällen, so kann die braune Farbe schwinden, ohne beim Erkalten wieder zu kommen; setzt man Säure zu, so schwindet die rothbraune Trübung und macht klarem Weingelb Platz; lässt man stehen, so findet man oft erst nach 24 Stunden einen braunen Niederschlag und jetzt gibt die klare überstehende Flüssigkeit keine Jodreaktion mehr. Bei dem Verfahren von Goldstein geht aber immer und vielleicht manchmal eine nicht unbeträchtliche Menge Eiweiss in Lösung. Wollte man also damit sicher gehen, so müsste man stark ansäuern — darüber findet man bei Goldstein keine Angabe — oder besser erst Eiweiss und Leim ausfällen; mit Vortheil dies zu thun, lehrt aber gerade

---

<sup>1)</sup> Cl. Bernard, Compt. rend. XLIV.

Brücke's Methode. Dann aber dürfte die direkte Bestimmung des Glykogens durch Ausfällen mit Alkohol nicht allein bei weitem exakter sein, sondern auch mit nicht viel grösserm Zeitaufwande zum Ziele führen.

Doch es ist nicht geradezu unmöglich, dass auch sein Normalglykogen bedeutende Mengen von Eiweiss und Leim enthielt. Wenn nicht eine genaue Kontrolle dieses Verfahrens mit Brücke's Methode, so hätte man doch genauere Angaben über das angewandte Normalglykogen erwarten dürfen. Anstatt sich solches eigens nach gegebener Methode zu bereiten, bediente er sich des Glykogens des Handels von Sittel. In unserem Laboratorium fand sich ein solches Präparat aus dem Jahr 1870. Dessen Reinheit hielt ich deshalb schon von vornherein für verdächtig, der Versuch bewies meine Vermuthung auf's Evidenteste.

Versuch Nr. 1. Eine kleine Quantität dieses Glykogens liess nach längerem Kochen mit Wasser noch eine bedeutende Masse ungelöst, erst nach Zusatz von Na OH trat völlige Lösung ein. Wird jetzt mit Salzsäure stark angesäuert, so erscheint nach Zusatz des Brücke'schen Reagens ein reichlicher Niederschlag.

Wenn also nichts über die Verfertigungszeit von Goldstein's Normalglykogen angegeben, so ist ein Zweifel an dessen Reinheit jedenfalls gerechtfertigt, um so mehr, als derselbe bei ein Paar Fermentirungsversuchen kaum die Hälfte des angewandten »Glykogen« als Zucker wiederfindet.

Abgesehen von diesen vielfachen Mängeln steht einer allgemeinen Verwendbarkeit dieser Methode zur quantitativen Untersuchung thierischer Flüssigkeiten die Variation in der Nüancirung entgegen, die Glykogene verschiedener Fundorte zeigen. (Ich erinnere an die stark violette Nüance des Jodglykogens der Hühnermuskeln).



Sollte jenes aber auch Dextrin sein, so wäre damit die Möglichkeit eines allgemeineren Vorkommens von Dextrin im Thierkörper bewiesen. Diese beiden Stoffe gemeinsam zu bestimmen, wäre oft schon von wesentlichem Werth. Die Verschiedenheit ihrer Jodkörper erlaubt auf diesem Wege keine exakte Analyse.

---

Das Studium der Bildung des Glykogens bezog sich bisher meist nur auf die Leber. Diese Beschränkung mag im Interesse der Theilung der Arbeit gerechtfertigt erscheinen, andererseits kann aber das Problem erst im vollen Umfang gelöst betrachtet werden, wenn auch die übrigen Organe berücksichtigt sind. Durch Variation der Organe werden eine Anzahl Spezialbedingungen geändert. Dadurch treten die zur allgemeinen Lösung nothwendigen Beziehungen klarer hervor. Die über die Glykogenbildung in der Leber gehegten Meinungen müssen auch an andern Organen ihr Recht beweisen und in der That dürfte sich manche jener Hypothesen auf diesem Wege leicht ausschliessen lassen.

Die Untersuchung über die Orte des Vorkommens des Glykogens im thierischen Körper stellt sich so selbstredend als Vorfrage.

#### *b) Vorkommen des Glykogens.*

Von zahlreichen Organen wurde schon ein Gehalt an glykogenartiger Substanz berichtet.

Ihr vorzüglichster, nie bestrittener Sitz und erster Fundort aber ist die Leber. Es scheint dies in der That in grösster Allgemeinheit zu gelten, denn es fand sich Glykogen in den Lebern aller bis jetzt untersuchter

Thiere, sogar in den vom Darm noch nicht differenzirten Leberzellen der Würmer und Insekten ist es von Cl. Bernard<sup>1)</sup> durch die allerdings nicht sehr zuverlässige mikroskopische Analyse gefunden worden.

Werden Muskeln wohlgenährter Thiere noch zuckend in siedende, verdünnte Natronlauge gebracht, dann nach Brücke's Methode untersucht, so lässt sich auch in diesen ein nicht unbeträchtlicher Gehalt an glykogenartiger Substanz erkennen. Die Lösung gibt mit Jod die bekannte Reaktion, dreht den polarisirten Strahl stark nach rechts (ca. 140°), bildet, mit Salzsäure gekocht, Zucker; doch fehlt ihr meist jene auffallende Opalescenz, die noch stark verdünnte Leberglykogenlösungen besitzen. Auch im Herzmuskel ist diese amyloide Substanz von Weiss und mir gefunden worden.

Weiter hat Kühne deren Existenz im Hoden angegeben, Treskin dagegen opponirt, und in der That habe auch ich in einer grössern Zahl von wohlgenährten Thieren (Hund, Katze, Kaninchen) das Glykogen dort nicht so constant nachweisen können, wie man bei Lebern und Muskeln gewohnt ist. Dagegen sind die Hoden von Fröschen im Sommer und Winter fast ohne Ausnahme glykogenhaltig.

Auch im Eierstock der Frösche habe ich Glykogen in bedeutender Menge nachweisen können; selbst bei Winterfröschen zu einer Zeit, wo dasselbe sogar aus der Leber bis auf Spuren geschwunden war, fand ich in einem Falle 0,13 grm., in einem andern 0,09 grm.

Vergebens habe ich im Eierstock der Säuger danach gesucht.

---

<sup>1)</sup> Compt. rend. XLVIII.

Im Fötus sind die meisten Organe glykogenreich; sogar Orte, wo man später dieses nie wieder findet, sollen in gewisser Periode ihrer Entwicklung mit diesem Stoff überfüllt sein, so die Haut, Knorpel, Lungen, die Zellen des Magens und Darms etc. Freilich gilt auch häufig nur ein nicht ganz untrüglicher mikroskopischer Nachweis <sup>1)</sup>.

---

Aus den Orten des Vorkommens dürfte sich meist mit Recht ein Schluss auf die Orte des Verbrauchs ziehen lassen. Die Kenntniss ersterer ist der erste Schritt zur Erkenntniss der endlichen Zwecke des Glykogens im thierischen Haushalt. Das Glykogen wird in der That vom Thier verbraucht. Es schwindet gänzlich bei längerer Nahrungsentziehung, bei wiederingetretener Fütterung erscheint es wieder.

Will man die Bedingungen des Wiederauftretens des Glykogens studiren, so muss der Glykogengehalt der Organe vor dem Versuch durch Hunger auf Null gesetzt sein. So selbstverständlich die genaue Kenntniss der dazu erforderlichen Hungerzeit auch erscheinen mag, so wenig ist dies Prinzip durchgehend berücksichtigt worden. Die Schwundzeit des Glykogens variirt nun nach Organ, nach Thierart, nach Schnelligkeit des Stoffwechsels, nach Höhe der vorhergehenden Ernährung.

---

<sup>1)</sup> vgl. Cl. Bernard. Compt. rend. XLVIII.

„ M'Donnell. Journal de l'anat. et phys. 1865. 504—74.

c) *Der Glykogenstand der Organe als Funktion der Hungerzeit.*

α) Leber.

1. Kaninchenleber. Bei guter Ernährung können, wie Salomon<sup>1)</sup> gezeigt hat, mehr denn 4,5 grm. Glykogen in derselben gefunden werden, und hat dieser<sup>2)</sup> neulich sogar eine Menge von 8 grm. durch eintägige Fütterung mit Kartoffeln und Rohrzucker erzielt. Doch dürften diese Fälle wohl Ausnahmen sein. Mit Eintritt der Hungerzeit schwindet nun das Glykogen bald rascher, bald langsamer. So kann es sogar am 2. Hungertage schon gänzlich geschwunden sein. Bei kräftigen Thieren sind aber auch am 4. Tage noch merkliche Mengen anzutreffen (in einigen meiner Versuche 0,2 — 0,4 grm.). Naunyn<sup>3)</sup> findet nach Zuckerstich bei 4 Hungertagen noch 0,4 grm. Zucker im Harn, eine Zuckermenge, die wohl ausschliesslich vom Glykogen der Leber abgeleitet werden muss. Weiss<sup>4)</sup> findet nach 6 Hungertagen sogar noch ca. 0,1 grm. Leberglykogen.

Diese Verschiedenheit der Schwundzeit steht im engsten Zusammenhange mit dem Stande der vorherigen Ernährung. Schlagend beweist dies folgender Fall.

Versuch Nr. 2. Ein kräftiges Kaninchen liess ich mehrere Tage mit Kartoffeln und Weizen stark füttern, gab ihm auch ab und zu einige Zuckerinjektionen. Nach 2tägiger darauf folgender Hungerzeit bestimmte ich den Glykogengehalt der Leber zu 0,513 grm.

---

<sup>1)</sup> l. c. (4).

<sup>2)</sup> l. c. (5).

<sup>3)</sup> l. c.

<sup>4)</sup> l. c. (3).

Sollen also Versuche kontrollfähig sein, so müssen die Thiere vorher längere Zeit gleiche Ernährung genossen haben, sie müssen wo möglich aus dem gleichen Stalle kommen; die Hungerzeit muss mindestens 4—6 Tage dauern. (Cl. Bernard<sup>1)</sup> fand als nöthige Hungerzeit für völligen Zuckerschwund 4—8 Tage).

Versuche, welche sich auf weniger als 4 Hungertage beziehen, leiden nothwendig an grosser Zweideutigkeit, sobald es sich nicht um grosse Glykogenmengen handelt.

Auch dieser Vorwurf trifft sämtliche von Goldstein<sup>2)</sup> an Kaninchen angestellte Versuche. In diesen dauerte die Hungerzeit gewöhnlich nur 2—3 Tage, die Versuchszeit ein paar Stunden und die resultirte Glykogenmenge war höchst unbedeutend.

Ebenso verstossen sich gegen dieses Prinzip sämtliche Hungerversuche von Salomon<sup>3)</sup>. Die daraus entspringende Zweideutigkeit beweisen triftig die Aussagen der Tabellen über den Einfluss von Oel und Mannit. Ob schon Salomon letzterem Körper im Allgemeinen das Glykogenbildungsvermögen abspricht, findet er doch nach 2 $\frac{1}{2}$  Hungertagen noch 0,25 gm. Glykogen nach Eingabe jenes Körpers und sucht für diesen Fall nach speziellen Versuchsbedingungen, unter denen hier Glykogenbildung eingetreten sei. Durch noch so viele Versuche mit Vernachlässigung dieses Prinzips kann es hier keine Lösung geben. Salomon wirft mir zu geringe Zahl der Versuche vor. Sind diese auch an Zahl gering, aber in diesem Sinne fehlerfrei ausgeführt, so dürften sie gerade in diesen Fragen entschieden mehr beweisen.

---

<sup>1)</sup> Leç. de phys. expériment. I. pag. 139.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>3)</sup> l. c. (4).

2) Hundeleber. Sie ist sicher glykogenfrei erst nach einer Hungerzeit von ca. 14—21 Tagen. Auch hier habe ich auf die erfreuliche Uebereinstimmung mit Bernard<sup>1)</sup> hinzuweisen, der bis zum 12.—20. Hungertage noch Zucker in derselben fand. Heynsius<sup>2)</sup> konnte ebenfalls noch am 12. Hungertage beträchtliche Mengen Glykogen nachweisen.

Versuche an der Hundeleber müssen also mit noch grösserer Vorsicht aufgenommen sein. Die meisten älteren Versuche leiden an Nichtbefolgung dieses Prinzips, so auch mehrere Versuche Bernard's, vor allem aber die Versuche van Deen's<sup>3)</sup>. Auch der einzige von Dock am Hunde ausgeführte Versuch verliert damit seine Bedeutung.

3) Katzenleber verhält sich nach allerdings nur wenigen von mir ausgeführten Versuchen total wie die Leber der Hunde.

4) Froschleber verhält sich in hohem Masse verschieden je nach der Jahreszeit. Im Sommer verschwindet das Glykogen bei völligem Hunger nach 3—6 Wochen, während Winterfrösche solches erst gegen Frühjahr bis auf Spuren verlieren. Es ist im höchsten Grade überraschend, wie stark glykogenhaltig deren Lebern in den ersten Wintermonaten noch sind.

Mitte November fand ich in der Leber eines grossen Frosches eine halbe Stunde nach der Tödtung noch 0,32 grm., in jener eines andern 0,27 grm.; 2 Frösche von demselben Fange, im Laboratorium aufbewahrt, enthielten Ende Dezember noch 0,19 und 0,22 grm.

<sup>1)</sup> Nouvelle fonction du foie 1853, pag. 65.

Leç. de phys. expériment. I. pag. 139.

<sup>2)</sup> Studien des physiol. Instituts zu Amsterdam 1861.

<sup>3)</sup> Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde 1860, pag. 481.

Diese Verhältnisse kannten schon Bernard und Schiff<sup>1)</sup>, sie erwähnen ihrer an mehreren Orten.

Winterfrösche sind somit zu Versuchen über Glykogenbildung zu meiden; deren stark atrophirte Leber dürfte sich aber auch ohnehin für diesen Prozess ungünstig erweisen.

Die Thatsache des langsamen Verbrauchs von Glykogen bei Winterfröschen findet ihr Analogon an dem Warmblüter im Winterschlaf. Von bedeutender Menge Glykogen in der Leber winterschlafender Murmelthiere wurde bald nach Entdeckung desselben von Valentin<sup>2)</sup>, in neuester Zeit von Aeby<sup>3)</sup> berichtet.

5) Schneckenleber. Meine Versuche beziehen sich einzig auf *Helix pomatia*. Gegen Ende des Winterschlafs ist deren Glykogen völlig aufgezehrt, im Sommer schwindet dasselbe nach einer Hungerzeit von ca. 4–6 Wochen.

#### β) Muskeln.

Wie immer auch die Zeit des Hungerschwundes von Leberglykogen bei verschiedenen Thieren sich ergab, stets fand ich die Schwundzeit für das Glykogen der Muskeln beträchtlich geringer.

Bei Kaninchen sind die Muskeln fast immer schon nach 2 Hungertagen glykogenfrei. Während in Versuch Nr. 2 die Leber nach 2 Hungertagen noch so beträchtlichen Gehalt an Glykogen besass, fand sich in den Muskeln eines Schenkels keine Spur.

---

<sup>1)</sup> Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber 1859.

<sup>2)</sup> nach Schiff l. c. pag. 30.

<sup>3)</sup> Archiv f. exp. Patholog. Bd. III.

Bei Hunden und Katzen hält zwar auch das Muskelglykogen länger an, doch fand ich nie Glykogen in den Muskeln von Hunden mit 14—21 Hungertagen, während man hier doch noch bisweilen nicht unbeträchtlich Leberglykogen findet. Ein Versuch an der Katze mit 12 Hungertagen steht damit in Uebereinstimmung.

Für das Pferd<sup>1)</sup> meldet Cl. Bernard Schwinden des Muskelglykogens wenige Tage nach Nahrungsentziehung.

In vorher gut mit Weizen gefütterten Tauben<sup>1)</sup> ist das Muskelglykogen schon nach 2 Hungertagen völlig geschwunden. Von der Richtigkeit dieser Angabe habe ich selbst mich zweimal überzeugen können.

Auch für den Frosch liegen die Verhältnisse ähnlich. Im Winter schwindet das Glykogen aus den Muskeln schon nach wenigen Wochen, wenn nicht ganz, so doch bis auf äusserst geringe Spuren, was für die Leber bekanntlich nicht gilt. Im Sommer ist auch hier der Schwund beträchtlich rascher. Genauere Zahlenangaben kann ich hier leider nicht geben.

Alle diese Daten stehen in grellem Widerspruch mit einer Behauptung von Weiss<sup>2)</sup>. Nach diesem Untersucher soll das Muskelglykogen bei unzureichender Nahrung nicht so rasch schwinden, wie dasjenige der Leber. Diese Angabe ist richtig, bezieht man sie nur auf das Versuchsthier von Weiss — auf das Huhn. Hier gelang mir volle Bestätigung. Aber die Verallgemeinerung, obschon durch theoretische Spekulation so annehmbar gemacht, ist entschieden falsch, sie gilt für keines der andern bis jetzt untersuchten Thiere. Wir finden

<sup>1)</sup> Bernard, liquides de l'organisme II. pag. 112.

<sup>2)</sup> l. c. (2).



aber schon bei Bernard<sup>1)</sup> eine Andeutung, wie sich diese sonderbare Ausnahme vielleicht erklären dürfte.

Er bemerkt, dass sich häufig im ruhenden Muskelgewebe Glykogen anhäufe, gleichgültig ob diese Ruhe spontan oder durch Nervendurchschneidung hervorgebracht sei. Leider fehlen nähere Angaben. Haben wir hier nicht einen Fall, wo die Natur selbst den Muskel zur Ruhe gesetzt hat? Denn dessen Funktion ist bei dem so geringen Flugvermögen des Huhns (alle Angaben beziehen sich nur auf dessen *m. pectoralis*) gewiss auf ein Minimum beschränkt. Von hohem Interesse zur Beurtheilung der Sache ist jedenfalls das abweichende Verhalten eines sonst so verwandten Thieres — der Taube. Hier schwindet bei viel ausgebildeterem Flugvermögen, bei viel bedeutenderer Funktion der Brustmuskeln das Glykogen schon sehr früh aus denselben. Mit dieser Auffassung stehen denn auch jene Angaben von Weiss, die ein Schwinden des Muskelglykogens bei der Kontraktion bezeugen, in vollster Uebereinstimmung. Es wäre nicht ohne Interesse, den Einfluss einer experimentellen Lähmung auf die Anhäufung von Glykogen noch genauer festzustellen; auch schon eine Vergleichung des Glykogengehalts der Muskeln der untern Extremitäten vom Huhn mit dessen Brustmuskeln dürfte werthvollen Aufschluss geben.

Auf das überraschende Verhalten des Glykogens im Eierstock der Winterfrösche habe ich bereits aufmerksam gemacht.

Auf andere Gewebe diese Untersuchung auszudehnen, schien mir nach einigen gelegentlichen Proben an Hoden,

---

<sup>1)</sup> Compt. rend. XLVIII. pag. 683.

Blut etc. von geringem Belang. Schon normal oft nur unbedeutend, schwindet hier der Glykogenehalt nach kurzem Hungern gänzlich.

