

## XXVI.

Aus dem Universitätslaboratorium für medicinische Chemie und experimentelle Pharmakologie zu Königsberg i. Pr. (Direktor: Geh. Rat Professor Jaffé).

### Über Ätherglykosurie und ihre Beeinflussung durch intravenöse Sauerstoffinfusionen.<sup>1)</sup>

Von

Dr. Albert Seelig.

Bei Experimenten, die ich an Hunden ausführte, um den Ort der Zuckerausscheidung in den Nieren festzustellen, fiel es auf, daß die durch den Harn ausgeführte Zuckermenge unverhältnismäßig groß gegenüber der eingeführten war. Als Ursache dieser Erscheinung vermutete ich, da die experimentellen Eingriffe als solche eine so hochgradige Glykosurie nicht erklären konnten, die verwandten Narcotica (Äther-Morphium). — Die nach dieser Richtung unternommenen Versuche stellten sehr schnell die Richtigkeit dieser Vermutung fest, und es blieb nur noch zu entscheiden, ob das Morphinum oder der Äther oder die Kombination beider Stoffe die Glykosurie hervorruft. Versuche mit Morphinum allein zeigten, daß dieses Gift wohl Glykosurie bewirken kann, jedoch war — wie ich im Gegensatz zu Araki u. a. feststellen konnte — seine Wirkung eine höchst inkonstante.

Ganz anders verhielt sich der Äther, dessen Einatmung stets nach mehr oder minder langer Zeit Glykosurie erzeugte. Die Regelmäßigkeit der Wirkung ist trotz der vielfachen Harnuntersuchungen nach Äthernarkose außer in einer kurzen Bemerkung von Ruschhaupt<sup>2)</sup> — er bezieht sich auf 2 an Kaninchen ausgeführten Experimenten — die ich erst nach Feststellung der Ätherglykosurie aufge-

---

1) Vergl. Centralblatt für innere Medicin. 1902. Nr. 6 und Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 17. Sitzungsber. des Vereins für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg.

2) Ruschhaupt, Dieses Archiv. Bd. XLIV.

funden habe — nirgends erwähnt. Die gebräuchlichsten Lehrbücher sprechen nur von einer zuweilen auftretenden Glykosurie nach Ätherinhalation, und in gleichem Sinne berichten auch eine Reihe von Spezialuntersuchungen.

Die Wirkung beim Menschen scheint ganz besonders inkonstant zu sein. Nur Reynoso <sup>1)</sup> behauptet, stets Zucker nach Äthernarkose gefunden zu haben, während andere Autoren nur über negative Resultate berichten konnten. Speziell darauf gerichtete Untersuchungen, wie sie in den Sammelberichten von Gurlt mitgeteilt sind, ergeben nur relativ selten positive Beobachtungen. Ich selbst habe an Menschen nach langdauernden Äthernarkosen niemals Glykosurie feststellen können.

Die Experimente sind an Hunden und Kaninchen ausgeführt, erstere sind brauchbarer, da sie langdauernde Narkosen besser vertragen. Kaninchen gehen zuweilen, besonders bei einem länger währenden Versuche, plötzlich unter Atmungsstillstand zugrunde. — Die Narkose wurde bei dem fest aufgebundenen Tiere so ausgeführt, daß auf ein über den Kopf des Tieres gelegtes Tuch langsam Äther aufgegossen wurde; der Luftzutritt war niemals gänzlich abgeschlossen. Der Urin wurde entweder direkt aus den Ureteren mittelst eingelegter Sonden, oder durch einen in die Blase eingeführten Katheter aufgefangen. Die Narkose verlief so, daß nach einem kurzen heftigen Excitationsstadium ein ruhiger Schlaf eintrat, der durch weitere Zufuhr von Äther möglichst tief gehalten wurde. Die Atmung war im allgemeinen ruhig, eine hochgradige Dyspnoe war nie zu beobachten. Die Urinsekretion war meist spärlich und nahm bei länger dauernden Versuchen so ab, daß zuweilen im Verlaufe von Stunden nur einige Tropfen abgesondert wurden.

Die Narkose wurde je nach Absicht des Experiments verschieden lange unterhalten, die längste betrug 7 Stunden.

Eine Zuckerausscheidung trat ausnahmslos auf. Ihr Erscheinen war zeitlich sehr verschieden; bei einem Versuche war bereits nach 10 Minuten eine deutliche Glykosurie zu beobachten, bei einem anderen trat sie erst nach 2 Stunden auf, jedoch sind dies Grenzfälle; im Durchschnitt darf man bei Hunden ca. eine Stunde nach Beginn des Versuchs auf den Eintritt der Glykosurie rechnen, falls die Narkose dauernd tief gehalten wird.

Die Glykosurie ist eine sehr ausgesprochene. Der Prozentgehalt kann bei geringer Diurese bis 10 Proz. steigen; bei reichlicher Harn-

---

1) Reynoso, *Compt. rend.* 1851. XXXIII. S. 416 u. 606.

ausscheidung sind im Durchschnitt 3—4 Proz. Die Glykosurie besteht während des ganzen Versuchs und scheint mit der Dauer des Experiments zu steigen. — Der Nachweis des Zuckers geschah durch die Trommersche Probe, Vergärung und durch die Phenylhydrazinprobe. Der Prozentgehalt wurde polarimetrisch oder durch das Lohnsteinsche Saccharimeter bestimmt.

