III.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg i. E.

Der Blutzuckergehalt des Kaninchens, seine Erhöhung durch den Aderlaß, durch die Eröffnung der Bauchhöhle und durch die Nierenausschaltung und sein Verhalten im Diuretindiabetes.

Von

Dr. Ulrich Rose.

Einleitung.

Während die klinische Pathologie auf die Frage nach dem Vorkommen eines echt renalen Diabetes eine sicher bejahende Antwort noch immer nicht zu geben vermag, kennt die experimentelle Pathologie bereits einen solchen in dem von J. v. Mering entdeckten Phloridzindiabetes.

Über eine zweite Art von künstlichem Nierendiabetes¹⁾ berichtete dann Jakobj (1895). Er fand, daß nach Verabreichung von Präparaten der Coffeingruppe (Coffeinsulfosäure, Coffein, Theobromin, Diuretin) beim Kaninchen eine nicht unerhebliche Glykosurie auftritt, so bald man das Tier durch reichliche Rübenfütterung, auch wohl durch Eingabe von Wasser und Rohrzucker dazu disponiert. Bei der gewöhnlichen Nahrung mit Kleie, Brot und Heu, bei welcher dem Organismus nicht eine solche Menge von Wasser und Zucker zur Verfügung gestellt wird, bleibt die glykosurische Wirkung der Coffeinpräparate aus. Auch die diuretische Wirkung war in den letzten Fällen eine geringe, wohingegen bei den Fällen mit Glykosurie auch die Menge des ausgeschiedenen Harns eine erheblich gesteigerte war. Jakobj schloss daraus, daß die Glykosurie „ihren Grund nur in der gesteigerten Sekretion haben könne und folglich als ein wirklicher Nierendiabetes aufgefaßt werden müsse“. Die Zuckerausscheidung geht jedoch der Harnflut nicht

1) Jakobj, Über künstlichen Nierendiabetes. Dieses Archiv. Bd. XXXV. S. 213.

parallel, sondern überdauert sie. „Wenn einmal dem Zucker der Weg in den Harn eröffnet ist, geht er auch noch in denselben über, wenngleich die Harnsekretion auf eine Stufe herabsinkt, auf welcher sonst ein Zuckertübertritt nicht erfolgte“.

Es fragt sich nun, ob die von Jakobj erhobenen Befunde genügen, um den Coffeindiabetes als einen richtigen renalen anzukennen. Naunyn¹⁾ wies auf die Notwendigkeit hin, Blutzuckerbestimmungen anzustellen, um zu sehen, ob hier wie beim gewöhnlichen Diabetes eine Hyperglykämie vorhanden sei oder ein normaler oder sogar herabgesetzter Blutzuckergehalt, wie man ihn bei renalem Ursprung der Glykosurie erwarten durfte und wie er für die Phloridizinglykosurie auch bereits nachgewiesen worden war.

Nach dieser Richtung wurden denn auch die Jakobjschen Versuche von Paul Friedrich Richter²⁾ fortgesetzt und ergänzt. Dieser fand, daß, wenn das Präparat — er bediente sich des Diuretins — Glykosurie hervorrief, stets eine beträchtliche Hyperglykämie vorhanden war. Hieraus, sowie aus dem bereits von Jakobj hervorgehobenen Umstande, daß die Coffeinglykosurie nur bei reichlicher Kohlehydratzufuhr zu stande kommt, folgerte er, daß sie hepato-genen und nicht renalen Ursprungs sei.

Diese primäre Wirkung des Diuretins auf die Leber, infolgederen sie ihr Glykogen ausschüttet, wird durch Richters Versuche ohne Zweifel höchst wahrscheinlich gemacht, aber ganz eindeutig sind auch sie nicht.

Man kann sich nämlich den Vorgang auch so denken, daß die Diuretinglykosurie zwar zunächst renalen Ursprungs ist, die Leber aber dadurch veranlaßt wird, den zu Verlust gegangenen Blutzucker durch Ausschüttung ihrer ja infolge der Kohlehydratmast besonders reichlichen Glykogenvorräte zu ersetzen, ein Ersatz, der dann in solchem Übermaße erfolgen würde, daß der ursprüngliche Gehalt an Blutzucker nicht nur wieder erreicht, sondern sogar über die Norm erhöht wird. Dieser Gedanke einer Hyperkompensation ist ja der Biologie keineswegs fremd, neuerdings z. B. durch Ehrlichs Theorie der Antitoxinbildung sogar recht geläufig geworden.

Es blieb also noch zu entscheiden, welche der beiden Annahmen die richtige sei, die einer primären Wirkung auf die Leber oder die einer primären Wirkung auf die Nieren mit sekundärer, dann auch

1) Naunyn, Diabetes melitus. Nothnagels spez. Pathol. u. Ther. VII. 6. Wien 1898. S. 111.

2) Richter, Diuretica und Glykosurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXV. 1898. S. 463.

hepatogener Hyperglykämie. Am einfachsten ließ sich dies machen, wenn man die Diuretinwirkung auf das Blut studierte nach Verlegung des Diuresestroms durch Ureterenunterbindung oder nach Ausschaltung der Nieren überhaupt durch Abbindung derselben oder Exstirpation.

Bei den Versuchen, die ich zur Entscheidung dieser Frage anstellte, machte sich die Schwierigkeit geltend, daß die dabei vorzunehmenden operativen Eingriffe zum Teil an sich schon — ohne Diuretin — bedeutende Veränderungen im Blutzuckergehalt hervorgerufen. Von zweien, dem Aderlaß und der Bauchhöhleneröffnung, war das schon bekannt, von anderen, wie z. B. der Nephrektomie, nicht. Immerhin schien es notwendig, die Angaben auch über erstere einer experimentellen Nachprüfung zu unterziehen, da wir es ja nicht mit normal ernährten, sondern mit solchen Tieren zu tun hatten, die über einen besonders reichlichen Kohlehydratvorrat verfügten und von denen zu erwarten war, daß sie aus diesem Vorrat heraus bei blutzuckererhöhenden Eingriffen mit ganz besonderen deutlichen Ausschlägen ihres Blutzuckergehalts reagieren würden.

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit bringt die Resultate dieser Versuche, der zweite beschäftigt sich dann mit der Diuretinhyperglykämie und der Frage, ob die Diuretinglykosurie eine renale oder hepatogene sei.

Zu den Versuchen wurden nur Kaninchen benutzt und die Schlußfolgerungen beziehen sich demnach nur auf diese. Das Blut wurde zur Zuckerbestimmung stets der Carotis entnommen, wobei ich mich anfangs einer feinen Glaskanüle bediente, später aber einfach das Blut aus dem angehakten Gefäß direkt ausspritzen ließ. Die Enteiweißung geschah nach der Methode von Abeles, die Bestimmung des Zuckers durch Titration nach Knapp ¹⁾.

Daß vor jedem Versuch der Urin des Tieres auf Zucker und Eiweiß geprüft wurde, ist als selbstverständlich in den Protokollen nicht ausdrücklich erwähnt. Doch sei hier bemerkt, daß ich eine

1) Abeles, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1891. Bd. XV. Knapp, Annal. der Chem. und Pharm. 154. 1870. Doch ist zu bemerken, daß das entnommene Blutquantum durch Gewicht bestimmt wurde, die zu titrierende Lösung auf ein Volumen von soviel Cubikcentimetern gebracht wurde, als Gramme Blut entnommen worden waren. Doch dürfte diese geringfügige Ungenauigkeit deswegen den gewonnenen Resultaten nichts von ihrer Beweiskraft nehmen, weil sie erstens einen ziemlich konstanten Faktor darstellt, der ja alle Bestimmungen gleichmäßig affiziert, und vor allem weil sie verschwindend klein ist, im Vergleich zu den Schwankungen des Blutzuckergehalts, die uns hier beschäftigen werden.

spontane Glykosurie, etwa als Folge der bloßen Kohlehydratmast bei den Kaninchen niemals gesehen habe.

I. Der Blutzuckergehalt beim Kaninchen, seine Veränderungen unter dem Einfluß des Aderlasses, der Bauchhöhleeneröffnung und der Nierenausschaltung.

1. Der normale Blutzuckergehalt.

Nachdem es einer ganzen Reihe namhafter Forscher von Wollaston bis zu Magendie und Frerichs gelungen war, Zucker im Blute zunächst bei Diabetikern, dann auch sonst bei Mensch und Tier zu finden, führte Claude Bernard ¹⁾ als erster den Nachweis, daß der Zucker überhaupt ein normaler und konstanter Bestandteil des Blutes sei und daß dieser Zuckergehalt, der für Pflanzen- und Fleischfresser annähernd derselbe sei, auch im Hungerzustande sich mit Zähigkeit auf fast derselben Höhe behaupte. Diesen Satz hat die Folgezeit nur bestätigen können. Naunyn ²⁾ gibt als Zuckergehalt des Blutes „0,1 Proz. oder (bei Tieren) wenig darüber, bei Menschen eher etwas weniger 0,08—0,09 Proz.“ an.

Speziell beim Kaninchen hatte Claude Bernard während der Verdauung einen Blutzuckergehalt von 0,125 und 0,140, nüchtern von 0,117 Proz. gefunden. Für dieselbe Tierart fanden bei beliebigem Futter Boeck und Hoffmann ³⁾ 0,072 bis 0,110 Proz. Längere Fesselung auf dem Operationsbrett hatte, wie später auch Naunyn ⁴⁾ bestätigen konnte, kaum einen Einfluß (im Gegensatz zu der von Böhm und Hoffmann gefundenen Fesselungsglykosurie und Hyperglykämie der Katzen).

Schenck ⁵⁾ fand 0,068 bis 0,160, im Mittel 0,108 Proz. in einer ersten, 0,110 bis 0,143, im Mittel 0,129 Proz. in einer zweiten, 0,111 bis 0,130 im Mittel 0,121 Proz. in einer dritten, 0,116 bis 0,160, im Mittel 0,135 Proz. in einer vierten Serie; nach fünftägigem Hungern 0,028 bis 0,156 im Mittel 0,115 Proz. Lewandowsky ⁶⁾ endlich

1) Historisches über diesen Punkt bei Claude Bernard, *Leçons sur le diabète*. Paris 1877. — I. v. Mering, *Archiv f. Physiol.* 1877. S. 386. — Barral, *sur le sucre du sang*. Thèse de Lyon 1890.

2) Naunyn, *a. a. O.* S. 12.

3) Boeck u. Hoffmann, *Experimentalstudien üb. Diabetes*. Berlin 1874. S. 10.

4) Naunyn, *Beiträge zur Lehre vom Diabetes melitus*. Dieses *Archiv*. Bd. III. 1875. S. 157.

5) Schenck, *Über den Zuckergehalt des Blutes nach Blutentziehung*. Pflügers *Archiv*. Bd. LVII. 1894. S. 553.