*d) Fütterungsversuche.*

Wenn also durch längeres Fasten einem Organismus sämtliches Glykogen zu entziehen ist, so liegt Wiederauftreten desselben nach wiedereingetretener Fütterung auf der Hand. Es kann sich nur fragen, von welchen Nährelementen d. h. von welchen zur Ernährung nöthigen, chemischen Individuen diese Zunahme abhängig. Man hat also chemisch reine Stoffe einem Thier mit zuversichtlich glykogenfreien Organen zu verfüttern und nach gewisser Zeit deren Glykogenehalt zu bestimmen. Dieser naheliegende Punkt wurde merkwürdigerweise bis in die letzten Jahre auffallend vernachlässigt. Einige Experimente Cl. Bernard's ausgenommen, vermissen wir in den meisten ältern Versuchen Verfütterung reiner Substanzen, meist treffen wir Gemische jeglicher Nährmittel und nur die quantitativen Verhältnisse in den einzelnen Fällen variirt, ein Umstand, um so bedenklicher, als man auch noch keine exakte Methode zur quantitativen Bestimmung des Glykogens besass. Man gab unreine Glykogenbildner und bestimmte unreines Glykogen, ein Punkt, der öfters zu schweren Irrthümern führen musste. Dazu kam bei ältern Autoren noch fast konstante Nichtbeachtung der nöthigen Hungerzeit, so dass noch von früherer Diät herstammendes Glykogen dem Versuche vollends jede Schlusskraft rauben musste, handelte es sich nur um kleine Mengen amyloider Substanz. Um so bedeutungsvoller muss es daher erscheinen, wenn gleichwohl alle diese Mängel den hervorragenden Einfluss eines

Nährelementes — der Kohlenhydrate — nie zu verwischen vermochten.

### 1. Kohlenhydrate.

Die ersten Versuche von Bernard<sup>1)</sup>, Pavy<sup>2)</sup>, M'Donnell u. A. halten sich noch nicht an eine strenge Unterscheidung der verabreichten Kohlenhydrate. Meist wurden Zucker und Stärke miteinander verfüttert.

Versuche mit Stärke können aber in diesen Fragen nur geringes Interesse beanspruchen. Nach den schönen Untersuchungen von Brücke<sup>3)</sup> ist eine reichliche Bildung von Erythroextrin bei der Stärkeverdauung bekannt. Dieses hat aber mehrere und gerade die gebräuchlichsten Reaktionen mit Glykogen gemein. Gerade nach Fütterung mit Stärke hat Bernard<sup>4)</sup>, hernach Brücke<sup>5)</sup> im Blut kleine Mengen, mit Jodlösung die bekannte Reaktion gebender Körper gefunden und macht Naunyn<sup>6)</sup> auf die Gegenwart einer zuckerbildenden Substanz im Blute aufmerksam, so dass der Gedanke an einen Uebergang von Dextrin in das Blut nahe liegt. Ja Bernard<sup>4)</sup> leitet sogar das »Muskelglykogen« gänzlich von Dextrin der Nahrung ab, da er solches nur nach Stärke, nicht nach Zuckerverfütterung gefunden haben will. Doch auch nach Fütterung mit blosser zuckerreicher Kost (Mohrrüben Bernard, Rohrzucker und Fibrin Tscheringoff<sup>7)</sup>) wurde schon Gly-

1) *Nouv. fonct. du foie* 1853 u. *Leç. de phys. exper.* I.

2) Pavy, *Untersuchungen über Diabetes mell.*

3) *Wiener akad. Sitzungsber.* Bd. LXV.

4) *liquid. de l'organisme.* II. pag. 112 und folgd.

5) *Wiener akad. Sitzungsber.* Bd. LXIII.

6) *l. c.*

7) I) *Wiener akad. Sitzungsber.* Bd. LI.

II) *Virchow's Arch.* Bd. 47.

kogenvermehrung in der Leber beobachtet. — Aber erst Dock<sup>1)</sup> hat 1872 im Zürcher physiologischen Laboratorium auf Veranlassung von Prof. Hermann zum ersten Male reine Zuckerlösung in den Versuch eingeführt. Zugleich war er in der glücklichen Lage, zuerst in diesen Fragen Brücke's Verfahren anwenden zu können. Er injicirte Kaninchen Lösungen von Traubenzucker; dies war in der That der einfachste Fall, gibt doch Glykogen bei seiner Fermentirung wieder nur diesen Zucker. Der Erfolg war positiv. Später habe ich<sup>2)</sup> diese Versuche mit gleichem Resultat wiederholt am Huhn und Kaninchen<sup>3)</sup>.

Ich kann noch zufügen, dass beim Kaninchen nicht nur das Leber-, sondern auch das Muskelglykogen durch Traubenzuckerfütterung in beträchtlichem Masse vermehrt wird.

In neueren Versuchen fand ich in den Schenkelmuskeln 5tägiger Hungerkaninchen in einem Falle 0,39 grm., in einem andern 0,235 grm. glykogenartiger Substanz. Doch kann man öfters in der Leber schon ansehnliche Mengen Glykogen nach den Injectionen finden, in den Muskeln aber noch keine Spur.

---

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> Pflüger's Arch. VIII.

<sup>3)</sup> Gegen die Beweiskraft jener Versuche hat Naunyn (l. c.) Bedenken erhoben, welche er auf die Möglichkeit einer Verunreinigung des angewandten Traubenzuckers durch Dextrin stützt. Die Reinheit meines angewandten Präparats kann ich versichern. Hat aber Naunyn gewusst, dass auch Milchzucker, Fruchtzucker Glycerin, wo doch von solcher Verunreinigung gar keine Rede sein kann, ebenfalls Glykogenbildner sind (vgl. Weiss, Luchsinger, Salomon), so dürfte jener Einwand wohl kaum ernstlich gemeint sein.

Diese Abweichung von Bernard dürfte einerseits auf die Art der Zuckerverabreichung, anderseits auf die viel vollkommeneren Methode der Glykogenbestimmung zurückgeführt werden.

Es schien mir nun von höchstem theoretischen Interesse diese Versuche auch mit anderen, einfachen Zuckerarten aufzunehmen.

Am nächsten lag der Gedanke an die andere Componente des Rohrzuckers, die Lävulose. Diese und ihr Anhydrid, das Inulin, habe ich mehrere Male mit positivem Erfolg verfüttert. <sup>1)</sup> Das resultirte Glykogen unterschied sich in keiner Beziehung vom Normalglykogen. Diese Versuche fanden durch Salomon <sup>2)</sup> ihre volle Bestätigung.

In früheren Versuchen hatte ich auch Milchzucker als Glykogenbildner erkannt, Salomon's Versuche zeigten auch hier Uebereinstimmung.

Zwei weitere Versuche mit dessen Spaltungsprodukt, der Galactose mögen folgen.

Versuch Nr. 3. Ein mittelgrosses Kaninchen von 5 Hungertagen bekommt 8, 10, 12, 2 Uhr je 30 ccm., ca. 30%ger Lösung. Tod 6 Uhr. Es finden sich 0,26 grm. Glykogen in der Leber.

Versuch Nr. 4. Ein kleines Kaninchen von 4 Hungertagen bekommt gleiche Injectionen 7, 9, 12, 2, 4 Uhr, wird um 6 Uhr getödtet. Der Glykogengehalt der Leber bestimmt sich zu 0,34 grm.

Die Muskeln beider Fälle enthielten kein Glykogen.

Hier wären noch weitere Versuche wünschenswerth, sie dürften zeigen, ob diese geringe Glykogenproduktion von unwesentlichen Umständen, oder aber von der speziellen Natur dieses Zuckers abhängig war.

---

<sup>1)</sup> vgl. Pflüger's Arch. VIII.

<sup>2)</sup> l. c. [4].

Gummi. Direkte Versuche liegen einzig von Salomon vor. Es ergab sich so geringe Glykogenmenge, dass diese wohl einfach als Restglykogen zu rechnen ist.

Dessen geringe Resorptionsfähigkeit war schon seit langer Zeit bekannt.

Zur richtigen Beurtheilung seiner Bedeutung scheint nicht ohne Belang, dass es auch in der Pflanze nie als Reservestoff, immer nur als Auswurfstoff, als Produkt der regressiven Metamorphose der Zellhäute vorzukommen scheint <sup>1)</sup>.

Mannit. Diesem den Zuckern so verwandten Körper lässt sich auf Grund der Versuche von mir und Salomon ein Einfluss auf die Glykogenbildung entschieden absprechen.

Während alle andern angeführten Zucker bis zu 100 grm. genommen nicht wieder in meinem Harn erschienen, ist mir dagegen schon nach Einnahme von 30 grm. Mannit der Nachweis beträchtlicher Mengen in demselben gelungen.

Ich versetzte den Harn mit essigsauerm Blei, das Filtrat mit basisch essigsauerm Blei und Ammoniak, zerlegte dessen Niederschlag mit Schwefelwasserstoff, dampfte zur Trockne auf dem Wasserbade ein, zog diesen Rückstand mit heissem Weingeist aus, engte wieder beträchtlich ein, worauf sich der Mannit, wenn auch nicht ganz rein, beim Erkalten auskrystallirte.

## 2. Glycerin.

Nachdem, soviel mir bekannt, zuerst C. Schmidt<sup>2)</sup> 1850 die Ansicht ausgesprochen hatte, Glycerin werde

---

<sup>1)</sup> vgl. J. Sachs. Experimental-Physiologie der Pflanzen, pag. 366 u. folgd.

<sup>2)</sup> Charakteristik der Cholera. 1850.

im Organismus in Zucker umgesetzt, Berthelot<sup>1)</sup> Glycerin mittelst Hodensubstanz in gährungsfähigen Zucker übergeführt haben wollte, auch Lehmann<sup>2)</sup> auf die chemischen Analogien des Glycerins und der Kohlenhydrate hingewiesen hatte, machte sich van Deen<sup>3)</sup> zuerst an den physiologischen Versuch. — Gänzliche Missachtung der nöthigen Hungerzeit, Unterlassen jeglicher quantitativen Analyse, Verfütterung von zuckerhaltigem Glycerin (er gab öfters Glycerin in Milch) liessen seine Resultate einer leichten Kritik unterliegen, Doch schon in den Tabellen seines Gegners Heynsius<sup>4)</sup> lässt sich ein Einfluss des Glycerins auf die Glykogenbildung nicht verkennen. Doch war auch hier die Hungerzeit noch zu gering (8—9 Tage) und wurde das Glykogen nach Behandeln mit Speichel als Zucker bestimmt. S. Weiss<sup>5)</sup> war in der glücklichen Lage hier zuerst Brücke's Methode anzuwenden. Seine Versuche bezogen sich auf's Huhn und waren mit positivem Resultat belohnt. Ich konnte sie bestätigen und auch auf's Kaninchen übertragen. Von Salomon liegen Bestätigungen letzterer Versuche vor.

Es gelang mir zudem auch hier eine, wenn auch ebenfalls nicht constante Steigerung des Glykogengehaltes der Muskeln festzustellen.

Versuch Nr. 5. Ein kräftiges Kaninchen von 5 Hungertagen bekömmt im Ganzen 30 grm. Glycerin im Laufe von 1 $\frac{1}{2}$  Tagen. Die Muskeln eines Hinterschenkels enthalten 0,26 grm., die Leber 0,87 grm. Glykogen.

---

1) Ann. de Chim. et Phys. [3] L. pag. 346.

2) Handbuch der physiol. Chemie 1859. pag. 135. 152.

3) l. c.

4) l. c. pag. 98.

5) l. c. (2).

## 3. Fett.

Die ersten Versuche stammen auch hier von Bernard <sup>1)</sup> her. In seiner berühmten Untersuchung über den Ursprung des Leberzuckers fand er dessen Menge nach Fütterung mit Fett nicht verschieden von derjenigen nach blossem Hungern.

Colin <sup>2)</sup> erklärte sich für Glykogenbildung aus Fett, zur Noth aus dem Fett des eignen Körpers. Er fand bei Inanition die Zuckermenge um so beträchtlicher, je fetter die Thiere noch waren. Sollten denn nicht hier beide Erscheinungen in gleicher Art Funktionen des früheren Ernährungsstandes sein? Meine Beobachtungen an fetten Hühnern mit keiner Spur Glykogen in der Leber zeigten deutlich den wirklichen Werth jener Thatsachen. Pavy hielt den Einfluss von Fett für so gering, dass er, wie es scheint ohne weitere Versuche, solches unbedingt Diabetikern als Ersatz für Kohlenhydrate empfahl.

Auch Tscherinoff und M'Donnel fanden die Glykogenmenge der Lebern durch Fettfütterung nicht gesteigert.

Auch ich fand in mehreren Versuchen an Katze, Kaninchen, Huhn nach Injektionen von entzuckerter Butter oder ausgesottenem Hammeltalg kein oder höchstens nur geringe, nie wägbare Mengen Glykogen.

Eine grössere, wenn auch nicht sehr erhebliche Glykogenmenge hat Salomon nach Verfütterung von Oel gefunden. Mehrfach erwähnte Gründe lassen eine Wiederholung dieser Versuche jedoch wünschenswerth erscheinen.

---

<sup>1)</sup> Nouv. fonct. du foie 1853.

<sup>2)</sup> Compt. rend. XLIX.



#### 4. Leim.

Schon 1853 theilte Cl. Bernard <sup>1)</sup> mit, dass Leiminjektionen bei Hungerhunden den Leberzucker auf der Höhe des Normalen (1,3—1,65%) zu erhalten vermochten. 1859 soll er dann auch eine Steigerung des Glykogengehaltes nach Leiminjektionen beobachtet haben <sup>2)</sup>, (leider war mir diese Mittheilung im Originale nicht zugänglich).

M'Donnell <sup>3)</sup> nahm 1865 diese Versuche wieder auf, er gelangte zu widersprechendem Resultat.

Der erste, der Brücke's Methode hier anwandte, war Salomon. Er erzielte positives Resultat. Aber auch seine Versuche leiden, wie schon die ersten von Bernard an einem bereits öfters gerügten Fehler. Um zwingende Resultate zu bekommen war Bernard's Hungerzeit für Hunde viel zu gering (4 Tage), auch Salomons Versuchszeit (Kaninchen) betrug nicht mehr denn 4 Tage.

Es durfte demnach nicht überflüssig erscheinen, diese Versuche einer nochmaligen Prüfung zu unterziehen.

Auch ich habe nur an Kaninchen gearbeitet. Die Gelatine meiner Versuche war solche von feinsten Qualität des Handels. Die Injektionen wurden stets auf 2 Tage vertheilt. Die Lösung enthielt 20% Leim. Alle paar Stunden wurden je 30 cem. derselben warm injicirt.

---

<sup>1)</sup> Nouv. fonct. du foie.

<sup>2)</sup> Union méd. 1859.

<sup>3)</sup> Compt. rend. LX.

Nr. des Versuchs.	Hungertage.	Gesamtinjectionsmenge.	Zeit der Tödtung.	Leberglykogen.
6	4	48 grm.	6 Uhr Abends des 6. Versuchstages.	0,524.
7	5 $\frac{1}{2}$	36 grm.	Ende des 7. Versuchstages	deutliche, aber nicht wägb. Spuren.
8	5 $\frac{1}{2}$	48 grm.	nach 7 Versuchstagen.	0,25.
9	6	—	—	keine Spur.
10	5 $\frac{1}{2}$	42 grm.	nach 7 Versuchstagen.	0,67
11	5 $\frac{1}{2}$	42 grm.	nach 7 Versuchstagen.	keine Spur.

Anmerkung. Das Kontrollthier Nr. 9 war das bestgenährte aller Thiere.

Aus dieser allerdings nur kleinen Zahl Versuche ergibt sich gleichwol deutlich, dass selbst nach einer Hungerzeit, die, wie Controlversuche zeigten, keine Spur Glykogen mehr übrig liess, durch Leiminjectionen doch noch ein beträchtlicher Gehalt desselben (0,67 grm.) zu erzielen ist. Immerhin zeigt sich hier nicht jene Constanz und Menge, die wir nach Zuckereinjectionen zu sehen gewohnt sind. So mögen auch die negativen Resultate M'Donnell's zu verstehen sein.

In den Muskeln fand sich in allen diesen Versuchen keine Spur.

#### 5. Eiweiss.

Die ersten Versuche bezogen sich auf Fleischfütterung. Cl. Bernard <sup>1)</sup> fand nach 3 monatlicher Fütterung eines Hundes mit ausgekochtem Fleisch noch reichlich Zucker in der Leber.

Naunyn <sup>2)</sup> findet reichlich Glykogen in der Leber von Hühnern, welche er längere Zeit nur mit Fleisch fütterte.

Seit aber Dextrin als häufiger Bestandtheil der Muskeln bekannt ist, seit Leim als Glykogenbildner feststeht, sind solche Versuche zu vieldeutig.

Auf Grund seiner bekannten Analysen wurde von Lehmann <sup>3)</sup> Fibrin als Quelle des Leberzuckers bezeichnet, und M'Donnell hielt diese Vermuthung durch seine Fütterungsversuche bewiesen. Er stellte sich aber dadurch in grellen Widerspruch mit Tscherinoff, Weiss und mir, wir alle fanden gerade Fibrinverfütterung und Hungernlassen in diesem Punkte gleichbedeutend.

Von Dock liegt ein Versuch mit Eiereiweiss vor. Es wurde auch hier keine Glykogenvermehrung beobachtet.

---

Aus dieser Uebersicht zeigt sich mit Evidenz, dass vornehmlich Stoffe aus der Gruppe der Kohlenhydrate den Glykogenehalt der Organe vermehren. Für die Mus-

---

<sup>1)</sup> Nouv. fonct. du foie.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>3)</sup> Verhandlg. der sächs. Gesellschaft d. Wissenschaft. 1850,

keln habe ich zuerst den unzweideutigen Nachweis geleistet, für die Leber liegen hundertfältige Beweise in seltner Uebereinstimmung vor.

e) *Wie ist diese Steigerung des Glykogengehaltes der Organe nach Einfuhr von Kohlenhydraten zu erklären?*

Die Entwicklungsgeschichte dieser Frage näher zu verfolgen, ist von nicht geringem Werth; sie erregt neben dem rein sachlichen auch ein gewisses psychologisches Interesse.

Bei seinen denkwürdigen Untersuchungen über den Ursprung des Leberzuckers fand Cl. Bernard <sup>1)</sup>, dass mit der Nahrung eingeführter Zucker den Zuckergehalt der Leber bei weitem nicht entsprechend vermehre, dass aber, abweichend von dem Befunde nach Eingabe anderer Stoffe das Leberdecoct ein milchichtes Aussehen bekam. Dies genügte, Bernard eine genetische Beziehung zwischen dem Zucker und diesem milchichten Stoffe, den er erst für Fett hielt, ahnen zu lassen.

Wird nun der Nahrungszucker wirklich in der Leber in diesen merkwürdigen Stoff verwandelt, so wird derselbe, wenn von dem Pfortaderblute zugetragen, wohl von der Leber abgefangen werden müssen, kann somit nicht in erheblicher Menge in den grossen Kreislauf und also auch nicht in den Harn gelangen. Dann muss sich eine Zuckerlösung je nach Ort der Injektion, ob Darm oder subcutanes Zellgewebe, verschieden ver-

---

<sup>1)</sup> Nouvelle fonction du foie. 1853.

halten. So war der Gedankengang Bernard's<sup>1)</sup>. Der Versuch bewies dessen Richtigkeit auf's Evidenteste.