Ich verfüge über 17 Fälle von reinen Äthernarkosen und 3 Äthermorphiumnarkosen bei Hunden, bei Kaninchen über 4 Äthernarkosen. Alle gaben, wie gesagt, ein positives Resultat.

Ich gebe hier einige Experimente ausführlich:

Versuch den 9. Juli 1902. Hündin von  $6\frac{1}{2}$  Kilo Gewicht.

Im Blasenurin, der vor Beginn des Versuchs durch Katheter entleert wird, kein Zucker und Eiweiß.

Beginn der Narkose 12 Uhr.  $1\frac{1}{2}$  Uhr sind Sonden in beiden Ureteren eingelegt.

1 Uhr: Rechts 2 ccm Urin mit 8 Proz. Zucker. Links geht der Urin verloren.

In der Zeit von 1—3 Uhr: Rechts 2,0 ccm mit 11 Proz. Zucker und Spuren Eiweiß. Links 3,5 ccm Urin mit 11 Proz. Zucker und Spuren Eiweiß.

3—5 Uhr: Rechts  $\frac{1}{2}$  ccm Urin mit Spuren Eiweiß. Links 1 ccm Urin mit 12 Proz. Zucker und Spuren Eiweiß.

5—7 Uhr: Rechts 0,4 ccm Urin. Links 0,3 ccm Urin.

Die beiden letzten Portionen wurden auf das zwanzigfache verdünnt und ergaben eine sehr ausgesprochene Trommersche Probe.

16. November. Großer Hund (10 Kilo). Katheter in der Blase. Beginn der Narkose  $10\frac{3}{4}$  Uhr.

Um  $11\frac{1}{2}$  Uhr sind 10,0 ccm Urin mit 3 Proz. Zucker entleert.

Um  $11\frac{1}{2}$ — $12\frac{1}{2}$  Uhr 20,0 ccm entleert mit 8 Proz. Zucker.

Um die Diurese zu steigern, wurden bei 2 Tieren während des Versuchs intravenös  $1\frac{1}{2}$  Proz. NaCl-Lösung infundiert. Der Effekt war ein sehr guter, jedoch wurde von weiteren derartigen Versuchen abgesehen, da durch die Kochsalzinfusion selbst, wie bereits von anderen Autoren gefunden und wir selbst bestätigen konnten, eine Glykosurie bewirkt wird. Was nun die Dauer der Zuckerausscheidung anbetrifft, so schwindet sie sehr rasch nach Aufhören der Narkose. Nach einigen Stunden war der Zucker nicht mehr nachweisbar, nur ein Hund, dem während der Narkose Kochsalz injiziert war, schied noch am nächsten Morgen, i. e. nach ca. 16 Stunden Urin mit 0,4 Proz. Zucker aus.

Die bisher mitgeteilten Resultate beziehen sich auf Hunde, die dauernd mit Fleisch gefüttert waren; es mußte von Interesse sein, die Wirkung der Äthernarkose an Tieren, die nur mit Kohlehydraten ernährt waren, zu studieren.

Die bisher von mir nach dieser Richtung angestellten Versuche ergaben — keine resp. minimale Glykosurie, trotzdem die Narkose entsprechend lange ausgedehnt war und die verwandten Hunde vorher bei reiner Fleischnahrung auf Äther reagiert hatten. Weitere Experimente sind im Gange, und ich behalte mir vor, über diese später ausführlich zu berichten. Diese Befunde sind um so interessanter, als Straub<sup>1)</sup> die gleichen Verhältnisse bei Kohlenoxydvergiftungen beobachtet hat.

Ist nun die beobachtete Glykosurie tatsächlich eine Folge der Ätherinhalation, oder handelt es sich nur um eine durch verschiedene Nebenumstände bedingte Zuckerausscheidung, gleich oder ähnlich derjenigen, die Müller<sup>2)</sup> für die Erklärung der durch Ruschhaupt festgestellten Acetonglykosurie anführt? Da wäre zuerst an die Wirkung der Fesselung zu denken, die ja, wie Versuche von Boehm und Hoffmann an Katzen festgestellt haben, Glykosurie erzeugen kann.

Obgleich derartige Befunde an Hunden nicht erhoben und somit diese Ätiologie der Zuckerausscheidung a priori sehr unwahrscheinlich schien, wollte ich dennoch durch das Experiment einen sicheren Aufschluß erlangen. Zu diesem Zwecke fesselte ich einen Hund genau ebenso wie bei der Äthernarkose für ca. 2½ Stunden; der durch den Katheter entleerte Urin enthielt keine Spur von Zucker. Nun wird die Äthernarkose eingeleitet, bereits nach ½ Stunde finden sich Spuren von Zucker; im Verlaufe von 2 Stunden werden alsdann 5 ccm Urin mit 8 Proz. Zucker entleert. Durch diesen Versuch dürfte wohl der Einwand der Fesselungsglykosurie beseitigt sein.

