XXI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen
Universität zu Prag.

22. Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe.

Sechste Mittheilung.

Ueber den Hungerdiabetes.

Von

Franz Hofmeister.

I. Die Glykosurie nach Stärkefütterung.

Die Erscheinung, dass der thierische Organismus bei übermässiger Zufuhr von Zucker mehr davon resorbirt, als er auszunützen vermag¹⁾, legte es nahe, ähnliche Versuche mit anderen Kohlenhydraten, vor Allem mit dem als Nährstoff so überaus wichtigen Stärkemehl, anzustellen. Es musste jedoch von vornherein klar sein, dass sich hier wegen der physikalischen Natur der Stärke die Verhältnisse anders gestalten müssen, als bei den relativ leicht diffusiblen Zuckerarten. Man kann 3 Abschnitte in der Auswerthung der Stärke unterscheiden: die Verzuckerung derselben, die Resorption des gebildeten, endlich die Ausnützung (Assimilation) des resorbirten Zuckers. Erfolgt die Verzuckerung der in den Darm eingeführten Stärke so langsam, dass die dem Blut zufließende Zuckermenge nicht die durch die Assimilationsgrenze gesetzten Schranken überschreitet, so wird die Ausnützung des resorbirten Zuckers eine vollständige sein. Ein Ueberschuss von Stärke wird sich allenfalls durch Auftreten derselben im Koth, nicht aber durch Ausscheidung von Zuckerharn anzeigen. So verhält es sich der täglichen ärztlichen Erfahrung und den sorgfältigen Versuchen Worm-Müller's²⁾ zufolge beim gesunden Menschen. So verhält es sich nach meinen Erfahrungen auch beim nor-

1) Dieses Archiv. XXV. Bd. S. 240.

2) Pflüger's Archiv. XXXIV. Bd. S. 583.

malen Hunde, wenn ihm überschüssige Amylaceen, am besten verkleisterte Stärke, zugeführt werden. Ich führe die einschlägigen Versuche, da sie nur eine allgemein verbreitete Ansicht bestätigen, nicht näher an. Beim Menschen und Hund ist sonach das Zusammenwirken der drei oben angeführten Vorgänge derart zweckentsprechend geregelt, dass die Verzuckerung der Stärke im Darne nicht mehr Zucker liefert, als Resorption und Assimilation zu bewältigen vermögen.

Eine Ausnahme von dieser Regel ist für den Menschen durch die Zuckerharnruhr gegeben. Das Auftreten von Zucker im Harn nach Genuss von stärkemehlhaltiger Nahrung ist dasjenige Symptom, welches auch bei Abwesenheit anderer Erscheinungen, als: gesteigerter Hunger und Durst, Polyurie, Abmagerung u. dgl., die Erkennung des Diabetes mellitus sichert, während andererseits Glykosurie allein zu dieser Diagnose nicht berechtigt. Worm-Müller hat daher mit Recht dieses Verhalten des Diabetikers unter jene Ernährungsabweichungen gerechnet, durch welche nicht bloß ein quantitativer, sondern auch ein qualitativer Unterschied zwischen dem Gesunden und dem Diabetiker gegeben ist.

Die nachstehend mitgetheilten Untersuchungen zeigen nun, dass sich beim Hunde, welcher in seinem Stoffwechsel dem Menschen nahe steht, auf künstlichem Wege die gleiche Ernährungsstörung hervorrufen lässt, so dass ein entsprechend behandeltes Thier sich für kürzere oder längere Zeit einem Diabetiker leichteren Grades gleich verhält, d. h. auf Zufuhr von Stärke Zucker im Harn ausscheidet, sonst aber nicht. Sie zeigen weiter, dass diese Störung in einer ungenügenden Assimilation des aus der Stärke gebildeten und resorbierten Zuckers begründet ist.

Der Weg, auf dem sich dieser Zustand beim Hunde in der Regel erzielen lässt, ist eine mehrtägige, völlige oder nahezu völlige Nahrungsentziehung.¹⁾

Die Versuchsanordnung war im Ganzen die gleiche, wie in mei-

1) Dass bei fastenden Hunden die Fütterung mit stärkemehlhaltiger Nahrung (Alimentation féculente) das Auftreten von Spuren von Zucker im Harn zur Folge haben kann, ist gelegentlich von Cl. Bernard (*Leçons sur le diabète*. 1877. p. 394) angegeben worden. Bernard scheint seiner Beobachtung kein besonderes Gewicht beigelegt zu haben. Im Hinblick darauf, dass nicht ersichtlich ist, ob das stärkemehlhaltige Futter zuckerfrei war, sowie dass die von Bernard angewandten Zuckerproben den Nachweis von Zuckerspuren im Harn nicht mit Sicherheit zu führen gestatten, vermag ich nicht zu entscheiden, ob es sich bei Bernard's Beobachtung um wenig ausgesprochene Fälle des nachstehend beschriebenen Hungerdiabetes gehandelt hat oder nicht.

nen früher mitgetheilten Versuchen über die Assimilationsgrenze der Zuckerarten.¹⁾ Ich kann daher in dieser Richtung auf die gemachte Mittheilung verweisen. Die verwendeten weiblichen Thiere erhielten so lange blos Wasser, bis ein mit ihnen ausgeführter Versuch lehrte, dass Stärkezufuhr bei ihnen bedeutende Glykosurie veranlasste. Dieser Zeitpunkt wurde bei einzelnen Thieren sehr rasch, in 3—4 Tagen, bei anderen, namentlich bei sehr jungen, noch wachsenden Thieren erst in 2—3 Wochen erreicht.

Die Fütterung mit Stärke hatte meistens bei dem Heisshunger der Thiere keine Schwierigkeiten. Ich habe jedoch in allen Fällen die verkleisterte Stärke mit Fleischbrühe — aus Fleisch oder Fleisch-extract bereitet, gemengt. In einzelnen Versuchen wurde absichtlich ein Zusatz von Fleisch oder Fett gemacht. Hierüber, sowie über andere Einzelheiten der Versuche geben die im Folgenden mitgetheilten Versuchsprotokolle Aufschluss.