Von einer 60%igen Traubenzuckerlösung wurden 32 ccm. einem Kaninchen in den Magen, einem andern subcutan injicirt. Der Harn des ersten enthielt keine Spur, der des andern reichliche Mengen Zucker. Zur Feststellung der Resorption war Blutlaugensalz mitinjicirt worden, was in beiden Fällen im Harn erschien.<sup>2)</sup>

Um die Verschiedenheit der resorbirenden Fläche auszuschliessen, wurde nun der Versuch noch feiner angestellt.

Es wurde die Zuckerlösung (2—3 ccm. einer 60%igen Lösung) direkt in die Blutbahn injicirt, in einen Ast der Pfortader, respektive in die v. jugularis. Das Resultat blieb sich genau gleich.

Ja noch mehr, auch mit Rohrzucker gelang der Versuch auf gleiche Weise, was, wie wir sehen werden, von weit grösserer Schlusskraft sein dürfte.

Weiter finden wir an gleichem Orte schon die treffende Anwendung auf den Diabetes, es schein in dieser Krankheit der Leber die Kraft zu fehlen, den Zucker in Fett umzuwandeln, denn sowie man Diabetikern Zucker gebe, erscheine derselbe sofort im Harn.<sup>3)</sup>

---

<sup>1)</sup> vgl. *Leç. de phys. experiment. I. pag. 157 u. folgd.*

<sup>2)</sup> Neueren Untersuchern diene zur Orientirung, dass schon Bernard sowohl als Poggiale stets Zucker im Pfortaderblute fanden bei Fütterung mit Zucker oder Stärke, und dass deren negative Angaben sich lediglich auf Hunger- oder Fleischthiere beziehen. Diese älteren Versuche verdienen um so mehr Beachtung, als gerade sie mit ausdrücklicher Vermeidung der hier leicht möglichen Fehlerquellen angestellt sind. (Vgl. Bernard, *Nouv. fonct. d. foie pag. 57 u. 78, l'éc. de phys. expériment. I. 503, II. pag. 321*). In Uebereinstimmung stehen die Versuche von v. Becker *Zeitschrift f. wiss. Zoologie V.*

<sup>3)</sup> Bernard, *Leç. de phys. expér. I. p. 165 u. folgd.*

Später gelang es, diesen milchichten Körper zu isoliren (1857), seine Elementarzusammensetzung ergab sich als diejenige der Kohlenhydrate. Was war nun natürlicher, als die schon gefundenen genetischen Beziehungen zwischen Zucker und fraglichem Körper nur um so fester begründet zu halten? Ist doch in der That eine einfache Umwandlung von einem Kohlenhydrat in ein anderes plausibler als die früher angenommene Umwandlung von Zucker in Fett? Letzteres zudem würde als weniger oxydirte Gruppe zu seiner Bildung aus Zucker beträchtliche Reduktionsarbeit erfordern; Glykogen dagegen, durch hydrolytische Fermente so leicht in Zucker überzuführen, erfordert zu seiner Bildung aus Zucker nur Austritt von Wasser. Der Vorgang wäre eine Synthese mit Anhydridbildung; ein Beispiel für die Möglichkeit solcher Prozesse war schon gegeben, es war dies Wöhler's denkwürdige Entdeckung der Entstehung von Hippursäure nach Aufnahme von Benzoësäure. (1842).

Doch diese einfachen Beziehungen wurden Bernard verdunkelt durch einen Widerspruch, den sie gegen die von ihm entdeckte Zucker bildende Funktion der Leber zu enthalten schienen. In der That glaubte damals Cl. Bernard diese Funktion der Leber unerschütterlich fest begründet.

Fand er doch stets und mit ihm Lehmann den Zuckergehalt des Lebervenenblutes viel höher als den des Pfortaderblutes. Warum sollte denn die Leber, wenn sie selbst reichlich Zucker bildet, den gleichen, aber von aussen eingeführten Zucker zerstören? In früheren Untersuchungen hatte er dargethan, dass die Zuckerbildung in der Leber bei blosser Fleischnahrung Monate lang erhalten blieb; vergleichende Untersuchungen Lehmann's zeigten,

dass sich Lebervenenblut neben bedeutendem Zuckerüberschuss durch ein beträchtliches Defizit an Albumin und Fibrin vom Pfortaderblute unterschied; endlich schien die Pathologie zu zeigen, dass in bekannter Krankheit der Zuckergehalt der Nahrung die Zuckerausscheidung durch den Harn oft lange nicht decken könne. Was war natürlicher, als noch eine eigene Zuckerfabrik im Organismus und zwar gerade in der Leber anzunehmen und Eiweiss als Material dieser Zuckerbildung zu fordern? Mit der Entdeckung des Glykogens wurde dieses nur als die schon längst gesuchte Mittelstufe des Prozesses angesehen, um so die postmortale Zuckerbildung zu erklären. An dessen Bildung aus Zucker wagte wohl der berühmte Experimentator nicht mehr zu denken, da zwei so direkt einander entgegenlaufende Prozesse in demselben Organe anzunehmen wohl absurd erscheinen mochte. Und diese Zuckersecretion erschien um so sicherer, als auch für sie nervöse Einflüsse in hohem Masse bedingend gefunden wurden; die Grundlage dieser Theorie der Bildung von Glykogen aus Eiweiss um so fester, als bald auch eine Vermehrung des Harnstoffs, des andern Zerfallsproduktes desselben, für den Diabetes angezeigt wurde.

Doch der Bau dieser so abgerundeten Lehre wurde mächtig erschüttert, als Pavy 1862 dessen Hauptstütze so nachhaltig angriff. Derselbe lernte den hohen Zuckergehalt der Leber als Leichenerscheinung, den Zuckergehalt des Lebervenenblutes als Produkt einer Cirkulationsstörung in der Leber auffassen; er schloss zuerst aus dem in allen Gefässgebieten gleichen, kleinen Zuckergehalt des Blutes auf eine geringe Verbrennbarkeit desselben im thierischen Körper. Sollte also der zur Zeit der Verdauung (bei Herbivoren) so massenhaft in's Pfortaderblut

übertretende Zucker dem Thier nicht nutzlos durch die Nieren entgehen, so musste er — vor seinem Eintritt in den grossen Kreislauf — von der Leber dem Blute entzogen werden. Eine Aufspeicherung des Zuckers aber konnte geschehen, wenn es sich dort in einen nicht-diffundibeln Körper — Glykogen — umlagerte. — In der That verglich Pavy die Lebern von Hunden mit animalischer und von solchen mit vegetabilischer Diät. Das Gewicht des Zuckers betrug bei ersteren  $\frac{1}{30}$ , bei letztern  $\frac{1}{15}$  des Körpergewichts; die Glykogenmenge bei ersten 7%, bei letztern 17% im Mittel. In Folge mangelhafter Bestimmungsmethode sind diese Werthe viel zu hoch. Vieles, was nicht Glykogen war, kam mit in Rechnung. Bedenkt man, dass dieser Antheil sich wohl auf beiderlei Lebern in gleicher Weise vertheilte, so müsste dadurch der Contrast der nach verschiedenen Diäten erhaltenen Glykogenmengen bedeutend verwischt werden. Immerhin war das Verhältniss dieser Glykogenmengen zu Gunsten zuckerreicher Nahrung doch noch gross genug ( $\frac{17}{7}$ ), dass ein wesentlicher Einfluss des Zuckers auf den Glykogengehalt der Leber nicht mehr zu bezweifeln war. Gestützt auf diesen Befund und die erwähnten teleologischen Ueberlegungen hielt Pavy die direkte Bildung seiner amyloiden Substanz aus Zucker für sicher, bestritt aber nicht, dass auch vielleicht aus andern Stoffen — Produkten der regressiven Metamorphose der Eiweisskörper, — diese Substanz gebildet werden könnte.

Tscherinoff tritt in seiner zweiten Mittheilung ebenfalls für diese Art der Glykogenbildung ein. Er fand ausserdem bei längere Zeit so gefütterten Thieren aussergewöhnliche Fettlebern und gab so Pavy's Vermuthung,



das Glykogen dürfte sich in Fett umwandeln, einen tatsächlichen Beleg.

Wie bereits erwähnt, hat dann Dock diese Versuche auf die einfachsten Bedingungen reduziert, und zuerst auch nach fehlerfreier Methode das Glykogen bestimmt. Er gelangte zu einer glänzenden Bestätigung der frühern Versuche. Auch in der Erklärung schloss er sich Pavy an.

Diese Thatsache scheint zwar schon früher allgemeine Anerkennung gefunden zu haben, deren Deutung jedoch — die Idee der direkten Umwandlung von Zucker in Glykogen — fand schon frühzeitig Opposition. Die Ursache derselben scheint in der Schwierigkeit zu liegen, sich Synthesen im Thierkörper vorzustellen.

In der That in der ersten Arbeit von Tschërinoff finden wir eine andere Möglichkeit der Erklärung ausgesprochen; es war dieselbe bis auf die veränderten Namen schon früher von Hoppe<sup>1)</sup> für die Steigerung des Fettgehalts nach Zuckerfütterung geltend gemacht worden.

Es soll sich immerfort Eiweiss zersetzen, in Fett, Glykogen etc., welche Zerfallsprodukte dann der Oxydation anheimfallen. Kömmt nun Zucker in den Körper, so wird dieser sich leichter oxydiren und so die verzehrende Wirkung des Sauerstoffs von jenen Körpern abhalten; diese können sich also in höhern Masse anhäufen.

Um die Mästung durch Kohlenhydrate zu erklären, wurde diese Hypothese der Liebig'schen Ansicht von der direkten Umwandlung von Zucker in Fett entgegengehalten. Es schien ein leichtes, dieselbe ebenso auch der Lehre von der direkten Glykogenbildung aus Zucker gegenüber zu stellen.

---

<sup>1)</sup> Virchow's Arch. X. pag. 164.

Dieser frühern Auffassung Tscherinoff's traten Meissner<sup>1)</sup>, O. Nasse<sup>2)</sup> wie es scheint, ohne weiteres bei.

Die Hauptstütze dieser Lehre, die leichte Verbrennlichkeit der Kohlenhydrate im Thierkörper wurde zwar in Ludwig's Laboratorium von Scheremetjewski<sup>3)</sup> als Irrthum nachgewiesen; nun aber konnten ja die nächsten Zersetzungsprodukte des Zuckers — Milchsäure soll sich in beträchtlichen Mengen im Darm nach zuckerreicher Nahrung bilden — diese Sauerstoff entziehende Wirkung üben. Es wurde in Brücke's Laboratorium der Versuch geplant, ob man nicht durch einen andern Körper, dessen leichte Verbrennbarkeit auch durch Scheremetjewski nachgewiesen, dessen direkte Umwandlung in Glykogen aber noch weniger wahrscheinlich wäre, den gleichen Effekt der Glykogensparung bewirken könne. Auffallender Weise wurde nicht gleich mit Milchsäure experimentirt, sondern mit Glycerin, mit bereits bekanntem Erfolg. Dies schien diese Gegenhypothese neu befestigt zu haben. Doch mussten dann auch andere leicht oxydirbare Körper, falls sie nicht giftig wirken, den gleichen Erfolg haben.

Ich habe im Sommer 73 Versuche mit solchen Substanzen angestellt, ich wählte die Natronsalze der Milchsäure und Weinsäure, glaubte auch Fett dürfte vielleicht in diesem Sinne wirken. Stets erhielt ich negatives Resultat. In Uebereinstimmung damit finde ich die Frage beantwortet durch einen Versuch Salomon's, der Seifen, also fettsaure Salze verfütterte<sup>4)</sup>.

1) Zeitschr. für rat. Med. [3] XXXI. pag. 272.

2) Pflüger's Arch. II.

3) Sächs. Berichte 1868.

4) Die 0,25 grm. Glykogen in seinem ersten Versuche können kaum in Betracht kommen, da die Hungerzeiten, wie schon bemerkt zu klein gesetzt waren.

Gestützt auf diese Versuche erklärte ich mich damals <sup>1)</sup> gegen diese Ersparnisstheorie, hielt vielmehr die Glykogenbildung nach Glycerinzufuhr ebenfalls für eine direkte Umwandlung.

Nach den Ideen jener Ansicht war die Verbrennung des Glycerins, resp. die Sauerstoffentziehung das wirksame Moment. Dann aber musste offenbar die Wirkung unabhängig von dem Orte der Applikation sein, kam das oxydirbare Molekul nur überhaupt in's Blut. — Subcutane Injektionen von Glycerin müssen so mindestens gleicher Weise den Glykogengehalt der Organe, speziell der Leber steigern, während im Sinne einer direkten Umwandlung dieser Stoffe in der Leber die Verhältnisse offenbar viel ungünstiger liegen.

Bei Kaninchen lassen sich mit Leichtigkeit grosse Taschen in dem subcutanen Zellgewebe des Rückens herstellen. Nach den Injektionen thut man gut mit leichten Klemmpincetten die kleinen Einschnittwunden zuzudrücken. Stets müssen solche Thiere isolirt gehalten werden.

Dem bereits früher mitgetheilten Versuche habe ich jetzt noch einige weitere beizufügen.

Versuch Nr. 12. Es wurden um 8, 10, 12 Uhr einem kleinen, 5tägigen Hungerkaninchen je 40 ccm. einer Glycerinlösung von 60% injicirt. — Nach 12 Uhr bekommt das Thier bisweilen Krämpfe und Zittern. Wegen weitem schlechten Befindens wird es um 2 Uhr getödtet.

Die Leber gibt eine Glykogenmenge von 0,02 grm., enthält aber keinen Zucker. — (Sie war nicht mit Natronlauge gekocht worden.) Die Muskeln enthalten keine Spur Glykogen.

---

<sup>1)</sup> l. c.

Der Harn mehrmals ausgedrückt, zeigte sich in den letzten Stunden stark hämoglobinhaltig. Blutkörperchen waren keine zu finden. Durch Kochen mit schwefelsaurem Natron enteiweisst, gab er auch nach starkem Einengen durchaus negative Trommer'sche Probe. Auch das Blut enthielt keine Spur von Zucker. Die Nieren waren stark blutig infiltrirt.

Versetzt man 3 Theile Hunde- oder Rinderblut mit ca. 1 Theil reinem Glycerin, so wird dieses lackfarben. Es scheint hier der nämliche Prozess im Organismus abgelaufen zu sein.

Nach Tiegel<sup>1)</sup> soll mit Auflösen der rothen Blutkörperchen Freiwerden eines saccharificirenden Fermentes verknüpft sein. Man muss sich wundern, hier trotz Gelegenheit von Fermententbindung und Anwesenheit von Glykogen nirgends eine Spur von Zucker zu finden. Es kann dies nur entweder an zu geringer Menge Glykogen oder an Nichtallgemeinheit von Tiegel's Satz liegen.

Versuch Nr. 13. Einem starken Kaninchen von 5 Hungertagen wurden um 8, 10, 12, 2, 4 Uhr je 20 ccm. 30% ges Glycerin injicirt. Das Thier war bis zu seinem Tode (6 Uhr) munter. Einzig um 2.<sup>30</sup> bekam es einen leichten Krampfanfall. Der Harn war gegen Ende schwach blutig gefärbt, enthielt aber keinen Zucker. In der Leber finden sich 0,05 grm. Glykogen, in den Muskeln keine Spur.

Versuch Nr. 14. Einem starken Kaninchen von 5 Hungertagen wurden 9, 12, 2, 4 Uhr je 20 ccm. 30% ger Lösung von milchsauerm Natron injicirt. Das Thier befand sich bis 6 Uhr munter. Weder Leber noch Muskeln enthalten eine Spur von Glykogen.

Zur Controle war nun nothwendig, einen gleichen Versuch mit Zuckerinjectionen zu machen. Es könnte

---

<sup>1)</sup> Pflüger's Arch. VI.

ja sein, dass der Eingriff einer subcutanen Injection zu stark und durch Erkranken des Thieres die Glykogenbildung gehemmt wäre.

Versuch Nr. 15. Einem kräftigen Kaninchen von 6 Hungertagen wurden 9, 11, 12<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, 2 Uhr je 40 ccm. einer 40%igen Zuckerlösung subcutan injicirt. Um 4 Uhr wurde das Thier, das sehr matt aussah, getödtet. In der Leber fanden sich 0,37 grm. Glykogen, in den Muskeln keine Spur.

Die Verwundung ist also nicht schuld an der so geringen Glykogenbildung nach Glycerininjectionen.

Aufenthalt im Darm ist nicht nöthig um den Zucker zur Glykogenbildung vorzubereiten.<sup>1)</sup>

Dies Resultat ist in mehrfacher Beziehung für die Ersparnisstheorie ein schwerverständliches. Zum Mindesten hätte man in Leber und Muskeln nach subcutanen Glycerininjectionen gleichviel Glykogen erwarten dürfen, wie nach Injectionen in den Magen. Eintritt von Krankheit darf nicht beschuldigt werden, denn sonst ist unerklärt, warum bei den Glycerinthieren doch immer noch Spuren von Glykogen vorhanden waren, gar keine aber bei dem Milchsäurethier, das sich noch relativ besser befunden. Ebenso dürften die doch relativ weit erheblichen Glykogenmengen des Zuckerthieres vergeblich der Erklärung harren. Milchsäure und Glycerin hätten wohl als leichter oxydabel mehr Sauerstoff rauben, also mehr Glykogen ersparen sollen, als der Zucker, der ja selbst erst in oxydable Stoffe sich spalten musste. —

Nach Injectionen von Zucker und Glycerin in den Darm trat häufig, aber nicht mit jener Constanz wie in

---

<sup>1)</sup> vgl. Pink, zur Glykogenbildung in der Leber, nach Centralblatt 1875. Nr. 3.

der Leber, auch in den Muskeln Glykogen auf. Nie habe ich bis jetzt solches dort auch nach Leiminjectionen beobachtet.

Nach subcutanen Glycerinjectionen zeigte sich nie Glykogen in den Muskeln, wohl aber solches in der Leber, wenn auch in äusserst geringen Mengen.

In unten mitgetheilten Versuchen zeigen Zuckerstichthiere, deren Blut lange Zeit stark zuckerhaltig gewesen, kein Glykogen in den Muskeln, wenn gleich solches noch in der Leber vorhanden war.

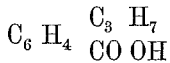
Wenn im Sinne der Ersparnistheorie das Muskelglykogen fort und fort aus Muskeleiweiss entstehen sollte, so musste doch dann dasselbe gerade im nämlichen Grade wie das Leberglykogen durch die injicirte Substanz erspart werden. — Nach der Lehre von der Anhydridbildung sind schon jetzt die meisten der angeführten Punkte leicht verständlich.

