(Mittheilung aus dem pharmakologischen Institut der k. ung. thierärztl. Akademie in Budapest.)

Beitrag zur Wirkung der Zuckerarten.

Von

Professor **Julius v. Kóssa.**

Die Wirkung der Zuckerarten wurde bisher, trotzdem sie sowohl vom Standpunkte der Praxis, als auch in pharmakologischer Beziehung von besonderer Bedeutung ist, nicht zum Gegenstande eines eingehenden und in jeder Beziehung erschöpfenden Studiums gemacht. Eigenthümlich ist es, dass die Saccharose (vielleicht weil sie nach der täglichen Erfahrung a priori als ein vollkommen indifferentes Mittel angesehen wurde) nur selten den Gegenstand systematischer pharmakologischer Untersuchungen gebildet hat, und dass ihre Wirkung auch in den umfangreichsten pharmakologischen Handbüchern bloss mit den empirischen Daten älterer Beobachtungen illustriert wird. So vielseitig zur Zeit die Untersuchungen der Physiologen mit Bezug auf die biologische Wirkung der Zuckerarten sind (Untersuchungen, welche in vielen Fällen auch von pharmakologischem Interesse sind), ebenso vernachlässigt erscheint das Studium der systematischen Würdigung derselben als Arzneimittel.

Unsere gegenwärtigen Kenntnisse über die Wirkung der Saccharose und über deren Schicksal im Organismus können beiläufig in folgenden Sätzen zusammengefasst werden: Der Rohrzucker ist auch in verhältnissmässig grossen Dosen ein indifferentes Mittel, welches nach Ansicht der meisten Autoren vom gesunden Magen-Darmtract unverändert aufgesaugt wird; hingegen wird bei bestimmten krankhaften Zuständen des Magens (Magenerweiterung) schon im Magen ein grosser Theil desselben invertirt (Leube, 1882); nach Versuchen Miura's an lebenden Menschen wird sogar der gesammte Rohrzucker auch im gesunden Magen invertirt.

Zeifellos wird der grösste Theil desselben im Dünndarm in Traubenzucker umgewandelt beziehungsweise in Traubenzucker und

Laevulose gespalten, sodann resorbirt (Köbner, 1859; Claude Bernard, 1877) und als solcher in's Blut aufgenommen, woselbst er vollkommen verbrannt wird, so dass der Zucker nach kleineren Dosen niemals im Harn erscheint. Nach einzelnen Autoren (Hoppe-Seyler, Landois etc.) stammt das Invertin des Dünndarmes aus den eingenommenen Nahrungsmitteln, hingegen kam Miura¹⁾, der seine Versuche an todtgeborenen Säuglingen vornahm, zu dem Resultate, dass das Invertin nicht nothwendiger Weise von der Nahrung abstammt, und dass die Invertirung in keinerlei causalem Zusammenhang mit der Wirkung von Bakterien gebracht werden kann. Einerseits wird theilweise durch die gährungserregenden Spaltpilze des Darmes, theilweise (nach Leube) vielleicht durch die Wirkung von Bakterien in den oberen Abschnitten des Dünndarmes hauptsächlich Milchsäure, in den unteren hingegen Buttersäure gebildet. Nach mässigen Dosen wird die Menge der durch die Lungen ausgeschiedenen Kohlensäure vermehrt. Die meisten Lehrbücher erwähnen gleichsam cursorisch auch den Umstand, dass concentrirte Lösungen der Saccharose eine geringe locale Reizwirkung ausüben (darum wird der Rohrzucker in manchen Gegenden als Streupulver auf träge heilende Geschwürsflächen verwendet), und dass grössere Dosen innerlich genommen Magenkrämpfe, Magenkatarrh, Diarrhoe verursachen²⁾. Solch grosse Dosen erzeugen bei Hunden, falls die Vagi intact sind, eine Vermehrung der Contractionen des Herzens, und dasselbe geschieht nach Untersuchungen Albertoni's (allerdings in geringerem Maasse) beim Menschen nach Darreichung von 100 g Zucker per os. Der Blutdruck steigt auch, wenn man die Medulla oblongata und die Vagi vorher durchschneidet; die Saccharose übt demnach eine directe Reizwirkung auf das Herz, wovon man sich übrigens auch durch Versuche am Froschherzen überzeugen kann (Albertoni, 1888)³⁾. Sie erzeugt, wie diese Versuche mit dem Roy'schen Onkometer bewiesen haben, eine Erweiterung der Blutgefässe der Nieren und der Extremitäten; gleichzeitig tritt Polyurie auf, bei deren Zustandekommen

1) Miura, Zeitschr. f. Biologie Bd. 32 S. 274.

2) Kianovszki (1890) hat auch nach Darreichung von Milchzucker oft diese gastrointestinalen Störungen beobachtet.

3) Dem gegenüber haben Richet und Moutard-Martin nach intravenösen Einspritzungen keine Blutdrucksteigerung wahrgenommen (Archives de physiol. 1881), auch Kianovszky hat bei seinen klinischen Versuchen nach Darreichung von 50–100 g Lactose keine Veränderung der Herzthätigkeit wahrgenommen.

ausser der Gefässerweiterung und der Blutdrucksteigerung zweifellos auch der Reizung des Nierenepithels eine Rolle zukommt, denn es werden nach den Untersuchungen Munk's¹⁾ die Chloride des Harnes in einem Maasse vermehrt, dass die Vermehrung durch eine blosser Beschleunigung des Blutstromes nicht ihre Erklärung fände. Geben wir dem Thiere vorher Morphin, so nimmt die Polyurie ab; hingegen übt Chloralhydrat angeblich keine derartige hemmende Wirkung²⁾.

Meine Versuche betreffen hauptsächlich die Saccharose, weil mich diese in pharmakologischer Beziehung am meisten interessirte. Es ist jedoch nicht zu vergessen, dass mit Bezug auf die Wirkung gewisser Zuckerarten, namentlich der Mono- und Disaccharide, die uns zur Zeit zur Verfügung stehenden literarischen Daten übereinstimmend hervorheben, dass zwischen denselben mannigfache Analogieen bestehen; so erhellt z. B. aus der Mittheilung Albertoni's, dass Traubenzucker, Rohrzucker und Maltose die gleiche Wirkung auf das Herz üben. Ich selbst hatte oft Gelegenheit, eine solche Aehnlichkeit zwischen der Wirkung des Traubenzuckers, des Rohrzuckers und der Lactose wahrzunehmen. Dem zu Folge glaube ich mit Recht schliessen zu können, dass die hier mitzutheilenden Versuchsergebnisse auch auf die nicht untersuchten oder bloss flüchtig berührten Repräsentanten der Mono- und Disaccharide — wenigstens dem Wesen nach — Gültigkeit besitzen. Den Zucker habe ich fast immer subcutan gereicht, denn nur so glaubte ich, die Wirkung des Zuckers in ihrer Reinheit studiren zu können, nachdem der grösste Theil des per os gereichten Zuckers im Darmtract zerstört wird, wobei Producte entstehen, deren Wirkung von der des Zuckers wesentlich differirt; darum ist die Wirkung des in den Magen eingebrachten Zuckers nicht so pünktlich quantitativ abzuschätzen wie die des subcutan verabreichten. Vollends der Rohrzucker gehört zu denjenigen Zuckerarten, welche im Verdauungstract fast vollkommen zersetzt werden, so dass der in kleinen Dosen per os gereichte Rohrzucker als solcher gar nicht im Harn erscheint; während er nach Einspritzung unter die Haut, wie dies Versuche Fritz Voit's³⁾

1) Virchow's Arch. Bd. 107 S. 333 (1886).