Wenden wir uns nun zu den Einwänden, die Müller gegenüber der Deutung der Acetonglykosurie von Ruschhaupt macht, so kämen hier als Ursachen der Glykosurie hauptsächlich in Betracht: die Dyspnoe und die durch das Experiment bewirkte Abkühlung. Die Dyspnoe scheidet für unsere Versuche gänzlich aus, da sie im allgemeinen so gering war, daß sie zweifellos unwirksam gewesen ist. — Auch die Abkühlung, die ja stets bei der Narkose stattfindet, dürfte hier auch nicht ausschlaggebend sein, da sie sich nur in engen Grenzen bewegt. Ich verfüge hier über einige experimentelle Erfahrungen. Bei Kaninchen sinkt die Temperatur bei 1 bis 1½ stündiger Äthernarkose um ca. 3°; aber fast einen gleichen Temperaturabfall erhält man, wenn man ein Tier für die gleiche

---

1) Straub, Dieses Archiv. Bd. XXXIX.

2) Müller, Dieses Archiv. Bd. XLVI.

Zeit einfach aufbindet, ohne daß jedoch dabei eine Glykosurie auftritt. Ich gebe 2 Beispiele:

18. November 1903. Großes Kaninehen. Temp. im Rect.  $39,6^{\circ}$ .

11 Uhr 50 Min. Beginn der Äthernarkose.

12 Uhr 40 Min. deutliche Glykosurie.

1 Uhr 10 Min. deutliche Glykosurie.

Temperatur im Rect.  $36,5^{\circ}$ .

27. November. Ein großes Kaninchen wird ebenso aufgebunden wie bei Äthernarkose und bleibt  $1\frac{1}{2}$  Stunden in dieser Lage.

Temperatur am Anfang des Versuchs  $39,6^{\circ}$ , am Ende  $36,4^{\circ}$ .

Im Urin keine Spur von Zucker.

Ebenso liegen die Verhältnisse auch beim Hunde. Die Temperatur sinkt hier in der Narkose auch um ca.  $3^{\circ}$ . Daß auch beim Hunde nicht das Sinken der Temperatur die Ursache der Glykosurie ist, erhellt aus später mitzuteilenden Versuchen mit Äther-Sauerstoff; denn hier bleibt die Glykosurie, trotzdem die Temperatur während des Experimentes um ca.  $3^{\circ}$  gesunken war, aus.

Geht aus den vorherigen Auseinandersetzungen mit Sicherheit hervor, daß die Glykosurie abhängig ist von der Äthernarkose, so gilt es jetzt zu entscheiden, welcher Art die beobachtete Zuckerausscheidung ist. Dazu ist es notwendig, sich über den Zuckergehalt des Blutes und die Glykogenmenge in der Leber bei resp. nach der Äthernarkose zu orientieren.

Die Blutzuckerbestimmung habe ich an 2 Hunden gemacht, indem ich zuerst das Blut ohne Narkose entnahm und ca. 9 oder 17 Tage später nach Ätherinhalation.

Die Bestimmungen geschahen nach der Methode von Seeger.

1. Dezember 1902. Große Hündin wird aufgebunden und aus der Cruratis 30,0 ccm Blut entnommen. Blutzuckergehalt  $0,1\%$ .

18. Dezember. Dieselben Hündin.

11 Uhr Äthernarkose eingeleitet.

12 Uhr reduziert der Urin bereits stark (6 Proz.)

12 Uhr 10 Min. Blutentnahme.

Blutzuckergehalt 0,22 Proz.

10. Dezember. Kleiner Hund aufgebunden. Es werden von der Art. crural. 20,0 Blut entnommen, der Gehalt an Zucker = 0,1 Proz.

19. Dezember. Derselbe Hund.

$11\frac{1}{2}$  Uhr wird Äthernarkose eingeleitet.

$12\frac{1}{2}$  Uhr findet sich eine leichte Reduktion im Urin.

$12\frac{1}{2}$  Uhr Blutentnahme.

Blutzucker 0,155 Proz.

Der Versuch wird fortgesetzt.

1 Uhr 6 ccm Urin mit 8 Proz. Zucker.

Die bei der Äthernarkose gefundenen Erhöhungen des Blutzuckergehaltes sind nicht bedeutende und liegen bei dem einen Versuch (0,15 Proz.) nach den Untersuchungen einiger Autoren noch in den Grenzen der normalen, jedoch darf man wohl in Anbetracht der gleichen Ernährungsverhältnisse die beobachteten Differenzen mit Recht als Erhöhungen des Blutzuckergehaltes auffassen.

Diese Befunde erhöhten Blutzuckergehaltes sprechen dagegen, daß es sich etwa um eine Glykosurie, die auf einer durch die Äthernarkose erzeugten pathologischen Durchlässigkeit der Nieren beruht, handelt, denn in diesem Falle müßte der Blutzucker entweder vermindert oder mindestens normal sein. An diese Möglichkeit mußte gedacht werden, da der Äther tatsächlich, wie aus vielfachen Untersuchungen hervorgeht — auch wir fanden in den meisten Fällen Albuminurie — die Nieren stark schädigen kann.