Ich fühlte mich bei dem starken Gewicht, das jene Theorie in der ganzen Ernährungsfrage immer noch besitzt, zu einer thatsächlichen Prüfung derselben verpflichtet. Allerdings schienen mir schon früh deren eigentliche Grundlagen sehr unsicher, auf keine thatsächlichen Beweise gestützt. Diese ganze Hypothese steht im Gegentheil durchaus im Widerspruch mit den Principien der Physiologie. Sie stellt den Sauerstoff als das Primäre der Zersetzung im Thierkörper hin; dieser trifft unter den vorfindlichen Substanzen nach dem Grade ihrer Verbrennlichkeit Auswahl. Seine Quantität selbst musste nahe constant sein. — Dagegen scheint aber im Gegentheil aus Allem deutlich hervorzugehen, dass der Zustand der Elemente des Organismus — der Zellen — den Umsatz des Sauerstoffs bestimmt, dass der Umfang

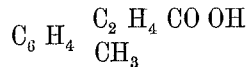
der Verbrennung ein in bedeutenden Grenzen variabler, nur durch die Funktionen des Organismus und der in ihm kreisenden Substanzen bedingt ist. — Sauerstoff ist stets reichlich vorhanden, sogar im Venenblute. Wird durch Eintreten leicht oxydirbarer Körper oder vermehrte Arbeit der Organe mehr Sauerstoff verbraucht, so wird auch gleich wieder entsprechend mehr aufgenommen, was — bedürfte es noch eines Beweises — durch die Tabellen von Scheremetjewski schön illustriert wird. Ja aus jenen Versuchen geht weiter eine gewisse Proportionalität zwischen Gewicht der injicirten Substanz und dem dadurch bewirkten Sauerstoffmeherverbrauch deutlich hervor, Beziehungen, die solche Sparwirkungen gar nicht aufkommen lassen.

Aber auch durch Scheremetjewski erfahren wir, dass nicht einmal diese leicht oxydirbaren Substanzen in mit Sauerstoff gesättigtem Blute verbrennen, es bedarf dazu immer noch einer Wechselwirkung mit den Geweben. Nur so ist erklärlich, wie die Reihenfolge der Oxydirbarkeit im Organismus und in der Aussenwelt eine andere sein kann. (Ich erinnere an Zucker einerseits, an Glycerin und Milchsäure andererseits.) Erst neulich noch hat Ziegler<sup>1)</sup> am Cymol diese Verschiedenheit der Oxydation nachweisen können.

Nach Analogien der Aussenwelt  
erwartet:



vom Thiere ausgeschieden:



Letztere Oxydation ist bekanntlich im Laboratorium noch nicht gelungen.

<sup>1)</sup> Berl. chem. Ber. 1872.

Aber ausser dieser — oxydativen — Ersparnistheorie wäre noch eine andere, eine — fermentative — denkbar. In der That meinte Hoppe<sup>1)</sup> 1856, „dass bei zugeführtem Zucker (aus den Nahrungsmitteln) in der Leber die Bildung des Zuckers gehemmt wird, wie eine jede Gährung sich durch überschüssig vorhandene Produkte der Gährung ein Ende setzt; die Stoffe jedoch, welche jetzt der Zuckerproduktion nicht anheimfallen, wandeln sich nun in Fett um; es würde somit Fett aus Eiweiss gebildet.“

In neuerer Zeit scheint eine ähnliche Auffassung von Voit<sup>2)</sup> zur Erklärung mehrfacher Ernährungsvorgänge angenommen zu sein. In dessen Aussprache, „dass Zersetzung der Stoffe im Thier eintrete, nicht weil mechanische Arbeit oder Wärme geliefert werden müsse, sondern weil unter den Bedingungen des Organismus die complizirteren Verbindungen nicht mehr zusammenhalten,“ liegt unter Andern eine solche Scheu vor Synthesen im Thierkörper, dass eine Uebertragung seiner Hypothese auch auf die Lehre von der Glykogenbildung auf der Hand liegt, wenn er sie auch noch nicht speziell ausgesprochen hat.

Die Abhängigkeit des Glykogengehaltes von Zuckerezufuhr würde eine solche Hypothese nur mit einer besondern Annahme über dessen nächstes Schicksal, die Glykogenvermehrung durch Glycerin und Leim nicht ohne weitere spezielle Hilfsypothesen erklären können. Eine solche Hypothese ist aber auch ohne alle thatsächliche Begründung, denn die Verhältnisse sind doch bei jeder

---

<sup>1)</sup> Virch. Arch. X. pag. 162.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. Biolog. 1873.



Gährung verschieden; die Hemmung durch die Gährungsprodukte liegt doch gerade bei den bekannteren theils an deren Giftigkeit für die Gährungserreger, theils nur an bedeutenderen Concentrationsänderungen, Umständen, die im normalen Organismus gerade nie zur Wirkung kommen möchten.

Ist denn so die Wahrscheinlichkeit sehr gering, dass Zucker und Glycerin irgendwelchen oxydativen oder fermentativen Prozess hemmen und so anderweitig gebildetes Glykogen vor Zerfall schützen, so bleibt nur noch eine Möglichkeit übrig, die Glykogenvermehrung nach Eingabe dieser Substanzen zu erklären — die direkte Umwandlung dieser Körper in thierisches Amylum. Und ist denn ein solcher Prozess wirklich so schwierig denkbar?

Glykogen spaltet sich wie Stärke in Gegenwart hydrolytischer Fermente in Zucker. Der umgekehrte Prozess verlangt Wasserabgabe. Nun muss das Glykogenmolekul der so geringen Diffusibilität halber entschieden für bedeutend grösser wie das des Zuckers angenommen werden. Es müssen sich also zwei oder mehr Zuckermolekule bei der Bildung von Glykogen unter Austritt von Wasser mit einander vereinigen und da liegt es nach allen Analogien am nächsten, die Glykogenbildung als eine Art Aetherbildung aufzufassen<sup>1)</sup>. Solcher Synthesen mit Wasseraustritt sind aber schon mehrere für den Organismus bekannt, so die Bildung der Hippursäuren aus Benzoësäuren, die Bildung der Taurocarbaminsäure aus Taurin und Carbaminsäure, die Bildung der Methyl-

---

<sup>1)</sup> Von grosser Bedeutung, aber schwierig lösbar wäre die Frage nach Richtung und Grösse der bei diesem Prozess auftretenden Energieänderung.

hydantoin säure aus Sarkosin und Carbaminsäure. Ist die Art dieses Prozesses in diesen Fällen auch nicht ganz identisch — die Bindung der Molekulreste geschieht durch Stickstoff, — so ist doch sicher damit faktisch die Möglichkeit des Aufbaues grösserer Moleküle aus kleinern im Organismus aufs Evidenteste bewiesen. Näher verwandt wäre die Synthese von Fett aus Fettsäure und Glycerin, doch herrscht gerade hier noch ein ähnlicher Streit. Das höchste Interesse aber gewinnt für uns jetzt die angezeigte Bildung eines Glykosids im thierischen Körper. Jaffé<sup>1)</sup> soll nach subcutanen Injektionen von Indol Indican in reichlicher Menge aus dem Harn erhalten haben. Da Indican durch Behandeln mit hydrolytischen Fermenten sich in Zucker und Indigblau spaltet, so wäre damit die Möglichkeit der Glykosidbildung (Paarung von Zucker und irgend einem andern Körper unter Wasseraustritt) für den Thierkörper bewiesen; die Glykogenbildung aber kann füglich als ein spezieller Fall einer solchen Glykosidbildung angesehen werden.

Die grosse Zweckmässigkeit einer solchen Synthese brauche ich wohl kaum besonders hervorzuheben, im Laufe der ganzen Darstellung finden sich dafür Belege genug.

Auf die Nothwendigkeit der Synthesen im thierischen Körper aber hat zuerst in allgemeinsten Weise Hermann<sup>2)</sup> 1868 hingewiesen; im Thierkörper existiren Moleküle, die einen viel complizirteren Bau als jene der Nahrung besitzen. Haemoglobin bietet das naheliegendste Beispiel dafür.

<sup>1)</sup> Med. Centralblatt 1872. Nr. 1.

<sup>2)</sup> Ein Beitrag zum Verständniss der Verdauung und Ernährung, 1869.

Complicirter, wenn auch immer noch einfach ist die Bildung von Glykogen aus Glycerin zu erklären.

Ich habe schon früher auf die Analogien zwischen Glycerin und Zucker hingewiesen. Bei weiterm Durchsuchen der Literatur fand ich, dass schon Lehmann diese Beziehungen genügend waren, eine Umwandlung von Glycerin in Zucker, resp. Glykogen anzunehmen. Auch der Fütterungsversuche von van Deen und Heynsius habe ich schon oben erwähnt.

Es ist auffallend, dass Weiss aller dieser Bestrebungen mit keiner Silbe erwähnt; sie hätten ihm zeigen können, dass schon frühere Autoren eine Metamorphose von Glycerin in Zucker keineswegs für so unwahrscheinlich hielten. Dessen Bemerkung aber, „bei der von Scheremetjewski nachgewiesenen, so leichten Verbrennlichkeit des Glycerins sei eine direkte Glykogenbildung aus demselben nur noch um so unwahrscheinlicher,“ entbehrt jeglicher Begründung. In der That, sieht man sich die Tabellen Scheremetjewski's näher an und berechnet unter der Voraussetzung, dass auch nach Eingabe der leicht oxydablen Substanzen die gewöhnlichen Oxydationsprozesse ruhig ihren Gang gehen — eine Voraussetzung, die als die natürlichste sich auch Scheremetjewski erlaubt, — aus dem Mehrverbrauch von Sauerstoff die wirklich verbrannten Mengen dieser leicht oxydablen Stoffe, so zeigt sich übersichtlich

Was injicirt?	Wie viel grm. injicirt?	Dauer des Versuchs.	Wie viel verbrannt?
Milchsäure . .	0,6	60 min.	ca. 40 %
Glycerin . .	1,9	75 "	ca. 25 %
Capronsäure .	0,83	90 "	ca. 13,5 %
	0,51	111 "	ca. 24 %

Diese Zahlen zeigen zu deutlich, wie langsam die Oxydation auch nur so kleiner Mengen oxydirbarer Körper vor sich geht. Wenn nun auch eine gewisse Proportionalität zwischen injicirter und verbrannter Menge herrschen mag, so kann diese doch nur bis zu gewissen oberen Grenzen gelten. Und wir haben somit guten Grund zu vermuthen, dass von den so grossen Mengen injicirten Glycerins, wie solche in allen diesen Fütterungsversuchen vorkommen, ein relativ noch viel geringerer Bruchtheil wirklich verbrannte.

Folgende Versuche mögen dazu dienen, diese Ueberlegung von einer andern Seite zu stützen.

Im Interesse einer andern Versuchsreihe hatte ich öfter Gelegenheit, den Harn von Glycerinthieren auf Zucker zu untersuchen. Wenn ich diesen auch nur mit Natronlauge und verdünnter Kupfervitriollösung versetzte, färbte sich doch die Flüssigkeit auch bei Abwesenheit von Zucker schön lasurblau. Dies führte mich zu dem allerdings nicht strenggültigen Schluss, es könne das Kupferoxydhydrat nur von in den Harn übergegangenem Glycerin in Lösung erhalten worden sein; denn zu wiederholten Malen hatte ich Gelegenheit zu beobachten, dass auch noch andere Körper im Harn ausser Zucker, Mannit, Glycerin durch ihre Gegenwart das Kupferoxydhydrat in Lösung erhalten können. Doch ich machte mich daran, das Glycerin aus solchem Harn möglichst zu isoliren.

Die Methode war meist folgende. Der Harn wird auf dem Wasserbade eingedampft, bis der Syrup sein Volum nicht mehr merklich ändert (schon dies ist für Glycerinharn charakteristisch, denn normaler Kaninchenharn lässt sich auf dem Wasserbade total zur Trockne eindampfen), dann kalt mit Alkohol übergossen, filtrirt,

und das Filtrat nochmals auf dem Wasserbade verdunstet. Meist war dann das Glycerin soweit isolirt, dass es — Zucker war ausgeschlossen — deutlich süß reagirte. Die Akroleinprobe wurde dann stets mit positivem Erfolg ausgeführt, meist gelang auch die Darstellung von Glycerinphosphorsäure, deren Kalksalz durch seine schwere Löslichkeit in heissem, leichtere Löslichkeit in kaltem Wasser so gut charakterisirt ist.

Eine tadellose quantitative Methode der Glycerinbestimmung dagegen ist mir trotz langem Suchen nicht geglückt, ich begnügte mich schliesslich, die Menge nur nach dem Verdampfungsrückstande des alkoholischen Filtrates abzuschätzen, was bei vergleichenden Untersuchungen als Nothbehelf einstweilen dienlich sein kann.

Aus Menschenharn suchte ich Glycerin zu isoliren, wie folgt.

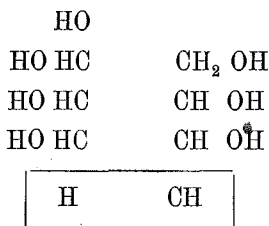
Ich versetzte die jeweiligen Filtrate successive mit Baryt, salpetersaurem Quecksilber, basisch essigsäurem Blei und Ammoniak, Schwefelwasserstoff, und verfuhr dann weiter wie mit Kaninchenharn.

Versuch Nr. 16. Im Laufe eines Nachmittags wurden 100 ccm. Glycerin pur. in 300 ccm. Rothwein genommen, der Harn bis zum nächsten Mittag gesammelt und wie angegeben analysirt. So resultirten noch mehr denn 15 ccm. syrupöse Flüssigkeit, die wenn auch nicht ganz, doch zu bedeutendem Antheil aus Glycerin bestanden haben muss. Die erwähnten Proben wurden alle auf's schönste mit dieser Masse ausgeführt.

So ist denn gewiss auch auf diesem Wege die Furcht vor dem zu raschen Zerfall des Glycerins als grundlos erwiesen.

Aber haben wir auch Analogien für den vermutheten Prozess der Zuckerbildung aus Glycerin?

Wir stellen uns vor, 2 Molekule Glycerin oxydiren sich zu Aldehyd und verbinden sich unter Wasseraustritt mittelst freigewordener Kohlenstoffaffinitäten.



Dieser Vorgang fände sein Analogon in der von Buttlorow gefundenen Bildung von Zucker aus Methylaldehyd. Zur Erklärung der Assimilationsvorgänge in der Pflanze hat sich Baeyer<sup>1)</sup> darüber eine mit der meinigen identische Vorstellung gebildet und subsummirte solche Prozesse unter dem Ausdrücke — Condensation.

Solcher Condensationen sind allerdings bis jetzt im Thierkörper noch keine mit Sicherheit bekannt, aber vielleicht nur deshalb, weil man noch kaum angefangen hat, danach zu suchen.

Konnte ich so die Umwandlung von Zucker und Glycerin in Glykogen wenigstens indirekt durch Ausschluss anderer Möglichkeiten als höchst wahrscheinlich erweisen, so musste ich um so mehr bestrebt sein, die Frage durch einen direkten Beweis zu völligem Abschluss zu bringen.

---

<sup>1)</sup> Berl. chem. Ber. 1870.

*Substitutionsversuche.*

Sollte es möglich sein, den eingeführten Zucker mit einer Marke zu stempeln, so musste nach der Theorie der Synthese auch das dann resultirende Glykogen vielleicht diese Marke noch besitzen. Deren Eintritt in's Glykogenmolekul wäre ein absoluter Beweis für die Richtigkeit jener Lehre, ihr Wegfall aber würde keineswegs zu deren Ungunsten sprechen, denn deren Elimination könnte ja sehr wohl bei einem so komplizirten Prozesse denkbar sein.

Dies Verfahren wurde bei ähnlichen Fragen schon mehrfach geübt; ich erinnere an die Studien über Hippursäurebildung, an die Eingabe dem Organismus fremder Fette zur Lösung der Frage der Fettassimilation.

Die ersten Versuche in dieser Richtung habe ich Sommer 73 angestellt. Ich verfütterte Zuckerarten, die (gewöhnlich) im Thiere nicht vorkommen — Mannit, Fruchtzucker, Milchzucker — und fahndete hierauf nach deren Anhydriden zunächst in der Leber. Die Resultate liessen bekanntlich die Frage unentschieden. Gleichwol verdienen Versuche in diesem Sinne fortgesetzt zu werden, es ist sehr wohl möglich mit einer andern der so zahlreichen Zuckerarten den gewünschten Erfolg zu ernten, wenn nicht, so wird man doch wenigstens einige neue Bedingungen kennen lernen, an welche die Glykogenbildung wirklich geknüpft ist.

Die Schwierigkeit liegt hier einzig an der Beschaffung genügenden Materiales. Als lohnend dürften sich Sorbit, Inosit, Carius' Phenose erweisen; nicht geringeres Interesse auch andere als sechsatomige Alkohole — Erythrit und Glykol — bieten.

Versuche mit Substitutionen im engern Sinne unternahm später Salomon, leider mit geringem Erfolg.

Er verfütterte Monacetylsaccharose. Doch schon a priori war wahrscheinlich, dass diese Marke im Thierkörper abfallen muss; wird diese Substanz doch schon von den verdünntesten Säuren nach Angabe ihres Entdeckers Schützenberger zurück in Essigsäure und Zucker gespalten.

Einen analogen Versuch hatte ich schon früher an gestellt, als ich Glycerinphosphorsäure dem Thier gab.

Weiter schlug Salomon Trinitroglycerin vor, eine Idee, die ich als eine sehr unglückliche zu bezeichnen wage. Denn zu dem Prozess der Zuckerbildung aus Glycerin, sicher aber zum Prozess der Synthese unter Wasseraustritt muss doch ein Wasserrest im Molekul vorhanden sein. Ausserdem dürften sich wohl allgemein substituirte Körper um so weniger zum Versuche eignen, je weiter die Substitution gegangen. Mit Zunahme derselben werden diese Körper sehr bald aufhören für die Existenz der Organismen indifferent zu sein. Bei der Schwierigkeit verwendbare substituirte Zucker zu bekommen, wandte ich mich ebenfalls den verhältnissmässig leichter zugänglichen Glycerinderivaten zu.

Ich versuchte Monochlorhydrin, jedoch mit ungünstigem Erfolg. Obschon ich dasselbe möglichst verdünnt injicirte, erlag das Thier schon nach Eingabe von 2,5 grm. an heftiger Gastroenteritis. <sup>1)</sup>

Weitere Versuche mit substituirten Glyceriden, mit deren Beschaffung ich bereits beschäftigt bin, behalte ich mir vor.

---

<sup>1)</sup> Zeichen von Anæsthesie, wie sie Romensky (Pflüger's Arch. Bd. V.) als Wirkung von Di- und Trichlorhydrin beschrieb, habe ich nicht bemerkt.



Auch auf anderem Wege ist indessen Beweisführung angetreten worden.

Es entwickelte sich dieselbe aus Bernard's berühmtem Versuch, der die Fähigkeit der Leber, den Zucker festzuhalten, beweisen sollte.

Unter Leitung Naunyn's gelang es E. Schöpffer<sup>1)</sup> jenen bereits angeführten Versuch für Traubenzucker zu bestätigen. Darauf hin hielt dieser eine Umwandlung von Zucker in Glykogen in der Leber für bewiesen.