Versuchsreihe I. Hund B.²⁾ Das Gewicht des gut genährten Thieres betrug am 1. December 1886 3550 g. Infolge von ungentigender Ernährung mit eingestreuten Hungertagen (im Ganzen 13) ging das Gewicht bis zum 29. December auf 2420 g herab.

An diesem Tag 4 h. 35 m. erhielt das Thier 20 g Weizenstärke, gut verkleistert mit 400 ccm Fleischbrühe.

Harn von 7 h. — m. 30 ccm, zuckerfrei.

Harn von 7 h. 20 m. 50 ccm, zuckerfrei.

Harn von 8 h. 15 m. 50 ccm, mässig stark reducirend. Drehung im Eindecimeterrohr $+ 3,5'$, entsprechend 0,11 Proc. = 0,055 g Dextrose.

Harn von 30. December Morgens 270 ccm, stark reducirend. Drehung $+ 9,5'$, entsprechend 0,3 Proc. = 0,81 g Dextrose.

Der später gelassene Harn ist zuckerfrei. Gesammtmenge des ausgeschiedenen Zuckers 0,86 g.

Derselbe Hund (2400 g schwer) erhält am 31. December 12 h. — m. 30 g verkleisterte Stärke in 200 Fleischbrühe.

Harn von 1 h. — m., von 2 h. — m. und von 3 h. 20 m. zuckerfrei.

Harn von 3 h. 50 m. 50 ccm, schwach reducirend. Drehung $+ 1,2'$.

Harn von 4 h. 30 m. 30 ccm, reducirt mässig. Drehung $+ 1,2'$.

Harn von 4 h. 45 m. 25 ccm, mässig stark reducirend. Drehung $+ 0,7'$.

Harn von 5 h. 15 m. 25 ccm, nur eine Spur Zucker enthaltend.

In diesem Versuch sind nach Stärkefütterung nur geringe Mengen Zucker zur Ausscheidung gekommen.

Als das Thier nach 2 tägigem Fasten am 3. Januar 1887 neuer-

1) Dieses Archiv. XXV. Bd. S. 240.

2) Es kamen zum Theil dieselben Hunde zur Verwendung, welche zu den bereits mitgetheilten Versuchen mit Zuckerfütterung gedient hatten. Ich behalte für dieselben die früher gewählte Bezeichnung bei.

dings 30 g Stärke erhielt, blieb die Zuckerausscheidung ganz aus. Die Assimilationsgrenze für Traubenzucker hatte sich bei diesem Thier nach früheren Versuchen ¹⁾ zu etwa 2,9 g pro Kilo herausgestellt.

Versuchsreihe II. Hund F. Ursprünglich (am 29. April 1889) 6400 g schwer, durch ungenügende Fütterung (darunter 19 Hungertage) bis zum 23. Mai herabgebracht auf 4400 g. Fütterung mit 22 g Stärke an diesem Tage führt nicht zur Glykosurie.

Nachdem durch ungenügende Ernährung (darunter 4 Hungertage) das Gewicht auf 4150 g herabgebracht ist, erhält der Hund am 29. Mai neuerdings Stärke (24,9 g), ohne dass im Harn unzweifelhaft Zucker nachgewiesen werden könnte.

Nach 2 Fasttagen (am 30. und 31.) erhält der jetzt 4100 g schwere Hund 20,5 g Stärke, worauf der Harn deutliche, doch quantitativ nicht bestimmbare Mengen Zucker enthält.

Nach weiteren 3 Fasttagen erhält der jetzt sehr abgemagerte, nur 3880 g schwere Hund 19,4 g Stärke, worauf der gesammelte Harn starke Reduction und eine Rechtsdrehung von $+ 12'$ ($= 0,35$ Proc.) darbot. Der gesammte entleerte Zucker (als Dextrose berechnet) betrug etwas über 0,7 g.

Die Assimilationsgrenze dieses Thieres für Traubenzucker war vor dem Hungern nach weiter unten mitzutheilenden Versuchen sehr hoch, bei 5 g pro Kilo gefunden worden.

Die beiden soeben mitgetheilten Versuchsreihen sind an Thieren ausgeführt, welche erst durch sehr anhaltende Nahrungsentziehung zur Glykosurie nach Stärkezufuhr gebracht werden konnten.

Sie können als Beispiele angeführt werden dafür, dass dies selbst bei sehr ungeeigneten Thieren doch schliesslich gelingt.

Versuchsreihe I zeigt überdies, dass schon die Unterbrechung des Hungerzustandes durch Zufuhr der allerdings nicht unbedeutenden Stärkemengen hinreicht, um die Glykosurie wieder zum Verschwinden zu bringen, während Versuchsreihe II umgekehrt lehrt, wie allmählich mit zunehmender Inanition die Fähigkeit der Zuckerausscheidung zunimmt.

Versuchsreihe III. Hund G. Ursprünglich, am 25. Mai 1889, 3900 g schwer. Durch ungenügende Ernährung (darunter 7 Fasttage) bis zum 8. Juni auf 3150 g herabgebracht. An diesem Tage erhält der Hund 15 g Stärke in 200 Fleischbrühe.

Die gesammelten reducirenden Harne, im Ganzen 120 ccm, zeigen eine Rechtsdrehung von $2^{\circ} 1'$, entsprechend 3,84 Proc. $= 4,6$ g Dextrose.

Derselbe Hund, nachdem er durch ungenügende Ernährung bis zum 13. Juni auf 2900 g herabgebracht war, lieferte an diesem Tage auf Fütterung mit 21,4 g Stärke 200 ccm eines Harns, welcher $1^{\circ} 28'$ nach rechts drehte, was 2,8 Proc. $= 5,6$ g Dextrose entspricht.

1) Dieses Archiv. XXV. Bd. S. 247.

Der Hund erhält am nächsten Tag 20 g Stärke, daneben 20 g fettes Fleisch. Er entleert 130 ccm Harn mit einer Rechtsdrehung von $+ 26'$, entsprechend 0,82 Proc. = 1,07 g Traubenzucker.

Am nächsten Tag (15. Juni) erhält der Hund, dessen Gewicht noch immer 2900 g, 20 g Stärke mit 30 g fettem Fleisch. Der Harn enthält nur eine Spur reducirender Substanz und zeigt keine Rechtsdrehung.