Die zweite Frage gilt dem Verhalten des Leberglykogens.

Es war a priori wahrscheinlich, daß bei der Ätherinhalation entsprechend anderen Glykosurie erzeugenden Giften eine Verminderung des Leberglykogens eintritt. Die nach dieser Richtung unternommene Untersuchung ergab die Richtigkeit der Voraussetzung:

1. August 1902. Hund, 6½ Kilo.

11 Uhr narkotisiert und bis 1 Uhr 30 Min. unter Äther gehalten; während dieser Zeit sind 12 ccm Urin mit 5 Proz. Zucker entleert. Als dann wurde die Leber zwecks Glykogenbestimmung nach Brücke-Külz entfernt; sie wiegt 260 g und enthält 0,9540 g Glykogen, d. i. 0,37 Proz. Diese Zahl ist so niedrig, daß man sie wohl — trotzdem bekanntlich der Glykogengehalt außerordentlichen Schwankungen unterliegen kann, — als pathologische Verminderung auffassen kann.

Die mitgeteilten Befunde der Hyperglykämie und Verminderung des Leberglykogens stimmen mit denjenigen bei den bekannten Vergiftungsglykosurien (Morphin etc.), als deren Ursache nach den bekannten Versuchen von Araki<sup>1)</sup> O-Mangel angenommen wird, überein. Unter Annahme dieser Arakischen Erklärung, gegen die der Verlauf der damals von mir angestellten Versuche keine Bedenken aufkommen ließ, ging meine Überlegung dahin, daß es, falls die Zuckerausscheidung wirklich eine Folge des O-Mangels wäre, gelingen müßte, die Glykosurie zu verhindern, wenn den Tieren während des Experiments stets genügend O zur Verfügung stände. — Von diesem Gesichtspunkte aus unternahm ich die hier mitzuteilenden Experimente.

Die O-Zufuhr während des Versuchs geschah entsprechend den

---

<sup>1)</sup> Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XV, XVI, XVII.

Vorschriften Gärtners<sup>1)</sup> durch intravenöse Infusion. Wir konnten im allgemeinen ganz nach seinen Angaben verfahren, jedoch erforderte die Sauerstoffzufuhr während der Äthernarkose eine größere Vorsicht als bei den durch Morphinum betäubten Tieren, wie sie Gärtner verwandte, denn es trat zuweilen plötzlich Exitus ein, ohne daß vorher das von Gärtner angegebene, weithin hörbare Aufsteigen von Gasblasen im Herzen die drohende Gefahr anzeigte. Häufig beobachteten wir ein lautes systolisches Blasen am rechten Herzen, das wir als eine Tricuspidalinsuffizienz deuteten. Dieselbe Beobachtung hat Stürtz<sup>2)</sup> gemacht und in demselben Sinne aufgefaßt.

Für die Sauerstoffätherversuche eignen sich Hunde am besten. Kaninchen gehen bei derartigen Versuchen zu leicht zugrunde. Meine Resultate sind ausnahmslos an Hunden gewonnen. — Der Verlauf des Versuchs stimmte im ganzen mit demjenigen bei einfacher Äthernarkose überein. Die Atmung war im allgemeinen gleichmäßig und ruhig, nur falls der Sauerstoff zu schnell eingeleitet wurde, trat eine lebhaftere Beschleunigung ein. Im allgemeinen hatte ich den Eindruck, daß die Tiere bei gleichzeitiger O-Infusion die Narkose besser vertrugen, trotzdem eine größere Menge Äthers zur Erzeugung eines tiefen Schlafes notwendig war.

Die Versuchsanordnung war folgende: Ein hohes graduiertes Glasgefäß, durch einen doppelt durchbohrten Gummipfropfen geschlossen, der mit einem langen bis zum Boden reichenden und einem kurzen Glasrohr armiert war, wurde mit frisch vorbereitetem Sauerstoff gefüllt; durch das lange Glasrohr wurde aus einem ca.  $\frac{1}{2}$  m höher stehenden Gefäße Wasser geleitet, das den Sauerstoff durch das kurze Rohr herausdrängt; dieser gelangt durch einen Gummischlauch in eine mit Wasser gefüllte Waschflasche und aus dieser durch einen Präzisionshahn in eine in die Vena cruralis eingebundene Canüle. Durch den eingeschalteten Hahn konnte die Zufuhr beliebig reguliert und ein gleichmäßiger Zustrom erreicht werden. Das Tier war aufgebunden. Die Vene wurde ohne Narkose freigelegt. Die O-Zufuhr geschah entweder bereits kurze Zeit vor Beginn der Narkose oder gleichzeitig mit ihr. Die Narkose wurde ebenso wie in den früheren Versuchen vorgenommen. Der Urin wurde durch einen Katheter dauernd entleert und in kurzen Zwischenräumen geprüft. Die Experimente machten im allgemeinen keine Schwierigkeiten, nur trat zuweilen eine Undurchgängigkeit der Canüle durch geron-

1) Gärtner, Wiener klin. Wochenschrift. 1902. Nr. 27 u. 28.