So wahrscheinlich diese Deutung im Zusammenhange mit allen übrigen Beweismomenten, besonders nach Widerlegung von Ersparnisstheorien auch sein mag, so kann doch die Beweiskraft des Bernard-Schöpffer'schen Versuches an sich noch sehr fraglich erscheinen. — Denn auch noch für andere Körper Fette, Eiereiweiss, Rohrzucker fand Bernard<sup>2)</sup> bei solchen Versuchen ein gleiches Verhalten. Sie alle scheinen in der Leber zurückgehalten zu werden, für die Assimilation aller dieser Stoffe wären also verschiedene, nebeneinanderlaufende Prozesse in derselben anzunehmen. Es könnte sich fragen, ob dies Alles nicht aus einem einheitlichen Grunde — der besonderen physikalischen Eigenthümlichkeit, welche die Leber in den Versuch einführt — zu erklären sei.

Für alle Körper gilt nun dies Verhalten nicht. Cl. Bernard hat dies für Blutlaugensalz bewiesen, welches wohl der Repräsentant aller jener Körper sein wird, die im Getriebe des Stoffwechsels keine Veränderung erfahren. Dadurch aber kämen gerade die angeführten Stoffe in einen gewissen Zusammenhang.

---

<sup>1)</sup> Arch. f. exp. Patholog. I.

<sup>2)</sup> Leçons de physiologie expériment. II. pag. 322.

Für den Traubenzucker ist jener Unterschied in dem Verhalten des Harns je nach Ort der Injection kein absoluter.

Schon Bernard<sup>1)</sup> fand eine untere Grenze der Masse und Concentration, bei welcher auch nach Injektionen unter die Haut kein Zucker in den Harn übertrat.

Tieffenbach<sup>2)</sup> konnte jene Versuche bestätigen. Spritzte er einem Kaninchen 1 grm. Traubenzucker unter die Haut, konnte er gleichwol in dem ganzen, während der nächsten 24 Stdn. gelassenen Harn keine Spur Zucker entdecken. Ja Seelig<sup>3)</sup> fand, dass sogar von 2 grm. Zucker, wenn derselbe stark hungernden Thieren langsam in die v. jugularis injicirt wurde, mehrmals nur unbedeutende Spuren im Harn erschienen.

Aus allen diesen Versuchen geht unwiderleglich hervor, dass es einen gewissen Zuckergehalt des Blutes gibt, der noch keinen wahrnehmbaren Zuckergehalt des Harns bedingt, ja Seeligs Versuche scheinen noch weiter einen Verbrauch des Zuckers im Hungerthiere deutlich zu beweisen.

Wird aber derselbe nur irgendwo im Körper mit einer gewissen Geschwindigkeit verbraucht oder umgewandelt, so ist nun verständlich, dass selbst beträchtliche Mengen davon allmähig und in geringer Concentration in die Blutbahn eingespritzt werden können, ohne dass merkliche Mengen in den Harn übertreten.

---

<sup>1)</sup> *Leç. de phys. expér.* I. pag. 222.

<sup>2)</sup> Ueber die Existenz der glykogenen Funktion der Leber. Dissertation. Königsberg 1869.

<sup>3)</sup> vgl. Naunyn l. c.

Von wie bedeutendem Einfluss Stärke der Concentration und Schnelligkeit des Einspritzens sind, ist zu bekannt. Bei vergleichenden Versuchen müssen diese also vor Allem gleichgehalten werden. Dies ist aber der Natur der Sache nach hier gar nicht möglich. Denn bei Injektionen in einen Ast der Pfortader wird mit Einschaltung der Leber beides geändert. Der langsame Leberkreislauf, an sich schon günstig, gestattet weiter der concentrirten Zuckerlösung (60% Bernard, 15–20% Schöpffer) noch reichlich Gelegenheit zu osmotischem Verkehr mit dem massigen Organ der Leber. Bei Injektionen in die Pfortader wird somit sicher der Zucker langsamer und weniger concentrirt im allgemeinen Kreislauf erscheinen, als bei Injektionen in die Jugularvene. Dadurch allein könnten sich Verschiedenheiten des Harns erklären.

Wie weit die angeregten Bedenken gerechtfertigt, zeigt deutlich eine Zusammenstellung der Tabellen Nr. VII und Nr. IX aus der Arbeit von Seelig<sup>1)</sup>.

Tab. VII. bezieht sich auf die Zuckerausscheidung hungernder, diabetischer Thiere nach Injektion von Zucker in die v. jugul.; Tab. IX zeigt diese Verhältnisse nach Injektion in einen Ast der v. porta. Jene Versuche beziehen sich in beiden Tabellen auf ungleiche Injektionsmengen und ungleiche Versuchszeiten. Um sie vergleichbar zu machen, habe ich Tab. IX auf gleiche Injektionsmenge reduzirt (Tab. IX. a.)<sup>2)</sup> und auch auf gleiche Zeiten (Tab. IX. b.).

<sup>1)</sup> nach Naunyn l. c.

<sup>2)</sup> Das Mittel 0,3 wird dann identisch mit dem Werthe eines Versuches dieser Reihe, dessen Injektionsmenge gleich jener aus Tab. VII war.

Art des Versuchs.	Injicirter Zucker in grm.	Mittelwerth des ausgeschiedenen Zuckers.	Nach wie viel Stunden?
Tab. VII.	2,0	0,73	8
Tab. IX.	1,5	0,23	4
Tab. IX a.	2,0	0,3	4
Tab. IX b.	2,0	0,6	8

Sogar mit der günstigsten Rechnung erreicht also der Mittelwerth aus Tab. IX. b. jenen aus Tab. VII noch lange nicht. Nun aber dürfte dieser Werth 0,6 noch beträchtlich zu hoch gegriffen sein, denn er beruht auf der Annahme, diese Ausscheidung gehe proportional der Zeit. Es ist jedoch viel wahrscheinlicher, dass dieselbe in gewisser Proportionalität mit dem Zuckergehalt des Blutes stehe, also mit zunehmender Zeit stetig abnehmen muss.

Es wirkt also in der That auch die Leber eines Zuckerstichthieres verzögernd auf die Ausscheidung injicirten Zuckers. Damit fällt aber die Beweiskraft von Schöpffer's Versuch. Die normale Leber muss zwar diese Fähigkeit in noch höherm Masse besitzen, doch dürfte sich ein solcher Unterschied leicht aus den veränderten Circulationsbedingungen herleiten.

Doch schon Bernard hatte einen beweisenderen Versuch angestellt.

Er hatte gefunden,<sup>1)</sup> dass Rohrzucker viel leichter in den Harn übertritt, wie Traubenzucker; (Rohrzucker, 0,5 grm.

<sup>1)</sup> Leç. de phys. expérim. I. 222.

auf 25 ccm. Wasser, subcutan injicirt, erschien schon im Harn; noch nicht Traubenzucker, 2,0 grm. in gleicher Menge Wasser gelöst). Injicirte er nun 2—3 grm. Rohrzucker in einen Zweig der Pfortader, so trat auch von diesem jetzt keine Spur in den Harn über.<sup>1)</sup>

Diese Modifikation des Versuchs dürfte einer bloss physikalischen Deutung ungleich grössere Schwierigkeiten bereiten. Wieweit jedoch dieselbe in Betracht kommen kann, müssten eingehendere Versuche zeigen, namentlich mit Substanzen, die im Stoffwechsel keine Veränderung erfahren. Die Verzögerung der Zuckerausscheidung auch durch die Diabetesleber aber dürfte z. Th. auf einer intermediären Glykogenbildung beruhen, wie ich eine solche nach Zuckerinjektionen bei Zuckerstichthieren nachgewiesen habe. (Vgl. unten).

Schöpffer hatte in seinen Versuchen nie die Leber auf Glykogengehalt geprüft; würde diese in der That nach seiner Berechnung 0,12 grm. Zucker in der Minute verarbeiten, so hätte er ja mit Leichtigkeit eine Vermehrung des Glykogengehaltes nach Zuckerinjektionen constatiren können.

Dieser Aufgabe hat sich nun G. Heidenhain<sup>2)</sup> unterzogen. Er fand wirklich nach Injektionen in einen Ast der Pfortader bemerkliche Steigerung des Glykogengehaltes der Leber. Doch ist klar, dass solche Versuche nicht mehr und nicht weniger beweisen können, als alle frühere Versuche mit Fütterung von zuckerreicher Kost. Schon Bernard hat in seinen ersten derartigen

---

<sup>1)</sup> Leç. de phys. expérim. II. pag. 322.

<sup>2)</sup> nach Naunyn l. c.

Versuchen den Uebergang von Zucker in das Pfortaderblut nachgewiesen und stehen diesen Versuchen gerade so wie den Injektionen von Zucker in den Darm alle Bedenken einer Ersparnisstheorie entgegen.

Weiter aber kann die Frage auf diesem Wege gefördert werden durch wirkliche Vereinfachung des Versuchs, durch Isolation der Leber vom übrigen Organismus. Dieselbe ist seit den schönen Versuchen aus dem Leipziger Laboratorium ins Reich der Möglichkeit getreten.

### *Durchströmungsversuche.*

Nach dem Vorgange ähnlicher Versuche an anderen Organen hat Asp<sup>1)</sup> auf Ludwigs Anregung die ausgeschnittene lebende Leber auf deren Gallenabsonderung geprüft.

„Die Entstehung der Galle würde sich jedenfalls genauer, als es bis dahin möglich war, beobachten lassen, wenn es gelänge die absondernde Thätigkeit der ausgeschnittenen Leber unter Beihülfe eines künstlichen Blutstromes zu erhalten.“

Einen ähnlichen Gedanken mochte Herr Professor Hermann gehegt haben, als er schon vor dem Erscheinen der Arbeit von Asp die künstliche Durchströmung der noch lebensfrischen Leber mit Zuckerblut mir empfahl.

Dem Gelingen des Versuches steht aber eine Fülle von Bedenken entgegen.

Es ist zu bekannt, mit welcher Leichtigkeit das Glykogen einer ausgeschnittenen Leber sich in Zucker zurück-

---

<sup>1)</sup> Sächs. Berichte 1873.

verwandelt. Es kann dies zwar lediglich Absterbeerscheinung sein. Wie man Muskeln durch einen Strom arteriellen Blutes viele Stunden am Leben erhalten kann, so wird dasselbe auch mit der Leber gelingen.

Doch auch normales Blut besitzt einen gewissen Fermentgehalt und dieser dürfte vielleicht schon genügen, den Effekt einer nur geringen Glykogenbildung gänzlich zu verdecken.

Bei unserer Unkenntniss über den normalen Blutstrom in der Leber erwächst weiter ein Bedenken über die zweckmässigste Geschwindigkeit, resp. Druck des künstlichen Stromes. Unzählige Erfahrungen lehren, in wie hohem Grade Cirkulationsstörungen der Leber auf die Saccharifizierung ihres Glykogens wirken.

Bei mehrfachen Eingriffen ins Nervensystem tritt Diabetes auf. Sollte auch ein Nerveneinfluss mit ein Faktor bei der Glykogenbildung sein, so wäre mit dessen Wegfall das Bestreben hoffnungslos.

Schliesslich waren die Versuchsergebnisse von Asp nicht der Art, grosse Erwartungen rege zu machen.

Doch überzeugt von der Wichtigkeit dieser Versuche und verlockt durch die Kühnheit, die in denselben solchen Schwierigkeiten gegenüber lag, nahm ich die Arbeiten an der ausgeschnittenen Leber auf.

Gleichzeitig suchte ich mich noch über den Einfluss zu belehren, den der Wegfall des Nervensystems auf die Glykogenbildung haben könnte.

Ich untersuchte die Glykogenbildung nach Zuckerinjektionen am Zuckerstichthier. Diese Versuche riefen Studien über den Diabetes überhaupt hervor; sie sollen unten im richtigen Zusammenhange mitgetheilt werden. Als Resultat zeigte sich meist, nicht immer, ein deutlicher

Glykogengehalt der Leber. Damit war die Unabhängigkeit der Glykogenbildung vom Nervensystem in hohem Grade wahrscheinlich gemacht, zugleich die Glykogenbildung als ein von der Glykogensaccharifizierung unabhängiger Prozess erwiesen.

Diese Thatsachen gaben neuen Muth, in diesen nicht leichten, häufig erfolglosen Experimenten an der ausgeschnittenen Leber auszuharren.

a) Technik. Die Arbeiten aus dem Leipziger Laboratorium, spez. die Arbeit von Asp enthalten mannigfache Winke.

Als Motor habe ich nicht Quecksilber-, sondern Wasserdruck angewandt. Dieser wirkte durch Luftübertragung auf das Blut. Zwischen dem in beliebiger Höhe einstellbaren Wasserreservoir und den Blutflaschen war eine grosse Glasflasche eingeschaltet.

Niveauschwankungen im Druckgefäss geben bei Anwendung von Wasser viel geringern Ausschlag als bei Anwendung von Quecksilber, durch die Luftübertragung wird ihr Einfluss noch bedeutend vermindert; man kann sie jedoch gänzlich vermeiden durch geregeltes Nachströmenlassen von Wasser. — Der Apparat dürfte so viel leichter zu handhaben sein, als ein solcher mit Quecksilberdruck.

Um Constanz des Kreislaufs zu erhalten, werden zwei Blutkugeln angewandt, sie arbeiten alternirend und werden alternirend aus einer dritten grössern Blutkugel gefüllt.

Die Leber war mittelst des Zwerchfells an einem Drahtringe aufgehängt. Die Injektion geschah stets von der Pfortader aus.

Zwischen Leber und Blutflaschen war ein Manometer mit Luftausschluss angebracht. Der Druck wurde meist



auf 27—30 mm. Quecksilber gehalten. In den ersten Versuchen überstieg er diesen öfters bis zu 40 mm.; Blutungen und Oedeme waren dann Folge. Bei niederem Drucke braucht man die Leberarterie nicht zu unterbinden, Blutungen sind keine zu befürchten.

Die Blutflaschen und die Leber befanden sich in grossen Wärmflaschen, deren Temperatur leicht zu reguliren ist, indem man nach Bedarf Wasser aus einem grossen vorher geheizten Wasserreservoir zuströmen lässt.

Vor dem Versuche werden diese Räume auf Temperaturen von 37—39° gebracht, und auf dieser Höhe die ganze Zeit über erhalten.

Dann wird das Blut eines grossen Hundes durch sorgfältiges Verblutenlassen aus der Carotis gewonnen, defibrinirt, durch feine Leinwand filtrirt, gemessen, mit beabsichtigter Menge Zuckerlösung<sup>1)</sup> versetzt, ein Theil in den Apparat gebracht, ein anderer als Reserve in Eis gestellt. Jetzt wird der Versuchshund entblutet, dessen Blut dem bereits gewonnenen zugefügt. Mittlerweile werden schnell Canülen in die v. cava inf. oberhalb der Leber und in die Pfortader eingesetzt, erstere unterhalb der Leber unterbunden. Dann wird dieselbe zusammen mit dem Zwerchfell mit Vorsicht aus dem Thier entfernt, ein Lappen, — gewöhnlich der rechte, denn dieser setzt sich am besten von der übrigen Leber ab — abgebunden und nun die Durchströmung eingeleitet, während ein Assistent das Organ am Zwerchfell aufhängt, ein anderer die sofortige Verarbeitung des Controllappens besorgt. Von der Eröffnung der Carotis bis zum Beginn der Durch-

---

<sup>1)</sup> Der verwandte Zucker war stets chemisch reiner Traubenzucker aus der Fabrik von Dr. L. Marquart in Bonn.

strömung verfließen bei grösserer Uebung nie mehr wie 10—12 Minuten.

Das aus der v. cava abfliessende Blut wird gut geschüttelt wieder in die Blutflasche zurückgebracht. Nicht selten ist erheblicher Blutverlust aus der Lappenwunde zu beklagen.

b. Versuche: Die ersten bezogen sich auf Kaninchenleber und frisches mit möglichster Vorsicht behandeltes Blut aus dem Schlachthause, oder auch auf Katzenleber und Hundeblut. Nie sah ich günstigen Erfolg.

Lohnender war schon der erste an der Hundeleber mit Hundeblut angestellte Versuch.

Versuch Nr. 17. Der Hund hatte 3 Wochen gehungert. Nach den ersten 14 Tagen hatte er einmal ca. 125 gm. Fettgewebe aus der Nierengegend bekommen.

Das verwandte Blut enthielt 2% Zucker, die Durchleitung dauerte 3 Stunden. Das Einbinden der Canülen hatte etwas zu viel Zeit erfordert, deshalb wurde das Abbinden eines Controllappens versäumt. Als Glykogengehalt der Leber wurde 0,327 gm. gefunden.

Woher sollte diese Glykogenmenge stammen? Sollte die Leber noch soviel Restglykogen besitzen? Das Abbinden eines Controllappens stellte sich deutlich als Nothwendigkeit heraus.

Einige weitere Versuche missglückten, doch können sie nicht als Gegenbeweis zählen, denn sie liefen nicht ohne erhebliche Störungen ab.

Versuch Nr. 18. Der Hund hatte 14 Tage gehungert, das verwendete Blut enthielt 1,5% Zucker. Die Durchströmung dauerte 1 $\frac{3}{4}$  Stunden. Vom Beginn der Entblutung bis zur Einleitung der Durchströmung verfließen 11 Minuten. Controllappen und Versuchsleber wurden vor der Analyse rasch in vorher abgewogene Mengen Alkohol gebracht, gewogen, dann mit Na OH zerkocht.

Der Lappen wog 27 grm. und enthielt 0,16 grm. Glykogen, also ca. 0,6%; die durchströmte Leber 160 grm., deren Glykogengehalt betrug 2,12 grm. oder ca. 1,3%.

Der noch beträchtliche Glykogengehalt des Control-lappens ist auffallend. — Aber gerade hier ist deutlich ersichtlich, dass trotz Brutofentemperatur und Fermentgehalt des Blutes (Bernard), trotz Wegfall des die Fermentwirkung hemmenden Nervensystems (Pavy) der Glykogengehalt der Leber nach einer fast 2stündigen Trennung vom Organismus keineswegs abgenommen hat. Ja die mehr als doppelt so hohen Zahlen der durchströmten Leber lassen nur folgende Alternative übrig. Entweder verhalten sich die verschiedenen Leberlappen in ihrem Gehalt an Glykogen verschieden oder es hat hier wirklich Glykogenbildung nach der Durchströmung mit Zuckerblut stattgefunden.

Wenn auch die Ansicht, dass nicht jede Leberzelle stets mit gleicher Intensität arbeitet (v. Wittich<sup>1)</sup>), gewiss viel Wahrscheinlichkeit besitzt, so dürfte denn doch diese periodische Thätigkeit der Zellen sich keineswegs um die verschiedenen Lappen kümmern, und dürfte vielmehr in jedem Lappen das Verhältniss zwischen gerade arbeitenden und nichtarbeitenden Zellen dasselbe sein. Naheliegende Gründe machen eine solche Annahme geradezu nöthig. Leider liegen noch keine bestimmten Daten über diesen Punkt vor.

Mit Annahme der andern Deutung steigt aber die Wahrscheinlichkeit für die Theorie der Synthese noch viel höher, ich wüsste wenigstens keine andere Erklärung, wollte man sich nicht zu der sehr unwahrscheinlichen einer fermentativen Ersparniss neigen.

---

<sup>1)</sup> Med. Centralbl. 1875. Nr. 8.