Die Assimilationsgrenze dieses Thieres für Traubenzucker war ursprünglich 1,3 g pro Kilo.

Auch in dieser Versuchsreihe ist das Zurücktreten der Glykosurie beim Unterbrechen der Nahrungsentziehung sehr deutlich. Die Glykosurie auf Stärkezufuhr bleibt aus, auch wenn sich das Körpergewicht nicht wieder gehoben hat. Sie ist unmittelbar nach Abschluss einer längeren Hungerperiode stets am meisten ausgesprochen. Ich konnte dies, abgesehen von den angeführten Versuchen, noch in anderen nicht besonders wiederzugebenden nachweisen.

Dieses Verhalten liess es als wenig wahrscheinlich erscheinen, dass man den eigenthümlichen Zustand der Glykosurie nach Stärkezufuhr zu einem dauernden, zu einem wahren Diabetes leichter Form, gestalten könnte. Dahin gerichtete Versuche scheitern vor Allem daran, dass herabgekommene Thiere intercurrenten Erkrankungen mehr ausgesetzt sind und viel leichter erliegen, als halbwegs gut genährte.

Doch gelingt es den diabetischen Zustand bei passend gewählter ungenügender Ernährung wochenlang hinauszuziehen.

Eine in dieser Richtung angestellte Versuchsreihe ist die nachstehende.

Versuchsreihe IV. Hund A. 2620 g schwer, erhält am 5. Jan. 1887 um 1 h. Mittags nach 3tägiger ungenügender Ernährung 20 g Stärke in 200 ccm Fleischbrühe.

Harn von 3 h. 45 m. 145 ccm, stark reducirend. Drehung $+ 31,9'$, entsprechend 1,01 Proc. = 1,46 g Dextrose.

Harn von 4 h. 15 m. 30 ccm, stark reducirend. Drehung $+ 11,2'$, entsprechend 0,36 Proc. = 0,1 g Dextrose.

Harn von 4 h. 45 m. 50 ccm, Spur Reduction. Drehung $+ 0,2'$. Gesamtmenge des ausgeschiedenen Zuckers 1,56 g.

Die Verfütterung der gleichen Stärkemenge am nächsten Tage hatte keine Zuckerausscheidung zur Folge.

Derselbe Hund erhält am 21. Jan. um 1 h. — m., nachdem sein Gewicht bei meist ungenügender Ernährung (aber ohne Fasttage) sich im gleichen gehalten hatte, 20 g Stärke (und 50 g Fleisch).

Harn von 4 h. 40 m. 45 ccm, reducirt. Drehung $11,0'$, nach rechts, entsprechend 0,35 Proc. = 0,16 g Dextrose.

Die späteren Harnproben zuckerfrei.

Es wurde nun vom 22. bis zum 28. Januar das Thier mit 50–100 g Fleisch täglich gefüttert und erhielt dabei täglich erst 15, dann 17, zu-

letzt 20 g Stärke, ohne dass Glykosurie aufgetreten wäre. Das Gewicht des Thieres hob sich in dieser Zeit auf 2900 g.

Vom 2.—9. Februar wurde jede Fütterung eingestellt, wobei das Gewicht auf 2350 g herabging.

Am 10. Februar 1 h. 45 m. wurden 10 g Stärke und 100 g Fleisch mit 300 ccm Wasser verabreicht.

Harn von 3 h. 15 m. 70 ccm, stark reducirend. Drehung $+ 21,4'$, entsprechend 0,68 Proc. = 0,47 g Dextrose.

Harn von 3 h. 50 m. 65 ccm, sehr stark reducirend. Drehung $+ 22,5'$, entsprechend 0,71 Proc. = 0,46 g Dextrose.

Harn von 5 h. — m. 80 ccm, sehr stark reducirend. Drehung $+ 22,9'$, entsprechend 0,73 Proc. = 0,58 g Dextrose.

Harn von 7 h. — m. 75 ccm, schwach reducirend. Drehung $+ 61,7'$, entsprechend 0,21 Proc. = 0,15 g Dextrose.

Harn vom nächsten Morgen reducirt nicht.

Gesamtmenge des ausgeschiedenen Zuckers = 1,66 g.

Am 11. Februar wird der Versuch mit 10 g Stärke wiederholt, doch erhält das Thier nebenbei 120 g Fleisch.

Fütterung um 2 h. 30 m.

Harn von 3 h. 30 m. 80 ccm, schwach reducirend. Drehung $+ 3,2'$, entsprechend 0,1 Proc. = 0,08 g Dextrose.

Harn von 5 h. 20 m. und 8 h. — m. erhält nur Spuren Zucker.

Als das Thier am folgenden Tag neuerdings 10 g Stärke neben 100 g Fleisch erhielt, blieb die Glykosurie aus. Ebenso als in den nächstfolgenden Tagen die Stärkeration erst auf 15, dann auf 20 g erhöht wurde. Da gleichzeitig 100—125 g Fleisch pro Tag verfüttert wurden, so hob sich das Gewicht auf 2520 g.

Nach einer neuerlichen Hungerperiode vom 16.—20. Februar war die Zuckerausscheidung wieder zu erzielen.

Fütterung am 21. Februar 4 h. — m. mit 10 g Stärke in 200 ccm Fleischbrühe (Gewicht des Thieres 2250 g).

Harn von 6 h. — m. 65 ccm, sehr stark reducirend. Drehung $+ 57,0'$, entsprechend 1,6 Proc. = 1,04 g Dextrose.

Harn von 8 h. — m. 35 ccm, stark reducirend. Drehung $+ 13,7'$, entsprechend 0,43 Proc. = 0,15 g Dextrose.

Gesamtmenge des ausgeschiedenen Zuckers 1,19 g.

Späterer Harn zuckerfrei.