6) Lewandowsky, *Engelmanns Archiv f. Physiol.* 1901. S. 365. Zur Kenntnis des Phlorizindiabetes.

erhielt 0,079 bis 0,114, nach sechstägigem Hungern 1 mal 0,045 Proz. Bei sieben Kaninchen, die gewöhnliches Futter (Heu, Brot, Grünfutter) bekommen hatten, fand ich im Blut einen Zuckergehalt zwischen 0,088 und 0,113 Proz., im Mittel 0,098 Proz. Nun braucht man aber, um nach Jakobj einen Diuretindiabetes zu erzeugen, Tiere, die ganz besonders reichlich mit Kohlehydraten ernährt worden sind, sei es durch Rübenfütterung, sei es durch Eingabe von Zucker. Ich habe nun, um ein möglichst gleichmäßiges und deshalb gut vergleichbares Versuchsmaterial zu haben, solche zuckerreichen Tiere nicht nur zu den im zweiten Teil dieser Arbeit beschriebenen Diuretin-Versuchen verwendet, sondern auch zu den Versuchen, die sich mit der Beeinflussung des Blutzuckergehalts durch verschiedene Eingriffe beschäftigen.

Ein Teil der Tiere hatte vor dem Versuche eine Rübenfütterung von mehreren, mindestens zwei Tagen hinter sich. Sie sind in den folgenden Protokollen kurz als „Rübentiere“ bezeichnet. Bei Blutentnahmen, die an 14 solchen Tieren ohne sonstigen vorhergehenden Eingriff gemacht wurden, fand ich einmal einen Gehalt von 0,169, einmal von 0,145, einmal von 0,143 Proz., sonst stets einen solchen von 0,085 bis 0,125 Proz., im Mittel von 0,113 Proz.

Bei einer Anzahl anderer Kaninchen erzielte ich die gewünschte Glykogenanreicherung durch Einverleibung von Rohrzucker. Sie seien im folgenden als „Zuckertiere“ bezeichnet. Das Tier wurde am Tage vor dem Versuch des Morgens auf Hunger gesetzt, erhielt Abends zwischen 7 und 8 Uhr, d. h. nach 12stündigem Hungern 20 g Rohrzucker in 40 ccm Wasser gelöst mittelst der Sehlundsonde eingegossen, dann aber die Nacht hindurch und am Tage des Versuches selbst nichts weiter. Über den zeitlichen Verlauf der Glykogenablagerung in der Kaninchenleber nach Rohrzuckereingabe liegen Versuche von Külz und neuere von Ott und May vor. Külz fand das Maximum von Glykogen in der Leber 12—20 Stunden nach Einverleibung von 21 g Rohrzucker, May und Ott¹⁾ fanden nach 30 g Rohrzucker den Höhepunkt der Glykogenanhäufung nach 15 Stunden, dann ein langsames Absinken bis zur 21. Stunde. Da ich die Blutentnahmen und sonstigen Versuche meist in der Zeit zwischen Vormittags 11¹/₂ und Nachmittags 5¹/₂ Uhr machte, so fielen sie meist in die 15. bis 21. Stunde nach der Zuckerverabreichung, also doch wohl in eine Zeit beträchtlichen Glykogenvor-

1) Ott, Der zeitliche Verlauf der Glykogenablagerung in der Kaninchenleber. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. LXXI. 1901. S. 263.

rats, wenn auch meine Ernährungsanordnung eine von den erwähnten Autoren abweichende war; Otts Kaninchen hätte nämlich vier Tage hindurch gehungert, die meinen nur einen halben Tag, was bei den Tieren bekanntlich nicht hinreicht um ein Leersein des Magens zu gewährleisten. Ich fand bei 18 Bestimmungen einmal einen Gehalt von 0,170 Proz. (bei einem Tier, das allerdings vor seiner Hungerperiode auch Rüben zwischen dem sonstigen Futter bekommen hatte), sonst immer einen solchen zwischen 0,080 und 0,118, im Mittel 0,104 Proz.

Es folgt daraus, daß die besonders kohlehydratreiche Fütterung der Kaninchen den Blutzuckergehalt nicht erheblich in die Höhe treibt — 0,113 und 0,104 Proz. gegen 0,098 Proz. Das hat auch Richter schon betont, der als höchste Steigerung des Blutzuckers durch zweitägige Rübenfütterung eine solche um 30 Proz. fand. Man muß also beim Kaninchen einen Blutzuckergehalt, der sich 0,2 Proz. nähert oder 0,2 Proz. überschreitet, als anormal ansehen.

2. Der Einfluß von Blutentziehungen.

Überall, wo man es im Versuch mit vergleichenden Zuckerbestimmungen bei wiederholter Blutentziehung zu tun hat, darf man nicht vergessen, die sogenannte Aderlasshyperglykämie in Rechnung zu ziehen. Daß die Blutentziehung als solche eine Erhöhung des Blutzuckergehaltes zur Folge hat, war bereits Claude Bernard bekannt, wurde dann durch v. Mering bestätigt und von Schenck genauer studiert. Dieser fand, daß die Blutzuckersteigerung nicht sofort eintrat, daß sie aber nach 10—15 Minuten nachweislich war (Erhöhung durchschnittlich um 0,067 Proz.), daß die nach 2 Stunden schon fast ganz abgeklungen war (noch + 0,016 Proz.) und daß sie meist um so kleiner war, je größer der Zuckergehalt des Blutes schon von vorneherein war. Sie war übrigens niemals so stark, daß es zur Glykosurie gekommen wäre. Bei Hungertieren war sie dann wieder sehr gering; bei Leberausschaltung blieb sie aus.

Diese Versuche von Schenck hat Lewandowsky fortgeführt, indem er den Zuckergehalt ein bis anderthalb Stunden nach Entziehung von 20—27 ccm Blut bestimmte. Er fand dabei auffallend starke Erhöhungen, nämlich

von 0,114 auf 0,260 Proz.

= 0,079 = 0,315 =

= 0,093 = 0,232 =

Trotzdem hat auch er keine Glykosurie dabei auftreten sehen.

Ich habe mich an einigen Zucker- und Rübentieren ebenfalls über den Einfluß des Aderlasses orientiert und die zweite Blutentnahme, wie die Tabelle zeigt, zu verschiedenen Zeiten, ein bis vier Stunden nach der ersten gemacht. Ich bemerke, daß alle Aderlässe ohne Narkose ausgeführt wurden, ferner, daß die Bestimmungen von uns allen dreien mittelst Reduktionsmethoden ausgeführt wurden, von Schenck und mir durch die Titration nach Knapp, von Lewandowsky durch Wägung nach Allihn. Hinter des letzteren Werten bleiben die von mir gefundenen freilich sehr zurück.

Nr.	Fütterungsart	Erster Aderlaß		Zeitraum zwischen beiden Aderlässen	Zweiter Aderlaß	
		Blut- menge in g	Zucker in Proz.		Blut- menge in g	Zucker in Proz.
1.	Zuckertier . .	30,9	0,088	1 Stunde	30,0	0,106
2.	Rübentier . .	37,0	0,092	1½ =	35,2	0,150
3.	Zuckertier . .	32,8	0,101	1¾ =	45,3	0,139
4.	Zuckertier . .	25,0	0,080	2½ =	31,5	0,112
5.	Zuckertier . .	41,8	0,109	3 =	35,6	0,126
6.	Zuckertier . .	28,3	0,098	4 =	41,1	0,099

Drei Stunden nach einem allerdings sehr reichlichen Aderlaß war also hier die Steigerung des Blutzuckergehaltes noch nicht ganz abgelaufen. Um ihr völlig aus dem Wege zu gehen, müßte man zwischen zwei Blutentziehungen eine Zwischenpause von mindestens 4 Stunden machen. Doch ist zu bemerken, daß die Steigerung überhaupt eine so geringfügige ist, und der Zuckergehalt doch immer noch diesseits der oberen Grenze der Normalwerte bleibt, daß er neben den Hyperglykämien, mit denen wir es später zu tun haben werden (s. u.), wirklich keine Rolle spielt, besonders wenn man eben die Vorsichtsmaßregel beobachtet, zwischen beiden Aderlässen 3 Stunden und darüber vergehen zu lassen. Überdies habe ich da, wo bestimmte Eingriffe Blutzuckersteigerungen auf 0,2—0,3 Proz. hervorriefen, häufig ganz auf eine Ausgangsbestimmung verzichtet zu können geglaubt, denn auch ohne solche war es in diesen Fällen klar, daß eine anormale Hyperglykämie vorlag.

Man sieht übrigens, wenn man meine Versuche mit denen Schencks vergleicht, daß die durch Aderlaß bewirkte Zuckerrücknahme bei unseren glykogenreichen Tieren nicht stärker, wie bei normal genährten war.

3. Der Einfluß der Eröffnung der Bauchhöhle.

Daß die Eröffnung der Bauchhöhle (durch Schnitt in der Linea alba) den Blutzuckergehalt erhöht, hat ebenfalls Schenck nachgewiesen. Er fand nach der Laparotomie im Mittel von drei Versuchen (seine Tabelle Ia) ein Gehalt von 0,158 Proz., wobei er allerdings nicht angibt, wieviel Zeit er zwischen der Operation und dem Aderlaß verstreichen ließ. Seine Tabelle Ib, wo er den Bauchschnitt zwischen zwei Blutentziehungen machte, kann für das Maß der Blutzuckererhöhung durch den Bauchschnitt nicht verwertet werden wegen des Mithineinspiels der Aderlaßhyperglykämie.

Ich habe in neun Versuchen über den Einfluß der Laparotomie folgende Resultate gehabt.