2) Stürtz, Über intravenöse Sauerstoffinfusionen. Zeitschr. f. diätet. u. physik. Therapie. Bd. VII. Heft 2 u. 3.

nenes Blut ein, die eine Herausnahme und Wiedereinführung verlangte.

Ich gebe einige ausführliche Protokolle. Die ersten Versuche gelten der Frage, ob durch gleichzeitige O-Ätherzufuhr eine Glykosurie verhindert werden kann, die zweiten, ob eine bestehende Ätherglykosurie durch nachträgliche O-Zuführung aufgehoben werden kann.

29. Oktober 1902. Mittlerer Hund.

12 Uhr gleichzeitig Äther- und O-Infusion. Katheter in der Blase.

1 Uhr 45 Min. Urin enthält keinen Zucker.

2 Uhr 15 Min. Urin enthält keinen Zucker.

2 Uhr 45 Min. Urin enthält keinen Zucker.

3 Uhr. Urin enthält keinen Zucker.

Es sind ca. 900 ccm O verbraucht.

Derselbe Hund wird am 4. November mit Äther narkotisiert und hat bereits nach 1¼ Stunde deutliche Glykosurie.

15. November. Großer männlicher Hund. 12 Kilo.

11 Uhr. Beginn der O-Infusion. 11 Uhr 15 Min. ist der Hund narkotisiert.

11 Uhr 30 Min. Beide Ureteren katheterisiert.

12 Uhr 30 Min. Rechter Ureter hat 3 ccm entleert. Kein Zucker.

Linker Ureter hat 3 ccm (mit Blut) entleert. Kein Zucker.

1 Uhr 30 Min. Rechter Ureter hat 3 ccm ohne Zucker entleert.

2 Uhr 45 Min. Linker Ureter hat 4 ccm ohne Zucker entleert.

Rechter Ureter hat 2,5 ccm ohne Zucker entleert.

Es sind 1600 ccm O infundiert.

Das Tier hatte während des ganzen Versuchs keine bemerkenswerte Dyspnoe.

28. November 1902. Großer Hund, 13 Kilo.

11 Uhr. Beginn der Infusion; 11 Uhr 10 Min. Äthernarkose.

Der Versuch wird bis 2 Uhr fortgesetzt. Der aus den Ureteren aufgefangene Urin ist ohne Zucker.

Um 2 Uhr wird die O-Zufuhr unterbrochen, während die Äthernarkose noch bis 4 Uhr fortgesetzt wird. Der um diese Zeit untersuchte Urin (3 ccm) gibt ebenfalls keine Zuckerprobe. Es sind 1700 ccm O verbraucht.

Wir verfügen noch über 4 gleichartige Versuche, die ganz ebenso verliefen. Berechnet man den O-Verbrauch pro Kilo und Stunde, so ergibt sich ca. 20—50 ccm; Versuch 1 ist leider nicht zu verwerten, da das Gewicht des Hundes fehlt, jedoch ist hier sicher kein höherer Wert anzunehmen, da in der Stunde 300 ccm verbraucht sind und die Berechnung „mittlerer Hund“ auf ein Tier von mindestens 6 Kilo deuten dürfte.

Wie aus den mitgeteilten Versuchen zu ersehen ist, gelingt es regelmäßig bei richtiger O-Zufuhr die Glykosurie zu verhindern. Daß eine zu reichliche O-Zufuhr den Erfolg in Frage stellen kann, ergeben die beiden folgenden Experimente:



15. Februar 1904. Kleiner Hund, 5 Kilo. Temperatur 38°.

Es wurden 50 ccm O eingeleitet, dann erst Äthernarkose, 12 Uhr. Der Versuch dauert 1 Stunde. Zeitweise treten leichte Zuckungen auf. 1 Uhr reichlich Zucker. O-Verbrauch 600 ccm. Temperatur 35°.

17. März 1904. Derselbe Hund wie 15. November 1904.

Vor Beginn der Ätherisierung werden 20 ccm O infundiert.

11 Uhr 30 Min. tiefe Narkose.

12 Uhr 30 Min. stellen sich Krämpfe ein (Opisthotonus).

Es gelingt, nur einige Tropfen Urin aus der Blase zu entleeren, die Zucker enthalten.

1 Uhr stirbt der Hund plötzlich. In der Blase kein Urin. O-Verbrauch 900 ccm.

Daß hier tatsächlich zu viel O zugeführt ist, beweisen die sonst niemals beobachteten Krämpfe resp. der Opisthotonus. Eine Berechnung der O-Zufuhr pro Kilo und Stunde ergibt im ersten Versuche ca. 130 ccm und im zweiten sogar 200 ccm, während in den ohne Glykosurie verlaufenden Experimenten höchstens 50 ccm infundiert wurden.<sup>1)</sup>

Während, wie gezeigt, eine gleichzeitige Anwendung von O und Äther die Glykosurie zu verhindern vermag, kann bereits bestehende Zuckerausscheidung durch nachträgliche O-Zufuhr nicht unterdrückt werden. Wir haben in dieser Richtung verschiedene Experimente angestellt und sind stets zu negativen Resultaten gekommen. Ich gebe ein Beispiel:

2. November 1903. Grosser Hund, 9 Kilo. Wird 10 Uhr 30 Min. narkotisiert.

11 Uhr 30 Min. deutliche Reduktion. Jetzt O-Einleitung.

11 Uhr 30 Min. bis 12 Uhr 20 ccm Urin mit 3,4 Proz.

12 Uhr bis 12 Uhr 30 Min. 15 ccm Urin mit 8 Proz.

12 Uhr 30 Min. bis 1 Uhr 30 Min. 12 ccm Urin mit 8 Proz.

Der Hund hatte vor dem Versuche reichlich Flüssigkeit zu sich genommen.

Überblicken wir die hier mitgeteilten Resultate der kombinierten Versuche mit Äther und Sauerstoff, so dürfte wohl der Schluß, daß

---

<sup>1)</sup> Als ganz exceptionell verlaufender Versuch sei hier noch folgender mitgeteilt:

28. Januar 1904. Kleiner Hund. 4 Kilo.

11 Uhr Äthersauerstoff. Temperatur 37,7°.

11 Uhr 10 Min. bereits reichlich Zucker.

Die Infusion wird fortgesetzt, nach 1½ Stunde plötzlicher Tod. Der Urin enthielt dauernd Zucker. O-Verbrauch = 600 ccm. Temperatur 35°.

Eine Glykosurie, die auch nur annähernd ebenso schnell auftrat, habe ich niemals mehr beobachtet. Daß O-Infusion hier nicht wirksam war, darf wohl kaum wunder nehmen.

die Ätherglykosurie durch gleichzeitige O-Infusion aufgehalten werden kann, zu Recht bestehen.

Daß es sich dabei nicht etwa um Zufälligkeiten handelt, die dadurch bedingt sind, daß die verwandten Hunde überhaupt nicht resp. nicht in der für den Versuch aufgewandten Zeit mit Glykosurie auf die Ätherinhalation reagierten, glauben wir mit Bestimmtheit dadurch ausgeschlossen zu haben, daß 1) die verwandten Tiere entweder vor oder mehrere Tage nach Ausführung der Äthersauerstoffversuche auf ihre Reaktionsfähigkeit gegen Äther geprüft wurden; stets waren die Resultate positiv. 2) Die Dauer der Experimente stets größer war als der längste Zeitraum ( $2\frac{1}{4}$  Stunden), der von Beginn der Äthernarkose bis zum Auftreten der Glykosurie von mir je beobachtet wurde. 3) Der Effekt der O-Infusion noch 2 Stunden fort dauerte, nachdem die O-Zufuhr unterbrochen war, während die Äthernarkose fortgesetzt wurde.

Wie wirkt nun die Sauerstoffzufuhr? Die Frage ist nach den bisherigen Versuchen nicht mit Sicherheit zu beantworten. Es bestehen verschiedene Möglichkeiten: Der Zucker kann durch O zerstört werden, diese Annahme ist wohl von der Hand zu weisen, denn sonst müßte eine bestehende Ätherglykosurie durch nachträgliche O-Einleitung beschränkt bzw. aufgehoben werden können, beides jedoch ist, wie aus früher mitgeteilten Experimenten hervorgeht, nicht der Fall. Eine zweite Möglichkeit wäre die, daß Äther eine Änderung im Glykogenstoffwechsel bedingt und O diese Änderung hintanhält. Es wäre dann zu erwarten, daß im Gegensatz zu den einfachen Ätherglykosurien der Glykogengehalt der Leber nicht vermindert ist. Ein diesbezügliches Experiment ergab, daß der Glykogengehalt der Leber bei Äthersauerstoffzufuhr tatsächlich dreimal so hoch war, als bei einem unter sonst gleichen Bedingungen gehaltenen Hunde nach einfacher Äthernarkose.

Ich gebe den Versuch:

29. Juli 1904. Einem Hunde von 6 Kilo werden 40 ccm O infundiert, dann Einleitung der Narkose 11 Uhr; der Versuch dauert bis  $1\frac{1}{2}$  Uhr. Im Urin ist während der ganzen Zeit kein Zucker nachweisbar. O-Verbrauch = 590 ccm.

Temperatur bei Beginn des Versuchs  $38,5^{\circ}$ , am Ende  $35,4^{\circ}$ .

Gewicht der Leber 240,0. Glykogengehalt 2,4151.

Der Glykogengehalt ist hier nicht hoch, jedoch dürfte er, da er fast dreimal so groß ist als der unter sonst gleichen Bedingungen gewonnene Wert bei einfacher Äthernarkose bemerkenswert sein.

Weitere bindende Schlüsse möchte ich jedoch aus den mitgeteilten Glykogenbestimmungen nicht ziehen, da nur große Versuchs-

reihen, die übereinstimmende Befunde ergeben, hier entscheidend sein können. Vielleicht bringen Versuche, die z. Z. im Gange sind, eindeutige Resultate. Unter diesen Verhältnissen ist jeder Erklärungsversuch der O-Wirkung aussichtslos, erst eine klare Einsicht in das Wesen der Ätherglykosurie kann eine Grundlage geben, auf der weitergebaut werden darf.