Zweimalige Wiederholung dieses Versuchs ist leider gescheitert. (Einmal bekam ich keine Spur, das andere Mal zwar deutliche, aber nicht wägbare Spuren Glykogen in der durchströmten Leber bei völligem Fehlen desselben im Controlappen). Doch bei der Complizirtheit der Sache kann dies nicht ausser Fassung bringen. Bewirkt doch bei einfachen Fütterungsversuchen Zuckerlösung nicht immer in gleichem Grade Glykogenvermehrung, wie viel mehr Möglichkeiten des Misslingens, wie viel mehr hindernde Momente entwickeln sich nicht in diesen Versuchen.

Bei der hohen Tragweite derselben beabsichtige ich, sie noch weiter fortzusetzen. Das Resultat des einen Versuchs Nr. 18 bürgt für die Sicherheit der Methode.

*f) Diskussion der andern Glykogenbildner.*

1. Fett.

Wie die Uebersicht zeigt, ist der Einfluss desselben noch im höchsten Grade streitig. Jedenfalls dürfte ein solcher in erster Linie von dem bei Verseifung der Fette freiwerdenden Glycerin abzuleiten sein, denn Versuche mit Fettsäuren gaben negatives Resultat. Gerade für das leichtest verseifbare Fett, das Olein (vgl. Ludwig, Physiologie I. pag. 31), scheint Glykogenbildung noch am besten bewiesen.

Versuche mit den künstlichen Fetten Berthelot's dürften hier vielleicht guten Aufschluss geben.

2. Leim.

Auch hier können wieder nur 2 Möglichkeiten festgehalten werden; entweder es wirkt der Leim als Sparmittel oder er besitzt in sich selbst die Stamatome des

Zuckers, kann sich im Organismus irgendwie in diesen umwandeln und so direkt der Glykogenbildung dienen.

Salomon findet zwar, »die Versuche über Leimfütterung würden gerade dazu beitragen, die Bedenken gegen die Weiss'sche Theorie der indirekten Glykogenbildung zu vermehren. Leim gehöre nicht zu den leicht oxydablen Stoffen Scheremetjewski's, deren Verbrennung eine Ersparniss an Glykogen bewirken könnte.« Doch dürfte der Leim wohl kaum als solcher in merklichen Mengen resorbirt werden; er zerfällt vielmehr im Darm in Peptone, vielleicht z. Th. noch weiter in Leucin und Glykocoll; von diesen letztern ist aber ein leichter Zerfall auf dem Wege der Oxydation zu Carbaminsäure durch die Untersuchungen von Schultzen und Nencki<sup>1)</sup> geradezu wahrscheinlich gemacht und dürften sich diese in ihrem Verhalten gegen Oxydationsprozesse wohl kaum von den Fettsäuren Scheremetjewski's unterscheiden, deren Amide sie sind.

Einer solchen Auffassung dürften jedoch alle bei den Glycerinversuchen geäußerten Bedenken gelten. Diese Schwierigkeiten genügen, sich nach Stützen für die andere Ansicht umzusehen.

Schon 1845 konnte Gerhardt<sup>2)</sup> durch mehrtägiges Kochen von Fischleim mit verdünnter Schwefelsäure beträchtliche Mengen gährungsfähigen Zuckers unter Abspaltung von Ammoniak gewinnen. Diese Beobachtung wurde 1862 von Boedecker<sup>3)</sup> für Chondrin bestätigt, ja Meissner<sup>4)</sup> soll auch bei der Verdauung von Chondrin mit

---

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biolog. VII.

<sup>2)</sup> vgl. Gerhardt, chim. org. IV. pag. 508.

<sup>3)</sup> Annalen d. Chem. d. Pharm. Bd. 117.

<sup>4)</sup> nach Gorup-Besanez physiol. Chem. pag. 142.

Magensaft Zuckerbildung beobachtet haben. Gestützt auf den Versuch von Gerhardt verglich Hunt<sup>1)</sup> 1848 die Zusammensetzung des Zuckers mit jener des Leimes und erklärte letztern als Diamid des Zuckers, zu welcher Vorstellung unter Abzug eines Molekuls Wasser die Zusammensetzung dieser Körper gut passt. Darauf hin hielt er mit Liebig den Leim wie die Kohlenhydrate als Respirationsmittel, fand auch eine Wasseraufnahme und darauf folgende Spaltung in Zucker und Ammoniak bei der Verdauung für sehr wahrscheinlich.

Anderseits ist 1860 Schützenberger<sup>2)</sup> und fast gleichzeitig auch Thenard<sup>2)</sup> der Versuch gelungen durch Erhitzen von Zucker oder Stärke mit Ammoniak leimartige Körper mit ca. 11 % Stickstoffgehalt zu erzielen.

Die Behauptung einer direkten Glykogenbildung aus Leim hat jetzt schon bedeutende Analogien für sich. Um so mehr dürfte es ein lohnendes Studium sein, jene Thatsachen durch erneute Versuche sicher zu stellen.

Die chemischen Verwandtschaften des Leims und der Eiweisskörper lassen erst jetzt mit Recht die Möglichkeit einer Glykogenbildung auch aus letztern vermuthen. Bei der schweren Verdaulichkeit derselben dürfte jedoch dem Darm von Kaninchen von 6–7 Hungertagen leicht zu viel zugemuthet werden, ist doch schon bei Leimfütterung das Resultat nicht so günstig wie bei Verfüttern von Zucker. Eine vorhergehende Peptonisirung dürfte daher eher Aussicht auf positiven Erfolg haben.

Die chemische Untersuchung des Eiweisses auf Zuckerreste hat sich bis jetzt eher ungünstig gezeigt,

---

<sup>1)</sup> Americ. Journ. [2] V. pag. 74.

<sup>2)</sup> vgl. Compt. rend. LII. pag. 444, 641, 703.

jedoch dürfte eine solche noch keineswegs abgeschlossen sein; der physiologische Versuch einer Verfütterung reiner Eiweisskörper resp. Peptone aber ist noch nicht angetreten.

Bereits sind eine Anzahl stickstoffhaltiger Glykoside bekannt, die wie auch der Leim als Abkömmlinge der Eiweisskörper gelten. Deren eingehendes chemisches und physiologisches Studium dürfte zur endlichen Entscheidung dieser Fragen von nicht geringer Bedeutung sein.

### *g) Schicksale des Glykogens.*

Ueber die physiologische Verwendung des Glykogens existiren bis jetzt nur Vermuthungen.

Nach Bernard sollte sich das Leberglykogen fort und fort in Zucker umwandeln. Pavy hielt, nachdem er die Glykogenbildung aus dem Zucker der Nahrung bewiesen glaubte, den umgekehrten Vorgang für unwahrscheinlich und bewies wenigstens, dass jene Umwandlung von Glykogen in Zucker von Bernard übertrieben hoch geschätzt wurde. Ob dieselbe aber nicht dennoch zwar in geringerem Masse physiologisch vorkömmt, ist durch eine beträchtliche Zahl späterer Arbeiten weder genügend widerlegt, noch genügend bewiesen. Mir fehlen eigne Versuche; doch darauf möchte ich hinweisen, dass beide Prozesse — Glykogenbildung aus Zucker und Zuckerbildung aus Glykogen — sehr wohl neben einander in der Leber denkbar sind. Einheit des Ortes braucht man desshalb für diese einander entgegenlaufenden Prozesse noch keineswegs anzunehmen, vielmehr könnten diese Vorgänge räumlich auf Leberzellen und Leberblut vertheilt gedacht werden. Die Möglichkeit einer solchen Anschauung lehren Erfah-

rungen an Zuckerstichthieren (s. unten). Die Glykogenbildung aus Zucker hätte dann immer noch den Zweck, den Nahrungszucker, der unregelmässig nach Zeit und Quantität zuströmt, in der Leber in nicht diffundibler Form zu reserviren, um so dessen Eintritt in das Blut des grossen Kreislaufs im Sinne grösserer Constanz zu regeln.

Pavy vermuthete eine Umwandlung von Glykogen in Fett. In der That fand er und später Tscherinoff nach zuckerreicher Kost neben viel Glykogen auch reichlich Fett in der Leber.

M'Donnell<sup>1)</sup> hält gestützt auf seinen mit Bernard übereinstimmenden Befund, dass Glykogen gerade in nicht fertig gebildeten Geweben, Haut, Knorpel, Lungen während ihrer Ausbildung massenhaft vorkomme, um später dort völlig zu schwinden, eine Theilnahme des Glykogens an der Gewebebildung für wahrscheinlich. Dies erforderte eine Benützung desselben zu weitem synthetischen Prozessen mit Eintritt von Ammoniak. Seine Beziehungen zum Leim lassen solche Vermuthungen nicht mehr einfach ignoriren.

Die nun so klar gestellten Beziehungen zwischen Muskelarbeit und Verbrauch von Kohlenhydraten wurden nach Entdeckung des Muskelglykogens mit Eile auf dasselbe übertragen, mit gewissem Recht seit Weiss eine Abnahme desselben bei Thätigkeit des Muskels fand. Doch dürfen diese Verhältnisse nicht etwa so aufgefasst werden, dass ohne Glykogen keine Contraction möglich sei und dass eben diese direkt auf Kosten jenes Stoffes ablaufe. Jene Beziehungen scheinen mir vielmehr keine so unmittelbaren zu sein, konnte ich doch in noch gut leistungsfähigen

---

<sup>1)</sup> l. c.



Muskeln so vieler Hungerthiere keine Spur Glykogen entdecken. Vielmehr wird es wahrscheinlich, dass auch hier nur überflüssige Kohlenhydrate in der Form von Glykogen als Reservestoffe aufgehäuft werden.

Besser als die physiologische Bedeutung des Glykogens ist seine pathologische bekannt; diese Beziehungen sind dem Experimente viel leichter zugänglich.

### *Diabetes mellitus.*

Bei der leichten Saccharificirung des Glykogens, wie sie schon bei geringen Circulationsstörungen in bedeutendem Masse eintritt, darf man von vorneherein eine Realisation dieser Möglichkeit erwarten.

Wir besitzen zahlreiche Verfahren Thiere diabetisch zu machen. Wie deren Angriffspunkte mannigfaltige sein können, so sind auch diese Diabetesformen selbst in ihrem Wesen wohl keineswegs identisch. Es muss also stets jede für sich einer experimentellen Analyse unterworfen werden.

Ist die Theorie der Anhydridbildung richtig, so kündigt Auftritt von Zucker im Harn stets<sup>1)</sup> eine Beeinträchtigung dieser Leberfunktion an. Nach einer andern Anschauung dürfte eher eine Steigerung der Leberthätigkeit erwartet werden.

Das Studium der Erscheinungen nach Störung einer Funktion mag auch hier ein Prüfstein sein für die Erkenntniss von deren Bedeutung, wie solche auf anderem Wege gewonnen. Den verschiedenen Arten von Diabetes entsprechen verschiedenartige Eingriffe in die Glykogenbildende Funktion der Leber.

---

<sup>1)</sup> Injektionen zugrosser Zuckermengen natürlich ausgeschlossen.

## 1. Zur Methode.

Die Versuchsthiere waren Kaninchen. Die Zuckerbestimmung des Harns habe ich stets mit Trommer's Probe angestellt. War der Harn trüb, oder trübte er sich mit Natronlauge, wurde filtrirt, dann verdünnte Kupfervitriollösung zugesetzt und erwärmt. Blosser Entfärbung der lasurblauen Flüssigkeit schrieb ich noch nicht Zucker zu, diese Erscheinung bietet meist schon normaler Kaninchenharn; erst ein deutlicher, rother oder gelber Niederschlag, setzte sich derselbe auch erst nach einigen Stunden ab, galt mir als Beweis des diabetischen Zustandes. Bei irgend grossen Quantitäten wandte ich auch häufig noch die Gährungsprobe an.

Quantitative Methoden waren bei meinen Versuchen meist überflüssig. Den Harn gewann ich durch häufiges (1—2 stündliches) vorsichtiges Ausdrücken der Blase; kam mir darauf an, den gesammten Harn zu gewinnen, setzte ich die Thiere in den Zwischenzeiten auf einen grossen Trichter. Dabei ist sorgfältigste Reinhaltung des Felles während den Injectionen selbstredend.

## 2. Diabetes nach Zuckerstich.

Meist übte ich das Verfahren von Bernard, dicht hinter dem dritten Höcker des Hinterhauptbeins dasselbe zu durchbohren und möglichst median das Instrument in der Richtung gegen die Kieferwinkel zu führen. Da die Grösse der Kiefer, also die Lage der Kieferwinkel etwas variirt, war ich zutreffenden Falls bestrebt, den Stich eher etwas mehr nach hinten zu richten.

Die Wahrscheinlichkeit des Gelingens ist hier bei einiger Uebung eine sehr grosse; der Eingriff relativ am

Geringsten, so dass ich die Thiere bei diesem Verfahren am längsten und muntersten überleben sah.

Ein anderes Verfahren von Bernard<sup>1)</sup>, die m. occipito-atlantoidea zu eröffnen, um von hier aus den Boden des vierten Ventrikels zu treffen — es heisst jetzt wohl auch das Verfahren von Eckhardt — habe ich ebenfalls bisweilen geübt, der zu eingreifenden Operation halber aber später verlassen.

Jedesmal wurde durch die Sektion die Lage des Stiches konstatirt. War derselbe erfolgreich, so fand man stets die hintere Hälfte vom Boden des vierten Ventrikels mitgetroffen.

1. Wie ändert sich der Glykogengehalt der Leber nach Zuckerstich?

Die Thiere blieben nach dem Stiche ohne Futter, einzig erhielten sie ab und zu Wasserinjektionen, um die Harnsecretion anzuregen. Unmittelbar vor dem Stiche wurde ihnen stets die Blase völlig entleert und deren Harn auf Zucker geprüft. Nie war dieser bei den verwendeten Thieren zuckerhaltig.

Versuch Nr. 19. Ein normales Kaninchen wird 6 ½ Uhr Morgens gestochen. Bis auf einige leichtere Zwangsbewegungen schien der Stich gut gelungen. Um 7<sub>15</sub> wird wieder Harn ausgespresst, nur eine geringe Menge erhalten; diese gab jedoch nach kurzem Erwärmen mit Trommer's Probe einen starken, gelben Niederschlag. Nach der Menge dieses Niederschlags ungefähr geschätzt wuchs nun der Zuckergehalt bis 1 Uhr nahm dann ab, um 5 Uhr war er bis auf geringste Spuren geschwunden. Jetzt wird das Thier getödtet, die Leber auf Glykogen verarbeitet, es fanden sich noch 0,23 grm. in derselben.

Versuch Nr. 20. Ein kräftiges Thier wird um 6 Uhr gestochen. Um 8 Uhr gibt der Harn schon reichlichen Oxydul-

<sup>1)</sup> vgl. Cl. Bernard, système nerveux I. pag. 401 u. folgd.

niederschlag. Dieser wächst nun noch längere Zeit, nimmt dann ab, um 4 Uhr ist der Zuckergehalt beinahe wieder Null. Jetzt wird das Thier noch einmal gestochen. Um 6 Uhr ist der Zuckergehalt wieder deutlich gestiegen, um 8 Uhr ist er wieder beträchtlich. Andern Tags ist das Thier noch am Leben, der Nachtharn enthielt noch Zucker, nicht mehr der 7 Uhr Morgens ausgepresste. Jetzt wird das Thier getödtet, in der Leber fand sich keine Spur Glykogen.

Versuch Nr. 21. Ein starkes Kaninchen von 2 $\frac{1}{2}$  Hungertagen wird Morgens 8 Uhr gestochen. Um 9 Uhr zeigen sich noch kaum Spuren von Zucker im Harn. Um 10 $\frac{1}{2}$  Uhr zeigte sich deutliche Reduktion mit Fällung, diese wird bis 11 $\frac{1}{2}$  Uhr noch stärker, um 1 Uhr nimmt sie ab, und ist um 2<sub>.30</sub> bis auf die geringsten Spuren geschwunden. Die Leber, jetzt untersucht, enthält kein Glykogen und keinen Zucker.

Versuch Nr. 22. Ein kräftiges Kaninchen mit 4 Hungertagen wird Morgens 8 Uhr gestochen. Um 10 Uhr reagirt der Harn schwach aber deutlich nach Zucker, um 11 Uhr wird der Oxydulniederschlag stärker, um 12 Uhr hat er schon wieder beträchtlich abgenommen und um 1 Uhr ist kein Zucker mehr nachweisbar. Jetzt enthält die Leber weder Glykogen noch Zucker mehr.

Versuch Nr. 23. Ein kräftiges Kaninchen mit 5 $\frac{1}{2}$  Hungertagen wird Morgens 9 Uhr gestochen. Der Harn von 9—6 Uhr gesammelt enthält nie Zucker. Um die Sicherheit des Stiches zu prüfen, werden 30 ccm. 30%ige Zuckerlösung injicirt. Jetzt erscheint nach einer Stunde Zucker im Harn (vgl. hierüber unten).

Die Menge des Zuckers im Harn und der Gang seiner Ausscheidung sind abhängig von dem Glykogengehalt der Leber. Eine Abnahme desselben ist Begleiterscheinung des Zuckerharnens. Fehlt das Leberglykogen, so bleibt der Stich unwirksam<sup>1)</sup>; ist es nur in geringer Menge vor-

---

<sup>1)</sup> Eine Thatsache, die schon Doek kannte.

handen, so läuft der Diabetes rascher ab. Die Wirkung des Stiches ist vorübergehend. Da nach Ablauf desselben noch Glykogen in der Leber sich finden kann, so ist die Saccharifizierung jedenfalls eine nur allmähige. Die Wirksamkeit eines zweiten Stiches steht damit im Einklang.

2. Wie verhält sich von Aussen zugeführter Zucker bei Zuckerstich?

Zur Entscheidung dieser Frage können selbstredend nur Hungerthiere dienen.

Versuche. Meist stach ich mehrere Thiere von 5—6 Hungertagen nach einander, liess aber eines oder einige derartige zur Controle geschont. Darauf entleerte ich allen die Blase, und injicirte jedem 30 ccm. einer 30%igen Zuckerlösung in den Magen. (Meist habe ich Traubenzucker, einigemal auch Milchzucker und Fruchtzucker verwendet.) Nach einer Stunde drückte ich die Blasen wieder aus. Der Harn der Normalthiere zeigt dann wohl meist Entfärbung bei Trommer's Probe, nie aber Oxydulfällung, der Harn der Stichthiere dagegen schon gleich bei gelindem Erwärmen einen starken gelben oder rothen Niederschlag.

Bei Stichthieren tritt also entgegen dem normalen Befund in den Magen eingeführter Zucker rasch in den Harn über. Es ist dies Verhalten bei Hungerthieren in der That der beste Beweis für das Gelingen des Stiches und es ist mir geradezu unerklärlich, worauf die davon abweichende Behauptung von Dock beruhen mochte.