Nr.	Erster Aderlaß		Pause zwischen		Zweiter Aderlaß	
	Menge in g	Zucker in Proz.	1. Aderlaß u. Laparotomie	Laparotomie u. 2. Aderlaß	Menge in g	Zucker in Proz.
7.	27,4	0,118	3 1/2 Std.	40 Min.	20,5	0,191
8.	—	—	—	1 Std.	30,0	0,204
9.	31,5	0,108	3 1/2 Std.	1 =	27,2	0,208
10.	20,2	0,106	4 =	1 1/4 =	37,3	0,193
11.	29,2	0,103	3 =	1 1/4 =	30,6	0,294
12.	21,0	0,096	3 1/2 =	1 1/4 =	25,4	0,195
13.	—	—	—	1 1/2 =	36,8	0,171
14.	30,5	0,095	1/4 Std.	4 1/2 =	27,9	0,107
15.	30,2	0,084	1/4 =	4 1/2 =	31,4	0,180
16.	—	—	—	4 1/2 =	32,3	0,241 1)

Alle Versuche wurden an Zuckertieren angestellt, denen am Abend vor dem Versuch 20 g Rohrzucker in 40 ccm Wasser gelöst in der oben beschriebenen Weise in den Magen eingebracht worden waren. Nur im Versuch 10 hatte ich etwas mehr gegeben, nämlich 24 g in Wasser. Sowohl die Blutentziehung wie die Bauchschnitte wurden ohne Narkose ausgeführt, die Schnitte recht ergibig angelegt in der ganzen Länge der Linea alba, die hervorquellenden Därme mit angewärmten, feuchten Kompressen bedeckt, dann reponiert, was meist nicht ohne wiederholtes Zurückstopfen der immer wieder austretenden Därme gelang, hierauf die Wundränder mit fortlaufender Naht vereinigt. Bei Versuch 11 war das Tier kaum in Freiheit ge-

1) Gravides Tier! Bei allen Tieren wurde vor dem 2. Aderlaß der Harn ausgedrückt, bei 11 und 16 zuckerhaltig gefunden. Bei 15 schien nach der Trommerschen Probe ebenfalls Zucker, aber nur eine Spur, vorhanden zu sein; zur Gärungsprobe reichte es dann nicht mehr. Die übrigen Harne waren zuckerfrei (Trommersche Probe; wenn nötig, Gärungsprobe).

setzt, als die Bauchnaht platzte und Reposition wie Naht gleich noch einmal gemacht werden mußten. Die Laparotomie ist mindestens in vier Versuchen so spät nach dem ersten Aderlaß gemacht, daß nach den im vorigen Abschnitte angeführten Erfahrungen im Augenblick der Operation die entstandene Blutentziehungshyperglykämie ganz oder größtenteils abgeklungen sein mußte. In zwei weiteren Versuchen wurde der zweite Aderlaß wiederum so spät nach der Laparotomie gemacht, daß auch hier von einem hyperglykämisierenden Einfluß der ersten Blutentziehung nicht die Rede sein konnte. Bei drei Versuchen endlich ist die Hyperglykämie deswegen ganz sicher nur auf den Bauchschnitt zurückzuführen, weil ein erster Aderlaß hier überhaupt nicht gemacht wurde. In allen Fällen also haben wir die Hyperglykämie ausschließlich auf den Einfluß der Bauchhöhleneröffnung zurückzuführen.

Diese verursachte also eine Steigerung des Blutzuckergehalts, die sehr viel größer und, wie es scheint, auch anhaltender ist¹⁾ als die Aderlaßhyperglykämie. Sie war zweimal so erheblich, daß es zur Glykosurie kam.

Ist nun diese starke Hyperglykämie eine der Eröffnung der Bauchhöhle eigentümliche Folge oder tritt sie überhaupt nach jeder erheblicheren Operation auf? Um das zu entscheiden, habe ich als Parallelversuch die Amputation einer Hinterpfote gewählt einen an Dauer der Operation und an Blutverlust dem Bauchschnitt etwa gleichwertigem, aber was das Operationsterrain anlangt, wesentlich verschiedenen Eingriff. Dieser wurde in Versuch 17 mit, in Versuch 18 ohne Narkose ausgeführt, ein Hautlappen vorschriftsmäßig gebildet und über den Stumpf genäht. Die Blutentziehungen wurden, wie stets auch hier ohne Narkose gemacht. Beides waren Zuckertiere.

Nr.	1. Aderlaß		Pause zwischen		2. Aderlaß	
	Menge in g	Zucker in Proz.	1. Aderlaß u. Amputation	Amputation u. 2. Aderlaß	Menge in g	Zucker in Proz.
17.	36,6	0,102	5¼ Std.	1 Std.	29,0	0,151
18.	36,5	0,098	4¼ =	2 =	33,5	0,131

Hier haben wir also auch eine deutliche Steigerung des Blutzuckergehaltes, die aber sehr viel geringer ist wie diejenige nach

1) In Versuch 14 war sie wohl nach 4½ Stunden schon fast abgeklungen.

Laparotomie und die vor allem Dingen den anormalen Wert 0,2 Proz. nicht erreicht.

Nehmen wir nun als weiteren Vergleich eine andere Operation, die sogar länger dauert wie eine Laparotomie, die Freilegung beider Nieren vom Rücken her. Die Operation machte ich in leichter Äthernarkose. Über die Technik s. u. Die freigelegten wurden alsbald reponiert und hierauf erst die Fascie, dann die Haut vernäht, das Tier danach vom Brett abgebunden und in den Käfig gesetzt. Auch bei diesen Versuchen kamen nur Zuckertiere zur Verwendung.

Nr.	Zeit zwischen Nierenfreilegung und nachfolgendem Aderlaß	Aderlaß	
		Menge in g	Zucker in Proz.
19.	1 Stunde	28,7	0,098
20.	1 "	45,6	0,147
21.	1 1/4 "	29,6	0,153

Also auch hier Blutzuckerwerte, die sich nur wenig über den Durchschnitt des normalen erheben und die Werte bei der Hyperglykämie nach Eröffnung der Bauchhöhle nicht annähernd erreichen. Diese besonders starke Erhöhung durch die Eröffnung der Leibeshöhle dürfte wohl darauf beruhen, daß durch das Hantieren am Darne, durch die dabei angeregte peristaltische Unruhe, wohl auch den Zirkulationsreiz, den die Verletzung des Bauchfells selbst bedingt, eine erhöhte Resorption von Zucker aus den Verdauungsorganen in den Kreislauf hinein stattfindet, zum Teil möglicherweise direkt in größerem Maßstabe aus dem Chylus in die Blutbahn mit Umgehung der Pfortader und Leber.

4. Der Einfluß der Unterbindung der Ureteren.

Ich unterband zunächst beide Ureteren (im oberen Drittel) von der eröffneten Bauchhöhle aus, reponierte die Därme dann wieder und schloß die Bauchhöhle durch eine fortlaufende Naht, wie bei den Versuchen des letzten Abschnitts. Auch diese Operation wurde ebenfalls wie die Aderlässe ohne Narkose ausgeführt und zwar in Versuch 22 und 25 an Rübentieren, in 23 und 24 an Zuckertieren; in Versuch 23 hatte das Tier abweichend von dem sonst befolgten Regime nach 1 1/2 täglichem Hungern am Abend vor dem Versuch 26 g Rohrzucker auf 50 ccm Wasser erhalten, in Versuch 24 auch nach 1 1/2 täglichem Hungern 24 g Rohrzucker in 50 ccm Wasser.

Nr.	1. Aderlaß		Pause zwischen		2. Aderlaß	
	Menge in g	Zucker in Proz.	1. Aderlaß u. Ureteren- unterbindung	Ureteren- unterbindung u. 2. Aderlaß	Menge in g	Zucker in Proz.
22.	21,3	0,145	1 1/2 Std.	1/2 Std.	49,8	0,128
23.	29,0	0,109	3 3/4 =	1 =	30,2	0,186
24.	30,3	0,104	3 3/4 =	1 =	26,3	0,221
25.	—	—	—	20 Min.	20,6	0,111

Bei Versuch 25 wurde keine Blutentnahme vor der Operation gemacht.

Wie man sieht, läßt sich aus diesen Versuchen ein Schluß auf die Beeinflussung des Blutzuckers durch die Ureterenunterbindung nicht ziehen. Die Hyperglykämie in Versuch 23 und 24 kann einfach Folge der Öffnung der Bauchhöhle sein. Bemerkenswert ist aber doch, daß im ersten Versuch sogar eine Verminderung eingetreten war, trotzdem zwei Momente, die Laparotomie und der wohl noch nicht ganz abgelaufene Einfluß des ersten Aderlasses den Zuckergehalt im umgekehrten Sinne hätten ändern können. Im letzten dieser Versuche wurde zwar kein primärer Kontrolladerlaß gemacht, doch war auch hier trotz des Bauchschnitts der Blutzucker nicht über den Durchschnittswert erhöht.

Um zu reineren Ergebnissen zu gelangen, vermied ich es in den folgenden Versuchen die Bauchhöhle zu eröffnen und unterband die beiden Ureteren extraperitoneal von hinten her. Die Technik der Operation ist die folgende:

Ein 5—6 cm langer Hautschnitt wird der Wirbelsäule parallel geführt und zwar so weit lateral, daß man gerade über der Längsfurche schneidet, welche die langen Rückenstrecker nach außen begrenzt. Hier trennt man die überbrückende Fascie, dringt stumpf in das Fett und Bindegewebe dieser Furche bis auf den *M. obliquus abdominis externus*, auf dem man transversal einige den Rippen parallel verlaufende Arterien ziehen sieht. Um möglichst wenig Blutverlust zu haben, schneidet man den Muskel diesen Gefäßen parallel ein (also senkrecht zu dem Hautschnitt), schont diese also. Den so hergestellten 1 1/2—2 cm langen Schlitz hält man mit dem Finger offen, während die andere Hand durch die Bauchdecken hindurch von vorne her die Niere fixiert und sanft aus dem Schlitz herausdrängt. Alles Zerren muß dabei natürlich vermieden werden, damit das Bauchfell nicht einreißt und die Därme dann doch noch vorquellen. Man kann nun leicht den Ureter an der Niere unter-

binden, diese wieder durch den Schlitz versenken, dann die Fascie und schließlich die Haut vernähen. Unmittelbar danach wird die Operation an der anderen Niere in gleicher Weise vorgenommen, wobei man dessen eingedenk sein muß, daß die rechte Niere weniger leicht hervorzuholen ist, da sie höher sitzt und einen viel kürzeren Stiel hat wie die linke.

Nr.	Zeit zwischen Ureterenunterbindung und Aderlaß	Aderlaß		Bemerkungen
		Menge in g	Zucker in Proz.	
26.	1 Std.	30,6	1,107	Zuckertier
27.	70 Min.	42,6	0,113	Zuckertier
28.	1 Std.	35,9	0,109	Zuckertier
29.	1 Std.	31,8	0,128	Rüdentier
30.	1½ Std.	23,8	0,110	Rüdentier. Derselben waren 7 Stunden vor der Ureterenunterbindung 32,7 g Blut mit 0,095 Proz. Zucker entnommen worden.

Bei diesen Versuchen, bei denen eine vorausgehende Blutentziehung nur in Versuch 30 gemacht wurde, fällt sofort der verhältnißmäßig niedrige Blutzuckergehalt auf, verhältnißmäßig niedrig, weil er dem durchschnittlichen normalen entspricht und sogar hinter dem leicht erhöhten zurückbleibt, wie wir ihn bei der bloßen extraperitonealen Freilegung der Nieren gefunden hatten.

Hier zunächst noch ein Wort über die Narkose. Es ist bekannt, daß schwere Narkosen zu (Hyperglykämie und) Glykosurie führen können. Wir hätten es also da mit einem das Studium des Zuckergehalts sehr störenden Faktor zu tun, deswegen sei hier folgendes bemerkt.