2) Mayard, Les sucres comme diurétiques. (Thèse de Paris, 1898.)

3) Fr. Voit, Das Verhalten verschiedener Zuckerarten im menschlichen Organismus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1897 S. 544.

am Menschen lehren, fast in voller Quantität als Saccharose aus-
geschieden wird.

Meine Versuche wurden am Frosch, Taube, Hahn, Kaninchen,
Hund in kleinen und grossen Dosen ausgeführt. Diese Versuche
überzeugten mich, dass grössere Dosen des subcutan ge-
reichten Zuckers und auch kleinere Dosen, wenn sie
durch längere Zeit angewendet werden, solch schwere,
pathologisch-anatomisch nachweisbare bleibende Ver-
änderungen im Organismus hervorrufen, dass ich vorliegende Ar-
beit mit vollem Rechte hätte betiteln können: „Beiträge zur Toxi-
kologie der Zuckerarten“.

I. Wirkung bei den Vögeln.

Versuch.

Einem 1060 g schweren Hahn wurden am 11. Januar 10,60 g Rohrzucker
(1 % des Körpergewichts) in den Brustmuskel eingespritzt. Nach einer Stunde
ist der Kamm, insbesondere dessen periphere Theile, intensiv dunkelblauroth, fast
schwarz, kalt. Am 12. Januar Vormittags um 11 Uhr ebensoviel Zucker. Als-
bald nach der Einspritzung ist das Thier sehr matt, es sitzt zumeist und athmet weit-
hin hörbar, röchelnd. Die Mundhöhle wird um die obere Gaumenspalte und um
den Zungengrund von weissem Schleim bedeckt, welcher auch die Stimmritze
fast ganz verstopft. Am selben Tage, Nachmittags, ist das Thier sehr müde,
schläfrig, es verharrt ständig an einem Fleck, schliesst die Augenlider, lässt den
Kopf hängen und nimmt keine Nahrung. Auf die Beine gestellt, taumelt es und
hält seinen Körper durch den Schwanz im Gleichgewicht; nach kurzer Zeit nimmt
es wieder eine sitzende Stellung ein. Es ist ausserordentlich durstig, doch nimmt
es das ihm vorgelegte Wasser nicht stehend, sondern in sitzender Stellung, weil
es, sowie es den Kopf hängen lässt, nicht das Gleichgewicht behalten kann. Der
Kamm ist schwarzblau, kalt, seitwärts geneigt. Am 13. Januar Vormittags neuer-
dings 10,6 g Saccharose; um 5 Uhr Nachmittags verendete das Thier. Leichen-
befund: Am Bauchfell, Brustfell, Herzbeutel, an der Oberfläche des Herzmuskels
und der Leber an mehreren Stellen weisse, leicht abstreifbare, niederschlagförmige
Flecke (Uratüberzug). An der graurothen Schnittfläche der Nieren sind zahlreiche
weisse, ein wenig glänzende Streifen zu sehen, welche, unter dem Mikroskop be-
trachtet, den mit kolbenförmigen, radiär geschichteten Uratkrystallen vollkommen
ausgefüllten, gewundenen Harnkanälchen entsprechen.

Aus diesem Versuch ist zu ersehen, dass die subcutane
Einspritzung grösserer Mengen Rohrzuckers (1 % des
Körpergewichts) beim Huhn (bei Tauben ist das Resultat ein
gleiches) eine schwere Vergiftung erzeugt. Die auf-

fälligsten Erscheinungen der Vergiftung sind: Die alsbald auftretende Cyanose des Kammes, ein rasch sich entwickelnder Bronchialkatarrh, in schweren Fällen Lungenödem, Diarrhöe, hochgradige Muskelschwäche und Schläfrigkeit, Incoordination, Polydipsie. Besonders hervorzuheben ist die Somnolenz, welche man vielleicht den aus dem Rohrzucker sich entwickelnden Säuren (Milchsäure? Acetessigsäure? Oxybuttersäure?) zuschreiben könnte, welche bekanntlich (gleich den verdünnten Säuren überhaupt) durch Verminderung der Alkalinität des Blutes ähnliche Erscheinungen erzeugen. In sämmtlichen an Säugethieren ausgeführten Experimenten hatte ich Gelegenheit zu erfahren, dass das Harn nach Darreichung von Rohrzucker auch in dem Falle intensiv sauer wurde, wenn er vorher alkalisch war; mit Bezug auf die Frage, ob im Organismus der Vögel solche saure Verbindungen gebildet werden, habe ich keine Untersuchungen angestellt, und muss ich darum diese Frage unentschieden lassen; nur das Eine möchte ich bemerken, dass es mir nicht gelang, im Harn eines Kaninchens mittelst der Zinkreaction Milchsäure nachzuweisen. Eine charakteristische Erscheinung des Coma diabeticum bildet bekanntlich die gleiche Somnolenz, welche Stadelmann, Minkovszky und Andere aus der Wirkung der Oxybuttersäure erklären, doch ist die Richtigkeit dieser Ansicht durchaus nicht als bewiesen anzusehen.

Indem ich hervorhebe, dass nach subcutaner Einspritzung grösserer Mengen von Zuckerlösungen sich eine dem diabetischen Coma ähnliche Somnolenz entwickelt, kann ich es nicht verabsäumen, zu bemerken, dass von dieser narkotischen Wirkung des Zuckers schon die Alten Kenntniss gehabt zu haben scheinen; sie haben sogar diese Wirkung am Krankenbett verwerthet. So gab Chatelin den Kandiszucker als Hypnoticum (1 Pfund pro die)¹⁾. Wenn wir die anderwerthigen Wirkungen des in grossen Dosen dargereichten Zuckers kennen, müssen wir die Anwendung des Zuckers auf Grund dieser Indication als vollkommen verfehlt erachten.

Bei der Section des Geflügels fallen folgende Veränderungen auf: An der Injectionsstelle ein ausgebreitetes Oedem, die daselbst befindlichen Muskeln werden graubraun, zerfliesslich, zerreisslich. Bei der mikroskopischen Untersuchung fehlt im grössten Theil der

1) Th. Husemann, Handb. d. ges. Arzneimittellehre S. 348. Berlin 1874.

Muskelfasern die Querstreifung, und man sieht das Bild der Coagulationsnekrose. Nach einigen Tagen zerfällt die Musculatur an der betreffenden Stelle zu einem stinkenden, nekrotischen Gewebsbrei, und geschieht dies auch, falls man die Zuckerlösung vor der Einspritzung aufgeköcht hat und dann die Injection aseptisch, tief in die Musculatur erfolgt ist. (Oberflächliche, bloss in's subcutane Bindegewebe erfolgte Einspritzungen erzeugen bekanntlich auch dann sehr leicht solche Nekrosen der Haut des Geflügels, wenn man vollkommen indifferente Stoffe injicirt hat.) An der Leiche fällt auch der Katarrh der Schleimhäute auf (Gastroenteritis haemorrhagica, Bronchitis, in einem Falle war sogar das ganze obere Drittel der Lungen dunkel braunroth und luftleer). Bei der mikroskopischen Untersuchung fand ich eine Nierenentzündung und Uratinfarct der gewundenen Canäle der Nieren, in zwei Fällen überdies den oben beschriebenen Uratüberzug der serösen Membranen, so dass in letzteren Fällen die cardinalen Leichenerscheinungen der sogenannten Geflügelgicht vorhanden waren.