3. Wie verhält sich die Glykogenbildung nach Zuckereinjektionen und Zuckerstich?

Versuch Nr. 24. Ein Kaninchen von mittlerer Grösse mit 5 Hungertagen wird Morgens 7 Uhr gestochen, die Blase entleert und 30 ccm. 30%iger Zuckerlösung injicirt. Um 8 Uhr zeigt der Harn schon reichlich Zucker. Nun werden um 9,

11, 1, 3, 4 Uhr je 30 ccm. dieser Zuckerlösung injicirt, um 5 Uhr die Leber auf Glykogengehalt geprüft, sie enthält 0,06 gm., in den Muskeln fand sich keine Spur.

Versuch Nr. 25. Das Kaninchen wird wie Nr. 24 behandelt. Seine Leber aber enthielt 0,22 gm. Glykogen.

Der Harn beider Thiere enthielt bis an's Ende Zucker.

Versuche Nr. 26 u. 27. Zwei kräftige Kaninchen von 5 $\frac{1}{2}$  Hungertagen werden 7 Uhr gestochen und mit der Probelösung injicirt, sie zeigen 8 $\frac{15}{100}$  reichlich Zucker im Harn. Nun bekommen sie gleiche Injektionen um 9, 11, 12, 2 Uhr, um 4 Uhr werden sie getödtet. In der Leber des einen findet sich keine Spur, in der des andern 0,09 gm. Glykogen. Der Harn blieb stets zuckerhaltig.

Versuche Nr. 28 u. 29. Ein mittelstarkes Kaninchen von 5 Hungertagen wird um 6 Uhr gestochen und die Probelösung injicirt. Wie der Harn um 7 $\frac{15}{100}$  bedeutend zuckerhaltig sich zeigt, werden 7 $\frac{1}{2}$ , 9, 10 $\frac{1}{2}$ , 12, 1 $\frac{1}{2}$ , 3, 4 $\frac{1}{2}$  Uhr je 30 ccm. 40%ige Lösung injicirt, um 7 Uhr das Thier getödtet. Die Leber enthält 0,32 gm. Glykogen, in den andern Organen, Lunge, Niere, Milz, Herz, Muskeln, welche gleichzeitig von zwei Assistenten in Untersuchung genommen wurden, konnte keine Spur gefunden werden.

Gleichzeitig war ein nahe gleiches Normalthier von ebenfalls 5 Hungertagen ebenso injicirt worden. Es enthielt 1,34 gm. Glykogen in der Leber, in den Muskeln der Unterschenkel 0,39 gm., ebenso beträchtliche Mengen im Herzen, deren quantitative Bestimmung aber leider vernachlässigt wurde. In Niere, Lunge, Milz war kein Glykogen zu finden.

Versuch Nr. 30. Ein kräftiges Kaninchen von 5 Hungertagen wird 8 Uhr gestochen, 8, 10, 12, 2 Uhr je 30 ccm. 30%ige Zuckerlösung injicirt. Schon von 9 Uhr ab enthielt der Harn stetsfort Zucker. Um 4 Uhr wird das Thier getödtet, die Leber enthält nur unwägbare Spuren Glykogen.

Versuch Nr. 31. Noch habe ich von einem ähnlichen Versuche kurz zu berichten, in welchem gar keine Spur Glykogen sich weder in Leber noch Muskeln fand.

Es springt in allen Versuchen die beträchtliche Herabsetzung des Glykogengehaltes dieser Lebern ins Auge. Der Einfluss des Zuckerstiches auf denselben erklärt das zur Genüge. Staunen muss man vielmehr, dass dennoch häufig, nicht immer, noch eine merkliche Menge Glykogen sich zeigt. Dass diese sich während des Versuchs neugebildet hat, ist nicht zu bezweifeln, dagegen könnte wenigstens in einigen der angestellten Versuche unentschieden bleiben, ob diese Neubildung schon während der Wirkung des Stiches oder erst mit dessen Nachlassen vor sich gegangen ist. Jedenfalls aber deuten diese Versuche darauf hin, dass der Eingriff in den Organismus als solcher kein der Glykogenbildung schädlicher sein kann. Dies bewies mir zwar schon einer meiner ersten Versuche in klarster Weise.

Versuch Nr. 32. Ein mittelgrosses, normales Kaninchen wird um 7 Uhr gestochen, um 8 $\frac{1}{2}$  Uhr zeigt der Harn schon starke Zuckerreaktion. Es wird den ganzen Tag über reichlich Zucker injicirt, stetsfort zeigt sich Zucker im Harn, auch Abends 8 Uhr noch. Andern Morgens 8 Uhr ist der Harn zuckerfrei. Jetzt wird das Thier wieder gestochen. Um 9 Uhr erscheint bereits wieder Harnzucker. Den ganzen Tag wird wieder reichlich Zucker injicirt. Am 3. Tag bleibt die Zuckerausfuhr aus. Es werden noch 9, 11, 2 Uhr Zuckerinjektionen gegeben und das Thier um 4 Uhr getödtet. (Es war durch starke Diarrhöen sehr matt geworden.) Zu meiner Ueberraschung zeigte sich jetzt noch ein Glykogengehalt der Leber von 0,87 grm.

Also trotzdem Hunger — denn das Thier hatte ausser den Injectionen 3 Tage Nichts bekommen — und Zuckerstich eingewirkt hatten, trat doch noch reichliche Glykogenbildung nach Zuckerzufuhr ein.

Weitere Versuche aber zeigten, dass auch zur Zeit der Wirksamkeit des Stiches Glykogenbildung wirklich

stattfindet. Damit jene gewiss sicher ausreichen würde, wurden die Thiere noch ein zweites Mal gestochen.

Versuch Nr. 33. Ein kräftiges Kaninchen von 5½ Hungertagen wird Morgens 6 Uhr gestochen und Probelösung injicirt. Um 7.<sub>30</sub> enthält der Harn reichlich Zucker. Es wird nun weiter Zuckerlösung von 40% um 8, 10, 12 Uhr injicirt, um 2 Uhr nochmals gestochen, um 2, 4, 6 Uhr wieder injicirt, um 7 Uhr der Versuch beendet. Man findet 0,314 gm. Glykogen in der Leber, keines in andern Organen. Die Stiche trafen beide den Boden des 4. Ventrikels.

Versuch Nr. 34. Ein mittelgrosses Kaninchen von 5 Hungertagen wird Morgens 7 Uhr gestochen, Probelösung injicirt, um 8.<sub>30</sub> enthält der Harn noch keinen Zucker, nun wird nochmals gestochen, worauf der Harn um 10 Uhr reichlich Zucker zeigt. Jetzt werden um 10, 12, 2, 3 Uhr je 30 ccm. 40%iger Lösung injicirt, um 5 Uhr die Leber untersucht, sie enthält 0,07 gm. Glykogen.

Versuch Nr. 35. Ein kräftiges Kaninchen von 5 Hungertagen wird um 7 Uhr gestochen und injicirt. Um 8 Uhr findet sich schon Zucker im Harn. Um 12 Uhr wird es wieder gestochen und die Injectionen (je 30 ccm. 30%iger Zuckerlösung) finden 8, 10, 12, 2 Uhr statt. Um 4 Uhr wird es getödtet, es finden sich deutliche, aber nicht wägbare Spuren Glykogen.

Versuch Nr. 36. Ein kleineres Kaninchen wird nach 4½ Hungertagen um 7 Uhr Morgens gestochen und Probelösung injicirt. Um 8 Uhr erscheint schon reichlich Zucker im Harn. Um 8, 10, 12, 2, 4 Uhr werden nun je 30 ccm. 40%ige Lösung injicirt. Um 2 Uhr wurde es nochmals gestochen. Der Versuch wird um 6 Uhr beendet. Der Glykogengehalt der Leber beträgt 0,14 gm., jener der Muskeln Null. Auch hier fanden sich beide Stiche am Boden des vierten Ventrikels.

Also hindert der Zuckerstich die Glykogenbildung nicht, wir haben öfters noch Glykogen in deutlicher, wenn auch geringerer Menge in der Leber hungernder Stichthiere nach Zuckerinjectionen gefunden.



Für die Sicherheit des Stiches aber bürgte die Lage der Verletzung, mehr noch das rasche Erscheinen von Zucker im Harn nach Injection der Probelösung.

---

Man muss Zucker schon in sehr bedeutender Menge in den Magen normaler Thiere injiciren, bis solcher im Harn erscheint, während diabetische Thiere schon nach weit geringeren Zuckermengen beträchtlichen Zuckergehalt des Harns bekommen. Nachdem man in älterer Zeit eine erleichterte Ausscheidung durch die Nieren, später einen verminderten Zuckerverbrauch im diabetischen Thiere als Erklärung dieser Differenz angenommen hatte, ist man jetzt durch gute Gründe gezwungen, jene Annahmen als schlecht begründet aufzugeben. Vielmehr wird man mit Macht zu einer andern Erklärung gedrängt, die bis jetzt mit keiner Thatsache im Widerspruch steht, wohl aber alle bekannten Erscheinungen in befriedigendster Weise zu erklären vermag.

Der injicirte Zucker erscheint bei Diabetischen im Harn, weil er in der Zeiteinheit in stärkerer Masse wie normal in's Herzblut gelangt.

Diess lässt sich aus einer Beschleunigung des Darm-Leberkreislaufes erklären.

Für die Anhydridbildungstheorie kömmt dazu noch als weitere Möglichkeit eine Funktionsunfähigkeit der Leberzellen, den Zucker in Form von Glykogen zurückzuhalten.

Als dritte Möglichkeit wäre noch der Fall des Zuckernarens auf Kosten intermediärer Glykogenbildung denkbar, welche letztere nach Zuckereinjectionen sowohl im Sinne der synthetischen als auch anderer Theorien zu Stande

käme. Diesen Fall aber können wir ohne weiteres eliminieren. Für die Theorie der Synthese würde er im Effekt identisch mit der erst erwähnten Möglichkeit. Wollte man sich diese Verhältnisse, so gezwungen es auch wäre, im Sinne einer Ersparnistheorie deuten, so wird man unten eine schlagende Widerlegung finden (vgl. Versuche 37 und 38).

Unsere Versuche führen uns nun schon zu bestimmteren Vorstellungen über das Wesen des Zuckerstichdiabetes.

Der Glykogengehalt der Leber hungernder Stichtiere nach Zuckereinjection kann unmöglich Restglykogen sein, wir müssen ihn als von den Leberzellen neu produziert ansehen, dürfen also den umgekehrten Vorgang, die Saccharifizierung des Glykogens nicht wohl in dieselben verlegen.

In der That ist schon von verschiedenen Forschern das Leberblut als Sitz der Fermentirung bezeichnet worden, so von Bernard, Schiff, Pavy, Tiegel und noch in der letzten Zeit hat Naunyn die Wahrscheinlichkeit dieser Annahme durch weitere Versuche zu stützen gesucht.

Der Fermentgehalt der Leberzellen ist im höchsten Grade streitig; vgl. Tiegel<sup>1)</sup>, v. Wittich<sup>2)</sup>. Die Fermentwirkung normalen Blutes dagegen hatten schon ältere Versuche (Magendie u. v. A.) dargethan — Kleister, wässrige Glykogenlösung in die Blutbahn gespritzt, bewirkte Zuckerharn — und noch in der neuesten Zeit hat Tiegel<sup>3)</sup> mit Vermeidung einer früher möglichen Fehlerquelle (Glykogen oder Kleister wurden in 0,75 %iger Kochsalzlösung aufgelöst) den Fermentgehalt normalen Blutes bewiesen.

---

<sup>1)</sup> Pflüger's Arch. VI.

<sup>2)</sup> Pflüger's Arch. VII.

<sup>3)</sup> l. c. pag. 264.

Sind die Leberzellen auch im Zuckerstichdiabetes noch funktionsfähig, so gelangen wir nach obiger Ueberlegung ohne Weiteres zur Annahme einer beschleunigten Darm-Lebercirkulation.

Dieselbe steht nicht ohne Analogien. Nebenverletzungen kommen bei Ausführung des Stiches häufig vor. Schon Bernard hat als deren Folge vermehrte Salivation, Lacrimation, meist vermehrte Harnsecretion beobachtet. Beschleunigte Cirkulation in den bezüglichen Drüsen ist constante Begleiterscheinung. Bernard<sup>1)</sup> war dies Grund genug, ein nämliches Verhalten auch für die Leber des Zuckerstichthieres anzunehmen.

Auf die Frage, ob Lähmungs- oder Reizungsdiabetes vorliegt, ist nicht nöthig hier näher einzugehen.

Nimmt man eine Paralyse vasomotorischer Nerven an, so muss sich eine Beschleunigung des Blutlaufs von selbst ergeben, nach Analogie der Versuche über den Effekt der Durchschneidung des Halsympathicus auf die Stromgeschwindigkeit in der Carotis; aber auch für die Reizungstheorie liessen sich leicht Gründe erdenken, die eine solche Annahme gerechtfertigt erscheinen lassen.

Aus diesen drei Sätzen lassen sich nun in der That alle Erscheinungen des Zuckerstichdiabetes auf leichte Weise ableiten. Unsere Annahmen sind die möglichst einfachen.

Wir können die Glykogen-bildende Funktion der Leberzellen, sowie die fermentirende Wirkung des Blutes uns normal vorstellen, es braucht einzig deren Wechselwirkung durch Veränderung des Blutstromes verändert zu sein.

---

<sup>1)</sup> Système nerveux I. 463 u. folgd.

Leçons de phys. expér. I. 339 u. folgd.

Bei beschleunigter Lebercirculation werden die Leberzellen nicht Zeit haben, den vom Pfortaderblute zugeführten Zucker völlig abzufangen.

Es muss hiebei offenbar gleichgültig sein, woher dieser Zucker stammt, ob er Darm- oder Leberzucker ist.

Denn da auch normales Blut einen gewissen Fermentgehalt besitzt, so muss wohl stets Saccharificirung, des Glykogens der Leberzellen statthaben. Jener neugebildete Leberzucker dürfte aber normal gleich wieder von nächstfolgenden Zellen fixirt, in Glykogen zurückverwandelt werden. Der Bau der Leber wäre einer solchen Annahme äusserst günstig, diese Vorstellung selbst nur eine direkte Consequenz der Anhydridbildungstheorie, ihre spezielle Berechtigung aber dürfte in der einfachen Art liegen, wie sie mehrfache Schwierigkeiten ungezwungen beseitigt.

Dann braucht trotz der Fermentwirkung des Blutes normal die Zuckerausfuhr aus der Leber doch nur unbedeutend zu sein, während sie durch blossе Beschleunigung des Blutstroms leicht auf ein vielfaches steigen muss.

Jetzt ist verständlich, warum nach Zuckereinjectionen bei Diabetesthieren der Glykogengehalt der Leber häufig Null oder doch nur unbedeutend ist, aber ebenso, wie er manchmal noch eine ansehnliche Höhe erreichen kann. Bei geringen Mengen Zucker im Pfortaderblut wird derselbe die Leber zu rasch verlassen, erst bei grösserer Concentration wird es ihm möglich werden, in die Leberzellen hineinzudiffundiren, wo er dann Umwandlung in Glykogen erfährt. Dieses Glykogen wird nun aber wieder fermentirt, der resultirende Zucker durch den beschleunigten Kreislauf der Leber rasch entführt, von dem Pfortaderblute aber immer wieder neues Material zur Glykogenbildung zugetragen u. s. f. Von der Energie dieser von

einander unabhängigen, einander entgegenwirkenden Prozesse der Zuckerbildung aus Glykogen und der Glykogenbildung aus Zucker<sup>1)</sup> wird abhängen, wie viel Glykogen am Ende des Versuchs wirklich sich findet. Als einzige Abweichung vom Normalen nehmen wir eine Cirkulationsbeschleunigung in der Leber an, sie genügte, das interessante Bild des Diabetes zu entrollen. Und in der That ist es möglich, schon bestehenden Diabetes durch Herabsetzung dieser Cirkulationsbeschleunigung zu sistiren. Die Angaben von Bernard<sup>2)</sup>, Eckhard<sup>3)</sup>, Cyon<sup>4)</sup>, wonach die Wirkung des Stiches gehemmt wird durch Durchschneidung der n. splanchnici oder des Rückenmarkes oberhalb der Brustanschwellung, finden so eine ungezwungene Erklärung.

Auf direkt experimentellem Wege ist nun bis jetzt gemäss der in der Natur der Sache liegenden Schwierigkeit der Stromlauf der Leber leider noch nicht in Angriff genommen.

Unberührt blieb in dieser Darstellung die Frage nach der Art des Zusammentreffens von dem Ferment des Blutes und dem Glykogen der Leberzellen.

---

Seit wir im Zuckerstich ein Mittel kennen, die Leber-Darmcirkulation zu beschleunigen, sind wir im Stande, ein Gegenstück zu unsern subcutanen Glycerinversuchen zu liefern.

Wie dort durch Aenderung der Applicationsstelle, so wird hier durch raschern Blutlauf das Glycerin in grossem

---

<sup>1)</sup> vgl. oben pag. 109.

<sup>2)</sup> Système nerveux I. 482. Leç. de phys. expér. I. 382.

<sup>3)</sup> Beiträge zur Anat. und Physiol. IV. pag. 13.

<sup>4)</sup> Bull. de l'acad. impér. St. Petersburg XVI.

Masse dem Einflusse der Leber entzogen. Also ist nach der Theorie einer direkten Umwandlung weniger Material zur Glykogenbildung zu verwenden. Nach der Ersparnistheorie dagegen ist gerade das im Blute kreisende Glycerin das wirksame Moment. Dessen Menge ist beim diabetischen Thier zum mindesten nicht geringer, es müsste also — denn die Leberzellen haben ihr Vermögen, Glykogen zu bilden, nicht eingebüsst — ein Glykogengehalt der Leber erzielt werden, der den normalen Werthen kaum nachsteht. Doch in Folge des Zuckerstiches tritt auch die Fermentwirkung in erhöhtem Masse hervor, das gebildete resp. ersparte Glykogen müsste sich daher als Zucker im Harne wiederfinden.

Nach synthetischer Ansicht ist danach wenig Zucker im Harn zu vermuthen, wie auch die subcutanen Injectionen nur sehr geringe Mengen Leberglykogen ergaben, nach der Ersparnistheorie eine Quantität æquivalent der normal gebildeten Glykogenmenge.

Versuch Nr. 37. Zwei Kaninchen von gleicher mittlerer Grösse liess ich 5 Tage hungern, machte dann dem einen (I) Morgens 7 Uhr den Stich. Bevor man Glycerin injicirt, muss man auch sicher sein, den Stich sicher geführt zu haben. Deshalb stach ich (I) um 10 Uhr nochmals. Dann injicirte ich beiden um 10, 12, 2, 4, 6 Uhr je 30 ccm. 12%ige Glycerinlösung. Stündlich wurde der Harn untersucht. In jenem des Stichthieres zeigte sich von 1 Uhr ab ein deutlicher, wenn auch sehr geringer Niederschlag von Kupferoxydul; es hielt derselbe in dieser Höhe bis Ende des Versuches an. Der Harn des Normalthieres (II) zeigte keine Spur von Zucker. In beiden Fällen blieb die Flüssigkeit schön lasurblau, was zuerst Veranlassung gab, die Harne nach angegebener Methode auf Glycerin zu prüfen. So ungenau jenes Verfahren auch sein mag, so ergab sich doch unzweifelhaft in dem Harn (I) beträchtlich mehr Glycerin als in (II).