Ich habe nie schwere, sondern immer möglichst leichte Äthernarkosen angewendet, aus der die Tiere meist noch während oder jedenfalls schnell nach der Operation erwachten. Die Blutuntersuchung erfolgte, wie aus den Protokollen zu ersehen ist, doch meist eine Stunde oder noch längere Zeit später, als die Narkose längst vorbei war. Die letztgenannten Versuche können in dieser Hinsicht zum Beweise dafür dienen, daß eine Stunde nach beendeter Operation der Blutzuckergehalt derselbe war, gleichviel ob diese Operation mit oder ohne Narkose ausgeführt war. Bei den Versuchen 27—30 hatte ich narkotisiert, bei 26 nicht. Die Blutentziehungen sind übrigens in allen Versuchen dieser Arbeit ohne Narkose gemacht worden, nur in einigen Vorversuchen hatte ich bei Rüdentieren das Blut in der Äthernarkose aus der Carotis entnommen

und Werte von 0,097 und 0,104 Proz. Zucker gefunden. Also weicht auch während einer (leichten) Äthernarkose der Blutzuckergehalt nicht von der Norm ab.

Auf die Frage, ob und wie weit längere Äthernarkosen imstande sind, den Gehalt an Blutzucker zu erhöhen, will ich hier gar nicht eingehen, sondern begnüge mich damit, festzustellen, daß bei der von mir befolgten Versuchsanordnung ein etwaiger Einfluß der Narkose als Fehlerquelle nicht in Betracht kommt.

5. Der Einfluß der Unterbindung der Nierengefäße oder der Exstirpation der Nieren.

Ich komme jetzt zu den Versuchen, in denen ich die Nieren durch Unterbindung ihres Gefäßstieles, d. h. der Arterie und Vene, beiderseits oder aber durch Exstirpation ausgeschaltet habe.

Die Unterbindung habe ich zuerst in fünf Versuchen von vorne mit Eröffnung der Bauchhöhle gemacht, einmal mit Kontrollentnahme von Blut am Tage vor der Operation, einmal $2\frac{1}{2}$ Stunden vor dieser. Die Operationen wie die Blutentziehungen wurden ohne Narkose gemacht und zwar sämtlich an Rübentieren.

Versuch Nr.	Erster Aderlaß		Intervall zwischen 1. Aderlaß u. Operation	Intervall zwischen Operation u. 2. Aderlaß	Zweiter Aderlaß	
	Menge in g	Zucker in Proz.			Menge in g	Zucker in Proz.
31.	19,9	0,085	$2\frac{1}{2}$ Std.	$\frac{3}{4}$ Std.	22,8	0,161
32.	25,4	0,091	1 Tag	$\frac{3}{4}$ =	27,5	0,247
33.	—	—	—	$\frac{3}{4}$ =	36,1	0,233
34.	—	—	—	1 =	16,6	0,208
35.	—	—	—	$2\frac{1}{2}$ =	24,0	0,283

Also auch hier starke Steigerung des Blutzuckergehalts, die aber im Gegensatz zu den Ureterunterbindungen per laparotomiam in allen Fällen eingetreten ist. Doch ist aus diesen Versuchen nicht mit Sicherheit zu entnehmen, ob nur der Einfluß der Eröffnung der Bauchhöhle oder noch ein zweiter der Nierenabbindung vorliegt. Im Durchschnitt betrug der Wert nach der Unterbindung 0,226 Proz., nach der bloßen Laparotomie (Abschnitt I, 3, 7—13) 0,208 Proz. Der Unterschied ist zu gering, als daß man darauf allein den Satz stützen könnte, daß Laparotomie plus Nierenstielunterbindung den Blutzucker stärker steigere, als Laparotomie allein.

Ich ging deshalb auch hier zur extraperitonealen Unterbindung der Nierengefäße vom Rücken her über, die ich in Äthernarkose machte und zwar in den Versuchen 36—40, 42, 43 an

Zuckertieren, in Versuch 41 an einem Rübentier, in Versuch 44 an einem ausnahmsweise durch mehrtägige vorwiegende Brotfütterung auf Glykogen gemästeten Tier.

Versuch Nr.	Zeit zwischen Operation u. Aderlaß	Aderlaß		Bemerkungen
		Menge in g	Zucker in Proz.	
36.	1 Std.	21,4	0,226	3½ Stunden nach diesem Aderlaß wurde ein zweiter gemacht: 28,7 g Blut mit 0,189 Proz. Zucker.
37.	"	36,5	0,303	—
38.	"	29,5	0,174	—
39.	"	40,0	0,204	—
40.	"	29,7	0,230	—
41.	1¼ Std.	29,1	0,221	7 Stunden vor der Nierenabbildung waren 23,2 g Blut mit 0,110 Proz. Zucker entnommen worden.
42.	3½ Std.	25,4	0,151	Tier etwas kollabiert.
43.	6 "	35,4	0,353	—
44.	1 "	29,6	0,366	7½ Stunden vor der Nierenabbildung 30,3 g Blut mit 0,112 Proz. Zucker entnommen.
45.	1¼ "	23,6	0,220	7 Stunden vor der Nierenabbildung erstmaliger Aderlaß von 34,9 g mit 0,088 Proz. Zucker.
46.	1½ "	30,7	0,133	—
47.	2½ "	38,1	0,126	—
48.	1¼ "	34,9	0,132	6 Stunden vor der Nierenabbildung erstmaliger Aderlaß von 33,2 g mit 0,093 Proz. Zucker.

Die Tabelle zeigt in den Fällen 36—41 eine starke Hyperglykämie, neben welcher die unbedeutende Steigerung des Zuckergehalts durch die bloße extraperitoneale Freilegung der Nieren (I, 19—21) gar nicht in Betracht kommt. Die Hyperglykämie kann noch nach mehreren Stunden sehr hoch sein (Versuch 43 mit 0,353 Proz. nach 6 Stunden), scheint aber doch im Laufe der Stunden abzunehmen (Versuch 36, 42.) Auch bei drei Kaninchen, die nicht speziell auf Glykogen gemästet waren (Versuch 45, 46, 47), sondern gewöhnliches Grünfutter bekommen hatten, ließ sich eine Steigerung feststellen, die im ersten dieser Versuche (45) sogar beträchtlich war, in den beiden anderen geringer, doch war auch hier der Zuckergehalt höher, als ich ihn bei gewöhnlicher Fütterung (vgl. I, 1) in der Norm gefunden hatte. In Versuch 48 endlich hatte ich das Tier, welches zuvor gemischtes Futter erhalten hatte, hierauf durch 2½ tägliches

Hungern glykogenarm gemacht; auch hier war noch eine deutliche Erhöhung des Zuckergehaltes zu verzeichnen.

Um zu sehen, ob etwa überhaupt die plötzliche Absper-
rung eines größeren Gefäßes eine Hyperglykämie höheren
Grades verursacht, unterband ich ohne Narkose bei einem mit ge-
wöhnlichem Futter ernährten Kaninchen die Arterie und Vena femo-
ralis beiderseits, fand nach 1½ Stunden aber den Blutzucker unver-
ändert, nach derselben Operation bei einem Zuckertier ebenfalls nach
1½ Stunden eine leichte Erhöhung, die aber hinter der durch Nieren-
ausschaltung verursachten sehr zurückbleibt.

Nr.	1. Aderlaß		Pause zwischen		2. Aderlaß	
	Menge in g	Zucker in Proz.	1. Aderlaß u. Operation	Operation u. 2. Aderlaß	Menge in g	Zucker in Proz.
49.	33,1	0,092	4 Std.	1½ Std.	30,0	0,094
50.	27,6	0,105	4 Std.	1½ Std.	33,8	0,145

Versuch 49 = Kaninchen mit gewöhnlichem Futter,
= 50 = Zuckertier.

Doppelseitige Nierenexstirpation, die ich nur extra-
peritoneal vom Rücken her vorgenommen habe, ebenfalls in leichter
Äthernarkose, und zwar an drei Zuckertieren, hatte, wie zu erwarten
war, denselben Einfluß wie die Ausschaltung durch Abbindung.

Versuch Nr.	Zeit zwischen Operation u. Aderlaß	Aderlaß		Bemerkungen
		Menge in g	Zucker in Proz.	
51.	1 Std.	25,0	0,228	Zuckertier.
52.	1¼ =	30,6	0,299	Zuckertier.
53.	1½ =	31,5	0,225	Zuckertier.

Die Ausschaltung der Nieren durch Exstirpation oder
Abbindung bewirkt also regelmäßig eine starke Hyper-
glykämie. In der Literatur fand ich diesen Punkt nirgends aus-
drücklich hervorgehoben, obgleich Blutuntersuchungen nach doppel-
seitiger Nephrektomie sehr zahlreich angestellt worden sind, haupt-
sächlich in den Arbeiten, die auf diesem Wege eine Erklärung des
Wesens der Urämie zu finden hofften. Da richteten die Autoren
ihr Augenmerk aber immer auf andere Körper, vor allem den Harn-
stoff, die Harnsäure oder die verschiedenen Salze. Zalesky (1865)¹⁾,

1) Nikolaus Zalesky, Untersuchungen über den urämischen Prozeß und
die Funktion der Nieren. Tübingen 1865.

Feltz und Ritter (1881)¹⁾, von Limbeck (1892)²⁾, haben auf den Zuckergehalt des Blutes nicht weiter geachtet. Herter und Wakemann (1899)³⁾ die noch neuerdings (beim Hunde) nach doppelseitiger Nierenfortnahme die Veränderungen der Alkalität, des Gehaltes an Harnstoff, Harnsäure, des Alkohol- und Ätherextraktes, der Salze usw. untersuchten, berichten nichts über den Blutzucker für sich.

Dagegen ist vielleicht hier eine Mitteilung von Bickel⁴⁾ zu erwähnen, der bei Hunden, Katzen und Kaninchen das Blut nach der Nephrektomie auf Veränderungen des Gefrierpunkts und der elektrischen Leitfähigkeit untersuchte. Er fand eine Divergenz zwischen diesen beiden, indem die molekulare Konzentration erheblich zunahm, die elektrische Leitfähigkeit aber wenig oder gar nicht. Er schließt daraus, daß die erhöhte molekulare Konzentration des Blutes „vornehmlich auf Kosten von Nicht-Elektrolyten, in erster Linie organischen Substanzen . . . statt hat“. Ein Beispiel einer solchen organischen Substanz, von der es lange bekannt ist, daß sie im Blute nach Nephrektomie stark vermehrt ist, ist ja der Harnstoff (nach Herter und Wakemann um das achtfache), der Blutzucker käme nun auch in Betracht.