Die weiteren Versuche an diesem Thiere stelle ich nachstehend tabellarisch zusammen:

Versuchs- tag	Stunde und Minute	Gewicht	Verfüttert		Harnmenge in ccm	Harn reducirt	Drehung	Zucker im Harn		Bemerkungen
			Stärke in g	anderes Futter				‰	g	
22./2.	1 h 45 m	2270	10	200 ccm Fleisch- brühe	50	s. stark	+ 47,7'	1,51	0,76	
	3 h 20 m				30	"	+ 42,3'	1,25	0,37	
	3 h 50 m				30	schwach	+ 1,5'	0,04	0,01	
	5 h — m				55	stark	+ 10,5'	0,33	0,18	
23./2.	8 h — m									Gesamtmenge des aus- geschied. Zuckers 1,32

Versuchs- tag	Stunde und Minute	Gewicht	Verfüttert		Harnmenge in cem	Harn reducirt	Drehung	Zucker im Harn		Bemerkungen
			Stärke in g	anderes Futter				%	g	
23./2.	1 h 45 m	2200	10	200 cem Fleisch- brühe	55	s. stark	+ 39,0'	1,24	0,68	Gesamtmenge des aus- geschiedenen Zuckers 0,79 g
	3 h 25 m							—	—	
	4 h 50 m				30	stark	+ 11,7'	0,37	0,11	
	7 h 15 m				20	nicht	— 2,1'	—	—	
24./2.	10 h — m				60	nicht	—	—	—	
24./2.	1 h 30 m	2200	10	"	20	s. stark	+ 54,0'	1,71	0,34	Gesamtmenge des Zuckers 0,39 g
	4 h — m							—	—	
	5 h 30 m				30	mässig stark	+ 5,0'	0,16	0,05	
	8 h — m				20	nicht	— 1,0'	—	—	
25./2.	10 h — m				50	nicht	—	—	—	
25./2.	1 h 45 m	2160	10	"	35	stark	+ 31,9'	1,01	0,35	Gesamtmenge des Zuckers 1,02 g
	3 h 15 m							—	—	
	4 h 5 m				75	stark	+ 27,4'	0,87	0,65	
	5 h — m				40	s. schw.	— 1,4'	0,04	0,02	
26./2.	8 h — m				45	nicht	—	—	—	
	10 h — m				45	nicht	—	—	—	
26./2.	1 h 45 m	2095	10	"	30	stark	+ 25,9'	0,82	0,25	Gesamtmenge des Zuckers 0,27 g
	3 h 40 m							—	—	
	6 h 30 m				30	Spur	+ 2,3'	0,08	0,02	
	8 h — m				20	nicht	nicht	—	—	
27./2.	10 h — m				40	nicht	—	—	—	
27./2.	1 h 45 m	2100	10	"	55	m. st.	+ 6,9'	0,22	0,12	Gesamtmenge des Zuckers 0,18 g
	3 h 30 m							—	—	
	4 h 20 m				40	schw.	+ 4,7'	0,16	0,06	
	5 h 40 m				20	nicht	— 0,3'	—	—	
28./2.	10 h — m				30	nicht	—	—	—	
28./2.	4 h 30 m	2060	10	300 cem Fleisch- brühe	60	stark	+ 12,7'	0,40	0,24	Gesamtmenge des Zuckers 0,53 g
	6 h 30 m							—	—	
	7 h — m				55	stark	+ 13,5'	0,43	0,24	
	10 h — m				110	schw.	+ 1,5'	0,05	0,05	
1./3.	10 h — m									
1./3.	4 h — m	2050	10	200 cem Fleisch- brühe	55	stark	+ 25,1'	0,79	0,43	Gesamtmenge des Zuckers 0,57 g
	6 h — m							—	—	
	7 h 30 m				55	m. st.	+ 7,9'	0,25	0,14	
	10 h — m				105	nicht	— 1,1'	—	—	
2./3.	10 h — m									
2./3.	1 h 30 m	2000	10	"	75	stark	+ 31,0'	0,99	0,74	Gesamtmenge des Zuckers 0,74 g
	3 h 50 m							—	—	
	5 h 30 m				40	nicht	— 0,3'	—	—	
	10 h — m									
3./3.	1 h 45 m	1940	10	"	65	stark	+ 17,7'	0,56	0,36	Gesamtmenge des Zuckers 0,59 g
	3 h 30 m							—	—	
	4 h 30 m				35	stark	+ 20,7'	0,66	0,23	
	6 h 30 m				50	nicht	— 1,3'	—	—	
4./3.	1 h 45 m	1940	20	20 g Fleisch u. 200 H ₂ O	55	stark	+ 23,2'	0,74	0,41	Gesamtmenge des Zuckers 0,48 g
	3 h 30 m							—	—	
	4 h 30 m				30	m. st.	+ 7,0'	0,22	0,07	
	6 h 45 m				45	nicht	— 0,0'	—	—	

Versuchs- tag	Stunde und Minute	Gewicht	Verfüttert		Harnmenge in cem	Harn reducirt	Drehung	Zucker im Harn		Bemerkungen
			Stärke in g	anderes Futter				%	g	
5./3.	1 h 30 m 3 h 30 m 4 h 30 m	1900	10	200 cem Fleisch- brühe	57 30	s. schw. nicht	+ 0,5' 0,0'			Nur eine Spur Zucker kommt zur Ausscheidung
6./3.	1 h 30 m	1860	10	60 g Fleisch u. 200 H ₂ O	—	—	—	—	—	Harn bleibt zuckerfrei
7./3.	1 h 45 m 4 h — m 4 h 45 m 5 h — m 7 h — m	1850	15	"	30 40 30 35	nicht stark schwach nicht	— + 5,1' + 1,9' — 1,1'	— 0,16 0,06 —	— 0,06 0,02 —	Gesamtmenge des Zuckers 0,08 g
8./3.	1 h 45 m	1800	10	"						Harn bleibt zuckerfrei
9./3.	1 h 45 m	1800	15	"						Harn bleibt zuckerfrei

In der vorstehenden Versuchsreihe ging (bei täglicher Fütterung mit 10 g Stärke) die Zuckerausscheidung, welche in den ersten Tagen nach der Hungerperiode etwa 10 Proc. der eingeführten Stärke betragen hatte, allmählich, wenn auch nicht regelmässig, herab und blieb am 6. März ganz aus. Steigerung der Stärkezufuhr vermochte nur vorübergehend neuerliche, doch nur geringe Zuckerausscheidung hervorzurufen.

Da das Thier nicht blos sehr abgemagert, sondern auch entkräftet war, wurde es vom 10.—21. März mit je 60 g Fleisch täglich gefüttert, wobei es immer noch etwas an Gewicht abnahm.