Schien der Verlauf der bisher mitgeteilten Experimente die Arakische Theorie des O-Mangels zu stützen, so galt es nun festzustellen, ob auch andere charakteristischen Merkmale der durch O-Mangel bedingten Glykosurien bei der Ätherglykosurie konstatiert werden können. Als charakteristisches Phänomen kommt hier besonders die von Araki festgestellte Milchsäureausscheidung in Betracht. Meine darauf gerichteten Untersuchungen ergaben völlig negative Resultate, wie aus folgenden Experimenten hervorgeht:

8. November 1902. Großer Hund wird von 11 Uhr 15 Min. bis 4 Uhr 15 Min. in Äthernarkose gehalten. Er scheidet in dieser Zeit ca. 20 ccm Urin mit 8 Proz. Zucker aus. Dieser Urin mit dem bis zum nächsten Morgen entleerten zusammen = 90 ccm wird gesammelt und auf Milchsäure nach der von Araki geübten Methode untersucht. Das Resultat ist negativ.

18. Dezember. Große Hündin wird von 11 Uhr bis 2 Uhr 30 Min. in Narkose gehalten und entleert während dieser Zeit 12 ccm Urin mit 6 Proz. Nachmittags 6 Uhr durch Katheterismus 70 ccm Urin entleert, die zuckerfrei sind. Die ganze Menge wird auf Milchsäure untersucht. Das Resultat ist wiederum negativ.

Um eine größere Menge Urin zur Verfügung zu haben, wurde einem ätherisierten Tiere 300 ccm  $1\frac{1}{2}$  proc. NaCl-Lösung intravenös gegeben.

12. November. Großer Hund.

10 Uhr 45 Min. Narkose und intravenöse Injektion von  $1\frac{1}{2}$  proc. NaCl-Lösung in die Beinvene.

Von 10 Uhr 45 Min. bis 2 Uhr werden 78 ccm Urin mit 4 Proz. Zucker entleert. Hierzu werden noch die bis zum nächsten Morgen entleerten 200 ccm mit 0,4 Proz. gefügt und die ganze Menge auf Milchsäure verarbeitet.

Das Resultat war ebenfalls negativ.

Diese auffallende Differenz der Befunde bestimmte mich hauptsächlich dazu, bei Tieren stärkeren Sauerstoffmangel ohne gleichzeitige Kohlensäureüberladung zu erzeugen, um den Einfluß gleichzeitiger Sauerstoffzufuhr auf die event. auftretende Glykosurie zu beobachten. Die meisten in diesem Sinne wirksamen Gifte konnte ich, soweit ich sie geprüft habe, wegen ihrer inkonstanten resp.

nicht sicher berechenbaren glykosurieerzeugenden Wirkung nicht verwenden, nur die CO-Vergiftung schien mir aussichtsreich. Da die Einführung von CO durch Inhalation und gleichzeitige intravenöse O-Infusion einerseits wegen der rasch erscheinenden Glykosurie, andererseits wegen der event. auftretenden Krämpfe, die eine gleichmäßige O-Zufuhr sehr erschwert bzw. verhindert hätten, nicht angängig erschien, versuchte ich eine intravenöse CO-Einleitung, indem ich voraussetzen zu dürfen glaubte, daß auch auf diesem Wege eine Glykosurie zustande kommen würde. —

Über intravenöse CO-Infusionen ist, soweit ich sehe, in der Literatur nur sehr wenig berichtet.

Nysten<sup>1)</sup> (cit. bei Cl. Bernard) und Cl. Bernard<sup>2)</sup> haben CO eingeführt. Ersterer Autor hat nicht auf Glykosurie geachtet, während Cl. Bernard, der 10—12 ccm in das rechte Herz und 4—5 in die Aorta injizierte Glykosurie beobachtet hat.

Meine Versuche sind ebenso wie diejenigen mit O-Infusion vorgenommen. Zu meiner Überraschung fand ich niemals Glykosurie. Die Tiere waren stets mit Fleisch gefüttert.

Ich teile die Versuche in extenso mit:

17. Februar. Kleiner Hund. 11 Uhr 40 Min. wird CO in die Beinvene infundiert; Katheter in der Blase. Der Hund wird leicht dyspnoisch.

12 Uhr 5 M. Im Urin kein Zucker.

12 Uhr 30 Min. Im Urin kein Zucker.

1 Uhr reagiert das Herz.

1 Uhr 15 Min. plötzlich Atmungsstillstand und Tod.

In der Blase 4 ccm Urin ohne Zucker. CO-Verbrauch = 450 ccm. Das Blut hellrot, zeigt die für CO charakteristischen Absorptionsstreifen, auch nach Reduktion mit Schwefelammonium.

4. August. Hund, 6 Kilo.

11 Uhr Infusion von CO. Der Versuch dauert bis 1 Uhr 15 Min.; da tritt plötzlich Atmungsstillstand und Tod ein. Im Urin ist kein Zucker nachweisbar. Blutbefund wie oben. CO-Verbrauch 430 ccm.