Was den Nachweis von Hyperglykämie nach Nierenexstirpation anlangt, so finde ich nur in der Arbeit von Lewandowsky über den Phloridzindibabetes einige Angaben, die man wohl für diese verwenden kann, obgleich er selbst das nicht getan hat. Lewandowsky fand (seine Tabelle I, Versuch 2 und 3, Tabelle II, Versuch 10) bei drei normal ernährten Kaninchen 1 Stunde nach der Nephrektomie einen Blutzuckergehalt von 0,173, 0,132 und 0,187 Proz. Diese Werte scheinen dem Autor nicht als erhöht aufgefallen zu sein, obgleich er bei seinen 3 ebenso ernährten aber nicht operierten Tieren (Tabelle II, Versuch 5, 6, 7) sehr viel geringere Werte, 0,114, 0,079 und 0,093 Proz. fand. Unverständlich bleibt allerdings ein Gehalt von 0,058 Proz. nach Nephrektomie, den Lewandowsky einmal (Tabelle II, 9) verzeichnet (falls nicht etwa ein Druckfehler vorliegt!).

1) Feltz und Ritter, De l'urémie expérimentale. Paris 1881.

2) von Limbeck, Zur Lehre von der urämischen Intoxikation. Dieses Archiv. Bd. XXX. 1892. S. 180.

3) Herter und Wakemann, On alterations in the composition of the blood resulting from experimental double nephrectomy. — Journal of experimental medicine. Vol. IV. New-York 1899.

4) Bickel, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Nieren-ausschaltung auf die elektr. Leitfähigkeit des Blutes. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XLVII. 1902. S. 480.

Um die Aderlaßhyperglykämie zu studieren, hat Lewandowsky bei einigen Kaninchen wiederholte Blutentziehungen in Zwischenräumen von 1—1½ Stunden gemacht und bei 3 normalen Tieren den Blutzuckergehalt dabei bis auf 0,242 bis 0,315 Proz., bei 2 nephrektomierten auf 0,403 und 0,470 Proz. getrieben. Also ein deutliches Plus bei den nephrektomierten Tieren, doch wohl, weil sich hier die Wirkung der Nephrektomie derjenigen des Aderlasses zugesellte.

Dann sind verschiedentlich Blutzuckerbestimmungen an Tieren mit Abtragung oder Abbindung der Nieren unter gleichzeitiger Phloridzinverabreichung gemacht worden; doch sind die Versuchsbedingungen dabei meist so, daß die Resultate in Bezug auf die Frage, die uns hier interessiert, nicht zu verwerten sind. So standen z. B. die beiden Hunde Minkowskis¹⁾ bereits stundenlang unter Phloridzinwirkung, ehe ihnen die Nieren exstirpiert wurden. Der erste Hund, der vor der Nephrektomie 0,074 Proz. gehabt, hatte 5 Stunden später, nachdem er gleich nach der Operation zum zweiten Male Phloridzin bekommen, 0,079 Proz., 17 Stunden nach der Nephrektomie 0,150 Proz. Der zweite Hund hatte, unvergiftet, 0,097 Proz., phloridzinisiert 0,077 Proz. Hierauf Nephrektomie, abermalige Phloridzininjektion. Nach 5 Stunden 0,085 Proz. Wieder Phloridzin, 20 Stunden nach der Nierenexstirpation 0,100 Proz., 26 Stunden 0,101 Proz., 44 Stunden 0,074 Proz. Zucker.

Coolen²⁾ dessen Arbeit mir leider nicht im Original zugänglich war und den ich nach Lewandowsky zitiere, will nach Phloridzininjektion bei Kaninchen immer eine Vermehrung des Blutzuckers gefunden haben. Wie er zu diesem Ergebnis, das wir nach unseren heutigen Kenntnissen als ein irriges ansehen müssen, kam, interessiert uns hier nicht, wohl aber seine Bemerkung, daß die Hyperglykämie bei nephrektomierten Tieren stärker war als bei normalen.

Levene³⁾ unterband bei drei bereits phloridzinisierten Hunden den Gefäßstiel beider Nieren und spritzte dann zum zweiten Male Phloridzin ein; 6—7 Stunden später fand er den Blutzucker einmal leicht verringert, einmal mäßig und einmal stark (von 0,106 auf 0,209 Proz.) erhöht. Bei vier Versuchen, wo er nur nach, nicht auch vor der Nephrektomie Phloridzin gab, fand er den Gehalt gleich oder etwas vermindert, in dreien von diesen Versuchen spricht er

1) Minkowski, Dieses Archiv. Bd. XXXI. 1893. S. 149.

2) Coolen, Archiv de pharmacodynamie. I. p. 267.

3) Levene, Studies in Phloridzin Glykosuria. Journal of physiology. Vol. XVII. 1894—95. London. p. 259.

nur von dem Prozentgehalt vor und nach der Operation, ohne anzugeben, wie lange vor und wie lange nachher die Blutentnahme gemacht wurde. Für unsere Frage ist also mit den Versuchen dieses Autors nicht viel anzufangen.

Dasselbe gilt auch von 4 Phloridzinversuchen von Lewandowsky (seine Tabelle III). Er fand, nachdem er den nephrektomierten Kaninchen das Glykosid eingespritzt hatte, zweimal ganz niedrige Werte 0,045 und 0,061 Proz., einmal einen mittleren 0,113 Proz., einmal einen ziemlich hohen 0,154 Proz. Doch fehlt hier zum Vergleich die Bestimmung des Normalgehaltes, es fehlt eine genauere Angabe, wie lange nach der Nephrektomie („einige Zeit?“) das Blut entnommen wurde.

Sicheres läßt sich also diesen Phloridzinarbeiten über den Einfluß der Nierenausschaltung auf den Blutzuckergehalt jedenfalls nicht entnehmen. Nur die zuvor angeführten Versuche Lewandowskys an nephrektomierten Tieren ohne Phloridzininjektion sind für uns brauchbar und sprechen zu Gunsten einer blutzuckererhöhenden Wirkung. Die Hyperglykämie durch Nierenausschaltung wäre also derjenigen durch Aderlaß und der durch Eröffnung der Bauchhöhle bedingten anzureihen. Es fragt sich, wie sie zu erklären ist.

Wenn der Harnstoffgehalt des Blutes nach Nierenabbindung stark ansteigt, so ist dies ohne weiteres verständlich, es ist eine Anhäufung eines Körpers, der normalerweise durch die Nieren ausgeschaltet wird und sich nun vor dem verschlossenen Ausgangstor staut. Anders liegt es aber beim Zucker, der ja nicht in den Harn übertritt. Höchstens im Diabetes könnte man eine Blutzuckersteigerung durch Nephrektomie als eine einfache Stauung auslegen, so in den beiden Versuchen von Minkowski, der bei pankreasdiabetischen Hunden 0,327 und 0,282 Proz., 7—8 Stunden nach Nierenexstirpation 0,666 und 0,606 Proz. Blutzucker fand. Schabad¹⁾, der den Zuckerstrom nicht durch Nephrektomie, sondern durch Ureterenunterbindung staute, sah dabei einmal die diabetische Hyperglykämie von 0,210 auf 1,29 Proz. steigen!

Doch bei meinen Versuchen handelte es sich eben nicht um diabetische Tiere, und da müssen wir nach einer anderen Erklärung suchen. Zu diesem Zwecke muß ich aber erst noch auf einige Versuche eingehen, in denen ich nicht den ganzen Gefäßstiel der Nieren, sondern entweder die Nierenarterien isoliert oder die Nierenvenen isoliert auf beiden Seiten unterband und danach die Wirkung auf den Gehalt des Blutzuckers untersuchte.

¹⁾ Schabad, zitiert nach Minkowski, a. a. O. S. 151.

6. Der Einfluß der isolierten Unterbindung der Nierenarterien oder Nierenvenen.

Diese Operationen wurden wie die im vorigen Abschnitt angegebenen in leichter Äthernarkose und zwar nur extraperitoneal vom Rücken her gemacht. Das Isolieren der Nierenarterie hat auf der rechten Seite, wo der Gefäßstiel so kurz ist, seine Schwierigkeiten, man muß mit großer Behutsamkeit zu Werke gehen, um die Vene ja nicht zu quetschen oder anzuritzen, da diese sonst leicht thrombosiert und der Effekt dann der einer Abbindung des ganzen Gefäßstiels sein würde.

Bei den Versuchen mit Unterbindung der Venen fällt einem die starke venöse Hyperämie des Organs auf, die Niere ist dunkelblaurot und stark geschwollen, in der Blase, die vor der Operation leer gedrückt worden war, sind nur einige Tropfen blutigen Harns oder anscheinend reinen Blutes enthalten. Auf dem Sektionschnitt blutet die Niere stark; umgekehrt blutet sie bei der Arterienunterbindung kaum, ist im ganzen etwas blasser wie gewöhnlich, normal groß, Infarcierungen sind aber makroskopisch nicht zu sehen. Sehr schön war in einem Versuch, wo ich rechts den ganzen Gefäßstiel, links nur die Vene unterbunden hatte, der Unterschied zwischen der blau-roten, geschwollenen 9,5 g schweren linken und der etwa normal aussehenden, viel kleineren, nur 7,9 g wiegenden rechten Niere.

Die Versuche ergaben folgendes:

Versuch Nr.	Fütterung	Unterbindung	Zeit zwischen Operation u. Aderlaß	Aderlaß	
				Menge in g	Zucker in Proz.
54.	Zuckertier	Beider Nierenvenen.	1 Std.	21,0	0,286
55.	Rübentier	do.	1 $\frac{1}{4}$ Std.	34,4	0,397
56.	Zuckertier	Der Vene links, der Arterie und Vene rechts	1 $\frac{1}{2}$ Std.	23,4	0,324
57.	Rübentier	Beider Nierenarterien	1 Std.	27,3	0,137
58.	Rübentier	do.	1 Std.	24,1	0,116
59.	Zuckertier	do.	1 Std.	39,8	0,106
60.	Rübentier	do.	1 $\frac{1}{2}$ Std.	36,7	0,168

Also ein ganz auffallender Unterschied, in der ersten Gruppe Steigerung des Zuckergehalts um das drei- bis vierfache des normalen, in der anderen Werte, die etwa normal sind oder zwar das normale Mittel überschreiten, aber nicht mehr wie das als Reaktion auf operative Eingriffe überhaupt vorkommen kann.

Wir finden also:
starke Hyperglykämie

1. nach Nierenabbindung
2. nach Nierenexstirpation
3. nach Nierenvenenunterbindung

dagegen keine oder wenigstens keine erhebliche

1. nach Nierenarterienunterbindung
2. nach Ureterenunterbindung.

Halten wir uns den Weg, den der zuckerhaltige Blutstrom durch die Niere zurücklegt (Arterie — Niere — Vene) vor Augen, so finden wir das den Eingriffen der zweiten Gruppe Gemeinsame darin, daß hier die Niere dem rückläufigen Teil dieses Weges erhalten bleibt, während sie bei denen der ersten Gruppe davon abgeschnitten ist. Die Sperrung oder das Offenbleiben der Nierenvenen ist maßgebend dafür, ob Hyperglykämie zu Stande kommt oder nicht.