Fütterung mit 10 g Stärke am 22. März bewirkte neuerdings geringe Glykosurie.

Vom 23.—27. März erhielt das Thier nur 50 g Fleisch täglich.

Ein Versuch am 28. März mit 10 g Stärke ergab erhebliche Zuckerausscheidung (im Ganzen 0,4 g), ebenso am nächsten Tag.

Es war also möglich, das Thier durch ungenügende Fütterung wochenlang auf einem so herabgesetzten Ernährungszustand zu halten, dass die Zufuhr von Stärke immer wieder Glykosurie bedingte.

Das Ergebniss der angeführten Versuchsreihen stellt zunächst klar, dass es beim Hunde durch Nahrungsentziehung regelmässig gelingt, eine Veränderung der Auswerthung der Stärke in dem Sinne hervorzurufen, dass ein Theil derselben in Form von reducirendem Zucker im Harn zur Ausscheidung kommt. Man kann diese Ernährungsstörung kurz den „Hungerdiabetes“ nennen, da dieselbe

mit der sogenannten leichteren Form des Diabetes mellitus das Hauptsymptom gemein hat.

Ferner ist aus den Versuchsreihen ersichtlich, dass sowohl der zeitliche Verlauf der Glykosurie, als auch die Menge des ausgeschiedenen Zuckers beim Hungerdiabetes grossen Schwankungen unterliegt.

Was den zeitlichen Verlauf anbelangt, so ist in den Fällen, wo der Harn allstündlich oder öfter gesammelt wurde, der Beginn der Glykosurie frühestens 1 Stunde nach der Stärkefütterung, in der Regel etwa 2 Stunden nach derselben, selten später nachzuweisen gewesen. Die Dauer der Zuckerausscheidung ging in vielen Fällen nicht über die 4. Stunde nach der Fütterung hinaus. Nur wo die Menge des ausgeschiedenen Zuckers eine sehr grosse war oder ausnahmsweise, wo die Ausscheidung sehr spät begonnen hatte, dehnte sie sich über einen längeren Zeitraum aus. Umgekehrt war in jenen Fällen, wo nur geringe Zuckermengen anstraten, die Glykosurie auf kürzere Zeit beschränkt, so dass dann öfter nur eine einzelne Harnportion, meist die erste nach der Fütterung entleerte, Zucker enthielt. Dem entspricht die aus den Versuchsprotokollen ersichtliche Tatsache, dass auch in jenen Fällen, wo die Glykosurie länger andauerte, doch die Hauptmenge des ausgeschiedenen Zuckers auf die 2. und 3. Stunde nach der Fütterung fiel.

Der Zuckergehalt des Harns stieg in einem Falle bis 3,84 Proc., die Menge des ausgeschiedenen Zuckers bis zu 4,69 g, entsprechend etwa 30 Proc. der verfütterten Stärke.

In der Regel waren die beobachteten Werthe viel niedrigere. Doch ist hervorzuheben, dass bei Anstellung der Versuche nicht auf die Gewinnung hoher Zahlen Gewicht gelegt wurde. Durch Verwendung grösserer Stärkemengen wäre es leicht gewesen, solche zu erhalten.

Trotz der wechselnden Zahlenwerthe tritt doch unverkennbar hervor, dass die Zuckerausscheidung unter sonst gleichen Umständen am grössten ist unmittelbar nach Schluss einer Hungerperiode, und dass selbst ungenügende Nahrungszufuhr hinreicht, um sie abzuschwächen oder gar verschwinden zu lassen. Je besser die Ernährung, desto rascher verliert sich der Diabetes. Selbst die ausschliessliche Zufuhr von Kohlenhydraten hat eine solche Wirkung.

Andererseits ist aber die anscheinend dem widersprechende Tatsache nicht zu verkennen, dass bei sehr herabgekommenen Thieren zum Schluss der Diabetes trotz fortgesetzter Stärkezufuhr ausbleibt, obgleich Gewichts- und Kräfteabnahme andauern. Wenn sonach die Nahrungsentziehung zur Zuckerausscheidung nach Stärkefütterung

führt, so werden doch die Bedingungen dazu beim bereits entkräfteten Thiere immer ungünstigere. Die fortdauernd ungenügende Ernährung greift sonach zuletzt auch jene Functionen an, welche zum Zustandekommen des Hungerdiabetes unentbehrlich sind.

Es ist aber ferner aus den Versuchen der grosse Einfluss individueller Momente auf die Erzeugung des Hungerdiabetes ersichtlich. Bei Hund B und F war dazu länger dauernde Inanition nöthig, als bei A und G. Bemerkenswerth erscheint, dass bei den letztgenannten Thieren die Assimilationsgrenze für Traubenzucker von vornherein niedriger war (1,9–2,5 g bei A, 1,3 g bei G), als bei den erstgenannten (2,9 g bei B, über 5 g bei F). Es weist dies daraufhin, dass eine niedere Assimilationsgrenze für Zucker das Auftreten des Hungerdiabetes begünstigt. Die weiter unten mitgetheilten Versuche und Beobachtungen dürften genügen, die Art dieses Zusammenhanges zu beleuchten.

II. Der Hungerzustand setzt die Assimilationsgrenze herab.

Eingangs dieser Mittheilung habe ich hervorgehoben, dass bei der Ausnützung der genossenen Stärke drei Factoren in Betracht kommen: die Verzuckerung derselben, die Resorption und die Assimilation des gebildeten Zuckers. Der Hungerdiabetes lehrt, dass beim ungenügend ernährten Organismus ein Theil des gebildeten und resorbirten Zuckers der Assimilation entgeht. Nach Worm-Müller's Versuchen am Menschen, nach meinen Erfahrungen am Hunde tritt ein solcher Fall dann ein, wenn allzugrosse Mengen Traubenzucker auf einmal in den Darmkanal gelangen, Mengen, welche über eine gewisse Grösse, die ich die Assimilationsgrenze genannt habe, hinausgehen. Beim Hungerdiabetes muss, da Zucker im Harn auftritt, die Menge des durch Resorption ins Blut gelangenden Zuckers grösser sein als jene, welche nach Fütterung mit einer unter der Assimilationsgrenze liegenden Zuckerquantität in gleicher Zeit zur Resorption kommt. Da aber das Hungerthier bereits auf Stärkemengen mit Glykosurie reagirt, die es früher in gutgenährtem Zustand völlig verbrauchte, so muss durch den Hunger entweder einerseits der Verzuckerungs- oder der Resorptionsvorgang eine Beschleunigung, oder aber andererseits der Assimilationsvorgang eine Herabsetzung erfahren.