Der Rohrzucker ist demnach (unter die Haut gespritzt) bei Weitem kein so indifferentes Mittel, wie man a priori denken sollte, denn es tritt, wenn man ihn in einer Dosis gibt, welche einem Procent des Körpergewichts (oder etwas weniger) entspricht, schon nach der ersten oder zweiten Injection der Tod ein. Kleinere Dosen vertragen die Thiere durch längere Zeit, so verendete ein Hahn, der nur die einem halben Procent des Körpergewichts entsprechende Dosis täglich bekam, erst am 15. Tage. An Tauben habe ich die gleiche Erfahrung gemacht. Die tödtliche Dose der Dextrose und des Milchezuckers stimmt mit der des Rohrzuckers überein.

a) Die am Kamm des Hahnes wahrnehmbaren Veränderungen.

Eine der interessantesten Erscheinungen, welche am Hahn nach Zuckervergiftung eintritt, ist die auch in obigem Versuche erwähnte intensiv cyanotische Verfärbung und Kälte des Kammes, welche sehr bald, schon $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Einspritzung eintritt. Diese Erscheinung tritt nach wiederholter Einspritzung immer wieder von Neuem auf, um schliesslich constant zu werden, falls die angewandte Zuckermenge gross genug war. Am Kehllappen habe ich diese Cyanose nicht wahrgenommen, derselbe wird vielmehr blassgelb, anaemisch. Diese Anaemie kann bereits 24 Stunden nach der In-

jection so hochgradig sein, dass es mir in mehreren Versuchen, wo ich dem Kamm und dem Kehllappen behufs Blutkörperchenzählung mittelst Nadelstichs Blut entziehen wollte, nicht gelang, aus der Einstichsstelle einen Tropfen Blut zu bekommen. Das Thier äussert unterdessen, wenn man es auch an 8—10 Stellen sticht, keinerlei Zeichen des Schmerzes, der Kamm ist vollkommen unempfindlich geworden, ganz so, wie es bei der Sphacelinsäurevergiftung A. Grünfeld beobachtet hat. Charakteristisch ist weiter der Umstand, dass ein solcher Kamm, dessen äusseres Bild übrigens vollkommen mit demjenigen übereinstimmt, welches Grünfeld in seiner unter Leitung Kobert's ausgeführten Arbeit über die Wirkung des Mutterkorns in gutem Aquarell abbildete¹⁾, gleichsam gelähmt schlaff seitwärts fällt und am Kopf des Thieres herunterhängt. Diese Veränderung des Kammes ist die gleiche, wie man sie im strengen Winter beim Erfrieren des Kammes sieht²⁾, mit dem Unterschiede, dass in letzterem Falle eine auf das ganze Organ sich erstreckende Mumification eintreten kann, was ich nach Darreichung von Zucker auch bei chronisch verlaufenden Vergiftungen (während vier Wochen) nicht beobachtete; höchstens fing an den Rändern des Kammes eine Mumification an sich zu etabliren. Diese Veränderungen des Kammes kann ich übrigens weder für Zucker noch für die Sphacelinsäure als specifisch ansehen, denn ich sah bei Hähnen eine ähnliche Veränderung auch nach Darreichung von Chromsäure und Piperazin. Kobert und Grünfeld fanden bei Mutterkornvergiftung in der Wand der Gefässe, des Kammes und des Kehllappens, sowie im Bindegewebe hyaline Degeneration und hyaline Thromben, ich meinerseits fand bei der mikroskopischen Untersuchung selbst bei einem Hahn, bei dem der Vergiftungsprocess 16 Tage anhielt, weder die genannten Veränderungen, noch eine stärkere Pigmentation, aus welcher man vielleicht die Farbenveränderung des Kammes hätte ableiten können. Demnach kann ich diese Veränderungen des Kammes für nichts Anderes ansehen, als eine Folge der Ischämie, bedingt durch die hochgradige Circulationsstörung. (Vergleiche die Beobachtungen Albertoni's.)

Eine der vielen Analogieen zwischen chronischer Zuckervergiftung

1) Arbeiten des pharmakol. Institut zu Dorpat Bd. 8 S. 143.

2) Zürn, Die Krankheiten des Hausgeflügels S. 227, Weimar 1882; ebendasselbst (S. 189) Ueber den Ergotismus der Vögel.

und pathogenem Diabetes besteht darin, dass man auch bei diabetischen Kranken oft genug dem mumificirenden Brand an den vom Herzen entfernter gelegenen Organen, namentlich an den Zehen, begegnet, welcher letzterer der Gangraena senilis ähnlich sieht; bekannt ist es, dass man sehr häufig bei Diabetikern nach Verletzungen mit Gangraen oder Eiterung einhergehende Processe findet; diese Erscheinung hatte ich oft genug Gelegenheit, bei Hunden und Kaninchen nach Behandlung mit Zucker wahrzunehmen. Der grosse Durst, welcher bei Diabetikern zu beobachten ist, ist ebenso bei den mit Zucker behandelten Vögeln und Säugethieren wiederzufinden.

b) Gicht.

Die zweite interessante constante Erscheinung nach Vergiftung mit Rohrzucker und Dextrose bildet bei Vögeln die Entwicklung der sogenannten Geflügelgicht. Dieselbe besteht darin, dass in den gewundenen Canälen der Niere deren Lumen vollkommen ausfüllende, aus harnsaurem Natrium bestehende blassgelbe, kugelige, eine radiäre Schichtung aufweisende Krystalle auftreten, welche manchmal statt der Kugelform Nadelform zeigen; es bildet sich ein wahrer Uratinfarct, welchem sich früher oder später Nierenentzündung hinzugesellt; das Epithel der Tubuli contorti ist körnig, arm an Kernen und färbt sich schlecht; stellenweise — wenn auch nicht in grosser Anzahl — werden auch die Glomeruli atrophisch, und es entwickelt sich ein Exsudat zwischen Kapsel und Glomerulus. Es entwickelt sich derselbe Zustand, welchen Ebstein bei Vögeln nach Darreichung chromsaurer Salze beobachtet hat, welcher übrigens — wenn auch in geringerem Maasse — durch die Oxalsäure und ihre Salze, Carbol, Aloin, Sublimat, Aceton und aus älteren Beobachtungen zu schliessen, wahrscheinlich durch manche Pilze (*Ustilago maidis*) hervorgerufen wird, wie ich dies an anderer Stelle eingehend ausgeführt habe¹⁾. Die Nekrose des Nierenepithels und die Verstopfung der Harncanälchen mit Uraten verursachen es, dass sich in einzelnen Fällen an den serösen Membranen (an der Oberfläche der Leber, am Peritoneum, Pericardium, Endocardium) in schon makroskopisch in die Augen springenden, leicht abstreifbaren Schichten Massen feiner, nadelförmiger Uratkrystalle niederschlagen, ganz so wie nach Unterbindung der Ureteren.

1) Künstliche Erzeugung der Gicht durch Gifte. Arch. internat. de Pharmacodyn. vol 1—2 p. 97.