Es muß also die Niere auf dem Wege der Venen den Blutzuckergehalt so beeinflussen können, daß keine übermäßige Steigerung desselben zu Stande kommt. Wie die Niere diese Regulierung besorgt, ist schwer zu sagen, möglicherweise, indem sie eine bestimmte Substanz in das Blut abgibt, welche den Zucker im Blute selbst irgendwie zu zerstören oder zu binden oder welche vielleicht die Leber irgendwie zu beeinflussen vermag, sodaß wir es also hier mit einer „inneren Sekretion“ der Niere zu tun hätten.

Die einzige Erklärungsmöglichkeit ist dies freilich nicht. Doch will ich hier nicht näher auf diese Frage eingehen.

7. Zusammenfassung.

Der normale Blutzuckergehalt überschreitet beim Kaninchen auch bei besonders kohlehydratreicher Nahrung den Wert von 0,150 Proz. nur ausnahmsweise und erreicht niemals unter normalen Verhältnissen 0,200 Proz.

Dieser Blutzuckergehalt kann nun durch die verschiedensten Eingriffe erhöht werden, aber nicht so, daß jeder Eingriff in gleichem Maße erhöhend wirkt, vielmehr waltet eine gewisse Gesetzmäßigkeit ob, indem gewisse Eingriffe nur einen geringen blutzuckererhöhenden Einfluß aufweisen, andere dagegen regelmäßig eine sehr starke Steigerung, oft auf das zwei- bis vierfache des normalen im Gefolge haben.

Zunächst kommt eine ganz leichte Hyperglykämie nach allen einigermaßen erheblichen Operationen vor, ohne daß also der Ort der Operation von Bedeutung wäre. Diese Hyperglykämie übersteigt die oberen Grenzen der normal zu beobachtenden Werte nicht.

Nach dieser leichten als „allgemeine Operationsreaktion“ zu bezeichnenden Hyperglykämie kommt als zweite die Aderlaßhyperglykämie, die nur wenig stärker ist, nach Schencks und meinen Versuchen die obere Grenze des normalen nicht wesentlich, nach Lewandowsky allerdings, besonders nach gehäuften Aderlässen den als anormal anzusehenden Grenzwert 0,2 Proz. doch öfters erheblich überschreitet.

Stärker wird der Blutzuckergehalt nun noch im Sinne der Erhöhung durch die Eröffnung der Bauchhöhle beeinflusst.

Ebenso hoch, vielleicht noch etwas höher in der Skala der hyperglykämisierenden Eingriffe steht dann die Nierenabspernung durch Unterbindung des Nierenstiels oder der Nierenvenen oder durch Exstirpation der Nieren.

Beide bewirken eine so starke Zuckeraus-schüttung ins Blut (eine nahezu maximale, scheint es), daß durch Kombination beider Eingriffe eine noch viel darüber hinausgehende Steigerung (etwa Summation) nicht bemerkbar ist.

Bei Kaninchen, die nicht besonders mit Kohlehydraten gemästet sind, ist die durch Eröffnung der Bauchhöhle und durch Nierenausschaltung hervorgerufene Steigerung des Blutzuckergehalts eine geringere; sie ist nach Nierenausschaltung aber auch bei absichtlich herabgesetztem Glykogensvorrat noch deutlich nachzuweisen.

II. Die Diuretinhyperglykämie.

1. Hyperglykämie und Glykosurie im Diuretindiabetes.

Nachdem ich mich durch einige Vorversuche davon überzeugt hatte, daß nach Diuretin, dessen ich mich übrigens regelmässig bediente, immer bei so vorbereiteten Kaninchen, wie es meine Rüben- und Zuckertiere waren, Glykosurie eintritt, prüfte ich zunächst die Angaben von Richter über die Hyperglykämie hierbei nach. Er hatte starke Steigerungen des Zuckergehaltes gesehen z. B. von 0,115 auf 0,201 Proz., von 0,132 auf 0,224 Proz. Meine Versuche hatten dasselbe Ergebnis. Ich variierte jedoch mit der Zeit, die ich zwischen Diuretinverabreichung und Blutentziehung verstreichen ließ, zwischen 12 und 120 Minuten, habe in einigen Versuchen also früher Blut entzogen, wie Richter. Zum Versuch 70 wurde ein Zuckertier, zu allen übrigen Rüben-tiere benützt. Die intravenösen Injektionen wurden durchgehends in die Ohrvene hinein gemacht. Der Urin wurde vor der Diuretineinspritzung ausgedrückt, zum zweiten Male dann wieder vor der folgenden Blutentziehung. In letzterer Portion wurde in allen Versuchen Zucker gefunden, einige Male auch quanti-

tativ durch Polarisation bestimmt. So enthielt der Harn in Versuch 66 0,45 Proz., in Versuch 67 0,6 Proz., in Versuch 68 0,8 Proz. Zucker.

Versuch Nr.	Erster Aderlaß (vor der Injektion)		Zeit zwischen 1. Aderl. u. Injekt.	Diuretin- dosis	Zeit zwischen Injekt. u. 2. Aderl.	Zweiter Aderlaß (nach der Injektion)	
	Menge in g	Zucker in Proz.				Menge in g	Zucker in Proz.
61.	—	—	—	0,5 intraven.	12 Min.	34,6	0,208
62.	—	—	—	0,5 intraven.	15 Min.	30,8	0,287
63.	26,8	0,143	24 Std.	1,2 subkutan	30 Min.	26,2	0,177
64.	12,9	0,169	=	1,2 subkutan	45 Min.	27,7	0,331
65.	28,1	0,112	3 ³ / ₄ Std.	0,5 intraven.	70 Min.	42,5	0,222
66.	27,6	0,095	2 ³ / ₄ Std.	0,5 intraven.	75 Min.	36,2	0,190
67.	28,4	0,101	24 Std.	0,4 intraven.	=	38,1	0,204
68.	—	—	—	0,4 intraven.	=	42,0	0,272
69.	23,6	0,097	2 ³ / ₄ Std.	0,5 intraven.	90 Min.	25,1	0,166
70.	22,7	0,118	1 ¹ / ₂ Std.	1,5 subkutan	120 Min.	26,7	0,265

Hiernach ist in der Tat die Hyperglykämie ein beim Diuretindiabetes regelmäßiger Befund.

Wie beides nun zusammenhängt, die Hyperglykämie und die Glykosurie, das kann man sich zunächst auf verschiedene Weise zurecht legen.

Man kann mit Paul Friedrich Richter eine primäre Wirkung auf die Leber annehmen, wodurch es zu einer starken Glykogenschüttung, zu Hyperglykämie und nun erst sekundär wie auch bei anderen Diabetesformen z. B. dem Pankreasdiabetes zum Übertritt von Zucker in den Harn kommt. Daß dem so sei, glaubte Richter einmal aus der Tatsache der regelmäßig vorhandenen Hyperglykämie und dann aus der Glykogenverarmung der Leber in Diuretindiabetes schließen zu können.

Beides konnte jedoch auch sekundär sein, der Ausdruck einer Hyperkompensation nach primärer renaler Glykosurie, wie dies in der Einleitung dieser Arbeit bereits auseinandergesetzt wurde.

Wenn Jakob die Bedeutung der Steigerung der Diurese für das Zustandekommen der Glykosurie betont (in Fällen, wo die diuretische Wirkung von Coffeinpräparaten sehr schwach war, blieb

auch die Glykosurie aus), so erinnert das an eine schon länger bekannte, ebenfalls durch starken Sekretionsstrom bedingte Glykosurie, die sogenannte Durchspülungsglykosurie von Bock und Hoffmann¹⁾. Jakobj selbst erwähnt dieses Beispiel auch. Doch läßt sich gerade durch Vergleich seiner Versuchsprotokolle mit denen von Bock und Hoffmann zeigen, daß doch ein Unterschied zwischen den beiden Glykosurien besteht, trotz der Rolle, welche die Diurese bei beiden spielt. In Jakobjs Versuchen tritt der Zucker sehr bald auf, schon in dem aufgesammelten Harn der ersten 5—7 Minuten (Jakobjs Versuche II und IV) nach Einspritzung des Coffeinpräparates und zwar schon beim ersten Anstieg, nicht immer erst auf der Höhe der Diurese (Versuch IV); bei Bock und Hoffmann trat „die Polyurie immer eher auf als die Zuckerausscheidung; wenn man aber sehr schnell bedeutende Mengen Salzwasser einströmen läßt (100 ccm und mehr in den ersten fünf Minuten), so können beide Erscheinungen so schnell nacheinander auftreten, daß, wenn man allen Urin der ersten Viertelstunde zusammen nimmt, man glauben kann, das Tier habe von vorneherein Zucker ausgeschieden. Bei vorsichtigem Einströmen dagegen (25—30 ccm in fünf Minuten¹⁾) beginnt meist erst nach 20 Minuten und später der Harn reichlich zu werden, und es kann länger als 1 Stunde dauern, ehe sich Zucker zeigt“.

Ausserdem handelt es sich beim Salzwasserdiabetes um Harnfluten, die im Vergleich zu der Coffeindiurese der Jakobjschen Tiere geradezu als riesig zu bezeichnen sind. Dieser starke Flüssigkeitsstrom reißt schließlich den Zucker durch das Nierenfilter mit fort, so lange bis die Leber glykogenfrei gespült ist. Endlich ist das Verhalten des Blutzuckergehalts ein verschiedenes. Dieser ist im Salzwasserdiabetes beim ersten Übertritt von Zucker in den Harn noch nicht sicher vermehrt, kann dies aber bei fortdauernder Salzwassereinspritzung in das Blut werden. Beim Diuretindiabetes hingegen tritt, wie ein Teil der oben angeführten Versuche zeigt, ganz früh schon, und wie wir später sehen werden, fast unmittelbar nach der Injektion die Hyperglykämie ein, und zwar gleich eine solche sehr hohen Grades.

Gerade das so sehr frühzeitige Auftreten der Hyperglykämie im Coffeindiabetes, zu einer Zeit also, wo von einem beträchtlichen Zuckerverlust durch Übertritt in den Harn noch nicht die Rede sein

1) Bock und Hoffmann, Über eine neue Entstehungsweise von Melliturie. Reichert-Du-Bois-Reymonds Archiv. 1871. S. 550. — Dieselben, Experimentalstudien über Diabetes. Berlin 1874.

kann, bereitet der Auffassung, es handle sich um eine primäre renale Glykosurie mit sekundär hepatogener hyperkompensatorischer Glykogenausschüttung erhebliche Schwierigkeiten. Es müßte nicht die Größe des Zuckerverlustes, sondern die bloße Tatsache des beginnenden Zuckeraustritts durch die Niere in den Harn den Reiz abgeben, der gleichsam reflektorisch eine solche Hyperkompensation auslöst¹⁾.