Da der Hungerzustand im Allgemeinen eine Herabsetzung der Functionen zur Folge hat, so erscheint der erste Theil dieser Alternative als der minder wahrscheinliche. Dies ist der Grund, warum ich nicht zunächst die Intensität des Verzuckerungsprocesses und die Raschheit der Resorption beim Hungerthier im Vergleich mit dem

normalen zu bestimmen suchte, sondern sofort darauf ausging, festzustellen, ob der Hungerzustand die Assimilationsgrenze herabsetzt.

Versuche, über welche ich früher berichtet habe, hatten gelehrt, dass die Assimilationsgrenze für Zucker bei demselben Thiere keine merkliche Aenderung erfährt, wenn sich auch der Ernährungszustand wesentlich ändert. Ich habe aber schon an jener Stelle¹⁾ darauf hingewiesen, dass eine sehr weitgehende Aenderung des Ernährungszustandes die Assimilationsgrenze verschiebt.

Es war nun die nächste Aufgabe, über die Grösse dieser Aenderung eine quantitative Vorstellung zu gewinnen. Zu diesem Zwecke habe ich 2 Versuchsreihen angestellt.

Versuchsreihe V. Gut genährter 6200 g schwerer Hund F.

Datum	Gewicht	Fütterung	Zucker in g pro Kilo	Harn
29./4.	6400	30 g Traubenzucker	4,7	zuckerfrei
30./4.—5./5.		Hunger		
6./5.	5400	21,6 g Traubenzucker	4	stark zuckerhaltig
7./5.	5400	16,2 g "	3	wenig, aber deutl. zuckerhaltig
8./5.—10./5.		Hunger		
11./5.	5100	10,2 g Traubenzucker	2	zuckerfrei
12./5.—14./5.		Hunger		
15./5.	4900	9,8 g Traubenzucker	2	"
16./5.—20./5.		Hunger		
21./5.	4400	8,8 g Traubenzucker	2	reichlich zuckerhaltig

Versuchsreihe VI. Hund G, wiegt mässig gut genährt 3900 g.

28./5.	3900	7,8 g Traubenzucker	2	stark zuckerhaltig
29./5.	3850	5,8 g "	1,5	wenig, aber deutl. zuckerhaltig
30./5.	3850	5,0 g "	1,3	nur eine Spur Zucker enthaltend
31./5.—7./6.		Hunger		
8./6.		15 g Stärke		s. oben
9./6.		Hunger		
10./6.	3080	3,08 g Traubenzucker	1,0	sehr zuckerreich
11./6.	3040	1,52 g "	0,5	noch deutl. zuckerhaltig

In beiden Versuchsreihen gelang es durch Hungern die Assimilationsgrenze für Traubenzucker sehr erheblich herabzudrücken: bei Hund F von etwa 5 g pro Kilo unter 2 g, bei Hund G von 1,3 g auf 0,5.

Noch deutlicher tritt die Aenderung in absoluten Zahlen hervor. Dasselbe Thier (Hund F), das erst 30 g Traubenzucker völlig ausnutzte, liess nach dem Hungern auf Zufuhr von 8,8 g unverwertheten

1) Dieses Archiv. XXV. Bd. S. 247.

Zucker im Harn austreten. Hund G, der bei Darreichung von 5 g eben eine Spur Zucker im Harn hatte, zeigte nach dem Hungern auf 3 g reichliche Zuckermengen, selbst auf 1,52 g noch eine Spur Zucker im Harn.

Nachdem sonach ein Hungerzustand, wie er zur Erzeugung des Hungerdiabetes nothwendig ist, eine sehr auffällige Herabsetzung der Assimilationsgrenze bewirkt, so liegt es ausserordentlich nahe, beide Erscheinungen ursächlich zu verknüpfen.

Um dies mit Sicherheit thun zu können, muss jedoch noch die Möglichkeit ausgeschlossen werden, dass die beim Hungern beobachtete Herabsetzung der Assimilationsgrenze nicht etwa bloß eine scheinbare, in einer abnorm raschen Resorption des Zuckers beim Hungerthier begründete ist. Man könnte sich nämlich vorstellen, dass beim Hungerthier die ausgeruhten Resorptionsapparate eine lebhaftere Thätigkeit entfalten, als in der Norm, dass infolge dessen der in den Darm gebrachte Zucker abnorm rasch ins Blut gelangt, und auf diese Weise die Leistungsfähigkeit der Zucker assimilirenden Vorrichtungen einer Aufgabe gegenübergestellt werden, der sie auch im normalen, ungeschwächten Zustand nicht gewachsen wären.

III. Der Hungerzustand führt keine Beschleunigung der Zuckerresorption herbei.

Der Versuch, mit Hülfe dessen ich die Triftigkeit des oben ausgesprochenen Bedenkens prüfte, wurde in der Art angestellt, dass 2 Hunde von gleicher Grösse und ursprünglich gleichem Gewicht, von denen der eine fortdauernd gut gefüttert wurde, der andere aber eine Hungerperiode durchmachte, gleiche Quantitäten Traubenzucker erhielten, dann gleichzeitig getödtet wurden, worauf aus der Menge des im Darm vorfindlichen Traubenzuckers ein Schluss auf die raschere oder langsamere Resorption desselben gezogen werden konnte.

Die Bestimmung des Zuckers geschah im Harn durch Polarisation, im Darminhalt, wegen der Anwesenheit eiweissartiger Stoffe, nach möglichster Beseitigung derselben durch Coagulation, mit Fehling'scher Lösung.