15. September 1903. Hund, 6 Kilo.

11 Uhr 30 Min. Beginn des Versuchs.

12 Uhr 15 Min. Urin zuckerfrei; jetzt verstopft sich die Kanüle, und muß entfernt werden. Der Versuch wird dadurch bis 12 Uhr 35 Min. unterbrochen.

1 Uhr hört das Tier auf zu atmen, jedoch gelingt es, durch künstliche Atmung, die Respiration wieder in Gang zu bringen.

1 Uhr 15 Min. plötzlicher Tod. CO-Verbrauch ca. 600 ccm. Im Urin kein Zucker. Blut wie oben.

1) Nysten, *Recherches de physiologie et de chimie pathol.* 1811.

2) Bernard, *Leçons sur les effets des substances toxiques et medicamenteuses.* 1858.

Übersehen wir den Verlauf der Versuche, so fällt es auf, daß die CO-Infusion nicht in gleichem Sinne wirkt, wie die Inhalation von Kohlenoxyd; ähnliche Beobachtungen haben übrigens Marcacci<sup>1)</sup> und Mischka<sup>2)</sup> für subkutane und intraperitoneale Injektionen von CO gemacht. Bei meinen Experimenten war die Dyspnoe relativ gering, Krämpfe kamen, falls überhaupt, erst kurz ante exitum und zwar meist in sehr milder Form zur Beobachtung. Am auffallendsten war das Ausbleiben der Glykosurie, da ja der für dieses Phänomen als Ursache supponierte O-Mangel zweifellos in ebenso hohem Grade, wie bei der CO-Inhalation vorhanden ist. Eine Erklärung für dieses abweichende Verhalten kann ich nicht geben; entweder bedingt O-Mangel nicht in jedem Falle eine Glykosurie, was mir um so wahrscheinlicher, als auch andere Beobachtungen, wie z. B. das Ausbleiben der Glykosurie bei Äthernarkose nach Kohlehydratfütterung hierfür sprechen, oder die CO-Infusion erzeugt vorläufig noch nicht übersehbare Verhältnisse, die hemmend auf den Zuckerstoffwechsel wirken. Weitere Versuche nach dieser Richtung habe ich nicht angestellt. — Der Verlauf der mitgeteilten CO-Infusionen ließ natürlich eine Kombination mit Sauerstoffinfusionen wertlos erscheinen.

Nachdem ich den hemmenden Einfluß der O-Infusion auf die Ätherglykosurie festgestellt hatte, lag es nahe, auch andere Glykosurien unter den gleichen Bedingungen zu prüfen. Dabei stellte es sich heraus, daß, soweit ich aus der betr. Literatur bezw. aus eigenen Versuchen schließen konnte, nur zwei Vergiftungsglykosurien so unbedingt und konstant auftraten, daß sie für mich verwendbar waren, nämlich diejenigen nach Einführung von Phloridzin und Suprarenin bezw. Adrenalin.

Von der ersten war a priori vorauszusetzen, daß die O-Infusion ohne Einfluß sein würde, was auch die bez. Experimente bestätigten. Die Zuckerausscheidung trat ebenso intensiv und ebenso schnell auf wie ohne O-Zufuhr.

In demselben Sinne verliefen die Versuche mit Adrenalin bezw. Suprarenin. Selbst eine schon  $\frac{1}{4}$  Stunde vor Injektion von Suprarenin begonnene und dauernd fortgesetzte Infusion von O hatte keinerlei Einfluß auf die Zuckerausscheidung.

1) Marcacci, Il meccanismo della morte nell' avelenamento per ossido di carbonico. *Centralbl. f. Physiol.* 1893. S. 11.

2) Mischka, Über Vergiftung mit CO. *Prager med. Wochenschr.* 1889 *Schmidts Jahrb.* 1892. S. 236, 237.

Die nie versagende Glykosurie nach Pankreasexstirpation habe ich bisher in diesem Sinne nicht bearbeitet, jedoch dürften derartige Versuche vielleicht von Interesse sein.

Die Resultate meiner Experimente sind folgende:

1. Ätherinhalation erzeugt bei Hunden, die mit Fleisch gefüttert werden, stets eine mehr oder minder hochgradige Glykosurie.

2. Die Glykosurie ist während der Narkose stets nachweisbar, überdauert sie aber nur kurze Zeit.

3. Dauernde Kohlehydratfütterung verhindert bei Hunden das Zustandekommen der Glykosurie.

4. Die Unterdrückung einer bereits bestehenden Ätherglykosurie durch nachträgliche O-Infusion gelingt nicht.

5. Die Glykosurie geht mit Hyperglykämie einher.

6. Der Glykogengehalt der Leber ist nach Äthernarkose sehr herabgesetzt.

7. Wird mit der Ätherinhalation gleichzeitig O intravenös infundiert, so tritt — falls die zugeführten O-Mengen richtig dosiert sind — keine Glykosurie auf.

8. Intravenöse CO-Zufuhr bedingt keine Glykosurie.