Doch ließ sich die Frage weder durch die vorliegenden Versuche Jakobjs und Richters noch durch bloße mehr oder minder aprioristische Überlegungen, sondern nur mit Hilfe weiterer Experimente entscheiden. Und zwar handelte es sich darum, folgendes festzustellen.

1. Gelingt es im Versuch einen Zeitpunkt abzapassen, wo noch nicht beides, Hyperglykämie und Glykosurie, sondern erst das eine vorhanden ist, und sich hieraus dann ohne weiteres ergibt, welches von beiden das primäre sei?

2. Kommt es auch zur Hyperglykämie, wenn man eine renale Wirkung des Diuretins von vorneherein durch Nierenabbindung oder Nephrektomie ausschließt?

3. Kommt es ferner zur Hyperglykämie, wenn man das Zustandekommen eines Diuresestroms durch Unterbindung der Ureteren verhindert?

2. Die Hyperglykämie ist das Primäre.

Aus Richters Versuchen ist nichts zur Lösung der ersten dieser drei Fragen zu entnehmen. Er bestimmte den Zuckergehalt im Blute immer erst zu einer Zeit, wo schon beides vorhanden war, die Hyperglykämie und die Glykosurie und nahm, wie oben bereits wiedergegeben, einfach die Hyperglykämie als das Primäre an.

Jakobj hatte keine Bestimmungen des Blutzuckers gemacht; da er aber in einigen Versuchen (1, 2, 4, 5) das Auftreten der Glykosurie schon in den ersten Minuten nach der Injektion des Coffeipräparates festgestellt hatte, so ließ dieser Umstand befürchten, daß es vielleicht überhaupt nicht möglich sein würde, dieser Glykosurie

1) Lewandowsky fand bei 2 Tieren während des Phloridzindiabetes 0,041 und 0,106 Proz.; nachdem dieser abgeklungen, keine Glykosurie mehr vorhanden war, 0,134 und 0,195 Proz. Letztere Zahlen sind vielleicht einfach als Normalwert dieser Tiere zu deuten, zu dem sie zurückkehrten, nachdem die Phloridzhypoglykämie abgelaufen war. Immerhin sind die Werte (auch ein dritter 0,178 Proz. nach einer Woche) recht hoch (Lewandowsky hatte bei 3 normalen Tieren nur 0,114, 0,089, 0,093 Proz. gefunden), sodaß nicht ausgeschlossen ist, daß wir hier vielleicht eine „hyperkompensatorische“ Glykämie vor uns haben, die dann freilich erst im Gefolge starker Zuckerverluste eintritt.

noch zuvorzukommen und vor deren Auftreten eine primäre Hyperglykämie, wie Richter sie annimmt, aufzudecken.

In den folgenden Versuchen habe ich aber doch, indem ich bereits 4 und 5 Minuten nach der intravenösen Diuretininjektion Blut entnahm, eine bedeutende Hyperglykämie gefunden zu einer Zeit, wo noch kein Zucker im Harn nachzuweisen war.

Versuch 71.

Zuckertier, dem vormittags 11 h. 45 m. 39,1 g Blut mit 0,090 Proz. Zucker entzogen werden.

Nachmittags 4 h. 45 m., nachdem die Blase nicht vollständig ausgedrückt (Urin zuckerfrei), Injektion intravenös von 0,4 Diuretin.

4 h. 50 m. 44,4 Blut mit 0,291 Proz. Zucker entnommen. Hierauf sofort die Bauchhöhle über der Symphyse eröffnet, die Blase völlig durch Anschneiden entleert: 34 ccm zuckerfreien Harns! Versuch abgebrochen.

Versuch 72.

Sehr grosses kräftiges Zuckertier (3500 g). In die Blase ein Glaskatheter eingeführt und der Urin (nicht vollständig) ausgedrückt (zuckerfrei). Dann (nachmittags 5 h. 10 m.) 0,4 Diuretin in die Ohrvene.

5 h. 14 m. 42,2 g Blut mit 0,215 Proz. Zucker entnommen. 17 ccm Harn abgedrückt: zuckerfrei (Trommer, Gärung).

5 h. 18 m. 62 ccm Harn, ebenfalls zuckerfrei (Trommer, Gärung).

5 h. 28 m. 32 ccm Harn, Spur Zucker.

6 h. 9 ccm Harn, reichlich Zucker.

7 h. 3 ccm Harn, reichlich Zucker.

Dass in Jakobjs Versuchen der Übertritt des Zuckers in den Harn eher erfolgte wie in den meinen, liegt, glaube ich, an folgendem. Jakobj bereitete seine Tiere unter anderem dadurch zum Versuche vor, daß er ihnen eine Naunynsche Blasenkanüle¹⁾ einband und zu diesem Zwecke die Bauchhöhle oberhalb der Symphyse eröffnete. Es ist also nach den im ersten Teil der Arbeit mitgeteilten Erfahrungen sehr wahrscheinlich, daß Jakobjs Tiere, ehe er überhaupt das Coffeinpräparat einspritzte, schon hyperglykämisch waren und so zum Eintreten einer Glykosurie prädisponiert. Der starke Diuresestrom hatte es dann um so leichter, den überschüssigen Zucker in den Harnstrom mitzureißen. In meinem einen Versuche ist diese Klippe dadurch vermieden, daß die Bauchhöhle überhaupt erst nach der Blutentnahme eröffnet wurde, im zweiten wurde das Abdomen überhaupt nicht eröffnet, und der Urin nur durch Expression und Katheterismus gewonnen.

1) Abbildung in diesem Archiv. Bd. III. S. 102.

Beide Versuche sprechen für primäre Hyperglykämie.

Dies veranlaßte mich, zu prüfen, ob das Diuretin auch in den Fällen, wo es nicht zum Diabetes, d. h. zu Harnflut plus Glykosurie führt, also bei gewöhnlicher Fütterung, doch wenigstens eine Hyperglykämie hervorruft. Das war in der Tat regelmäßig der Fall, wenn auch die Hyperglykämie entsprechend dem geringeren Kohlehydratvorrat des Organismus nicht so stark ausfiel, wie in den bisherigen Versuchen und nie die oberen Grenzen normal zu beobachtender Zuckerwerte überstieg. (Versuch 73—76).

Nr.	Erster Aderlaß (vor der Injektion)		Pause zwischen 1. Aderlaß u. Injekt.	Diuretin- dosis	Pause zwischen Injekt. u. 2. Aderlaß	Zweiter Aderlaß (nach der Injektion)	
	Menge in g	Zucker in Proz.				Menge in g	Zucker in Proz.
73.	22,8	0,107	1 Tag	1,5 subkutan	3 1/2 Std.	29,0	0,143
74.	39,2	0,108	1 Tag	0,4 intraven.	1 1/4 Std.	50,8	0,138
75.	37,6	0,113	1 Tag	0,4 intraven.	1 Std.	36,6	0,131
76.	31,7	0,090	7 Std.	0,4 intraven.	1 Std. 20 Min.	32,8	0,115

Zusatz zu Versuch 71 und 72. In den beiden Versuchen (71 und 72) wurde die Blase vor der Diuretininjektion nicht ganz ausgedrückt. Die erste Harnportion nach der Injektion bestand also größtenteils noch aus Harn, der vor dem Beginn des Versuchs noch in der Blase geblieben, plus dem ersten Diuretinarn. Um nun dem Einwand zu begegnen, daß möglicherweise infolge der starken Verdünnung mit dem in der Blase verbliebenen Harnrest kleine Mengen von Zucker sich dem Nachweis hätten entziehen können, sei hier ein weiterer Versuch mitgeteilt, in dem die Blase vor der Diuretininjektion vollständig entleert wurde und der dann doch zu demselben Ergebnis wie die beiden anderen Versuche führte, daß die Hyperglykämie früher eintritt wie die Glykosurie.

Versuch 77.

Zuckertier von 1860 g Gewicht.

Es wird ein kleiner Glaskatheter in die Blase per urethram eingeführt und diese ganz ausgedrückt. Urin zucker- und eiweißfrei. Katheter bleibt nunmehr liegen.

4 h. 52 m. 0,4 Diuretin in die Ohrvene.

4 h. 57 m. 26,9 g Blut mit 0,206 Proz. Zucker entnommen.

Unmittelbar danach 2 ccm Harn entleert; zuckerfrei.

5 h. 10 m. 1 3/4 ccm Harn, zuckerhaltig.

5 h. 20 m. 6 ccm Harn, stark zuckerhaltig.
 5 h. 35 m. 6½ ccm Harn, stark zuckerhaltig.
 5 h. 50 m. 4 ccm Harn, stark zuckerhaltig.
 Spur Blut.
 Versuch abgebrochen.

Das Auftreten von Hyperglykämie noch vor der Glykosurie und von Hyperglykämie ohne Glykosurie dürfte wohl beweisen, daß Paul Friedrich Richter im Rechte ist, wenn er die Hyperglykämie nicht als eine sekundäre, hyperkompensatorische, sondern als primär hepatogene bezeichnet.

3. Nierenabbindung und Diuretineinspritzung.

Wir sahen, daß die beiderseitige Abbindung des Nierenstiels eine starke Hyperglykämie erzeugt, sowohl wenn sie von der Bauchhöhle aus als wenn sie extraperitoneal von hinten her ausgeführt wird. Die Hyperglykämie ist eine so große, daß im ersteren Fall durch das Hinzukommen des Einflusses der Bauchhöhleneröffnung kaum noch eine weitere Steigerung stattfindet. Ich versuchte nun zunächst festzustellen, ob die durch den erwähnten Eingriff hervorgerufene starke Steigerung des Blutzuckergehalts durch Diuretininjektion etwa eine noch erheblich stärkere weitere Erhöhung erfahren würde.

Im Durchschnitt aus den Versuchen 31—35 betrug der Zuckergehalt nach Bauchschnitt plus Nierenabbindung 0,226 Proz., im Durchschnitt aus den hier folgenden 6 Versuchen nach Bauchschnitt + Nierenabbindung + Diuretininjektion 0,255 Proz.

Die Versuche wurden sämtlich an Rübentieren gemacht (78—83), die Arteria und Vena renalis beiderseits nach Eröffnung der Bauchhöhle unterbunden und hierauf das Diuretin injiziert.

Nr.	Die nach der Operation injizierte Diuretindosis	Zeit zwischen Injektion u. nachfolgendem Aderlaß	Aderlaß		Bemerkungen
			Menge in g	Zucker in Proz.	
78.	0,5 subkutan	½ Std.	22,0	0,176	—
79.	0,5 intraven.	¾ Std.	30,4	0,227	—
80.	0,5 intraven.	40 Min.	24,7	0,278	—
81.	0,5 intraven.	1 Std.	25,5	0,265	—
82.	1,0 subkutan	2¼ Std.	23,2	0,230	—
83.	0,4 intraven.	35 Min.	18,4	0,353	Tags zuvor waren hier 20,2 g Blut mit 0,104 Proz. Zucker entnommen worden.