Versuchsreihe VII. Hund J, gut gefüttert, 3550 g schwer, von Schnauze bis zur Schwanzwurzel 52 cm messend, in der Schultergegend 28 cm hoch, erhält am 27. Juli 1889 um 11 h. 10 m. 8 g Traubenzucker und 250 ccm Wasser mittelst Schlundsonde in den Magen eingespritzt. Um 10 h. 20 m. wird er durch Injection einer concentrirten Cyankaliumlösung in den Brustfellraum getödtet. Der aus etwas Schleim bestehende Inhalt des Dünndarms wird nach Abbindung des Magens und des Blinddarms sorgfältig herausgewaschen.

Er erweist sich als völlig zuckerfrei.

Ebenso ist weder in dem bei Lebzeiten des Thieres entleerten, noch dem in der Blase vorgefundenen Harn Zucker nachweisbar.

Hund H, nach 8 tägigem Fasten 2600 g schwer, von der Schnauze bis zur Schwanzwurzel 51 cm messend, 27 cm hoch, erhält am gleichen Tag um 11 h. 15 m. die gleiche Menge Traubenzucker und Wasser mittelst Schlundsonde. Tod durch Cyankalium um 1 h. 25 m.

Der bei Lebzeiten entleerte Harn, sowie der nach dem Tode in der Blase vorgefundene enthält Zucker; der erstere 1,76 Proc. Die gesammte im Harn ausgetretene Zuckermenge beträgt 1,4 g.

Magen und Dünndarm enthalten nur wenig schleimige Flüssigkeit, nicht mehr als bei Hund J. Der zusammengespülte Dünndarminhalt reducirt jedoch sehr deutlich und enthält noch 0,09 g Zucker.

Das unzweideutige Ergebniss dieser Versuchsreihe ist: Der normal genährte Hund hat in einer bestimmten Zeit den eingeführten Zucker sämmtlich resorbirt, ohne dass etwas davon im Harn zum Vorschein kam. Der Hungerhund hat dies in der gleichen Zeit nicht vermocht, trotzdem trat ein sehr erheblicher Theil des Zuckers (über 17 Proc.) durch die Nieren aus.

Der Resorptionsvorgang ist sonach beim Hungerthier nicht beschleunigt. Dass es beim Hungerthier so viel leichter gelingt, durch Zuckerzufuhr Glykosurie hervorzurufen, kann sonach auf keinen Fall von einer gesteigerten Resorptionsthätigkeit bei demselben abhängen. Vielmehr kann es sich dabei nur um eine mangelhafte Ausnutzung des bereits resorbirten Zuckers, somit um eine Beeinträchtigung jener Vorrichtungen handeln, welche normalerweise die Aufgabe haben, den Zucker in die bisher nicht sicher gestellte Form überzuführen (Glykogen oder Glykuronsäure?), welche eine Bedingung seiner zweckentsprechenden Ausnützung ist.

IV. Das Zustandekommen des Hungerdiabetes.

Was soeben in Bezug auf die Resorption und Ausnützung des eingeführten Zuckers beim Hungerthier gesagt wurde, muss naturgemäss auch für den im Darm aus Stärkemehl entstehenden Zucker gelten. Von den 3 Momenten, die nach dem früher Gesagten als nächste Ursache des Hungerdiabetes angesehen werden können: 1. abnorm rasche Ueberführung des Stärkemehls in Zucker, 2. beschleunigte Resorption und 3. herabgesetzte Assimilation des gebildeten Zuckers, ist das letztgenannte unzweifelhaft beim Hungerthier vorhanden, während das zweitgenannte, die beschleunigte Resorption, ebenso sicher fehlt. Ob eine abnorm rasche Verzuckerung an dem Zustandekommen der Glykosurie Antheil hat, wäre noch zu untersuchen. Wahrscheinlich ist dies nicht, schon aus dem Grunde, weil nicht anzunehmen

ist, dass sich in den Darm des Hungerthieres reichlicher sacharificirendes Ferment ergiesst, als in der Norm. Auch spricht dagegen das Verhalten bei sehr lang ausgedehnter Inanition. In diesem Fall geht, wie oben erwähnt, die Menge des nach Stärkefütterung ausgeschiedenen Zuckers allmählich zurück und die Glykosurie kann schliesslich ganz ausbleiben. Da nicht anzunehmen ist, dass bei fortgesetztem Hungern schliesslich die Assimilationsfähigkeit wieder steigt, so kann es sich dabei nur um Verminderung der Resorption oder Verlangsamung der Zuckerbildung handeln. Letzteres erscheint mir deshalb das wahrscheinlichere, weil ich gelegentlich bei Thieren, die sehr herabgekommen waren, ein auffallend verspätetes Auftreten der Glykosurie beobachtet habe, was sich kaum aus einer Verzögerung der Resorption bei ungeminderter Sacharification, wohl aber aus verlangsamter Zuckerbildung neben intacter Resorption erklären lässt.

Dass der Hungerzustand eine Verminderung des Assimilationsvermögens bedingt, wird übrigens schon durch eine ältere Beobachtung von W. L. Lehmann¹⁾ nahegelegt. Lehmann fand, dass bei Hungerthieren der in die Vena meseraica injicirte Zucker weit leichter in den Harn übergeht, als bei gut gefütterten.

Der Hungerdiabetes kommt sonach in der Weise zu Stande, dass die Assimilation des Zuckers durch den Hungerzustand rascher und eingreifender herabgesetzt wird, als die Resorption und die Bildung desselben aus Stärke. Bei lang dauernder ungenügender Ernährung leidet schliesslich auch die Zuckerbildung im Darm, es vermag sich dann wieder ein Gleichgewicht der drei Functionen herzustellen und die Zuckerausscheidung durch den Harn bleibt aus.

Wenn nach dem ganzen Auftreten der Glykosurie der Hungerdiabetes eine grössere Aehnlichkeit mit der sogenannten leichteren Form des echten Diabetes darbietet als irgend eine der bisher künstlich hervorgerufenen und zum Theil auch als Diabetes bezeichneten Glykosurien, so liegt es äusserst nahe, die nach oben Gesagtem bei seinem Zustandekommen betheiligten Momente auch für die Erklärung der Zuckerharnruhr heranzuziehen. Eine derartig aufgebaute Theorie müsste sich nothwendig mit den Vorstellungen jener Autoren in vielen Punkten berühren, welche, wie dies schon Sydenham gethan, die Ursache des Diabetes in einer Störung der Assimilation suchen.