Die Störung der secernirenden Thätigkeit bildet jedoch nur einen ätiologischen Factor der Entwicklung der Gefüßgicht. Ein zweiter Umstand, welcher die Ausfüllung resp. Verstopfung der Nierenwege (eventuell auch die Niederschläge an den serösen Membranen) mit Uraten verursacht, ist die ausserordentliche Vermehrung stickstoffhaltiger Zerfallsproducte des Eiweisses im Blute der mit Zucker behandelten Thiere. Dies wird durch folgenden Versuch bewiesen:

68. Versuch.

Eine 360 g schwere Taube wird in einem entsprechenden Stoffwechsel-Kasten untergebracht. Der Kasten besteht dem Wesen nach aus einer grossen Glasglocke, welche auf ein sehr weitmaschiges starkes Drahtgeflecht gestellt ist; unter das Drahtnetz ist eine grosse Glasplatte zum Auffangen des Kothes gelegt. Auf diese Weise gelang es den Koth nach vorausgegangenem Aufweichen mit einem feuchten Pinsel im strengsten Sinne des Wortes quantitativ zu sammeln, was bei dem gewöhnlichen Verfahren (Anbinden einer Kautschukblase an den Hintertheil des Thieres) sehr schwer zu erreichen ist; wenn wir nämlich die Federn noch so sorgfältig abschneiden, so wird doch ein Theil des Kothes an der Haut des Unterkörpers und an den Federstummeln verwischt und verschmiert, und es ist sehr schwer ihn von diesen Stellen wegzuwaschen.

Am 18. und 19. December (sowie während der ganzen Versuchsdauer) hungert das Thier und bekommt bloss zu trinken. Der während dieser beiden Tage entleerte Koth und Harn wird weggeworfen. Der N-Gehalt des am 20. und 21. December gesammelten Kothes beträgt nach Kjeldahl bestimmt 0,3021 g. Am 22. und 23. December bekommt das Thier je 1 g Saccharose subcutan, der N-Gehalt des an diesen beiden Tagen entleerten Kothes + Harnes beträgt 0,4795 g. Der gesammte Stickstoffgehalt des Kothes erscheint daher an denjenigen Tagen, wo das Thier Zucker bekam, um 58,72 % vermehrt.

Die durch Zucker verursachte Gicht kann durch Piperazin nicht behoben werden; ich habe im Gegentheil die Erfahrung gemacht, dass die Thiere viel rascher zu Grunde gegangen sind, wenn sie gleichzeitig Piperazin bekommen haben, so dass zwischen Zucker und Piperazin ein interessanter Fall von therapeutischer Incompatibilität vorliegt. Diese Uratretention verursachende Wirkung des Zuckers ist um so interessanter, als es bekannt ist, dass der Diabetes des Menschen nicht selten mit Entleerung von Harngrües und mit der Bildung von Uratsteinen complicirt wird¹⁾. Bouchard fand in den Familien von 100 Diabeteskranken 11 Mal Gicht- und 21 Mal Harnsäureconcremente.

1) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit S. 51, 1898. — Neumeister, Lehrbuch d. phys. Chemie S. 754.

2. Versuche an Säugethieren.

a) Dosis; chronische Vergiftung.

Der subcutan injicirte Rohrzucker übt bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden eine weniger ausgesprochene Wirkung aus als bei Vögeln. Auffallende Erscheinungen treten auch bei verhältnissmässig grossen Dosen nicht sogleich auf. Kaninchen vertragen $\frac{1}{2}$ —1 Procent des Körpergewichts durch längere Zeit (2—4 Wochen), ohne dass sich äusserlich die Zeichen hochgradigen Uebelbefindens bemerkbar machen; dass trotzdem im Organismus schwere Störungen vorgehen, zeigt deutlich genug die rasch eintretende hochgradige Abmagerung, welche während drei Wochen 21—36 % des ursprünglichen Körpergewichts ausmachen kann (s. im beiliegenden Versuchsprotokoll den 35. und 36. Versuch). Hunde magern weniger ab; in einem Falle hat sogar das Körpergewicht eine beträchtliche Zunahme erfahren (Versuchsprotokoll: 38. Versuch); ich bemerke jedoch, dass man bei Hunden die Versuche nicht so lange fortsetzen kann, weil sich an der Injectionsstelle früher oder später ausgebreitete Abscesse entwickeln, wenn wir auch auf die Asepsis die nöthige Sorgfalt verwenden.

b) Irritative Erscheinungen; Blutergüsse.

Zuckerlösungen erzeugen local, jedoch auch in entfernt gelegenen Organen eine starke Hyperaemie und sogar eine Entzündung. Davon geschieht in neuester Zeit auch seitens J. Müller's (Würzburg), der sich selbst eine 10 % ige Zuckerlösung unter die Haut spritzte, worauf am nächsten Tage an der betreffenden Stelle eine schmerzhaft Schwellung der Musculatur eintrat, Erwähnung¹⁾. Andere Autoren scheinen ähnliche Erfahrungen gemacht zu haben (Achard) und waren bestrebt, durch Hinzufügen von Antiseptica (Carbol) die irritative Wirkung des Zuckers zu eliminiren, wobei sie annahmen, dass die Bindegewebsentzündung durch einfache Injection verursacht wird (Mayard). An der Injectionsstelle beobachten wir bei Thieren oft die Bildung eines Abscesses; ein regelmässiges Ereigniss ist weiter die Entwicklung eines intensiven Katarrhs des Magens und Darms, welcher in den Därmen des Kaninchens von winzigen, nadelstich-

1) Therapeutische Monatshefte S. 339. 1898.

grossen Ekchymosen, im Magen von bis linsengrossen Blutunterlaufungen begleitet wird. Ich bemerke, dass ich bei Kaninchen oft Gelegenheit hatte, nach subcutaner Injection verschiedenartiger Mittel die Bildung ähnlicher Blutunterlaufungen im Magen zu beobachten; so nach Darreichung von Epichlorhydrin, Salzsäure, Phosphorsäure, Chloroform, Glycerin etc. Diese Blutunterlaufungen kommen besonders am Fundus des Magens vor und reichen nicht hinein in die tieferen Schichten des Magens, sondern sie beschränken sich bloss auf die Schleimhaut, denn sie sind leicht hin und her zu bewegen und machen den Eindruck, als ob sie von der Oberfläche der Schleimhaut abzustreifen wären. Ueber den Blutunterlaufungen ist im auffallenden Licht als Folge der Verdünnung der Schleimhaut eine Einsenkung zu sehen. Zweifellos bilden sich an der Stelle der Blutunterlaufungen auch Geschwüre, welche jedoch rasch heilen; darum sehen wir nach längerer Dauer der Vergiftung bei Betrachtung der Magenwand im durchfallenden Lichte am Orte der Blutunterlaufung nur mehr ein an vielen Stellen zerstreutes, opakes Narbengewebe. Bei einem Kaninchen fand ich (34. Versuch) an der rechten Gehirnhemisphäre, entsprechend dem Lobus parietalis, sowie im parietalen Theil der linken Gehirnhemisphäre je eine über bohnen-grosse Blutunterlaufung; ausserdem waren zahlreiche stecknadelkopf-grosse Blutunterlaufungen in der grauen Substanz der Hemisphären und des Kleinhirns vorhanden. Bei den übrigen Versuchsthieren begegnete ich dergleichen Hämorrhagieen nicht, so dass ich es unentschieden lassen muss, ob auch diese Blutunterlaufung der Wirkung des Zuckers zuzuschreiben ist. Es scheint dies allerdings durch den Umstand bestätigt zu werden, dass bei einem Meerschweinchen nach Darreichung von Rohrzucker eine starke Nierenblutung eintrat, und dass ich bei der Section unterhalb der rechten Nierenkapsel einen beiläufig auf die Hälfte der Niere sich erstreckenden Bluterguss fand; gleichzeitig waren in der Rindensubstanz, den Glomeruli entsprechend, hämorrhagische Herde zu finden. Aeltere literarische Angaben scheinen die Annahme zu rechtfertigen, dass der Zucker auch beim Menschen Blutungen erzeugen kann. Wenigstens lese ich in Nothnagel's Werke¹⁾, dass Starck an sich selbst mit exclusiver Zuckernahrung Versuche anstellte und schwere Verdauungsstörungen erlitt, zu welchen sich später Geschwürsbildung der Mundhöhle und