Es besteht also ein kleines Plus zu Gunsten der Diuretintiere. Wenn man aber sieht, wie sehr auch in ein und derselben Serie die Werte

auseinander gehen (so von 0,176—0,353 Proz.), so wird man es doch kaum wagen, bestimmte Schlüsse aus dieser Zusammenstellung zu ziehen.

Auch die beiden Parallel-Versuche, die ich hier noch anfüge, und die auch wieder einen kleinen Unterschied zu Gunsten des mit Diuretin behandelten Kaninchens zeigen, sind, weil eben der Unterschied ein zu geringer ist, nicht sicher beweisend.

Versuch 84.

Ein Kaninchen erhält nach 2 $\frac{1}{2}$ tägigem Hungern 16 g Rohrzucker in 40 ccm Wasser gelöst mit der Sonde in den Magen eingeführt, und zwar abweichend von der Versuchsanordnung, die sonst bei den Zuckertieren innegehalten wurde, des Morgens um 8 Uhr. Dann während des Versuchstages nichts weiter.

Nachmittags 3 $\frac{1}{2}$ Uhr Unterbindung der Arteria und Vena renalis beiderseits per laparotomiam.

Um 7 Uhr abends 30,8 g Blut entnommen mit 0,321 Proz. Zucker.

Versuch 85.

Dieselben Versuchsbedingungen bei einem etwa gleichgroßen Tier. Zuckerverabreichung morgens 8 Uhr.

Um 3 $\frac{1}{2}$ Uhr dieselbe Operation, aber mit unmittelbar nachfolgender intravenöser Injektion von 0,4 Diuretin.

Um 7 Uhr abends 24,6 g Blut entnommen mit 0,366 Proz. Zucker.

Die störende Mitwirkung des Einflusses der Laparotomie vermied ich bei folgenden Versuchen mit extraperitonealer Unterbindung a tergo und nachfolgender Diuretineinspritzung. (Versuch 86—88).

Die Versuche wurden an Zuckertieren gemacht.

Nr.	Die nach der Operation injizierte Diuretindosis	Zeit zwischen Injektion und nachfolgendem Aderlaß	Aderlaß	
			Menge in g	Zucker in Proz.
86.	0,4 intravenös	1 Stunde	35,9	0,259
87.	0,4 intravenös	1 Stunde	31,1	0,212
88.	0,4 subkutan	1 Stunde	31,7	0,265

Dieselbe Operation, aber ohne Diuretineinspritzung hatte im Durchschnitt aus den Versuchen 36—41, wo der Aderlaß ebenfalls 1 Stunde nach der Operation gemacht wurde, einen Gehalt von 0,226 Proz. Zucker ergeben¹⁾. Der Durchschnitt aus den Versuchen von Nierenstielunterbindung a tergo plus Diuretineinspritzung be-

1) Mit Versuch 41 wäre der Durchschnitt 0,246 Proz.; doch war in diesem Versuch die Fütterung eine abweichende (s. o.).

trägt 0,254 Proz. Also auch hier eine zu kleine Differenz zu Gunsten des Diuretins als daß sich Beweisendes daraus schließen ließe. Wir müssen auch hier sagen, daß durch den operativen Eingriff eine so hohe Hyperglykämie zu Stande kommt, daß eine erhebliche sich dazu addierende Wirkung des Diuretins nicht zu Tage tritt.

Nun haben wir aber in der extraperitonealen Unterbindung der Nierenarterien a tergo einen Eingriff kennen gelernt, der den Blutzuckergehalt, wenn überhaupt, sehr wenig in die Höhe treibt und der zugleich erlaubt, bei der Diuretininjektion eine renale Wirkung auszuschließen.

In den Versuchen 89 (Rü bentier), 90 (Zuckertier) und 91 (Zuckertier), wurden so beiderseits die Nierenarterien extraperitoneal unterbunden und unmittelbar danach das Diuretin verabfolgt.

Nr.	Die nach der Nierenarterienunterbindung injizierte Diuretindosis	Zeit zwischen Injektion und nachfolgendem Aderlaß	Aderlaß	
			Menge in g	Zucker in Proz.
89.	0,4 intravenös	1 Stunde	33,0	0,309
90.	0,4 intravenös	1 Stunde	35,7	0,283
91.	0,4 intravenös	1 1/4 Stunde	31,8	0,330

Bemerkt sei, daß in diesen 3 Versuchen die Blase, die vor der Diuretininjektion ausgedrückt worden war, auch nach dem Aderlasse, wonach das Tier getötet und sezirt wurde, leer gefunden wurde.

Wir haben also in diesen Versuchen eine sehr starke Hyperglykämie, im Durchschnitt 0,307 Proz., während ich bei demselben Eingriff ohne Diuretin einen Durchschnittszuckergehalt von 0,132 Proz. (in den Versuchen 57—60) gefunden hatte. Dies ist ein so großer Unterschied, daß er sicher beweisend ist und zwar dafür, daß auch ohne die Möglichkeit renal er Einwirkung das Diuretin Hyperglykämie hervorruft. Die Tatsache, daß die Harnblase eine Stunde nach der Diuretininjektion leer war, zeigt zugleich, daß das Diuretin sicher von den Nieren abgesperrt war und nicht etwa auf Umwegen (durch Lymphbahnen) doch noch die Nieren hatte erreichen und beeinflussen können.

4. Unterbindung der Ureteren und Diuretininjektion.

Eine Reihe von Versuchen, wo ich die doppel seitige Ureterenunterbindung von der offenen Bauchhöhle aus unternahm, hierauf das Diuretin injizierte und dann zumeist eine beträchtliche Hyperglykämie erzielte, will ich hier nicht anführen, da diese Versuche wegen des dreifachen Einflusses der Laparotomie, der Ureterenunter-

bindung und des Diuretins für die Wirkung des letzteren Faktors allein nichts beweisen können.

Wohl sind aber die Versuche beweisend, wo das Diuretin injiziert wurde, nachdem die Ureteren extraperitoneal von hinterher, wie das oben geschildert ist, unterbunden waren. (Versuche 92—94.) Die Diuretininjektion wurde gleich nach der Ureterenunterbindung vorgenommen. Zu Versuch 92 und 93 wurden Zuckertiere, zu 94 ein Rübentier verwendet.

Nr.	Die nach der Operation injizierte Diuretindosis	Zeit zwischen Injektion u. nachfolgendem Aderlaß	Aderlaß		Bemerkungen
			Menge in g	Zucker in Proz.	
92.	0,4 intraven.	1 Std.	40,5	0,305	—
93.	0,4 intraven.	1 1/4 Std.	32,1	0,252	—
94.	0,4 intraven.	3/4 Std.	19,4	0,236	Tags zuvor waren hier 18,1 g Blut mit 0,114 Proz. Zucker entnommen worden.

Danach betrug der Blutzuckergehalt durchschnittlich 0,264 Proz. Zucker, während er bei derselben Operation ohne Diuretin in den Versuchen 26—30 durchschnittlich 0,113 Proz. betragen hatte. Also auch hier Hyperglykämie trotz Sperrung des Harnstromes.

5. Zusammenfassung.

Alle drei Wege haben uns also zum selben Ziele geführt.

Der Nachweis ist erbracht, daß im Diuretindiabetes die Hyperglykämie der Glykosurie vorangeht, daß sie auch dann zu Stande kommt, wenn eine renale Wirkung dieses Körpers durch Unterbindung beider Nierenarterien ausgeschlossen oder wenn der Sekretionsstrom durch Unterbindung der Ureteren verlegt ist.

Die von Richter ausgesprochene Ansicht, daß das Diuretin eine direkte Wirkung auf die Leber¹⁾ ausübe, hat sich demnach als richtig erwiesen. In diesem Sinne wäre also auch die Diuretinglykosurie nicht als renale aufzufassen, sondern einfach als Folge der Hyperglykämie.

Ob aber deswegen der reichliche durch das Diuretin hervorgerufene Sekretionsstrom, also die renale Wirkung des Diuretins, wirklich so ganz bedeutungslos für das Eintreten der Glykosurie

1) Diese wird dabei, wie Richter ausführte, unfähig, als Reservoir für die in Form von Glykogen aufgespeicherten Kohlenhydrate zu dienen und zwar wahrscheinlich infolge von Vasomotorenwirkung auf die Leberblutgefäße (a. a. O. S. 476).

ist, wie Richter dies will, möchte ich doch dahin gestellt sein lassen. Ich glaube, man muß in dieser Hinsicht doch die Regelmäßigkeit hervorheben, mit der bei den in geeigneter Weise gefütterten Tieren die Glykosurie eintritt, während sie nicht selten, selbst bei einem Blutzuckergehalt von 0,20 Proz. ausbleibt, wenn man den Blutzuckergehalt durch andere Eingriffe, z. B. die Eröffnung der Bauchhöhle, in die Höhe ¹⁾ treibt. Lewandowsky gibt sogar an, keine Glykosurie beobachtet zu haben, wenn er durch ein- oder mehrmaligen Aderlaß den Blutzucker bis über 0,3 Proz. gesteigert hatte.

Wie hoch bei den Diuretintieren der Blutzuckergehalt genau in dem Augenblicke gestiegen war, als der Zuckerübertritt in den Harn erfolgte, läßt sich nach meinen Versuchen freilich nicht sagen, wo der Gehalt einige Male vor, meist aber zu verschiedenen Zeiten nach dem Eintreten der Glykosurie bestimmt wurde. Doch wurde diese letztere im Diuretindiabetes, wie aus einigen Versuchen von Richter ²⁾ und mir ³⁾ hervorgeht, wenigstens noch unterhalten durch einen Blutzuckergehalt, der unter 0,2 Proz. betrug.

Danach scheint vielleicht doch im Diuretindiabetes der Übergang von Zucker in den Harn leichter stattzufinden, als es sonst bei Hyperglykämie gleichen Grades der Fall ist. Und da wäre es denn doch wohl der starke Sekretionsstrom, der diesen Übergang in den Harn erleichtert. Wenn wir also auch als das Wichtigste, Wesentliche für das Zustandekommen der Diuretinglykosurie die Hyperglykämie ansehen müssen, so ist doch wohl auch das Mitwirken der verstärkten Sekretion, also des renalen Moments, nicht ganz auszuschließen. Es wäre dann anzunehmen, daß die Leber- und die Nierenschleuse beide durch das Diuretin dem Zuckerstrom eröffnet werden.

1) Und zwar bei Tieren, die in der gleichen Weise gefüttert waren wie die mit Diuretindiabetes.

2) Richter, a. a. O. S. 469, Versuch 3.

3) S. o. Versuch 63 und 69.