Man könnte eine solche Theorie ganz allgemein in folgender Weise ausdrücken: Der Diabetes der leichteren Form beruht auf

1) Dieses Archiv. II. Bd. S. 463. Referat nach der holländischen Dissertation (1873) von F. A. Hoffmann.

einer Herabsetzung der Assimilationsgrenze¹⁾ für Traubenzucker, bedingt durch eine Verminderung der Leistungsfähigkeit der Zucker assimilirenden Apparate. Es wäre nicht schwer, die zahlreichen Punkte aufzuzählen, in denen eine solche Vorstellungsweise dem Verständniss der Diabetessymptome entgegenkäme. Trotzdem möchte ich vorläufig von der Entwicklung einer solchen Theorie noch abstecken, da ihr, abgesehen von kleineren belanglosen Einwänden, zwei schwere Bedenken entgegenstehen, die sicher zu beseitigen mir im Augenblicke nicht möglich ist.

Nach der angedeuteten Theorie nämlich müsste die Assimilationsgrenze für Traubenzucker beim Diabetiker regelmässig niedriger sein, als beim Gesunden. Dies entspricht auch, soweit man aus den von Külz und Worm-Müller angestellten, allerdings noch wenig zahlreichen Fütterungsversuchen bei Gesunden und Diabetikern schliessen kann, zwar im Ganzen und Grossen dem wirklichen Sachverhalt, doch nicht ohne Ausnahme. Denn wenn auch beim Diabetiker zu meist mehr von dem genossenen Traubenzucker im Harn zum Vorschein kam, als beim Gesunden, so war „der quantitative Unterschied keineswegs constant und durchgreifend“.

Andererseits sind diese Ausnahmefälle doch wieder nicht zur Widerlegung der angedeuteten Theorie ausreichend, weil die beim Diabetiker im Harn zur Ausscheidung gelangende Zuckermenge nicht allein von der zuletzt genossenen Nahrung, sondern auch von anderen Umständen, Nahrung der vorhergehenden Tage, Muskelarbeit, Wasserzufuhr u. A. abhängt, Umstände, welche bei weiteren in dieser Richtung anzustellenden Versuchen besonders im Auge zu behalten sein werden.

Ein zweites schweres Bedenken wird durch die unzweifelhaft feststehende Thatsache nahe gelegt, dass der Diabetes der leichteren Form oft in allmählichem Fortschreiten in die schwere Form übergeht. Die oben angedeutete Theorie könnte diesem Umstande nur mit Hilfe einer weiteren Annahme Rechnung tragen, welche, wenn auch durch viele Thatsachen wahrscheinlich gemacht, doch nicht als allgemein anerkannt, oder gar als ausgemacht gelten kann. Es ist dies die Annahme, dass beim Thier, wie bei der Pflanze die Bildung von Zucker und Kohlenhydraten überhaupt ein regelmässiges Zwischenglied des intermediären Stoffwechsels bildet, dass jedoch die

1) Der Ausdruck Assimilationsgrenze soll hier, wie im nachfolgenden, nicht direct die in Gramm ausgedrückte Zuckermenge bedeuten, deren Zufuhr eben noch keine Glykosurie bedingt, sondern den einer solchen Zufuhr entsprechenden Zuwachs von Zucker im Blut für die Zeiteinheit, welcher sonach dem Verbrauch gerade die Wage hält.

Ausnützung des vielleicht als Vorstufe der Kohlenhydrate oder als deren Zerfallsproduct gebildeten Zuckers derartig geregelt ist, dass nichts davon (oder so gut wie nichts) im Harn zum Vorschein kommt. Mit Zuhilfenahme dieser Annahme könnte man die schwere Form des Diabetes ansehen als bedingt durch eine so tiefe Herabsetzung der Assimilationsgrenze, dass nicht blos der zugeführte Zucker, sondern auch ein Theil des im Organismus gebildeten der Assimilation entginge. Bei der leichteren Form stünde die Assimilationsgrenze niedriger als in der Norm und würde bei der infolge von Stärkemehlzufuhr eintretenden Vermehrung des Zuckergehalts des Blutes von Fall zu Fall überschritten, bei der schweren Form läge sie dauernd unter dem Niveau des durch den Stoffwechsel in stetem Gang erhaltenen Zuckerrückflusses. Der Uebergang der leichteren in die schwere Form wäre dann nur als ein allmähliches Sinken der Assimilationsgrenze infolge zunehmender Leistungsunfähigkeit der zuckerassimilirenden Apparate aufzufassen.

Wie ersichtlich, begegnet eine aus den Erfahrungen am Hungerdiabetes geschöpfte Theorie der Zuckerharnruhr im Augenblick noch allzuviel ungeklärten Fragen, um mit Sicherheit beurtheilen zu können, ob sie sich als stichhaltig erweisen wird oder nicht. Wohl aber giebt sie Anhaltspunkte zur Prüfung durch mannigfache, namentlich auch an gesunden und diabetischen Individuen ausführbare Versuche. Dass ich selbst nicht in der Lage bin, solche Versuche in entsprechendem Umfang auszuführen, und der Wunsch, dass dies von anderer Seite geschehe, mögen es entschuldigen, wenn ich soeben hypothetischen Anschauungen mehr, als ich sonst für dienlich halte, das Wort gelassen habe.

Abgesehen von dem echten Diabetes, können die Erfahrungen am Hungerdiabetes noch zur Erklärung der bei sehr herabgekommenen und marastischen Individuen oft beobachteten Glykosurie dienen. Die Bestimmung der Assimilationsgrenze für Zucker bei Gesunden und Kranken dürfte auch in dieser Richtung Klarheit schaffen.

In Betreff der physiologischen Seite der Frage aber muss nach dem Mitgetheilten das Bedürfniss, Genaueres über Art und Ort der Zuckerassimilation zu erfahren, dringender denn je erscheinen. In dieser Richtung geben meine Versuche keinerlei Anhaltspunkte. Dem physiologischen Experiment muss in dieser Richtung auch weiterhin der Vortritt bleiben. Möchte es von glücklicher Vorbedeutung für die endliche Lösung der Frage sein, dass das Wiederbetreten dieser Bahn in jüngster Zeit durch v. Mering und Minkowski bereits zu vielversprechenden Erfolgen geführt hat.