1) Handbuch der Arzneimittellehre S. 884. 6. Aufl. (1887).

Hämorrhagieen in das subcutane Bindegewebe hinzugesellten, so dass er angeblich an den Folgezuständen dieser Versuche sogar zu Grunde ging.

c) Albuminurie, Nephritis.

Ich habe die interessante Erfahrung gemacht, dass der Rohrzucker und die Dextrose nach subcutaner Einspritzung früher oder später in jedem Falle eine Albuminurie erzeugt, was ebenfalls aus der auf die Nieren ausgeübten Reizwirkung des Zuckers zu erklären ist¹⁾. Diese Albuminurie tritt nicht bloss nach sehr grossen toxischen Dosen, sondern schon nach verhältnissmässig geringen Dosen ein, so trat in einem Falle (s. Versuchsprotokoll), nachdem ich ein Dextrosequantum entsprechend $\frac{1}{2} \text{ } ^0\text{/}_{00}$ des Körpergewichts dem Thiere eingespritzt hatte, schon nach der vierten Injection Albuminurie auf. Zum Nachweis des Eiweisses bediente ich mich in der Regel der Essigsäure-Ferrocyankalium-, der Sulfosalicylsäure- und der Salpetersäure-Probe. Die Niere des Hundes ist bedeutend resistenter, nur nach grossen Dosen und erst nach längerer Zeit erscheint Eiweiss im Harn und auch dann nur in Spuren (bei einem 6 kg schweren Hunde am 9. Versuchstage, nachdem das Thier insgesamt 325 g Rohrzucker bekommen hatte). Im Gegensatz dazu ist die Albuminurie beim Kaninchen, so rasch sie auftritt, von ebenso langer Dauer auch nach Unterbrechung der Einspritzungen. Dem zu Folge kann die Ursache der Albuminurie nicht in einer Circulationsstörung im Blutgefässsystem der Nieren gesucht werden (wie man dies nach den Versuchen Albertoni's vermuthen sollte), sondern in einer constanten Gewebsveränderung, welche der Zucker in den Nieren erzeugt. Bei den meisten meiner Versuchskaninchen konnte ich thatsächlich durch die mikroskopische Untersuchung das Bild der Nephritis parenchymatosa aufdecken, welche allerdings in keinem einzigen Falle schwer war und sich bloss auf das Epithel der gewundenen Canäle erstreckte, in einem Falle fand ich in den Henle'schen Schleifen hyaline Cylinder.

Die Niere des Kaninchens ist (im Gegensatze zu der des Hundes)

1) Nachträglich bekam ich einen Vortrag von Stokvis (Zur Pathologie und Therapie der Diabetes mellitus. Verhandl. d. Congresses f. innere Medicin S. 135. Wiesbaden 1886) zu Händen, worin erwähnt wird, dass nach Darreichung von Dextrose intravenös oder per os bei Hunden und Kaninchen Albuminurie auftritt.

ein hyperästhetisches Organ, in welchem sie nach Einwirkung der verschiedenartigsten toxischen Stoffe sehr leicht eine Nephritis entwickelt. So fand ich z. B. bei früheren, zu anderen Zwecken ausgeführten Versuchen, dass die Injection geringer Mengen kohlensauren Natriums in den Magen bei Kaninchen eine ausgesprochene Nierenentzündung erzeugt, desgleichen die subcutane Injection auffallend geringer Mengen von Glycerin, Säuren, Chloroform etc.; was übrigens auch die Versuche anderer Autoren bestätigen. Aus diesem Grunde halte ich das Kaninchen für ein sehr geeignetes Versuchsthier zur Entscheidung der Frage, ob ein Mittel auf die Nieren eine Reizwirkung ausübt.

Sehr auffallend ist bei den mit Zucker vergifteten Kaninchen die blassgraue Farbe der Nieren und der Glanz der Schnittfläche derselben; im Uebrigen gelang es mir, weder fettige noch amyloide Entartung nachzuweisen.

Ich halte es für wahrscheinlich, dass so wie beim Hunde auch beim Menschen nicht so leicht nach subcutaner Einspritzung von Zuckerarten Albuminurie aufträte wie eben beim Kaninchen. Zweifellos würde jedoch auch beim Menschen früher oder später eine Irritation der Nieren und eine Nephritis auftreten. Dies wird entschieden durch neuere klinische Beobachtungen, welche sich auf den Diabetes des Menschen beziehen, bestätigt. Diese Krankheit zeigt so vielfache Aehnlichkeit mit demjenigen Zustand, welcher bei den durch längere Zeit mit Zucker behandelten Thieren auftritt, dass es nahe liegt, den überwiegenden Theil des complicirten Symptomencomplexes des Diabetes als chronische Zuckervergiftung aufzufassen. Dass es keine Uebertreibung ist, beim Diabetes von einer Zuckervergiftung zu sprechen, wird klar, wenn man überlegt, dass diabeteskranke Menschen mit ihrem täglichen Urin bei gemischter Kost 200—300 g Zucker ausscheiden können, und dass sogar eine tägliche Ausscheidung von 800—1500 g in einzelnen Fällen verzeichnet worden ist (bei Pferden fand man bis 6%, bei Hunden bis 12% Zucker); dabei ist diese Ausscheidung keine transitorische, sondern kann sich auf Monate, selbst Jahre hinaus erstrecken! — Die beim Diabetes sich zeigende Polyphagie, Polydipsie, Polyurie, Furunculosis, die Neigung zur Abscessbildung, der graue Staar (den man nach Darreichung von Zucker bei Fröschen sich entwickeln sah), der Darmkatarrh, die Albuminurie u. s. w. sind durchweg Erscheinungen, welche diese Auffassung stützen. Diese Auffassung ist übrigens nicht

neu (wenn sie auch meines Wissens bisher experimentell nicht bestätigt war); nach N a u n y n sind nämlich die schweren Complicationen des Diabetes auf den hohen Zuckergehalt der Gewebssäfte zu beziehen ¹⁾, und ist es nicht nöthig, zum Verständniss derselben den Einfluss von Bakterien oder durch Antointoxication auf secundärem Wege entstandene giftige Stoffwechselproducte anzunehmen.

Mit Bezug auf die Albuminurie muss ich hervorheben, dass dieselbe bei Diabetikern häufig vorkommt; nach den Erfahrungen von Grube ²⁾, der in den Endstadien des schweren Diabetes fast immer eine Albuminurie beobachtete, in 40,38 %, nach anderen Autoren ³⁾ sogar 68,7 % der Fälle. Stokvis ⁴⁾ behauptet ebenfalls, dass die Albuminurie sehr häufig sei, und erklärt die Thatsache, dass dieselbe trotzdem nicht so häufig wahrgenommen wird, daraus, dass in dem zumeist hochgradig diluirten Harn der Diabetiker Eiweiss nur mittelst der empfindlichsten Reagentien nachweisbar ist. Die Niere der Diabetiker ist selten gesund, und ich meinerseits sehe, allerdings nicht auf klinischer, sonder experimenteller Basis, keinerlei Schwierigkeit, Senator beizustimmen, dass der Diabetes selbst die Ursache für Nierenentzündungen abgeben kann. Jedenfalls wäre es interessant zur experimentellen Entscheidung der Frage, zu beobachten, ob sich zu dem nach Exstirpation des Pankreas entwickelnden Diabetes, vorausgesetzt, dass das Thier lange genug nach der Operation am Leben bleibt, nicht auch eine Nephritis hinzugesellen kann? In der Literatur fand ich in dieser Richtung keinerlei Angaben vor.

Manche Autoren erklären die mit dem Diabetes zusammenhängende Albuminurie aus der Einwirkung der Acetessigsäure; andere (Albertoni) aus der des Acetons, wieder Andere nehmen eine durch abnorme Stoffwechselproducte verursachte Intoxication an; nach meiner Ansicht genügt jedoch zur Erklärung dieser Albuminurien die grosse Menge des mit dem Harn der Diabetiker sich entleerenden Zuckers vollkommen, und ist es nicht nothwendig, an die nieren-irritirende Wirkung saurer oder anderweitiger Stoffwechselproducte zu denken, weil nach der subcutanen Einspritzung von Saccharose stets Albuminurie eintritt; nun haben aber die Unter-

1) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung S. 107. Berlin 1898.

2) Deutsche medic. Wochenschrift 1898 Nr. 16.

3) v. Noorden, l. c. S. 93.

4) Stokvis, Die Beziehungen der Diabetes zur Albuminurie und Nephritis, l. c. S. 129.

Thierspecies Dosis pro die	Körper- gewicht zu Beginn und zu Ende des Versuchs in g	Im Harn wurde gefunden	Eintritt des Todes Leichenbefund
30. Versuch. Kaninchen. 5 g Saccharose subcutan.	970—980	Saccharose. Eiweiss (nach der 2. Dosis).	Nach der 21. Dosis.
35. Versuch. Kaninchen. 10 g Saccharose subcutan.	2350—1840	Saccharose. Eiweiss (nach der 3. Dosis).	Nach der 18. Dosis. Im Magen und Darm zahlreiche Ecchymosen.
36. Versuch. Kaninchen. Durch 8 Tage 10 g, an den übrigen Tagen 15 g Saccharose subcutan.	2580—1650	Saccharose. Eiweiss (nach der 4. Dosis).	Nach der 21. Dosis. Acuter Magendarmkatarth, Nephritis.
34. Versuch. Kaninchen. 20 g Saccharose subcutan.	1550	Saccharose. Eiweiss (nach der 2. Dosis).	Nach der 4. Dosis. Im Magen und Darm Blutunterlaufungen, ebenso in den Gehirnhemisphären.
39. Versuch. Kaninchen. 5 g Saccharose subcutan.	—	Saccharose. Eiweiss (nach der 5. Dosis in grosser Menge. Serum albumin.).	Nach der 6. Dosis. Im Magen Blutunterlaufung.
41. Versuch. Kaninchen. 0,50 g Dextrose subcutan.	1000	Eiweiss (nach der 4. Dosis). Die Albuminurie besteht auch nach Weglassen des Zuckers lange fort. Zucker nicht nachweisbar.	Versuchsdauer 26 Tage. Das Thier lebte noch lange nachher.
43. Versuch. Kaninchen. 10 g Saccharose in den Magen.	1267	Saccharose. Eiweiss (nach der 2. Dosis).	
54. Versuch. Kaninchen. Durch 7 Tage 0,5 g, dann durch 3 Tage 5,0 g Dextrose subcutan.	2190	Zucker nicht ein einziges Mal nachzuweisen ¹⁾ . Eiweiss (nach der 3. Dosis).	

64. Versuch. Meerschweinchen. Durch 7 Tage 1 g Saccharose, durch 7 Tage 3 g subcutan.	360	Saccharose. Eiweiss (nach der 4. Dosis); Blut (nach der 10. Dosis).	Nach der 15. Dosis. Unter der rechten Nierenkapsel eine ausgedehnte Blutunterlaufung. Magendarmkatarrh. Punktförmige Hämorrhagien im Magen.
52. Versuch. Hund. Durch 4 Tage 5 g, dann durch 7 Tage 10 g Dextrose subcutan.	8000	Im Harn konnte während der ganzen Versuchsdauer weder Eiweiss noch Zucker nachgewiesen werden.	Wurde mittelst Stich in die Medulla oblongata getödtet. Sehr ausgebreiteter Abscess mit stinkendem Inhalt an der Injectionsstelle.
37. Versuch. Hund. 20 g Saccharose subcutan.	1990	Invertzucker.	Nach 12 Stunden aus unbekannter Ursache. Oedem an der Injectionsstelle, Magenkatarrh und Blutunterlaufungen im Dünndarm.
46. Versuch. Hund. 30 g Saccharose subcutan.	3000	Invertzucker.	Nach 24 Stunden aus unbekannter Ursache. Enteritis haemorrhagica.
38. Versuch. Hund. Durch 5 Tage 25 g Saccharose dann durch 7 Tage 50 g subcutan.	6000—8000	Invertzucker. Eiweiss in Spuren (vom 9. Tage bis zum Lebensende).	Wurde am 13. Tage getödtet. Grosser Abscess an der Injectionsstelle, welcher am 11. Tage durch die Haut durchbrach und sich entleerte.

1) Versuche von Fritz Voit am Menschen beweisen gleichfalls, dass der grösste Theil der Dextrose ausgiebig im Organismus verworthe wird, so dass selbst nach grossen subcutanen Dosen bloss Spuren oder nicht einmal diese im Harn erscheinen (l. c. S. 521).

suchungen von Fritz Voit¹⁾ erwiesen, dass Zucker unverändert, ohne zersetzt zu werden, fast in voller Quantität mit dem Harn auch dann noch entleert wird, wenn man kleine Dosen unter die Haut gespritzt hat, so dass es bei Erklärung der Albuminurie näher liegt, an die grossen Quantitäten Zuckers, als an die verschwindend kleinen Quantitäten saurer Producte zu denken.

Für die nach Darreichung von Dextrose auftretende Albuminurie fehlt schon darum die Basis zur Erklärung durch Irritation der Nieren durch Aceton etc., weil Aceton erst in relativ sehr hohen Dosen (2—8 ccm in den Magen eines Kaninchens gebracht) Albuminurie verursacht, und diese, wie das aus der Arbeit Albertoni's und Pisenti's erhellt, nicht sogleich nach der Darreichung auftritt. Hingegen ist aus den weiter unten angeführten Versuchen ersichtlich, dass die Saccharose und Dextrose beim Kaninchen bereits in so geringen Dosen Albuminurie erzeugt, dass wir das aus diesen geringen Dosen sich bildende minimale Aceton und andere Zerfallsproducte nicht als die Ursache der Albuminurie ansehen können, sondern wir müssen diese direct dem Einfluss des Zuckers zuschreiben. Diese Erklärung wird noch bekräftigt durch zahlreiche an Diabetikern gemachte Beobachtungen Stadelmann's, Minkowski's, Stokvis', Wolpe's und Mya's, wonach im Harn schon lange vorher Aceton und Diacetsäure nachweisbar waren, ohne dass Albuminurie zu constatiren gewesen wäre²⁾).

Darüber, wie oft ich nach Einspritzung von Zucker Albuminurie fand, gibt die auf S. 324 und 325 gegebene Tabelle Aufschluss.

Offenbar vermögen Dextrose und Rohrzucker in der überwiegenden Anzahl der Fälle nach subcutaner Injection (bei Kaninchen stets auch vom Magen aus) Albuminurie und selbst Nierenblutungen zu erzeugen, und verdient dieser Umstand um so mehr Beachtung, als Gumprecht in neuester Zeit die Ernährung mittelst subcutaner Injection grosser Dosen Rohrzuckers in Empfehlung gebracht hat³⁾. Wenn dieses Verfahren in der Praxis Verwendung fände, so dürfte dies zweifellos bloss bei ständiger Controle des Harnes (auf

1) Fr. Voit, Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Zuckerarten etc. Deutsch. Arch. f. klin. Medic. 1897 S. 544.

2) Albertoni und Pisenti, Ueber die Wirkung des Aceton etc. Arch. f. exp. Path. Bd. 23 S. 411. — Stokvis, l. c. S. 135.

3) Congress f. innere Medicin 1898. (Therap. Monatsschr. Juni 1898.)

Eiweiss) geschehen; das Gleiche müsste der Fall sein, wenn man den Zucker als Diureticum in grossen Dosen und durch längere Zeit anwenden wollte (entsprechend der Empfehlung G. Sée's, Mayard's, Dujardin-Beaumetz'). Darum kann ich nicht ohne starke Einschränkung dem leichthin hingeworfenen Ausspruche Mayard's zustimmen: „(les sucres) n'étant pas toxiques, peuvent être donnés pendant tout le temps voulu.“ Meine Versuche beweisen zweifellos, dass der Zucker als Diureticum ganz entschieden contraindicirt ist, wenn ohnehin eine Nierenirritation vorhanden ist; hiermit sprechen die bereits oben erwähnten Versuche Munk's, aus welchen folgt, dass die diuretische Wirkung des Zuckers in erster Reihe aus der Reizung des Nierenepithels zu erklären ist.

d) Harnuntersuchung.

Aus obiger Tabelle ist weiter ersichtlich, dass zwischen Kaninchen und Meerschweinchen einerseits, Hunde andererseits mit Bezug auf die Ausscheidung des Zuckers ein wesentlicher Unterschied besteht; bei den beiden ersten Thierspecies (ebenso beim Frosch) wird die Saccharose stets als solche mit dem Harn entleert; der Harn des Hundes hingegen reducirt immer unmittelbar, auch ohne vorausgegangene Invertirung, was auch schon ältere Autoren beobachtet haben (Budge, Cl. Bernard, Poggiale etc.).

1. Ca-, Mg-Salze und Sulfate.

Indem ich die Analogieen beobachtete, welche in anderen Beziehungen zwischen Diabetes und Zuckerintoxication bestehen, glaubte ich meine Untersuchungen auch in der Richtung anstellen zu sollen, ob nach Darreichung von Zucker die Menge der Calciumsalze des Harnes nicht vermehrt wird. Untersuchungen von Tenbaum¹⁾, Dickinson, Neubauer und Anderen beweisen nämlich, dass im Harn von Diabetikern die Menge der Calciumsalze vermehrt ist. Rücksichtlich meiner diesbezüglichen Versuche gibt der nachfolgende tabellarische Ausweis Aufschluss.

42. Versuch.

4160 g schwerer Hund (Männchen). Futter während der ganzen Versuchsdauer (20 Tage) täglich 500 g Kudelfleck (Pansenstücke). Der Ca-, Mg- und SO₄-Gehalt des Harnes wurde aus dem zusammengegossenen, je 4tägigen Harn bestimmt, ebenso ist unter der ersten Rubrik (Harnmenge) die Menge des während

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 15 S. 380.

4 Tagen gesammelten Urins zu verstehen. Die in der II. und IV. Spalte bezeichneten Dosen Zucker drücken ebenfalls die während 4 Tagen subcutan injicirten Rohrzuckermengen (täglich 10 g) aus. Das specifische Gewicht wird durch den mittleren Werth des specifischen Gewichtes der 4tägigen Harn dargestellt.

	I	II	III	IV	V
Dosis des Rohrzuckers	—	40 g	—	40 g	—
Harnmenge in Kubikcentimetern . .	1016	1237	1194	1114	1173
Specifisches Gewicht	1040	1040	1035	1048	1033
Ca	0,2174	0,0942	0,1218	0,1604	0,1824
Mg	0,1580	0,1425	0,2459	0,2272	0,2446
SO ₄	6,7062	7,5170	9,3203	8,1678	8,2110

Nach Darreichung von Zucker zeigt sich demnach keine bestimmte Gesetzmässigkeit in der Ausscheidung der Ca-, Mg- und SO₄-Salze; weder eine Verminderung, noch eine Vermehrung; höchstens käme eine Abnahme des Mg in Frage; zieht man jedoch die grosse Menge Harnes in Betracht, auf welche sich die Werthe des Mg beziehen, so erscheint die Abnahme so gering, dass auf dieselbe gar kein Gewicht gelegt werden kann.

2. Gesamtstickstoff und Harnstoff.

Die Bestimmung geschah selbstverständlich aus eiweissfreiem Harn; war im Harn Eiweiss nachzuweisen, so wurde derselbe mit Essigsäure zersetzt und dann das Eiweiss durch Kochen gefällt. Die Bestimmung des Gesamtstickstoffs geschah nach Kjeldahl (mittelst doppelter paralleler Analyse), die des Harnstoffs nach dem Verfahren von Mörner-Sjöquist aus dem durch 2—3 Tage gesammelten und zusammengegrossenen Harn. Die Thiere mussten theils während der ganzen Versuchsdauer hungern, theils bekamen sie ein bestimmtes, constantes Quantum Kudelfleck. Nach Ablauf jedes Cyclus wurden die Thiere katheterisirt, ihre Blase mit lauwarmer physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, desgleichen der Stoffwechselkasten mit einer solchen Lösung abgewaschen und das Waschwasser mit dem Harn vereinigt.

53. Versuch.

4350 g schwerer Hund. Sein tägliches Futter während der ganzen Versuchsdauer 300 g Kudelfleck. Der Harn wird in 3tägigem Cyclus gesammelt; demnach beziehen sich die Zeichen I, II, III auf die Gesamtmenge des je 3tägigen Urins. Im I. und III. Cyclus bekam das Thier keinen Zucker, im II. täglich 10 g Rohrzucker ($\frac{1}{4}$ % des Körpergewichts) subcutan.

	Gesamtstickstoff	N-Zunahme im Verhältniss zum I. Cyclus	Harnstoff	Harnstoffzunahme im Verhältniss zum I. Cyclus
I	29,5720	—	53,7608	—
II	32,6528	9,4 %	63,4132	17,9 %
III	32,3460	9,3 %	63,6804	18,4 %

56. Versuch.

1601 g schweres Kaninchen. Während der ganzen Versuchsdauer keine Nahrung. I bezieht sich auf den während der ersten, II während der zweiten 48 Stunden gesammelten Harn. Im II. Cyclus bekam das Thier (am 3. und 4. Tage des Hungerns) je 10 g Saccharose (0,6 % des Körpergewichts subcutan injicirt).

	Gesamtstickstoff	N-Zunahme im Verhältniss zum I. Cyclus	Harnstoff	Harnstoffzunahme im Verhältniss zum I. Cyclus
I	1,4804	—	3,0048	—
II	3,2868	122,0 %	6,1700	105,3 %

Im Harn dieses Thieres habe ich auch den Ammoniakgehalt nach Schlösing bestimmt und gefunden, dass sich derselbe im II. Cyclus um 81,7 % vermehrt hat.

61. Versuch.

1420 g schweres Kaninchen. Während der ganzen Versuchsdauer keinerlei Nahrung.

Datum	Rohrzucker-dosis (subcutan)	Harn-menge ccm	Getrunke-nes Wasser-quantum ccm	Gesamtstickstoff	N-Zu-nahme %	Harn-stoff	Harn-stoff-zunahme %
November							
24.—25.	—	120	32	0,1980	—	2,7131	—
26.—27.	je 10 g	315	196	0,2904	46,6	5,3866	97,4

Aus diesen Versuchen erhellt, dass Zuckerdosen, welche 0,25—0,7 % des Körpergewichts ausmachen, nach subcutaner Injection sowohl beim Hund, wie auch beim Kaninchen eine hochgradige Vermehrung des Gesamtstickstoffs, Harnstoffs und Ammoniaks im Harn zur Folge haben (wie wir dies in den oben erwähnten Versuchen bei Tauben gefunden haben), und dass diese Zunahme auch nach

Weglassen des Zuckers eine Zeit lang fortbesteht (s. den 53. Versuch).

Die Saccharose steigert demnach in solchen Dosen und auf diesem Wege insbesondere bei Kaninchen die Oxydationsprocesse des Organismus und den Stickstoffwechsel ausserordentlich. Die subcutan eingebrachte Saccharose hat demnach keine eiweisschonende Wirkung; sie wirkt im Gegentheil geradezu entgegengesetzt; wenigstens ist es so, wie ich besonders betonen möchte, bei den von mir angewendeten Dosen (mit kleineren Dosen habe ich keine Versuche gemacht). Man kann demnach das physiologische Princip, dass den Zuckerarten eine eiweissparende Wirkung zukommt, zweifellos nur mit einer gewissen Einschränkung gelten lassen, da sie vom Wege, auf welchem der Zucker in den Organismus gelangt, von der Grösse der Dosis und vielleicht auch von der Thierspecies abhängt.

Das Gesagte erklärt uns die rasche Abmagerung, welche ich bei Kaninchen beobachtet habe. Diese Abmagerung verdient um so mehr beachtet zu werden, weil in neuerer Zeit wiederholt empfohlen wurde, den Organismus mittelst subcutan injicirter Kohlehydrate zu ernähren. Wie der Organismus des Menschen und dessen Stoffwechsel auf Rohrzucker oder Dextrose (subcutan gereicht) reagirt, weiss ich nicht; zweifellos wird man jedoch, falls einmal die subcutane Ernährung mit Kohlehydraten sich in der Praxis einbürgern sollte (wie dieser Methode so grosse Hindernisse im Wege stehen, dass wir an die Zukunft derselben nicht recht glauben können), die bestimmte und beschränkte Dosirung der Kohlehydrate nicht ausser Acht lassen dürfen; denn es können grössere Dosen (demnach gerade diejenigen, welche behufs Ernährung in Frage kommen) eine Abmagerung des Organismus durch Zunahme der Oxydationsprocesse verursachen.

Die enorme Steigerung des N-Stoffwechsels bietet eine weitere Aehnlichkeit zwischen Zuckerintoxication und Diabetes. Von letzterem ist bekannt, dass er, falls der Stoffwechsel nicht durch rationelle Eiweisskost geregelt wird, mit einem Grade der Azoturie einhergeht, dass die Menge des N im Harn fünf Mal so gross als in der Norm ist¹⁾; das Körpergewicht nimmt fortwährend ab, hingegen hebt es sich nach Entziehung der Kohlehydrate. Der Phlorizin-Diabetes beginnt desgleichen stets mit gesteigertem Eiweisszerfall. v. Mering,

1) Neumeister, l. c. S. 670.

Lusk, Cremer und Ritter, Moritz und Prausnitz stimmen diesbezüglich überein, und ist dies der Versuchstabelle in der Arbeit von Lusk deutlich zu entnehmen¹⁾. Nach v. Mering kann der Eiweisszerfall bei hungernden, mit Phlorizin vergifteten Hunden um 30—50, selbst 100 % gesteigert sein. Nach Lusk ist diese Erscheinung zweifellos so zu erklären, dass der eiweiss sparende Zucker unverändert den Organismus verlässt; thatsächlich nahm bei mit Phlorizin vergifteten Thieren die Stickstoffausscheidung ab, wenn per os Dextrose, Laevulose und Milchzucker gereicht wurden. Mit subcutan eingebrachten Zuckerarten, insbesondere mit Saccharose, hat jedoch dieser Autor nicht experimentirt. Der Pankreasdiabetes wird gleichfalls mit einem hochgradigen Zerfall des Organeiwisses eingeleitet, die Thiere magern, wie dies aus den Versuchen Hédon's, Harley's, de Dominicis etc. ersichtlich ist, ausserordentlich rasch ab²⁾.

Die gesteigerte Ausscheidung des Ammoniaks ist ebenfalls eine gemeinsame Erscheinung des pathogenen Diabetes und der Zucker- vergiftung; dieselbe ist wohl aus der Wirkung der im Verhältniss zum Zucker allerdings in geringer Menge im Organismus gebildeten sauren Stoffwechselproducte zu erklären. Es ist ja bekannt, dass unter Einwirkung von Säuren die Menge des mit dem Harn entleerten Ammoniaks beträchtlich zunimmt.

Wenn ich in Betracht ziehe, in welch' hohem Maasse unter Einwirkung des subcutan gereichten Zuckers die Ausscheidung des Harnstoffs zunimmt, muss ich es als wahrscheinlich ansehen, dass diese grosse Menge Harnstoffs, deren auf Reizung des Nierenepithels beruhende diuretische Wirkung schon lange Zeit bekannt ist, bei der Erzeugung der Zuckerdiurese eine wesentliche Rolle spielt. Im Anschluss an diese intensive Harnstoffproduction taucht auch die Frage auf, ob nicht unter Einwirkung des subcutan gereichten Rohrzuckers gewisse pathologische Gewebsveränderungen, insbesondere eine Glykogen-Degeneration eintritt. In dieser Richtung habe ich jedoch keine Beobachtungen gemacht.

1) Lusk, Ueber Phlorizindiabetes etc. Zeitschr. f. Biolog. N.-F. Bd. 18 S. 90.

2) Minkowski, Untersuchungen über die Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. exp. Path. Bd. 31 S. 180.