Um 7 Uhr werden die Thiere getödtet, die Organe auf Glykogen untersucht.

Die Leber des Normalthieres besass 0,812 grm., dessen Muskeln 0,246 grm. Leber und Muskeln des Stichthieres waren glykogenfrei.

Mehrere Einzelversuche mit Glycerininjectionen und Zuckerstich fielen mit gleichem Resultate aus. Stets zeigte sich (die Thiere besaßen 5—6 Hungertage) nur eine geringe Menge Zucker im Harn, eine Menge, die jedenfalls in keinem Verhältniss steht zu den unter normalen Bedingungen resultirten Glykogenmengen. Doch hielt die Zuckerausscheidung meist in gleicher Höhe während der ganzen Dauer des Versuches an, was eine, wenn auch geringe Glykogenbildung erschliessen lässt. Dass diese in der That trotz Zuckerstich fortbestehen kann, lehrten ja schon die Versuche mit Zuckereinjectionen. Diese Differenz der gebildeten Glykogenmengen muss sich deutlicher zeigen, wenn die Versuche gleichartiger werden.

Versuch Nr. 38. Zwei gleiche Kaninchen haben 5 Hungertage. Morgens 6 Uhr wird das eine (I) gestochen, um 8 Uhr nochmals. Um 8, 10, 12, 2 Uhr werden je 30 ccm. 12%iger Glycerinlösung injicirt. Der Harn des Stichthieres enthält von 11 Uhr ab deutliche aber geringe Mengen Zucker. Um 4 Uhr wird dasselbe getödtet. Leber und Muskeln sind frei von Glykogen. Dann wird das Controlthier gestochen, schon um 5½ Uhr gibt der Harn starke Fällung, die Zuckerausscheidung war um 8 Uhr noch gestiegen, der Nachtharn enthielt auch noch Zucker, nicht mehr der um 8 Uhr des folgenden Tages ausgepresste. Die Leber, jetzt auf Glykogen geprüft, zeigte noch deutliche, allerdings nicht mehr wägbare Mengen. Mit diesem Harn (II) konnte die Gährungsprobe aufs schönste angestellt werden, während sie bei Harn (I) negatives Resultat ergab.

Diese Versuche sprechen deutlich genug.

Nach der Theorie der Synthese müssen sich diese

Erscheinungen voraussagen lassen, die Ersparnisshypothesen aber finden immer grössere Schwierigkeiten, je mehr That-sachen zur Entscheidung vorgeladen werden.

### 3. Curarediabetes.

Dock fand nach Curarevergiftung Zuckerinjectionen für die Glykogenbildung unwirksam. Vielmehr trat Zucker nun reichlich in den Harn über. Doch zeigte sich in einem Versuche auch Zuckerharn nach blossen Wasserinjectionen, bei einer Hungerzeit von 5 Tagen. Diesen Zucker wagte Dock nicht von Leberglykogen abzuleiten, dachte vielmehr an andere Quellen, so an Muskelglykogen.

Andere Zuckerbildner im Thierkörper anzunehmen, liegt aber einstweilen kein Grund vor. Wir wissen, dass mit zunehmender Hungerzeit gerade das Glykogen der Leber am längsten sich hält; Weiss fand nach 6 Hungertagen noch ca. 0,1 gm. Es liegt die Vermuthung nahe, dass auch in jenem Versuche Dock's der Harnzucker noch von Restglykogen der Leber abstammte. Das Fehlen von Glykogen am Ende des Versuchs kann nicht befremden, da doch dessen Umwandlung nach Verlauf von 6 Versuchsstunden längst abgelaufen sein wird (vgl. Zuckerstichversuche an nicht völlig glykogenfreien Hungerthieren).

Weitere Versuche mussten die Frage entscheiden.

Versuch Nr. 39. Ein kräftiges Kaninchen mit 5 Hungertagen wird Morgens 10 Uhr curaresirt, alle 2 Stunden Wasser injicirt, alle Stunden die Blase entleert. Erst um 2 Uhr zeigten sich schwache Spuren Zucker, stärkere Reduktion trat um 3 Uhr auf, um 4 Uhr nimmt der Zuckergehalt wieder bis auf Spuren ab und ist um 5 Uhr gänzlich geschwunden. Jetzt werden Leber und Muskeln untersucht, in beiden findet sich keine Spur Glykogen, in der Leber geringe Spuren von Zucker.



Versuch Nr. 40. Ein kräftiges Kaninchen mit 6 Hungertagen wird um 10 Uhr curaresirt, erwacht um 2 Uhr, wird wieder curaresirt. Der Versuch dauert bis 5 Uhr. In der ganzen Versuchszeit zeigte sich keine Spur von Zucker im Harn. Leber und Muskeln sind glykogenfrei.

Sollte der Zuckergehalt des Curareharns nur von Leberglykogen herrühren, so müsste der Effekt der gleiche sein, ob man durch längere Hungerzeit oder durch den Zuckerstich das Glykogen verjage. Durch den Zuckerstich aber musste es möglich sein, die Leber mehrtägiger Hungerkaninchen sicher glykogenfrei zu machen. Zugleich konnte so zu lauges Hungern vermieden werden, und war dadurch die Gefahr ausgeschlossen, auch die andern fraglichen Zuckerquellen vielleicht zu erschöpfen.

Versuch Nr. 41. Ein kräftiges Kaninchen von 3 Hungertagen wird Morgens 7 Uhr gestochen. Um 9 Uhr schwache Reduktion, es steigt der Oxydulniederschlag bis 12 Uhr, nimmt dann ab, ist um 3 Uhr verschwunden. Um den Zucker besser auszuwaschen, waren ab und zu Wasserinjectionen gegeben worden. Das Befinden des Thieres war befriedigend, es lag meist ruhig auf der Seite. Andern Tages wird das Thier um 10 Uhr curaresirt, der Versuch bis 5 Uhr ausgedehnt, während der ganzen Zeit fand sich keine Spur Zucker im Harn.

Also bei sicher glykogenfreier Leber macht Curare keinen Diabetes. Der Zuckerstich kann nicht wohl von besonderem Einfluss sein, etwa auf rascheres Versiegen auch anderer Zuckerquellen, denn dann wäre wohl auch bei glykogenfreien Lebern nach Zuckerstich Zuckerharn zu erwarten.

Als Bestätigung können noch weiter folgende Versuche dienen.

Versuch Nr. 42—44. In 3 Versuchen spritzte ich Curarethieren von 6 Hungertagen Glycerin von 12% in den Magen; die Thiere bekamen so im Ganzen ca. 25 grm.

Glycerin. Die Versuche dauerten ca. 8 Stunden. Der Harn enthielt reichlich Glycerin, nur einmal äusserst geringe Mengen Zucker, in den beiden andern Fällen keine Spur. Weder in Leber noch Muskeln fand sich eine Spur Glykogen.

4. Diabetes nach Vergiftung mit Arsen, Antimon,  
Phosphor.

Saikowsky hat nach langsamer Vergiftung mit diesen Stoffen Fehlen des Leberglykogens<sup>1)</sup>, Unwirksamkeit des Zuckerstiches<sup>2)</sup>, Ausbleiben des Diabetes nach Curarevergiftung<sup>2)</sup> beobachtet, zugleich starke fettige Degeneration der Leber gefunden<sup>1)</sup>. Es war offenbar mit Erkrankung der Leberzellen auch deren glykogenbildende Funktion gestört.

Wie musste sich injicirter Zucker verhalten?

Versuch Nr. 45. Einem mittelgrossen Kaninchen wird 0,006 grm. arsenige Säure 3 Tage durch beigebracht. Dessen Fresslust hatte nach dem 2. Tage bedeutend abgenommen. Der Harn, mehrmals geprüft, enthielt aber keinen Zucker, auch am Morgen des vierten Tages nicht. Nun wurde die Probelösung injicirt. Der Harn nach der ersten Stunde enthält schon einen deutlichen, aber noch schwachen Oxydulniederschlag, der Harn der zweiten Stunde dagegen lieferte solchen in reichlicher Menge. Es wird nun alle zwei Stunden Zuckerlösung (30 ccm. mit 30% Zucker) injicirt, nach 10 Stunden des Versuchs Leber und Muskeln auf Glykogen geprüft, keine Spur davon gefunden; der Harn enthielt aber die ganze Zeit über Zucker.

Versuch Nr. 46. Unter gleichen Bedingungen, wie Nr. 45 angestellt, ergab er ein gleiches Resultat.

Die Lebern beider Versuche waren in mässigem Grade fettig degenerirt.

---

<sup>1)</sup> Virchow's Arch. Bd. 34.

<sup>2)</sup> Med. Centralblatt 1865. Nr. 49.

Uebereinstimmung mit diesen Versuchen zeigen die Versuche von W. L. Lehmann<sup>1)</sup>. Eine Injection von 10 ccm. 15 %iger Zuckerlösung in eine v. mesenter. liess Zucker im Harn seiner Arsenikthiere erscheinen.

Versuch Nr. 47. Ein kleines Kaninchen wird mit einer kleinen, leider nicht gewogenen Menge Phosphor in Gummiemulsion vergiftet. Die Fresslust des Thieres nahm bald ab. Der Harn, anfangs des dritten Tages untersucht, enthält keinen Zucker; nun wird die Probelösung injicirt, nach 1½ Stunden zeigt derselbe reichlichen Niederschlag von Oxydul bei Anstellung von Trommer's Probe. Bei der Section zeigt sich die Leber in nur geringem Grade fettig entartet.

Zu einer Wiederholung dieses Versuches gebrach es mir leider an Zeit. Sie wäre um so nothwendiger, als derselbe scheinbar in Widerspruch steht zu den Angaben von Schulzen<sup>2)</sup>. Dieser findet bei Phosphorvergiftung nach Eingabe von Kohlenhydraten keinen Zucker im Harn. Seine Arbeit war mir unmöglich einzusehen, die Differenz aber dürfte vielleicht einzig auf Verschiedenheit der Concentration beruhen.

#### 5. Diabetes nach länger dauerndem Icterus.

J. Wickham Legg<sup>3)</sup> findet den Diabetesstich unwirksam bei Katzen, deren Gallengang er 5–6 Tage vorher unterbunden.

E. Golowin<sup>4)</sup> berichtet, dass mit Verschluss einer Gallenfistel beim Hunde nach Genuss von Milch oder Zucker Diabetes auftrat, dessen Zuckerausscheidung bis 5% erreichte.



In keinem dieser Fälle liegt nun Grund vor, beschleunigte Resorption in Folge beschleunigter Leber-

---

<sup>1)</sup> Nach Centralblatt f. med. Wissensch. 1874. Nr. 4.

<sup>2)</sup> Charité-Annalen XV.

<sup>3)</sup> Arch. f. exp. Path. 1874. II.

<sup>4)</sup> Med. Centralblatt 1869. Nr. 52.

Darmcirkulation anzunehmen, wohl aber ist die Glykogenbildung gänzlich unterdrückt. Was ist natürlicher als Auftreten von Zucker im Harn und Unterdrückung der Leberfunktion in einen causalen Zusammenhang zu bringen. Unsere früheren Ueberlegungen zwingen uns geradezu mit Macht dazu.

#### 6. Zwei Krankengeschichten.

Frerichs<sup>1)</sup> berichtet von einem Fall Andral's, wo seiner Meinung nach trotz Obliteration der Pfortader Diabetes bestand — vielleicht gerade desshalb; es wird der Nahrungszucker der Pfortader, die sich jetzt natürlich durch Anastomosen direkt in die v. cava ergiesst, sich nicht anders verhalten können, als experimentell in die Jugularvene injicirter Zucker. —

Tscherinoff<sup>2)</sup> erinnert an einen Fall Münch's. Es existirte bis kurz vor dem Tode eines Diabetikers ein Zuckergehalt des Harns von 6%. Bei der Section waren die Leberzellen auf's höchste atrophirt.

#### 7. Diabetes des Fötus.

Nach Cl. Bernard<sup>3)</sup> ist der Harn des Fötus am stärksten zuckerhaltig gerade zu einer Zeit, wo dessen Leber noch keinen Zucker und noch kein Glykogen enthält. Mit zunehmender Entwicklung der Leber, mit Auftreten von Glykogen in derselben schwinde der Zuckergehalt des Harns.

Jeder dieser Fälle spricht deutlich im Sinne der Lehre von der Anhydridbildung, ihre Gesammtheit muss deren Wahrscheinlichkeit noch mehr erhöhen.

---

<sup>1)</sup> Leberkrankheiten I.

<sup>2)</sup> l. c. [II] p. 129.

<sup>3)</sup> Compt. rend. XLVIII.

8. Kann der Harnzucker nur von Nahrungszucker stammen?

Seit wir Leim ebenfalls als Glykogenbildner kennen, ist eine Steigerung des Harnzuckers im Diabetes nach Leimgenuss verständlich. Darauf dürften die Angaben der Pathologie zu beziehen sein, wonach trotz Enthaltung von Kohlenhydraten bei blosser Fleischfütterung die Zuckerausscheidung in noch beträchtlichem Grade anhält.

Auf Leiminjectionen an einem Zuckerstichthiere mit 5 Hungertagen traten wirklich reichliche Zuckermengen im Harn den ganzen Tag über auf. Weniger stark war dies in zwei andern Versuchen der Fall. Mit diesen Untersuchungen bin ich noch weiter beschäftigt.

Diabetes auf Kosten von Körpereiwiss ist noch nicht bekannt. Die Versuche von Naunyn und Jeanneret<sup>1)</sup> sind weit entfernt, dafür exakten Nachweis zu liefern. Die Wahl des Kohlenoxyds als Mittel Diabetes zu provozieren ist nicht recht verständlich. Die Krämpfe, die starken Cirkulationsänderungen, die vermehrte Harnsecretion, eine vielleicht doch nicht ganz ausgeschlossene Temperatursteigerung trüben das Bild zu sehr, als dass man die doch nur geringe Steigerung der Harnstoffausfuhr so unbedenklich auf eine Zuckerbildung aus Eiweiss mit Abspaltung von Harnstoff schieben könnte.

Auf die verschiedensten Eingriffe sahen wir in den Magen eingeführten Zucker mit dem Harn wieder den Körper verlassen. Bei der krystalloiden Natur desselben kann dies verständlich erscheinen, und muss man geradezu

---

<sup>1)</sup> s. Naunyn l. c.

fragen, warum dasselbe nicht auch in normalen Verhältnissen Statt findet. Dort wird eben der resorbierte Zucker des Pfortaderblutes verhindert, in den allgemeinen Kreislauf zu gelangen. Diese Aufgabe kann nur ein Organ zwischen Darm und Herz — die Leber — lösen und dazu könnte sie sich keines bessern Mittels bedienen als der Umwandlung des leicht diffundirbaren Zuckers in dessen Anhydrid — das Glykogen —, einen nicht diffundirbaren Körper.

Sind die Leberzellen irgendwie leistungsunfähig, ist die Glykogenbildung gestört, dann ist für den Zucker die Schranke seines Eintritts ins Herz gefallen und seine Ausscheidung durch die Nieren ist die natürliche Folge.

---

Die mitgetheilten Versuche sind im physiologischen Laboratorium der Hochschule Zürichs ausgeführt.

---

#### Nachschrift.

Während des Drucks dieser Arbeit erschien im neuesten Hefte von Pflüger's Archiv (Heft 6 und 7) ein Aufsatz »über die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen« von E. Pflüger, worin in einem Punkte auch unsere Frage berührt wird.

Pflüger entwickelt hier seine Ansichten über thierische Synthese und nimmt solche in allgemeinsten Weise an.

In Bezug auf die Glykogenbildung stellt er sich also auf den Standpunkt von Pavy, Tscherinoff, Hermann, Dock und mir. Den Vorgang selbst stellt er sich als

Aetherbildung vor »und nicht, wie einige meinen, als Anhydridbildung«. Unter »Anhydridbildung« versteht man aber hier seit langer Zeit allgemein eben das, was Pflüger will, nämlich Aneinanderlagerung mehrerer Molecule mit Wasseraustritt. (Bei einbasischen Säuren ist gar keine andere Anhydridbildung denkbar, der oft angezogene Vergleich mit der Hippursäurebildung illustriert deutlich diese Vorstellungen). Sowohl hinsichtlich der Glykogenbildung aus Zucker, als der Synthese von Eiweiss aus Peptonmoleculen sind also Pflüger's Anschauungen durchaus nicht verschieden von denjenigen, welche zuerst Hermann 1868 in seiner Antrittsrede (l. c.) über die allgemeinen Vorgänge bei Verdauung und Assimilation aufgestellt hat und welche seitdem mehrfach planmässig in seinem Laboratorium verfolgt wurden. In jenem Umfange aber, wie Pflüger anzunehmen scheint, hat wahrscheinlich die thierische Synthese nicht Statt. Im organischen Stoffwechsel erfordern wohl nicht nur Reduktionsprozesse Aufwand von Arbeit; allgemein werden bei jeder Synthese Energieänderungen eintreten. Grösse und Richtung derselben sind noch von keinem solchen Prozesse bekannt; gerade diese dürften wesentlich deren Möglichkeit jeweils bedingen. Danach scheint empirische Feststellung jeder einzelnen Synthese zur Zeit noch nothwendig.

Noch mehr war ich bei einer anderen von Pflüger behandelten Frage überrascht, den Namen Hermann's nicht erwähnt zu finden. Aus der Beobachtung, dass Frösche ohne eine Spur von Sauerstoff noch lange fortfahren, Kohlensäure zu bilden, schliesst Pflüger, dass der Lebensprozess nicht in direkter Oxydation, sondern in Dissociation sauerstoffreicher Verbindungen bestehe. Den Keim dieser Ansicht findet er in einem 1869 erschienenen Aufsätze von

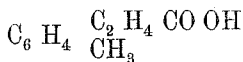
Liebig. »Mit wahrhaft prophetischer Genialität deutet letzterer hier die Grundzüge des thierischen Stoffwechsels an, indem er hervorhebt, dass die Bildung der Kohlensäure kein gewöhnlicher Oxydationsprozess, vielmehr eine Spaltung sei.« Nun ist aber bekannt, dass Hermann schon 1867 (in seiner Schrift über Gas- und Stoffwechsel der Muskeln) aus der Thätigkeit und Kohlensäurebildung der Muskeln trotz Abwesenheit von freiem oder locker gebundenem Sauerstoff in ihnen und ihrer Umgebung auf das Klarste die Lehre entwickelt hat, dass das Substrat der Muskelarbeit nicht Oxydation, sondern Spaltung einer komplizirten Substanz ist, dass bei dieser Spaltung Kohlensäure frei und Arbeit geleistet wird, wie bei der Alkoholgährung des Zuckers, dass die Geschwindigkeit dieser Prozesse in hohem Grade von der Temperatur bedingt ist und dass von diesem Kohlensäure-bildenden Prozess zeitlich vollständig getrennt ist der Akt der Sauerstoffaufnahme, bei welchem die Synthese jener komplizirten Substanz erfolgt, die etwa Pflüger's »lebendigem Eiweiss« entsprechen würde.

---

### Berichtigung.

Die Formel auf pag. 85 ist unrichtig, sie muss auf folgende Weise umstellt werden:

Nach Analogien der Aussenwelt erwartet:



vom Thiere ausgeschieden:

