

- Fig. 8. A Muskelfaser ebendaher. Profilbild (frisch in Serum). B Dieselbe Muskelfaser nach dem Zufließen von verdünnter Essigsäure. Die contractile Substanz ist aufgebläht und sämtliche Kerne sind stark getrübt und geschrumpft.
- Fig. 9. Muskelfaser aus einem Augenmuskel vom Hund. Der Nerv ist stark gedehnt.
- Fig. 10. Eine Muskelfaser aus dem Psoas der weissen Ratte. N Gabelig getheilte, sehr dicker Nerv. a a Uebergänge desselben in die Muskelfaser. b b Kernartige Körperchen in einer fein granulirten Substanz. c Sehr durchsichtige kuglige Blasen. d d Kuglige granulirte Körper. e e Granulirte Masse in der Axe der Muskelfaser. f Muskelkern.
- Fig. 11. Nervendigung in der Muskelfaser der Kröte (frisch). N Nerv. M Muskelfaser. Die Querstreifung ist nicht mitgezeichnet. a a Kerne der Nerven-scheide. b b Nervenendknospen. c Intramuskulärer Axencylinder ohne Nervenendknospen.

---

## XXV.

### Beiträge zur Lehre vom Diabetes mellitus.

Von Dr. Winogradoff in St. Petersburg.

---

In der vorliegenden Arbeit beabsichtige ich einige Fragen hinsichtlich des künstlichen Diabetes in Folge der Curarevergiftung genauer zu erörtern.

Es schiene daher nicht passend, hier in die Erörterung der existirenden Theorien über das Wesen des Diabetes mellitus als Krankheit einzugehen. Da ich aber schon in diesem Theile meiner Arbeit einige Fragen aus der Pathologie dieser Krankheit (wenn man Diabetes als Krankheit und nicht blos als Symptom auffassen darf) zu berühren Gelegenheit hatte, und da ich mir die fernere Bearbeitung dieser Fragen vorbehalten habe, so erlaube ich mir, die bedeutenderen Theorien über das Wesen des Diabetes mellitus in kurzen Worten vorzuführen.

Auf die glänzenden Entdeckungen von Cl. Bernard sich stützend, glaubte man die Ursache des Diabetes in verschiedenen Erkrankungen der Leber und des Gehirns gefunden zu haben. Doch die weiteren Beobachtungen haben diese Wahrnehmungen nicht

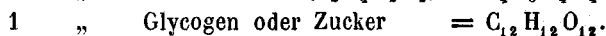
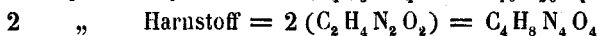
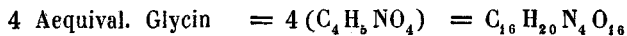
gerechtfertigt; denn wenn auch manchmal Diabetes Gehirnaffectio-  
nen begleitet, so ist sehr selten der 4. Ventrikel die Stelle der  
Affectio, obgleich es bisweilen vorkommt\*). In der Mehrzahl  
der Fälle aber findet man bei der Section von Diabetikern gar keine  
pathologische Veränderungen im Gehirn. — Noch weniger hat man  
sie in der Leber gefunden, und obgleich letztere bei den Diabe-  
tikern bisweilen hyperämisch ist, so ist diese Erscheinung nichts  
weniger als constant, ja sogar ziemlich selten; ausserdem ist die  
Anwesenheit dieser Hyperämie leicht als die Folge der starken Mahl-  
zeiten, welche Diabetiker zu halten pflegen, zu erklären. — Im  
Allgemeinen sind die bei den Obduktionen von Diabetikern gefun-  
denen pathologischen Veränderungen in verschiedenen Organen gar  
nicht constant, sehr oft sind sie secundäre, durch die Krankheit  
selbst hervorgerufene und sind also keineswegs geeignet, das Wesen  
der Krankheit zu erklären.

Nach Schiff's Meinung (Untersuchungen über die Zuckerbil-  
dung in der Leber und den Einfluss des Nervensystems auf die  
Erzeugung des Diabetes, Würzburg 1859) kann der Diabetes ent-  
stehen in Folge von Erweiterung der Lebergefässe, welche nach  
der Reizung der Gefässnerven eintritt. Dies kann man nach  
Schiff künstlich durch Reizung oder Zerstörung von gewissen  
Theilen der Nervencentren im Gehirn und im oberen Theile des  
Rückenmarks erzeugen. Der Diabetes, wie er ihn annimmt, ist  
immer nur durch die vermehrte Zuckerproduktion in der Leber  
bedingt und niemals durch die verminderte Zerstörung desselben  
im Organismus.

Nach Heinsius und Kütke (Zur Function der Leber. Kütke,  
Studien des physiologischen Instituts zu Amsterdam, 1861. Die  
Quelle des Leberzuckers von Heinsius ibidem) hängt die Ent-  
stehung des Diabetes von der vermehrten Gallenabsonderung ab,  
indem sich das Glycin in der Leber in Harnstoff und Zucker zer-  
spaltet. Es ist hier nicht der Ort, sich in eine Kritik dieser Ar-

\*) Im October 1862 habe ich im pathologischen Institute von Prof. Virchow  
einen Fall gesehen, in dem bei einem Diabetiker bei der Obduction im Ge-  
hirn eine Geschwulst, welche auf den vierten Ventrikel einen Druck ausübte,  
gefunden wurde.

beiten einzulassen; nur eins erlaube ich mir zu bemerken, dass es viel zu früh war, die Leber in Hinsicht auf ihren Zuckergehalt — 6, 5 und sogar nur 3 Tage nach der Anlegung der Gallen fistel, wie es Heinsius gemacht hat, zu untersuchen, wenn die erhaltenen Resultate eine wichtige Bedeutung haben sollen. — Auf diese Arbeiten sich stützend, hat Stokvis (Studien des physiol. Inst. zu Amsterdam) versucht, den Diabetes mit Benzoëssäure zu behandeln, die, wie bekannt, die Eigenschaft besitzt, sich in der Leber mit Glycin zu verbinden und, damit gepaart, als Hippursäure aus dem Organismus sich auszuschcheiden. Die befriedigenden Resultate, die Stokvis erhalten, nämlich die bedeutende Abnahme des Zuckers im Harn der Diabetiker, schienen mit der Theorie von Heinsius übereinzustimmen. Doch sollte man auch erwarten, dass nach dem Benzoëssäuregenuss die Quantität des Harnstoffs im Harn der Diabetiker sich bedeutend vermindern musste, was aber nicht der Fall war; denn obgleich die Quantität des Harnstoffs sich verringerte, war diese Verminderung im Vergleich mit der Verminderung der Quantität des Zuckers und der Vermehrung der Hippursäure im Harn sehr unbedeutend. Um dieses zu erklären, hat Stokvis der Benzoëssäure die Fähigkeit zugeschrieben, den Stoffwechsel zu vermehren. Inwiefern diese Theorie richtig ist, müssen weitere Untersuchungen entscheiden, doch auch jetzt schon kann man einwenden, dass, wenn in der That der Diabetes in Folge der Vermehrung der Gallenabsonderung und der Zerspaltung des Glycins in Zucker und Harnstoff entstände, die Quantität des Harnstoffs im Harn der Diabetiker eine enorm grosse sein müsste, weil der Harn der Diabetiker sehr oft 6—12 pCt. Zucker enthält und die Quantität des Harns auf 10000—11000 Ccm. in 24 Stunden steigt; bei der vermutheten Zerspaltung des Leimzuckers aber bilden sich aus 4 Aequivalenten desselben 2 Aequivalente Harnstoff und nur 1 Aequivalent Zucker oder Glycogen.



Bevor ich zum Gegenstande selbst übergehe, halte ich es für meine Pflicht, zu erwähnen, dass mir diese Arbeit von Herrn Dr. Kühne vorgeschlagen wurde, wofür, wie auch für den häufig mir freundlichst erteilten Rath, ich ihm meinen innigsten Dank auszudrücken hier die Gelegenheit benütze.

## I.

1. Versuch. 5 Frösche wurden mit Curare vergiftet, indem ich ihnen einige Tropfen der Curarelösung unter die Haut spritzte. 4 — 6 Stunden nach der Vergiftung wurden die Frösche vollkommen paralytisch, der Harn reducirte noch nicht das Kupferoxyd. 8 Stunden nach der Vergiftung — noch keine Veränderung im Harn. 18 Stunden nach der Vergiftung war die Ausscheidung des Harns vermehrt, er enthielt viel Zucker, reducirte das Kupferoxyd und, mit Hefe vermischt, gab der Harn bei 40° C. eine bedeutende Menge von Kohlensäure. Am dritten Tage nach der Vergiftung — dasselbe; am vierten Tage erholten sich die Frösche, — am Abend enthielt der Harn schon keinen Zucker mehr.

2. Versuch. 10 Frösche wurden mit Curare vergiftet; 5 von diesen in Glaszylinder mit etwas Wasser gebracht, die anderen 5 aber wurden auf trockne Holzplättchen gelegt und mit Trichter, in denen ein mit Wasser getränkter Schwamm aufgehängt war, bedeckt. Alle 10 Frösche gaben dieselben Erscheinungen nach der Vergiftung, wie die des vorigen Versuches. Folglich hängt die vermehrte Harnabsonderung und der Zuckergehalt des Harns bei den mit Curare vergifteten Fröschen nicht von Imbibition paralytischer Frösche durch Wasser und von vermehrtem Wassergehalt des Blutes ab.

3. Versuch. 6 Frösche wurden, nachdem man ihnen die Leber extirpiert und die Wunden zugenäht hatte, mit Curare vergiftet. Andere 6 wurden dann, ohne dass man ihnen diese Operation gemacht hatte, vergiftet. In beiden Fällen wurden gleiche Quantitäten von Curarelösung gebraucht. Nach 6 Stunden waren die Frösche völlig paralytisch. Am 2ten Tage gaben die ersteren eine kleine Quantität von Harn, der keinen Zucker enthielt; der Harn dagegen der anderen 6 reducirte stark das Kupferoxyd und, mit Hefe vermischt, gab er nach 2 Tagen eine bedeutende Menge von Kohlensäure. Am 3ten Tage waren zwei Frösche von denen mit ausgeschnittenen Lebern todt; die übrigen sonderten Harn ohne Zucker ab. Am 4ten Tage waren alle Frösche mit ausgeschnittenen Lebern todt; die anderen 6 erholten sich und die Bewegung stellte sich bei ihnen her; am Morgen darauf enthielt der Harn dieser Frösche noch Zucker, — Abends war schon keiner mehr nachzuweisen.

Der 4. und 5. Versuch waren dem vorigen ähnlich und gaben dasselbe Resultat.

Bei Abwesenheit der Leber kann man folglich die Frösche durch die Curarevergiftung nicht diabetisch machen.

Gegen diese Behauptung könnte man einwenden, dass die Frösche gleich nach der Ausschneidung der Leber vergiftet wurden; es ist aber bekannt, dass im pathologischen und zwar im febrilen Zustande des Organismus die Quantität des Glycogens in der Leber sich gewöhnlich bedeutend verringert. Um diesen Einwand zu beseitigen, wurde der Versuch auf folgende Weise modificirt:

6. Versuch. 6 Fröschen wurden die Lebern extirpirt, die Wunden zugenäht und dann während 5 Tagen die Frösche in Wasser aufbewahrt. Wie es schien, ertrugen sie die Abwesenheit der Leber sehr gut. Am 6ten Tage wurden die Frösche mit Curare vergiftet; am 2ten Tage darnach war die Harnabsouderung sehr gering; der Harn enthielt keinen Zucker; am 3ten Tage — dasselbe; am 4ten Tage waren alle 6 todt.

Der 7. Versuch war die Wiederholung des vorigen und gab dieselben Resultate.

8. Versuch. 14. December. 10 Frösche wurden mit Curare vergiftet; alle Erscheinungen nach der Vergiftung waren dieselben, wie in den vorigen Versuchen; der Harn aber enthielt keinen Zucker.

9. Versuch (17. December) ist die Wiederholung des vorigen Versuchs; die Resultate sind dieselben. An demselben Tage wurde ein alkoholisches Extract der Lebern der 6 Frösche gemacht; das Extract wurde im Wasserbade abgedampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Diese Lösung reducirte nicht das Kupferoxyd, lenkte nicht den polarisirten Lichtstrahl ab und war nicht gährungsfähig. In dieser Jahreszeit also haben die Lebern der Frösche schon ihre zuckerbildende Fähigkeit verloren.

Aus den Versuchen folgt somit, dass, wenn bei Fröschen die Leber nicht fähig ist, Zucker zu bilden, auch nach Curarevergiftung kein Diabetes eintritt.

Bis jetzt beschäftigten wir uns nur mit kaltblütigen Thieren; und obgleich hinsichtlich der Entstehung des Diabetes in Folge der Verletzung des 4. Ventrikels, sie eine vollkommene Analogie mit den warmblütigen darbieten (Kühne, Ueber den künstl. Diabetes, Dissert. inaug.), — man also schon a priori behaupten kann, dass dieselben Verhältnisse auch für den Diabetes nach Curarevergiftung vorhanden sein müssen, so habe ich dennoch um allen Zweifel zu beseitigen, auch ähnliche Versuche an warmblütigen Thieren angestellt.

10. Versuch. Bei einem Kaninchen wurde die Tracheotomie gemacht und dann wurde es mit Curare vergiftet, indem die Curarelösung in die Bauchhöhle ein-

gespritzt wurde. Das Thermometer, welches in die Bauchhöhle durch die kleine Öffnung eingeführt wurde, zeigte  $37,4^{\circ}\text{C.}$ ; der Harn war alkalisch, trübe und gab keine Fällung von Kupferoxydul bei der Trommer'schen Probe. Nach  $\frac{1}{4}$  Stunde — Verlust des Bewegungsvermögens, bei der Reizung der Conjunctiva schlossen sich die Augen nicht, bei der Einwirkung des Lichtes contrahirten sich die Pupillen nicht; respiratorische Bewegungen waren schwach und verschwanden bald; die Herzbewegungen normal; die künstliche Respiration wurde angefangen. 1 Stunde nach der Vergiftung trat eine unwillkürliche Kothausleerung ein, die peristaltische Bewegung der Gedärme wurde verstärkt, die Absonderung der Thränen vermehrt. 2 Stunden nach der Vergiftung wurde der Harn in grosser Menge abgesondert; er war durchsichtig, schwach sauer und reducirte stark das Kupferoxyd, indem sich ein bedeutender Niederschlag von Kupferoxydul bildete. Die Körpertemperatur  $= 35^{\circ}\text{C.}$  3 Stunden nach der Vergiftung — die Temperatur des Körpers  $= 33,5^{\circ}\text{C.}$ ; der Harn hat dieselben Eigenschaften; 5 Ccm. von diesem Harn wurden mit frischer Hefe (die gut mit destillirtem Wasser ausgewaschen war) vermischt und in eine Temperatur von  $40^{\circ}\text{C.}$  gebracht. 4 Stunden nach der Vergiftung — der Harn enthielt eine sehr grosse Quantität von Zucker, wie man aus der Reduction des Kupferoxyds ersehen konnte. Die Temperatur des Körpers  $= 31,8^{\circ}\text{C.}$  Nach 2 Tagen wurde über dem mit Hefe vermischten Harn eine bedeutende Menge von Kohlensäure gefunden.

11. Versuch. Bei einem Kaninchen wurde die Tracheotomie gemacht und die Bauchhöhle eröffnet durch einen Schnitt, welcher am Processus xiphoideus begann und sich längs der Linea alba 4—5 Cm. erstreckte. Dann wurde die Leber vorsichtig hervorgezogen und ihre Gefässe mit einer dicken Ligatur unterbunden; auf diese Weise war also die Leber vollkommen isolirt; es wurde nun die Leber reponirt und die Wunde zugenäht. Darauf wurde das Kaninchen mit Curare vergiftet und 20 Minuten darnach die künstliche Respiration eingeleitet. Fast alle Erscheinungen der Vergiftung waren ähnlich denen im vorigen Versuche; die Körpertemperatur war während des Versuches auf  $4^{\circ}\text{C.}$  gesunken; die Harnabsonderung war vermehrt, der Harn aber war während des ganzen Versuches schwach alkalisch und reducirte nicht das Kupferoxyd. 5 Ccm. dieses Harns wurden mit Hefe vermischt und in eine Temperatur von  $30^{\circ}\text{C.}$  gebracht; nach 5 Tagen trat noch keine Gährung ein.

12. Versuch war die Wiederholung des vorigen; die Resultate waren dieselben.

Man sieht aus diesen Versuchen, dass man bei der Abwesenheit der Leber oder ihrer zuckerbildenden Fähigkeit, wie bei den kaltblütigen, so auch bei den warmblütigen Thieren vermittelst der Curarevergiftung keinen Diabetes erzeugen kann.

Dieses Factum hat für sich nichts ausserordentliches, weil wir nach den Entdeckungen von Cl. Bernard schon wissen, dass die

Leber ein zuckerbildendes Organ ist; doch die Vorstellung von dem Wesen des Diabetes nach der Curarevergiftung gewinnt durch diese Thatsache noch wenig. Nun ist die Frage, ob durch die Curarevergiftung die Bildung des Zuckers in der Leber sich vermehrt, oder ob in Folge dieser Vergiftung die Zerstörung des Zuckers im Organismus aufhört, und dadurch Diabetes entsteht.

Curare, wie bekannt, paralysirt die motorischen Nerven, wodurch Muskellähmung entsteht und in Folge deren Vernichtung der Athembewegungen. Dieser Zustand besteht in vollem Grade bei den mit Curare vergifteten Fröschen; bei den mit Curare vergifteten Kaninchen (um den künstlichen Diabetes zu erzeugen) muss man das Athmen künstlich erhalten. Aber inwiefern dieses künstliche Athmen das normale in allen Verhältnissen substituiren kann, ist noch die Frage. Früher glaubte man sich durch die mangelhafte Oxydation des Blutes das Wesen des Diabetes mellitus zu erklären (Alvaro Reynoso). Obgleich Cl. Bernard diese Ansicht widerlegt, so können wir jetzt nicht allein durch diese mangelhafte Oxydation des Blutes die Entstehung des Diabetes mellitus erklären; aber jedenfalls können wir auch nicht die Meinung Cl. Bernard's (*Leçons de physiol. experiment. T. I.*), dass der Zucker ganz und gar nicht durch die Einwirkung des Sauerstoffs im Organismus zerstört werde, für ganz richtig und unbestreitbar annehmen. Die folgenden Versuche zeigen, wie viel Recht wir dazu haben.

13. Versuch. Um 10 Uhr Morgens wurde zweien Fröschen eine gleiche Quantität (1 Ccm.) von concentrirter Traubenzuckerlösung in die Bauchhöhle eingespritzt. Nach einiger Zeit war schon Zucker im Harn bei beiden Fröschen. Dann wurde der eine von ihnen in den oberen Theil einer Glasglocke, die mit Wasserstoff gefüllt war, gebracht, der andere blieb der atmosphärischen Luft ausgesetzt. Um 7 Uhr Abends enthielt der Harn des letzteren noch Zucker, während am anderen Tage, um 2 Uhr Nachmittags keiner mehr im Harn vorhanden war. Der Frosch dagegen, der im Wasserstoff aufbewahrt war, gab noch um 4 Uhr Nachmittags eine bedeutende Quantität von zuckerhaltigem Harne.

14. Versuch. An 2 Fröschen wurde 8 Uhr Morgens der vorige Versuch wiederholt. Um 6 Uhr Abends gab der Frosch, der sich in der atmosphärischen Luft aufgehalten hatte, eine ziemlich grosse Quantität zuckerhaltigen Harns; den Tag darauf, gegen Mittag, konnte man schon keinen Zucker im Harn desselben Frosches nachweisen. Um 2 Uhr Nachmittags gab der Frosch, der in Wasserstoff

aufbewahrt worden, eine bedeutende Menge von zuckerhaltigem Harn. Dann wurde diesem Frosche die Harnblase vollkommen entleert und mit Wasser ausgewaschen, und hierauf der Frosch wieder in Wasserstoff gebracht. Am dritten Tage, um 9½ Uhr Morgens, enthielt sein Harn noch Zucker. Darauf wurde die Harnblase wieder entleert, ausgewaschen und der Frosch von Neuem in Wasserstoff gebracht. Um 4 Uhr Nachmittags liess sich noch ein wenig Zucker im Harn nachweisen.

15. Versuch. Zweien Fröschen wurde um 7 Uhr Abends eine gleiche Quantität von derselben Zuckerlösung in die Bauchhöhle eingespritzt. Einer von ihnen wurde in Sauerstoff gebracht, der andere in atmosphärischer Luft gelassen. Am anderen Tage um 9 Uhr Morgens gab der Frosch, welcher in der atmosphärischen Luft gewesen, eine mässige Quantität von zuckerhaltigem Harn, während sich keine Spur von Zucker im Harn des Frosches befand, der in Sauerstoff gewesen war.

16. Versuch war die Wiederholung des vorigen. Die Zuckerlösung wurde zweien Fröschen um 6 Uhr Abends eingespritzt; um 6½ Uhr wurde einer von ihnen in Sauerstoff gebracht. Am anderen Tage Morgens enthielt derselbe schon keinen Zucker mehr im Harn, während der andere, der in atmosphärischer Luft sich aufgehalten hatte, um 7 Uhr Abends, also 25 Stunden nach der Einspritzung, in seinem Harn noch eine ziemlich grosse Quantität von Zucker hatte.

Die Leichtigkeit, diese Versuche zu machen, gab mir die Möglichkeit, sie mehrere Male zu wiederholen; das Resultat blieb immer dasselbe.

Aus diesen Versuchen ersieht man, dass die Quantität des in das Blut eintretenden Sauerstoffs im geraden Verhältnisse zu der Zerstörung des Zuckers im Organismus steht.

Es versteht sich von selbst, dass die Zerstörung des Zuckers im Organismus nicht allein durch den eingeathmeten Sauerstoff bedingt ist; aber ebenso wenig kann man behaupten, dass er gar keinen Einfluss auf diese Zerstörung hätte. Man kann also vermuthen, dass bei der Curarevergiftung die Entstehung des Diabetes theilweise auch durch den verminderten Eintritt des Sauerstoffs ins Blut bedingt wird; weil bei den mit Curare vergifteten Fröschen keine Lungenrespiration existirt, und bei den vergifteten Kaninchen vielleicht deswegen, weil durch die künstliche Respiration weniger Sauerstoff als bei normaler Respiration ins Blut eingeführt wird. — Doch diese Gründe sind noch nicht hinreichend, um den Diabetes in Folge von Curarevergiftung zu erklären.

Nach der Meinung von Schiff kann der Diabetes in Folge



von Lähmung der Lebergefäßsnerven entstehen, die Gefäße erweitern sich dann und die Leber wird hyperämisch; in Folge dieser Hyperämie bildet sich mehr Glycogen, oder das gebildete Glycogen verwandelt sich dadurch schneller in Zucker, als im normalen Zustande.

Curare paralisirt bekanntlich die Bewegungsnerven; würde es nun auch die Nerven der Gefäße paralisiren, so könnte man sich sehr leicht die Entstehung des Diabetes bei Curarevergiftung erklären. Dann müssten sich aber auch in diesem Falle die gesammten kleinen Gefäße erweitern.

Um diese Frage zu lösen, habe ich micrometrische Untersuchungen mit dem Mesenterium und mit der Schwimmhaut der Frösche gemacht, aber niemals eine Erweiterung der kleinen Gefäße in Folge der Curarevergiftung gefunden. Was die Leber selbst anbelangt, so konnte ich auch niemals bemerken, dass in Folge von Curarevergiftung dieses Organ blutreicher als früher wurde.

Für die Erklärung der Entstehung des Diabetes in Folge von Curarevergiftung ist es sehr wichtig zu entscheiden, ob sich die Bildung des Glycogens in der Leber bei vergifteten Thieren vermehrt, oder ob seine Verwandlung in Zucker beschleunigt wird oder nicht.

Um diese Frage zu entscheiden, unternahm ich eine Reihe von Versuchen mit Kaninchen. Ehe ich jedoch zur quantitativen Bestimmung des Glycogens und des Zuckers in der Leber vor und nach der Curarevergiftung schreiten konnte, musste ich die Verhältnisse der Quantität des Zuckers und des Glycogens zu verschiedenen Zeiten der Verdauung im normalen Zustande bei Kaninchen wissen.

17. Versuch. Ein Kaninchen wurde um 10 Uhr Morgens gefüttert; um  $1\frac{1}{2}$  Uhr Nachmittags wurde ihm ein Stück, 13,011 Grm. schwer aus der Leber herausgeschnitten; dann wurden um 5 Uhr Nachmittags — also  $3\frac{1}{2}$  Stunden nach der ersten Operation und 7 Stunden nach der Fütterung — noch 10,411 Grm. von der Leber genommen. Aus der ersten Portion gewann ich 0,143 Grm. Glycogen — also 1,099 Grm. auf 100; aus der zweiten erhielt ich 0,067 Grm. Glycogen — also 0,643 auf 100.

18. Versuch. Ein Kaninchen wurde um 9 Uhr Morgens gefüttert; um 1 Uhr Nachmittags wurden ihm 5,324 Grm. und um 5 Uhr Nachmittags 4,821 Grm. aus der Leber geschnitten. Aus dem ersten Stücke der Leber erhielt ich

0,053 Grm. und aus dem zweiten 0,031 Grm. Glycogen. Das erste Leberstück enthielt also 0,990 Grm. Glycogen auf 100 Grm. der Leber, während das zweite nur 0,643 Grm. auf 100 Grm. enthielt.

19. Versuch. Ein Kaninchen wurde um 8 Uhr Abends gefüttert; den Tag darauf wurde gegen Mittag ein 9,105 Grm. und um 4 Uhr Nachmittags ein 8,985 Grm. schweres Stück aus der Leber geschnitten. In dem ersten Stücke fand ich 0,038 Grm. Glycogen, also 0,417 auf 100, und in dem zweiten 0,035 Grm. Glycogen, also 0,389 auf 100.

Aus diesen Versuchen sieht man, dass die Leber des Kaninchens 8 Stunden nach der Fütterung ungefähr zwei Mal weniger Glycogen, als 4 Stunden nach der Fütterung enthält; ferner sieht man, dass später die Verminderung des Glycogens in der Leber nicht so rasch vor sich geht, wie in den ersten Stunden nach beendigter Verdauung. Deswegen ist auch der Unterschied des Zuckergehaltes der zwei, zu verschiedenen Zeiten genommenen Leberstücke in dieser späteren Zeit nicht so bedeutend, wie während der Verdauung. Folglich ist es am richtigsten, 16—20 Stunden nach der Fütterung zu untersuchen, ob die Quantität des Zuckers und Glycogens in der Leber in Folge der Curarevergiftung sich vermehrt oder nicht, weil erstens das Glycogen sich dann nicht in Folge der Verdauung vermehren kann und zweitens, weil dann die Verminderung desselben nicht so rasch vor sich geht, wie nach so eben beendeter Verdauung.

20. Versuch. Ein Kaninchen wurde um 9 Uhr Morgens gefüttert; um 2½ Uhr Nachmittags nahm man ein 14,496 Grm. schweres Stück von der Leber zur Untersuchung. Dieses Stück gab 0,058 Grm. Glycogen, also 0,400 auf 100. Dann wurde das Kaninchen mit Curare vergiftet und die künstliche Respiration während 3 Stunden unterhalten; um 6 Uhr Nachmittags reagierte der Harn sauer und enthielt eine bedeutende Menge von Zucker; die Harnsecretion war augenscheinlich vermehrt. Darauf nahm ich 20,431 Grm. von der Leber zur Untersuchung; dieses Stück gab 0,027 Grm. Glycogen, also 0,132 auf 100.

21. Versuch. Einem Kaninchen wurde, nachdem es 14 Stunden lang gehungert hatte, um 10 Uhr Morgens ein 7,361 Grm. schweres Stück von der Leber zur Untersuchung genommen; die Temperatur des Körpers = 38° C. (Die Temperatur habe ich mit einem empfindlichen Thermometer, welches durch eine kleine Oeffnung in die Bauchhöhle eingeführt wurde, bestimmt.) Dann wurde das Kaninchen mit Curare vergiftet und die künstliche Respiration bis 4½ Uhr Nachmittags fortgesetzt. In dieser Zeit gab der Harn eine saure Reaction und reducirte sehr stark das Kupferoxyd mit der Bildung eines bedeutenden Niederschlags von

Kupferoxydul. Die Temperatur des Körpers gegen Ende des Versuchs =  $33^{\circ}\text{C}$ . Dann wurde ein Stück von der Leber, 8,251 Grm. schwer, genommen. Das erste Stück von der Leber enthielt 0,027 Grm. Glycogen, also 0,354 auf 100. Der Alkohol, mit welchem das Glycogen gefällt wurde, wurde im Wasserbade abgedampft und der Rückstand in 30 Ccm. destillirten Wassers gelöst. 1 Ccm. der Fehling'schen Lösung (10 Ccm. der Lösung wurden reducirt von 0,050 Grm. Zucker) wurde reducirt von 5 Ccm. der Lösung des zuckerhaltigen Leberextracts; die ganze Quantität dieser Lösung (30 Ccm.) musste also 6 Ccm. der Kupferlösung reduciren; dieser Theil der Leber enthielt folglich 0,030 Grm. Zucker, also 0,407 auf 100. Das zweite Stück gab 0,021 Grm. Glycogen, also 0,254 auf 100. Um 1 Ccm. der Kupferlösung zu reduciren, wurden 5,8 Ccm. der Lösung von zuckerhaltigem Leberextract gebraucht, demnach müsste die ganze Quantität dieser Lösung (30 Ccm.) 5,1 Ccm. der Kupferlösung reduciren; dieses Stück der Leber enthielt also 0,025 Grm. Zucker, folglich 0,302 auf 100.

22. Versuch. Ein Kaninchen hungerte 20 Stunden lang. Um 2 Uhr Nachmittags wurde aus der Leber ein Stück, 8,442 Grm. schwer, geschnitten. Darauf wurde das Kaninchen mit Curare vergiftet. Die Körpertemperatur im Beginn des Versuches =  $37,5^{\circ}\text{C}$ . Um 6 Uhr Abends nahm ich 9,498 Grm. von der Leber; die Temperatur des Körpers =  $33^{\circ}\text{C}$ , der Harn zuckerhaltig. Das erste Stück der Leber gab 0,033 Grm. Glycogen (also 0,390 auf 100) und 0,023 Grm. Zucker (also 0,271 auf 100); das zweite Stück gab 0,025 Grm. Glycogen (also 0,263 auf 100) und 0,018 Grm. Zucker (also 0,189 auf 100).

23. Versuch. Ein Kaninchen hungerte 24 Stunden lang; um 2 Uhr Nachmittags nahm ich 10,042 Grm. und um 6 Uhr Nachmittags (nach der Curarevergiftung) 10,204 Grm. von der Leber. Das erste Stück enthielt 0,029 Grm. Glycogen (also 0,289 auf 100) und 0,021 Grm. Zucker (also 0,209 auf 100). Das zweite Stück enthielt 0,024 Grm. Glycogen (also 0,235 auf 100) und 0,016 Grm. Zucker (also 0,156 auf 100).

24. Versuch. Ein Kaninchen hungerte 14 Stunden lang; um 10 Uhr Morgens nahm ich 10,397 Grm. und um 3 Uhr Nachmittags (nach der Vergiftung) 10,471 Grm. von der Leber. Das erste Stück enthielt 0,034 Grm. Glycogen (also 0,327 auf 100) und 0,026 Grm. Zucker (also 0,250 auf 100). In dem zweiten Stücke habe ich 0,027 Grm. Glycogen (also 0,257 auf 100) und 0,021 Grm. Zucker (also 0,200 auf 100) gefunden.

Aus diesen Versuchen ersieht man, dass beim Diabetes in Folge von Curarevergiftung die Quantität des Glycogen und des Zuckers in der Leber nicht vergrössert und dass die Umwandlung des Glycogen in Zucker nicht beschleunigt wird.

Die Methode, die ich zur Bestimmung des Glycogen und des Zuckers in der Leber benutzte, war folgende: ein ausgeschnittenes Stück der Leber wurde möglichst schnell gewogen und in stark

kochendes Wasser geworfen, dann fein zerschnitten und tüchtig mit Thierkohle in einem Mörser zerrieben; hierauf wurde die Masse mit destillirtem Wasser ausgewaschen und zwar so lange, bis durch das Filter eine durchsichtige Flüssigkeit durchging. Das Filtrat wurde in ein 5faches Volumen starken Alkohol hineingegossen und dann ruhig stehen gelassen. Nach 24 Stunden, wenn sich das Glycogen vollkommen niedergeschlagen hatte, wurde der Niederschlag auf ein Filter gebracht und mehrere Male mit Alkohol ausgewaschen. Das Filtrat wurde aufbewahrt zur quantitativen Bestimmung des Zuckers. Dann wurde das Glycogen, welches sich auf dem Filter befand, in destillirtem Wasser gelöst, durch Alkohol vollkommen niedergeschlagen und, nach vorsichtigem Abgiessen des Alkohols, auf einem vorher gewogenen Filter aufgefangen, wiederum mit Alkohol ausgewaschen, in der Temperatur von  $100^{\circ}$  C. getrocknet, unter der Glocke über Schwefelsäure abgekühlt und endlich gewogen. In dem ersten alkoholischen Filtrat bestimmte ich, wie gesagt, die Quantität des Zuckers. Diese Bestimmung machte ich mittelst der frisch bereiteten Fehling'schen Kupferlösung, indem das alkoholische Filtrat im Wasserbade bis zur Trockne abgedampft und dann in destillirtem Wasser gelöst wurde.

Man könnte gegen diese Methode den Einwand machen, dass bei der Zerreibung und dem Kochen der Leber mit Thierkohle eine gewisse Quantität des Zuckers sich verlieren müsste. Um diese Fehlerquelle zu beseitigen, habe ich mich bemüht, immer möglichst gleiche Theile der Leber zu nehmen und sie mit gleicher Quantität Thierkohle zu bearbeiten. Da es aber unmöglich ist, immer ganz gleiche Theile der Leber zu nehmen und dieses um so mehr, da alle Proceduren möglichst schnell vorgenommen werden mussten, so konnte ich auch nicht vollkommen dieser Fehlerquelle entgehen und in der That, wie es aus den oben beschriebenen Versuchen zu ersehen ist, waren die zur Untersuchung genommenen Theile der Leber nur annähernd gleich. Wenn ich in allen diesen Fällen die Leber mit einer immer gleichen Quantität der Thierkohle bearbeitete, und also die bestimmte Quantität der Thierkohle auch eine ebenso bestimmte Quantität des Zuckers vernichtete, so hätte

ich auch aus einem grösseren Theile der Leber eine grössere Quantität des Zuckers bekommen müssen, wenn man den procentischen Gehalt des Zuckers in der Leber immer als denselben annimmt. Da aber die Frage: ob sich die Quantität des Zuckers in der Leber bei dem Diabetes nach der Curarevergiftung vermehrt oder nicht, für mich die Hauptsache in diesen Versuchen war, so musste ich mich bemühen, Alles das zu beseitigen, was auf irgend eine Weise die Quantität des Zuckers in den letzten, nach der Vergiftung genommenen Theilen der Leber, verringern konnte. Diesem Zweck entsprechend suchte ich nach der Vergiftung immer grössere Theile der Leber, als vor der Vergiftung zu nehmen, was mir, wie man aus den oben angeführten Versuchen sehen kann, auch vollkommen gelungen ist.

Nach diesen Versuchen ist die Entstehung des Diabetes nach der Curarevergiftung durch die Vermehrung der Quantität des Zuckers und Glycogens in der Leber nicht zu erklären, und es bleibt also nur eine Möglichkeit der Entstehung dieses Diabetes, — nämlich — die verminderte Zerstörung des Zuckers im Organismus übrig. Es ist bekannt, dass Curare die Thätigkeit der motorischen Nerven und in Folge dessen der gesammten willkürlichen Muskeln paralytirt, während alle Erscheinungen in der Sphäre des vegetativen Lebens fast in normalem Zustande bleiben. Wenn also in Folge der Curarevergiftung gewisse Veränderungen im Stoffwechsel entstehen sollten, so muss man die Ursache dieser Veränderungen im Muskel- und Nervensystem suchen. Nun ist es klar, dass zur Lösung unserer Frage die Resultate der Arbeiten über den Einfluss der Muskelthätigkeit und ihrer Ruhe auf den Stoffwechsel von besonderer Wichtigkeit sind.

Betrachten wir also diese Arbeiten.

Die Untersuchungen mancher Beobachter, z. B. von Mossler (Beiträge zur Kenntniss der Urinabsonderung bei gesunden, schwangeren und kranken Personen. Diss. inaug. Giessen, 1853.) und Draper (Schmidt's Jahrb. 1856. Bd. 92. N. 10) haben gezeigt, dass die Muskelbewegung keinen Einfluss auf die Quantität des Harnstoffs im Harn hat. Nach den Untersuchungen Anderer soll sich die Quantität des Harnstoffs im Harn in Folge der Muskel-

bewegung vermehren, aber sehr unbedeutend. (Beigel, Untersuchungen über den Harn und Harnstoffmengen; i. d. Verhandl. d. k. Leopold. Akad. d. Naturf. Bd. 25. Abth. I. 1855. S. 477. — J. Fr. Simon, Handbuch d. angew. medic. Chemie. 1842. 11. S. 368. — C. G. Lehmann, Physiol. Chemie. Bd. I. S. 164. — Genth, Untersuchungen über den Einfluss des Wassertrinkens auf den Stoffwechsel. Wiesbaden, 1856. — L. Lehmann, Archiv f. wissenschaftl. Heilkunde. Bd. 4. Hft. 4. 1860.) Von besonderer Wichtigkeit in dieser Hinsicht ist die Arbeit von C. Speck (Ueber die Wirkung der bis zur Ermüdung gesteigerten körperlichen Anstrengung unter verschiedenen Verhältnissen auf den Stoffwechsel), welcher zu dem Resultate gekommen ist, dass bei der Muskelbewegung vorzüglich die sogenannten Kohlenhydrate im Organismus verbraucht werden.

H. Helmholtz hat gefunden, dass beim Tetanisiren eines Muskels seine Temperatur sich bis auf  $0,14-0,18^{\circ}\text{C}$ . vermehrt (Müller's Archiv 1848. S. 144). Weiter hat Valentin nachgewiesen, dass die Quantität der Kohlensäure, welche sich aus dem Muskel ausscheidet, bei der Contraction desselben sich vermehrt. Endlich hat Dubois-Reymond (Monatsberichte der Berliner Akademie. März, 1859. S. 288) gezeigt, dass der Muskel in dem Zustande der Ruhe die neutrale Reaction, und nach violenten Zusammenziehungen die saure hat. Diese letzte Reaction hängt von der Entwicklung der Milchsäure ab.

Aus all dem Angeführten kann man mit grosser Wahrscheinlichkeit schliessen, dass bei der Arbeit der Muskeln in diesen vorzüglich die Kohlenhydrate verbraucht werden, ein Schluss, der noch wahrscheinlicher geworden ist, seitdem Meissner (Zur Kenntniss der Stoffmetamorphose im Muskel. Chemisches Central-Blatt No. 61. 24. Dec. 1861. S. 968) in den Muskeln der erwachsenen Thiere den gährungsfähigen Zucker gefunden hat.

Auf diese Thatsache gestützt, könnte man vermuthen, dass der Diabetes nach der Curarevergiftung in Folge der Lähmung der Muskeln entsteht, indem in diesen kein Zucker und Glycogen verbraucht wird, während die Leber keineswegs ihre zuckerbildende Thätigkeit verliert,

und deswegen die Quantität des Zuckers im Blute immer grösser und grösser wird.

Mit dieser Erklärung der Entstehung des Diabetes steht im Einklang die bedeutende Verminderung der Temperatur bei den vergifteten Thieren, sowie die Erscheinung, dass der Diabetes bei den durch Curare vergifteten Fröschen mehrere Stunden nach dem Verlust des Bewegungsvermögens eintritt und dann bedeutend später sich verliert, als dieses Vermögen wiederkehrt. Dem Anschein nach widerspricht der oben ausgesprochenen Vermuthung die Entstehung des Diabetes bei den Thieren, welche in Folge nicht zu starker Vergiftung mit Strychnin langsam zu Grunde gehen. Aber diese Thiere sterben erstens nicht, während ihre Muskeln im Zustande des Tetanus sich befinden, sondern nachdem sie sich relaxirt haben, also in demselben Zustande wie nach der Curarevergiftung; zweitens ist während der tetanischen Muskelzuckungen die Respiration bei den vergifteten Thieren in höherem Grade verhindert, und drittens wissen wir noch nicht, was für einen Einfluss die Vergiftung mit Strychnin auf die verschiedenen Nervencentren oder auf die Leber hat.

Jedenfalls bleibt aber der oben ausgesprochene Satz bloss eine Hypothese, da die Versuche, durch die ich denselben beweisen wollte, nur negative Resultate ergaben. Ich vergiftete Kaninchen mit Curare, und indem ich bei ihnen künstlich die Respiration unterhielt, tetanisirte ich ihre Muskeln mittelst electricer Ströme. Die ersten dieser Versuche wurden in Berlin, im Laboratorium des pathologischen Instituts angestellt; ich bediente mich hier zum Tetanisiren der Inductionsschläge eines Dubois'schen Schlittenapparates, dessen Electroden in Nadeln endigten, die in die Muskeln eingestochen wurden. — Einen späteren Versuch stellte ich in Wien, im Laboratorium des Hrn. Prof. Brücke, unter gefälliger Mithilfe des Hrn. Dr. A. Rollet an; hier wurde ein grosser Magnet-electrometer angewandt, dessen eine Electrode mit den oberen, die andere mit den unteren Extremitäten des vergifteten Kaninchens verbunden wurde. In beiden Fällen trat Diabetes, wie gewöhnlich bei Curarevergiftung ein, allein das Tetanisiren der Muskeln blieb ohne bemerkbaren Einfluss.

Obgleich gegen diese Versuche und zu Gunsten obiger Hypothese einige Einwendungen zu machen sind, so gewinnt dieselbe dadurch andererseits doch sehr wenig.

Die Einwendungen, die gemacht werden könnten, sind folgende: im ersten Versuche konnten bei der Nadelform der Electroden während des Versuches bloss einige Muskeln gereizt werden, während die übrigen der Wirkung des Stromes nicht ausgesetzt waren. Im zweiten Versuche hingegen ging ein heftiger Strom durch den ganzen Körper des Thieres und rief Contractionen aller Muskeln hervor, zu gleicher Zeit aber wirkte der Strom unter anderen auch auf die Leber, es konnte also in diesem Falle der Diabetes ebenso gut in Folge der Wirkung des Curare, wie in Folge der electrischen Reizung der Leber entstanden sein. Bekanntlich hat ja Schiff durch Acupunctur der Leber bei Kaninchen das Auftreten von Zucker im Harn hervorgerufen, und ich selbst habe öfters dasselbe bei Fröschen erreicht, indem ich ihnen ein Paar Nadeln in die Leber stach, und dieselbe mit den Electroden des Schlittenapparates in Verbindung setzte.

Schliesslich will ich noch bemerken, dass die öfteren (nothwendigen) Unterbrechungen der künstlichen Respiration während der Wirkung des electrischen Stromes bei den Versuchen an Kaninchen nicht ohne Einfluss auf den Grad der Zersetzung des Zuckers im Blute bleiben konnten.

Aus allem Vorhergehenden ist jedenfalls zu schliessen, dass der Diabetes in Folge von Curarevergiftung nicht durch gesteigerte Zuckerbereitung in der Leber, sondern durch veränderte Bedingungen des Zuckerverbrauches im Organismus zu erklären ist.

Worin diese Veränderung des Zuckerverbrauches besteht, bleibt einstweilen dahingestellt.

## II.

Früher war man der Meinung, dass der normale Harn keinen Zucker enthalte, weil derselbe keine Trommer'sche Reaction giebt. Aber fast jeder normale Harn reducirt das Kupferoxyd, obgleich es andererseits wahr ist, dass er es, von verschiedenen Subjecten genommen, in verschiedenem Grade thut. Normaler Harn kann also



stark oder schwach reducirend sein. — Brücke hat unzweifelhaft nachgewiesen, dass diese Eigenschaft des normalen Harns von einem constanten Gehalt an Zucker abhängt. Diese Reduction entsteht aber, ohne dass sich dabei ein Niederschlag von Kupferoxydul bildet, was daher rührt, dass in jedem normalen Harn sich ein Stoff befindet, welcher die Eigenschaft besitzt, das bei der Reduction des Kupferoxyds sich bildende Kupferoxydul zu lösen, und zwar ebensowohl bei alkalischer, wie auch bei saurer und neutraler Reaction des Harns. Seitdem Brücke nachgewiesen hat, dass jeder normale Harn Zucker enthält, zieht fast Niemand mehr diese Eigenschaft des Harns in Zweifel; aber welcher Stoff noch ausserdem sich im normalen Harn vorfindet und die Eigenschaft besitzt, das Kupferoxydul in Lösung zu erhalten, das ist bis jetzt noch nicht entschieden.

Es ist bekannt, dass der Harnstoff diese Eigenschaft hat; macht man nämlich die Trommersche Probe mit einem Gemisch von wässriger Lösung des Harnstoffs und einer Lösung von Harn- oder Traubenzucker, so entfärbt sich die blaue Flüssigkeit und wird gelblich, oder, was dasselbe ist, das Kupferoxyd reducirt sich, indem zu gleicher Zeit sich ein ammoniakalischer Geruch entwickelt; bei der Reduction bildet sich aber kein Niederschlag von Kupferoxydul, sondern dasselbe bleibt in Lösung. Diese Erscheinung erklärt sich dadurch, dass bei der Einwirkung der erhöhten Temperatur, in Gegenwart von Alkali, der Harnstoff sich zersetzt, wobei sich Ammoniak entwickelt, welches, wie bekannt, die Eigenschaft besitzt, das bei der Reduction des Kupferoxyds sich bildende Kupferoxydul zu lösen. Diese Erscheinung kann nur dann ausbleiben, wenn man zu dem Gemisch von der Harnstoff- und Zuckerlösung zu viel von der Lösung des schwefelsauren Kupferoxyds zugesetzt hat, in diesem Falle bildet sich auf einmal so viel Kupferoxydul, dass die Quantität des in derselben Zeit entstehenden Ammoniaks nicht hinreicht, um die ganze Quantität des gebildeten Kupferoxyduls zu lösen, wodurch also ein Niederschlag von Kupferoxydul entsteht, welcher einmal gebildet, sich selbst dann nicht mehr löst, wenn auch bei fortbestehender Zersetzung des Harnstoffes die Menge des Ammoniaks immer grösser wird. —

Statt des Harnstoffs kann man auch, um bei der Trommer'schen Probe dieselbe Erscheinung zu erhalten, zu der Zuckerlösung ein wenig irgend eines Ammoniaksalzes oder reines Ammoniak zusetzen.

Auf diese Thatsache gestützt, glaubte man, dass der Stoff, welcher im normalen Harn vorhanden ist und die Eigenschaft hat, das Kupferoxydul zu lösen, nichts anderes, als Harnstoff sei. Nun ist es aber nicht beobachtet worden, dass die Harnstoffmenge im Harn der Diabetiker, in welchem die Quantität dieses fraglichen Stoffes entweder sehr vermindert sein, oder auch ganz fehlen müsste, bedeutend und constant vermindert sei. Ausserdem erlaubt noch ein anderer Umstand nicht, diese Annahme für richtig zu halten; wenn man nämlich mit normalem Harn die Trommer'sche Probe macht und nach der Reduction des Kupferoxyds zur entfärbten Flüssigkeit (nach der Abkühlung derselben) verdünnte Schwefelsäure bis zur sauren Reaction zusetzt, dann bildet sich kein Niederschlag von metallischem Kupfer. Wenn man hingegen, statt des normalen Harns, das Gemisch von Harnstoff und Zuckerlösung nimmt, die Trommer'sche Probe macht und nach entstandener Reduction und Abkühlung verdünnte Schwefelsäure bis zur sauren Reaction zusetzt, dann geht das Kupferoxydul theils in Kupferoxyd über, welches sich mit der Schwefelsäure verbindet, theils in metallisches Kupfer, welches sich als bräunlich-schwarzer Niederschlag ausscheidet. Daraus ist zu ersehen, dass der Stoff, welcher in normalen Harn das Kupferoxydul in Lösung erhält, vom Harnstoff ganz verschieden ist. Hingegen ist in dieser Hinsicht dem fraglichen Stoff das Biuret sehr ähnlich, weil das in seiner Lösung gelöste, bei der Trommer'schen Probe gebildete Kupferoxydul sich gegen Schwefelsäure ebenso verhält, wie im normalen Harn. Aber das Vorkommen des Biurets im normalen Harn ist nicht nachgewiesen.

Man glaubte auch, dass der fragliche Stoff im Harnpigmente zu suchen ist, weil der Harn der Diabetiker bedeutend weniger gefärbt zu sein pflegt, als der normale Harn; aber nicht selten geschieht es auch, dass der normale Harn sehr unbedeutend gefärbt ist, ohne dass er dabei seine übrigen Eigenschaften einbüsst.

Enthält nun wirklich der normale Harn einen besonderen Stoff,

welcher das bei der Trommer'schen Probe entstehende Kupferoxydul löst, und fehlt dieser Stoff im diabetischen Harn, so müsste der diabetische Harn, nach Zusatz einer gewissen Menge normalen Harns, in dieser Hinsicht ganz die Eigenschaften des normalen Harns bekommen. Der Versuch hat diese Vermuthung vollkommen gerechtfertigt.

25. Versuch. 5 Ccm. frischen diabetischen Harns, welcher 8 pCt. Zucker enthielt und das Kupferoxyd mit Bildung eines grossen Niederschlages von Kupferoxydul stark reducirte, wurden mit 5 Ccm. normalen Harns gemischt, und mit diesem Gemisch die Trommer'sche Probe angestellt. Das Kupferoxyd reducirte sich sehr stark, aber es bildete sich kein Niederschlag von Kupferoxydul. Nach der Abkühlung setzte ich zu dem Gemisch verdünnte Schwefelsäure, bis saure Reaction eintrat, erhielt aber dabei keinen Niederschlag von metallischem Kupfer. — Ich habe diesen Versuch mehrmals wiederholt und jedesmal mit demselben Resultat.

26. Versuch. 0,730 Grm. reinen Harnzuckers wurden in 15 Ccm. normalen Harns gelöst und mit dieser Lösung wurde die Trommer'sche Probe gemacht; das Resultat war dem im vorigen Versuche erhaltenen gleich.

Als ich mich mit der Untersuchung der Muskelsubstanz beschäftigte, machte ich die Beobachtung, dass die wässerige Lösung des abgedampften alkoholischen Muskelextracts gährungsfähig sei und ziemlich stark Kupferoxyd reducire, dass jedoch bei der Reduction kein Niederschlag von Kupferoxydul sich bildete. Dieser Umstand brachte mich auf die Idee, dass in den Muskeln derselbe Stoff wie im normalen Harn vorhanden sei, der die Eigenschaft besitzt, das bei der Reduction des Kupferoxyds sich bildende Kupferoxydul zu lösen, und dass dieser Stoff nichts anderes als Kreatinin sein könne.

27. Versuch. Es wurden die Muskeln von 8 Fröschen fein zerschnitten und im Mörser zerrieben, mit destillirtem Wasser gemischt und in die Kälte gestellt. Nach 24 Stunden wurde die Masse filtrirt, der Rückstand unter der Presse ausgepresst und der Saft mit dem Filtrat gemischt. Die Flüssigkeit wurde schwach mit Essigsäure angesäuert und gekocht, um das Eiweiss zur Gerinnung zu bringen, dann filtrirt. Zu dem Filtrat wurde so lange Barytwasser zugesetzt, bis sich kein Niederschlag mehr bildete; dann wurde die Flüssigkeit noch einmal filtrirt. Das bis zur Syrupconsistenz abgedampfte Filtrat musste in der Lösung Kreatin und Kreatinin enthalten; natürlich war die Quantität des letzteren gering. Darauf mischte ich 1 Ccm. diabetischen Harns, welcher 8 pCt. Zucker enthielt, mit 5 Ccm. destillirten Wassers und goss davon in 2 Probirröhrchen, 1 Ccm. in jedes; zu der einen Portion setzte ich 1 Ccm. des Muskelextracts, zu der anderen 1 Ccm. destillirtes Wasser und zu beiden 10 Tropfen Fehling'scher Lösung zu. Nachdem ich beide

Flüssigkeiten zum Sieden erwärmt hatte, entstand in der ersten Portion bei der Reduction gar kein Niederschlag von Kupferoxydul, während in der zweiten dieser Niederschlag sehr bedeutend war.

28. Versuch. 2 Ccm. desselben diabetischen Harns wurden mit 2 Ccm. destillirten Wassers verdünnt, das Uebrige wie im vorigen Versuche; das Resultat war dasselbe.

29. Versuch. 1 Ccm. diabetischen Harns wurde mit 1 Ccm. des Muskelextracts und 10 Tropfen der Fehling'schen Lösung gemischt; 1 Ccm. desselben Harns wurde mit 1 Ccm. destillirten Wassers und 10 Tropfen Fehling'scher Lösung gemischt. In der ersten Mischung entstand bei der Reduction des Kupferoxyds kein Niederschlag von Kupferoxydul; in der zweiten hingegen ein sehr bedeutender Niederschlag.

30. Versuch. Aus normalem menschlichen Harn bereitete ich nach der Methode von Neubauer die Krystalle von Kreatininchlorzink, die ich mittelst frisch bereiteten Bleioxydhydrats zerlegte und auf diese Weise eine Lösung von Kreatinin erhielt. Nun mischte ich einige Tropfen dieser Lösung mit diabetischem Harn (8 pCt. Zucker) in einem Probirröhrchen; bei der Trommer'schen Probe erhielt ich vollständige Reduction des Kupferoxyds, aber keinen Niederschlag von Kupferoxydul.

31. Versuch. 2 Tropfen der Kreatininlösung wurden mit 3 Ccm. desselben Harns gemischt; bei der Trommer'schen Probe kein Niederschlag von Kupferoxydul.

32. Versuch. 1 Tropfen der Kreatininlösung wurde mit 4 Ccm. desselben diabetischen Harns gemischt; dasselbe Resultat bei der Trommer'schen Probe.

33. Versuch. Es wurden einige Tropfen der Kreatininlösung zu 4 Ccm. diabetischen Harns zugesetzt und mit diesem Gemisch die Trommer'sche Probe gemacht. Das Resultat war dasselbe, wie in den vorigen Versuchen. Nachdem das Gemisch abgekühlt war, setzte ich verdünnte Schwefelsäure bis zur sauren Reaction zu und liess es ruhig stehen; nach 1 Stunde kein Niederschlag von metallischem Kupfer.

Diese Versuche habe ich mehrere Male wiederholt und immer dieselben Resultate erhalten.

Man sieht aus diesen Versuchen, dass

1) Kreatinin die Eigenschaft hat, das Kupferoxydul, welches bei der Trommer'schen Probe mit der zuckerhaltigen Flüssigkeit sich bildet, in Lösung zu erhalten;

2) dass man das unter diesen Bedingungen sich in der Lösung befindende Kupferoxydul mittelst verdünnter Schwefelsäure nicht in Kupferoxyd und metallisches Kupfer zerlegen kann;

3) dass alle diese Eigenschaften vollkommen identisch sind mit den Eigenschaften des bis jetzt noch un-

bekannten Stoffes, welcher im normalen Harn vorhanden ist, im diabetischen Harn hingegen entweder vollkommen fehlt, oder bloss in sehr geringer Menge sich vorfindet.

Auf diese Thatsachen mich stützend, konnte ich mit grosser Wahrscheinlichkeit vermuthen, dass der Stoff, welcher die Eigenschaft hat, das Kupferoxydul (bei der Trommer'schen Probe) in Lösung zu erhalten, der Stoff, welcher im normalen Harn vorhanden ist und im Harn der Diabetiker entweder vollkommen fehlt, oder sich bloss in sehr geringer Quantität vorfindet, nichts Anderes sei, als Kreatinin.

34. Versuch. 19. März. Es wurden 650 Ccm. diabetischen Harns (8 pCt. Zucker, Reaction stark sauer, specifisches Gewicht = 1,037) genommen und dieses Quantum nach der bekannten Methode von Neubauer, um das Kreatininchlorzink darzustellen, bearbeitet. Dasselbe wurde auch mit 300 Ccm. normalen Harns (specif. Gewicht 1,021, die Reaction schwach sauer) angestellt.

#### Resultate.

1. Im diabetischen Harn, 20. März, keine Krystalle; 21. März desgleichen; 22. März, am Boden des Gefässes bilden sich grosse, durchsichtige, farblose, glänzende Krystalle; 24. März desgleichen; 27. März desgleichen. Diese Krystalle lösen sich sehr leicht in Wasser; die mikroskopische Untersuchung derselben zeigte, dass die krystallinische Masse nur aus sechsseitigen Doppelpyramiden bestand und nur Spuren von Krystallen des Kreatininchlorzinks enthielt.

2. Im normalen Harn am 22. März, am Boden und an den Seitenwänden des Gefässes bilden sich die charakteristischen Krystalle des Kreatininchlorzinks; 23. März schöne, grosse Krystalle des Kreatininchlorzinks in grosser Menge. Diese Krystalle sind zu runden Körpern aggregirt, gelblich gefärbt, undurchsichtig, in Wasser schwer löslich.

Nach Abdampfung diabetischen Harns, der viel Zucker enthält, bildet sich eine sehr zähe, harzige Masse, welche sich sehr schwer mit Alkohol mischt, und man kann vermuthen, dass es sehr schwer, ja vielleicht fast unmöglich sein muss, mittelst Alkohol das Kreatinin aus dieser Masse auszuziehen. Um diesen unangenehmen Umstand zu beseitigen, habe ich den Versuch modificirt und durch diese Modification erstens die Ausziehung des Kreatinins aus dieser Masse erleichtert und zweitens den normalen Harn in dieselben Verhältnisse, in welchen der diabetische hinsichtlich der Ausscheidung des Kreatinins sich befindet, gebracht.

35. Versuch. 21. März. In 162 Ccm. normalen Harns wurden 12,880 Grm. reinen Harnzuckers gelöst, so dass der Harn also ungefähr 8 pCt. Zucker enthielt. Dann wurde dieser Harn ebenso, wie in den vorigen Versuchen bearbeitet; nach der Abdampfung der Flüssigkeit bis zur Syrupconsistenz wurde sie mit gereinigtem Sand vermischt, das Gemisch bis zur Trockene abgedampft und mit 200 Ccm. Alkohol (95 pCt.) ausgezogen. Der Extract wurde im Wasserbade abgedampft, der Rückstand von Neuem mit Sand vermischt und mit Alkohol (einer kleineren Quantität) ausgezogen. Der Extract wurde nun filtrirt, das Filtrat bis zum Volumen von 30 Ccm. im Wasserbade abgedampft, mit 0,30 Ccm. Chlorzinklösung vermischt und an einem kalten Orte ruhig stehen gelassen. Ich kann versichern, dass mittelst dieser Modification der Methode das Kreatinin sich besser durch Alkohol ausziehen lässt, weil der zähe zuckerhaltige Rückstand, welcher nach dem Abdampfen des zuckerhaltigen Harns bleibt, durch das Verreiben mit Sand, in eine sehr bröcklige, leicht mit dem Alkohol sich vermischende Masse verwandelt wird.

Dasselbe wurde mit 300 Ccm. Harn von demselben Diabetiker, von dem auch der Harn für den vorigen Versuch genommen wurde, wiederholt. Zu den 50 Ccm. des alkoholischen Extracts wurde 0,5 Ccm. der Chlorzinklösung hinzugemischt.

#### Resultate.

1. Im normalen Harn. 22. März: es bilden sich die charakteristischen Krystalle von Kreatininchlorzink. 23. März: die Krystalle haben an Grösse und Zahl sehr bedeutend zugenommen. Bei der mikroskopischen Untersuchung entdeckt man keine Krystalle des Harnzuckerkoehsalzes.

2. Diabetischer Harn. 22. März: die Flüssigkeit trübt sich. 24. März: am Boden und an den Wänden des Gefässes bilden sich farblose, durchsichtige, glänzende Krystalle. 28. und 29. März: dasselbe. Diese Krystalle lösen sich sehr leicht im Wasser. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass diese Krystalle die Doppelpyramiden von Chlornatriumharnzucker sind, zwischen denen aber auch einige Krystalle von Kreatininchlorzink, obgleich nur sehr kleine und in sehr geringer Menge sich befinden. Durch vorsichtiges Auflösen der Krystalle des Chlornatriumharnzuckers in destillirtem Wasser (ich setzte mehrmals einige Tropfen destillirtes Wasser zu den Krystallen und entfernte jedesmal die so gebildete Lösung vorsichtig durch ein Stück Löschpapier) gelang es mir, die Krystalle von Kreatininchlorzink zu isoliren und mich zu überzeugen, dass die Menge derselben sehr unbedeutend war.

36. Versuch. 300 Ccm. desselben diabetischen Harns wurden ebenso, wie in dem vorigen Versuche bearbeitet. Zu 50 Ccm. des alkoholischen Extractes wurden 0,5 Ccm. der Lösung von Chlorzink zugesetzt.

300 Ccm. normalen Harns wurden mit 300 Ccm. des vorigen diabetischen gemischt und aus diesem Gemisch 50 Ccm. alkoholischen Extracts bereitet, zu welchem 0,5 der Chlorzinklösung zugemischt wurden. In beiden Fällen wurden gleiche Quantitäten von Sand und Alkohol gebraucht.

#### Resultate.

1. Diabetischer Harn. Nach 5 Tagen war eine sehr unbedeutende Quan-

tität kleiner Krystalle von Kreatininchlorzink und eine sehr grosse Menge der Krystalle von Harnzuckerkoehsalz gebildet. Nach 8 Tagen dasselbe.

2. Normaler Harn. Nach 2 Tagen eine grosse Quantität von charakteristischen Krystallen des Kreatininchlorzinks.

37. Versuch ist die Wiederholung des vorigen; die Resultate sind den vorhergehenden ähnlich.

38. Versuch. In diesem Versuche bediente ich mich des Harns eines anderen Diabetikers. Der Harn war sehr wenig gefärbt, specif. Gewicht = 1035, 7,8 pCt. Zucker, die Reaction stark sauer.

Es wurden 300 Ccm. dieses Harns nach der vorigen Methode bearbeitet und zu 50 Ccm. des alkoholischen Extracts 0,5 Ccm. der Chlorzinklösung zugesetzt. Nach 6 Tagen eine sehr grosse Menge von Harnzuckerkoehsalz-Krystallen; bei genauer mikroskopischer Untersuchung finden sich keine Krystalle von Kreatininchlorzink.

39. Versuch. 300 Ccm. diabetischen Harns wurden mit 300 Ccm. normalen Harns gemischt; das Gemisch reducirte bei der Trommer'schen Probe das Kupferoxyd sehr stark, aber es bildete sich bei der Reduction kein Niederschlag von Kupferoxydul. Das Gemisch wurde nach der Methode von Neubauer bearbeitet, der Rückstand aber nach der Ausziehung mit Alkohol aufbewahrt. Nach der vollkommenen Ausrystallisirung des Kreatininchlorzinks wurde die Mutterlauge abgedampft, der Rückstand mit dem vorigen Rückstande gemischt und alles in 600 Ccm. destillirten Wassers aufgelöst. Diese Lösung nun reducirte bei der Trommer'schen Probe sehr stark das Kupferoxyd, wobei sich ein sehr grosser Niederschlag von Kupferoxydul bildete.

Dieser Versuch beweist sehr schlagend, dass Kreatinin wirklich der Stoff ist, welcher die Eigenschaft besitzt, das Kupferoxydul, welches sich bei der Trommer'schen Probe mit zuckerhaltigem Harn bildet, in Lösung zu erhalten.

Als ich auf die oben beschriebenen Versuche fussend, mich zu der Annahme, dass die Verminderung (relative oder absolute) der Quantität des Kreatinins eine Eigenschaft des diabetischen Harns sei, berechtigt glaubte, erschien in der letzten Zeit eine Arbeit, in welcher, betreffend unsere Frage, ganz entgegengesetzte Resultate angegeben werden. Der Verfasser dieser Arbeit, R. Leo Maly (Wiener medicinische Wochenschrift. 17. Mai 1862. No. 20. „Zur Chemie diabetischen Harns“) glaubt nämlich sich überzeugt zu haben, dass der diabetische Harn auffallend grosse Quantitäten von Kreatinin enthalte, und erklärt das Wesen der Krankheit selbst in der Weise, dass bei dem Diabetes mellitus die Muskelmetamorphose vermehrt sei und dass in Folge dessen sehr

grosse Quantitäten von Kreatinin und Zucker in den Muskeln gebildet werden.

Ich finde es hier nicht am Orte, mich mit der Kritik dieser Arbeit zu beschäftigen; ja ich glaube sogar, dass eine Arbeit, in der man schon nach einigen Untersuchungen des Harns eines einzigen Diabetikers eine vollkommene Erklärung der Wesenheit der Krankheit gefunden haben will, gar keine Kritik verdient. Aber der Umstand, dass der Autor bei einem Diabetiker so auffallend grosse Mengen von Kreatinin (8 Grm. in 24 Stunden) im Harn gefunden hat, was den Resultaten meiner Untersuchungen vollkommen widerspricht, veranlasst mich auf diesen Gegenstand etwas näher einzugehen. — Glücklicher Weise war ich in der Lage, den Harn desselben Diabetikers untersuchen zu können, bei welchem Hr. Leo Maly so grosse Mengen von Kreatinin gefunden hatte. Bei diesen Untersuchungen gelangte ich zu folgenden Resultaten:

40. Versuch. Ein Diabetiker aus der Klinik von Prof. Oppolzer (ein Knabe, 15 Jahre alt, seit 7 Monaten diabetisch) gab in 24 Stunden 6000 Ccm. Harn (7 pCt. Zucker); zur Untersuchung wurden 600 Ccm. dieses Harns verwandt. Der alkoholische Extract des Harns wurde mit der Chlorzinklösung vermischt und in den Eiskeller gestellt (am 23. Mai). Nach 6 Tagen hatten sich bedeutende Quantitäten von Harnzuckerkothsalz-Krystallen gebildet. Diese Krystalle trocknete ich in der Temperatur von 100° C. und wog sie nach der Abkühlung über Schwefelsäure in einem früher gewogenen Filter; das Gewicht dieser Krystalle betrug 0,180 Grm.; hiernach untersuchte ich diese Krystalle unter dem Mikroskop: zwischen den Doppelpyramiden von Harnzuckerkothsalz, welche den hauptsächlichsten Bestandtheil ausmachten, gelang es mir, nur ausserordentlich wenige und nur sehr kleine runde Krystallgruppen von Kreatininchlorzink zu finden. Die gesammte krystallinische Masse übergoss ich zu wiederholten Malen mit einigen Tropfen destillirten Wassers, wobei die Krystalle sich sehr leicht auflösten und der ungelöste Rückstand so ausserordentlich klein war, dass vom Wiegen gar keine Rede sein konnte. Es enthielt also in diesem Falle der diabetische Harn noch weniger Kreatinin, als in den vorigen.

41. Versuch ist die Wiederholung des vorigen mit dem Harn desselben Diabetikers; die Quantität des Harns von 24 Stunden betrug 3500 Ccm. Die Resultate waren dieselben, wie im vorigen Versuche. Es gelang mir also in dem Harn desselben Diabetikers, bei welchem Herr Leo Maly so grosse Quantitäten von Kreatinin gefunden hatte, im Gegentheil nur ausserordentlich geringe Mengen Kreatinin nachzuweisen, und ich hatte einige Ursache zu glauben, dass das, was Herr Leo Maly für Kreatininchlorzink gehalten hatte, nichts anderes, als Harn-



zuckerkothsalz gewesen sei. Man sieht aus dem 48. Versuch, dass aus 600 Ccm. des diabetischen Harns 0,180 Grm. dieser Krystalle (Harnzuckerkothsalz) gewonnen wurden, also wäre aus der ganzen Menge des Harns, d. h. aus 6000 Ccm. eine ziemlich bedeutende Quantität dieser Krystalle zu gewinnen.

Wahrscheinlich hat Hr. L. Maly bei seinen Untersuchungen Gelegenheit gehabt noch viel mehr, als ich, von den Krystallen von Harnzuckerkothsalz zu erhalten. — Dies war meine Ansicht; allein ich habe später erfahren, dass Hr. Leo Maly bei seinen Untersuchungen so bedeutend und unglücklich die Methode von Neubauer dadurch modificirt hat, dass er die Chlorzinklösung, um sie alkalisch zu machen, wie es in Folge eines Druckfehlers statt alkoholisch in den Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. CXIX. S. 27 bis 54 und im Chemischen Centralblatt steht, mit Ammoniak versetzte, wodurch er ausser Harnzuckerkothsalz in dem alkoholischen Extract noch Zinkoxyd bekommen haben mag und alles dieses als Kreatininchlorzink auffasste.

Man könnte nun leicht glauben, dass im diabetischen Harn die Quantität des Kreatinins vielleicht nicht absolut, sondern nur relativ vermindert sei, das heisst, dass die normale Quantität des Kreatinins bei so bedeutender Harnabsonderung (6000 Ccm. in 24 Stunden) nur in einer grösseren Menge von Flüssigkeit gelöst sei, und darum natürlich aus 600 Ccm. des Harns bloss relativ sehr kleine Quantitäten von Kreatinin zu gewinnen seien. Aber wenn wir annehmen, dass die normale Quantität von Kreatinin, welche mit dem Harn während 24 Stunden ausgeschieden wird,  $\pm$  1 Grm. beträgt, so müsste bei 6000 Ccm. Harn in 24 Stunden, aus 600 Ccm. dieses Harns 0,100 Grm. Kreatinin, also 0,160 Grm. Kreatininchlorzink zu gewinnen sein; diese Quantität aber ist schon sehr leicht wägbare, während ich in meinen Versuchen bloss ausserordentlich kleine, durchaus unwägbare Mengen erhielt. Also ist es wahrscheinlicher, dass bei Diabetes die Quantität des Kreatinins im Harn nicht nur relativ, sondern auch absolut vermindert sei.

Um mich vollkommen von der Wahrheit dieser Annahme zu überzeugen, habe ich noch einige Versuche gemacht, in welchen ich das Kreatininchlorzink statt aus 600 Ccm. aus 1000 Ccm. und mehr diabetischen Harns gewann.

42. Versuch. Derselbe Diabetiker wie im 48. und 49. Versuche. In 24 Stunden wurden 4000 Ccm. Harn gesammelt, davon wurden 1000 Ccm. zur Untersuchung verwandt; der alkoholische Extract mit der Lösung von Chlorzink wurde am 13. Juni in den Eiskeller gesetzt. Am 21. Juni grosse Mengen von Harnzuckerkothsalz-Krystallen und sehr kleine Mengen von Krystallen des Kreatininchlorzinks.

43. Versuch. Ein anderer Diabetiker aus der Klinik des Prof. Oppolzer, ein Knabe von 16 Jahren. In 24 Stunden wurden 5000 Ccm. Harn gesammelt und davon 1500 Ccm. zur Untersuchung genommen. Der alkoholische Extract wurde mit Chlorzinklösung versetzt und am 18. Juni in den Eiskeller gesetzt. Am 28. Juni sehr grosse Menge von Harnzuckerkothsalz-Krystallen und nur Spuren von Kreatininchlorzink.

44. Versuch. Eine Kranke aus der Klinik von Prof. Scoda, ein 16 Jahre altes Mädchen, ist schon seit 2 Jahren diabetisch. In 24 Stunden wurden 4600 Ccm. Harn gesammelt und davon 1000 Ccm. zur Untersuchung verwandt. 8 Tage nachdem der alkoholische Extract mit Chlorzinklösung gemischt und in den Eiskeller gesetzt war, konnte man sich überzeugen, dass auch dieser Harn an Kreatinin nicht gehaltreicher war, als der Harn der vorigen Diabetiker.

In allen diesen Fällen waren die Mengen des gewonnenen Kreatininchlorzinks so unbedeutend, dass ich dieselben quantitativ nicht bestimmen konnte. — Diese Versuche, glaube ich, berechtigen mich zu dem Schlusse, dass der diabetische Harn sich von dem normalen nicht nur durch vermehrten Gehalt an Zucker, sondern auch durch seinen ausserordentlich verminderten Gehalt an Kreatinin unterscheidet.

Es bleibt mir noch übrig einen ziemlich wichtigen Einwand, welchen man gegen meine Versuche machen könnte, zu beseitigen. Es ist nämlich bekannt, dass der Ueberschuss von der wässerigen syrupartigen Chlorzinklösung die Bildung von Kreatininchlorzink-Krystallen verhindert und die selbst schon gebildeten auflöst. Wenn dieselben Verhältnisse für die alkoholische Chlorzinklösung existiren, so müssten die von mir erhaltenen Resultate ganz falsche sein und zwar aus folgenden Gründen: zur Bereitung eines alkoholischen Extractes aus dem Residuum nach dem Abdampfen von z. B. 1000 oder 1500 Ccm. diabetischen Harns habe ich drei oder fünf Mal so viel Alkohol genommen, als es für das Residuum von 300 Ccm. Harns nöthig gewesen wäre, weil ich fürchtete, dass sonst zu viel Zucker im alkoholischen Extracte gelöst wäre, was wahrscheinlicher Weise ungünstig auf die Krystallisation des Kreatinin-

chlorzinks gewirkt hätte. Auch nahm ich immer die Menge der hinzuzusetzenden Chlorzinklösung im Verhältniss zur erhaltenen Menge des alkoholischen Extracts. Wenn man z. B. nach Neubauer zu 50 Ccm. eines aus 300 Ccm. normalen Harns bereiteten alkoholischen Extractes 0,5 Ccm. alkoholischer Chlorzinklösung hinzusetzen muss, so setzte ich in demselben Verhältniss zu 250 Ccm. alkoholischen Extractes, welcher aus 1500 Ccm. diabetischen Harns bereitet wurde, also 2,5 Ccm. alkoholischer Chlorzinklösung, d. h. 5 Mal mehr, hinzu.

Da die Menge der Chlorzinklösung bei Neubauer auf einen gewissen Bruchtheil der gesammten Kreatininmenge des Harns von 24 Stunden berechnet ist, bei den bedeutend grösseren Harnmengen der Diabetiker aber eine gewisse Quantität von Kreatinin in einer bedeutend grösseren Quantität von Flüssigkeit aufgelöst ist, so muss auf den vierten Theil der gesammten Menge des diabetischen Harns von 24 Stunden, z. B. auf 1500 Ccm. (bei 6000 Ccm. in 24 Stunden) ebenso viel Chlorzinklösung genommen werden, wie auf denselben Bruchtheil der gesammten normalen Harnmenge von 24 Stunden, d. i. auf 300 Ccm. (wenn man die Menge des normalen Harns in 24 Stunden gleich 1200 Ccm. annimmt) genommen wird. Ich gebrauchte aber in diesen Fällen, wie gesagt, 5 Mal mehr Chlorzinklösung, folglich musste in meinem Extracte ein bedeutender Ueberschuss von Chlorzink vorhanden sein, der der Bildung von Kreatininchlorzink-Krystallen hinderlich sein konnte. Es entsteht nun aber die Frage, ob Kreatininchlorzink-Krystalle im Ueberschusse der alkoholischen Chlorzinklösung sich wirklich auflösen, und ob der Ueberschuss dieser Lösung die Bildung von Kreatininchlorzink-Krystallen verhindert?

Diese Frage ist mit Nein zu beantworten, und zwar einfach aus folgenden zwei Gründen:

1) Ich bereitete aus 300 Ccm. normalen Harns Kreatininchlorzink-Krystalle, übergoss sie mit 50 Ccm. alkoholischer Chlorzinklösung und liess dann das Gemisch ruhig stehen, blos von Zeit zu Zeit es aufschüttelnd. Nach 8 Tagen hatten sich die Krystalle nicht aufgelöst.

2) In Neubauer's Artikel über Kreatinin (Ann. d. Chem. u.

Pharm. Bd. CXIX. S. 27—59) ist unter anderen folgende mikroskopische Reaction auf Kreatinin angegeben: Kreatininchlorzink-Krystalle werden in heissem Wasser aufgelöst; nach dem Erkalten, wenn natürlicherweise ein bedeutender Theil des Kreatininchlorzinks sich wieder herauskrystallisirt hat (denn es ist in heissem Wasser bedeutend leichter löslich als in kaltem), wird ein Tropfen dieser Lösung auf einen Objectträger gebracht und in diesen Tropfen das eine Ende eines Fadens gelegt, dann mit einem Deckgläschen bedeckt und das andere (freie) Ende des Fadens in einen Tropfen von Chlorzinklösung gebracht. Nach einiger Zeit entstehen unter den Augen des Beobachters die nadelförmigen Krystalle von Kreatininchlorzink. Wenn nun der Ueberschuss von Chlorzink wirklich die Bildung von Kreatininchlorzink-Krystallen hindern würde, wie könnte dann die Bildung derselben unter den eben beschriebenen Umständen erklärt werden?

Um mich vollkommen zu überzeugen, machte ich noch folgende Versuche:

45. Versuch. 300 Ccm. normalen Harns (bei 1800 Ccm. Gesammtmenge in 24 Stunden) bearbeitete ich nach Neubauer's Methode, und bereitete daraus 50 Ccm. alkoholischen Extracts, den ich genau in 2 gleiche Hälften theilte. Zu der einen Hälfte (N 1) setzte ich 1,5 Ccm. alkoholische Chlorzinklösung, zu der anderen (N 2) 0,25 Ccm. derselben Lösung und 1,25 Ccm. Alkohol; darauf stellte ich beide Hälften an einen kalten Ort.

In Glas No. 1 war also 6mal mehr Chlorzink enthalten, als in No. 2.

Nach Verlauf von 8 Tagen hatten sich in beiden Gläsern Kreatininchlorzinkkrystalle gebildet. Diese Krystalle wurden sorgfältigst auf einem vorher gewogenen Filter gesammelt und so lange mit 95procentigem Alkohol gewaschen, bis der abfliessende Alkohol eine Trübung mit salpetersaurem Silberoxyd zu geben aufhörte. Darauf wurden die Krystalle bei 100° C. getrocknet und nach der Abkühlung über Schwefelsäure unter einer Glocke auf einer genauen chemischen Wage gewogen.

Die Wägung zeigte, dass sich in beiden Hälften gleiche Quantitäten von Kreatininchlorzink gebildet hatten, nämlich:

in N 1 — 0,091 Grm.

in N 2 — 0,090 -

Also in der 2ten Hälfte eher noch etwas weniger.

46. Versuch. Die aus 300 Ccm. normalen Harns bereiteten 50 Ccm. alkoholischen Extractes wurden in 2 gleiche Theile getheilt, zu dem einen (N 1) wurden 0,25 Ccm. alkoholischer Lösung von Chlorzink, zu dem anderen (N 2) 1,5 Ccm. derselben Lösung zugesetzt. Nach 8 Tagen wurde in N 1 0,109 Grm. Kreatininchlorzink, in N 2 0,110 Grm. desselben gefunden.

47. Versuch. Ich theilte die aus 300 Ccm. normalen Harns erhaltenen 50 Ccm. alkoholischen Extractes wieder in 2 gleiche Theile. Zu dem einen Theil setzte ich 0,25 Ccm., zu dem anderen 2 Ccm. alkoholischer Chlorzinklösung hinzu. Nach 8 Tagen wurden im ersten wie auch im zweiten zu je 0,130 Grm. Kreatininchlorzink nachgewiesen.

48. Versuch. Aus 600 Ccm. normalen Harns wurden 100 Ccm. alkoholischen Extractes bereitet; diese Menge theilte ich in 2 gleiche Hälften. Zu der einen setzte ich 0,5 Ccm., zu der anderen 2,5 Ccm. alkoholischer Chlorzinklösung hinzu. Nach 8 Tagen fand ich in der ersten Hälfte 0,327 Grm., in der zweiten 0,326 Grm. Kreatininchlorzink.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass ein Ueberschuss der syrup-ähnlichen, wässrigen Chlorzinklösung der Bildung von Kreatininchlorzinkkrystallen hinderlich sein kann. Ein Ueberschuss an alkoholischer Lösung (in 95procentigem Alkohol) hingegen bleibt, wie es aus obigen Versuchen ersichtlich ist, ohne Einfluss auf die Menge der sich bildenden Kreatininchlorzinkkrystalle.

Um mich von der vollkommenen Richtigkeit der oben aufgestellten Sätze hinsichtlich des Verhaltens des Kreatinins im diabetischen Harn zu überzeugen, stellte ich noch folgende Versuche an.

49. Versuch. Diabetischer Harn; 6 pCt. Zucker. Die Gesamtmenge in 24 Stunden = 5610 Ccm. Zum Versuch wurden 1420 Ccm., d. i. ein Viertel der 24stündigen Menge dieses Harns genommen. Daraus wurden 50 Ccm. alkoholischen Extractes bereitet und 0,5 Ccm. Chlorzinklösung zugesetzt. Nach 10 Tagen waren nur Spuren von Kreatininchlorzink gefunden \*).

50. Versuch. Ein Diabetiker aus der Klinik von Prof. Traube, lässt in 24 Stunden 8560 Ccm. Harn von 1025 spec. Gewicht. Im Harn 5 pCt. Zucker. Zur Untersuchung wurden 2140 Ccm. genommen. Dieser Diabetiker (er leidet an Zuckerharnruhr seit einem Jahre) zeichnet sich vor allen anderen Diabetikern, deren Harn ich früher untersuchte, dadurch aus, dass sein Harn sich durch das Verhalten bei der Trommer'schen Probe dem normalen näherte, indem er bedeutend das Kupferoxydul auflöste und daher bloss dann einen Niederschlag gab, wenn man die Kupferlösung in bedeutendem Ueberschusse zugoss. Schon aus diesem Verhalten konnte man auf einen grösseren Gehalt dieses Harns an Kreatinin, als beim Harn anderer Diabetiker, schliessen. Und wirklich fand ich in 2140 Ccm. dieses Harns (also im Viertel der ganzen 24stündigen Harnmenge), aus welchen 50 Ccm. alkoholischen Extractes bereitet und denen 0,5 Ccm. Chlorzinklösung zugegeben wurden, 0,008 Grm. Kreatininchlorzink.

\*) Zur Entfernung der Harnzuckerkoehsalz-Krystalle bediente ich mich in diesem wie auch in allen folgenden Fällen des Auswaschens der krystallinischen Masse mit heissem Weingeist, in welchem Kreatininchlorzink bekanntlich sich nicht löst.

Um zu bestimmen, in wie weit die Dauer der Abdampfung und vielleicht auch die Anwesenheit von Zucker im alkoholischen Extract die Ursache dafür abgeben konnten, dass so wenig Kreatininchlorzink (obgleich mehr als bei den vorhergehenden Diabetikern) in diesem Falle gefunden wurde, machte ich folgende Versuche.

51. Versuch. Es wurden 1256 Ccm. normalen Harns in 24 Stunden gesammelt. Aus 314 Ccm. dieses Harns wurden 50 Ccm. alkoholischen Extractes bereitet und mit 0,5 Ccm. alkoholischer Chlorzinklösung versetzt. Nach 10 Tagen wurden 0,230 Grm. Kreatininchlorzink gefunden. Zu gleicher Zeit wurden 314 Ccm. desselben Harns mit destillirtem Wasser bis zum Volumen von 2140 Ccm. versetzt und in dieser Flüssigkeit 100 Grm. reinen Traubenzuckers aufgelöst. Diese Mischung wurde mit Kalkmilch neutralisirt und mit Chlorcalcium gefällt, hierauf filtrirt und das Filtrat im Wasserbade abgedampft. Aus dem Rückstand wurde ein alkoholischer Extract von 50 Ccm. bereitet und 0,5 Ccm. alkoholischer Chlorzinklösung zugegossen. Nach 10 Tagen wurde 0,100 Grm. Kreatininchlorzink gefunden.

52. Versuch. Derselbe Diabetiker wie im 50. Versuch. Die 24stündige Harnmenge beträgt 7500 Ccm. Zucker = 6 pCt. Zum Versuch wurden 1873 Ccm. von diesem Harn genommen. Nach 10 Tagen erhielt ich 0,010 Grm. Kreatininchlorzink.

53. Versuch. Normaler Harn, dessen 24stündige Menge 1100 Ccm. beträgt. Aus 275 Ccm. erhielt ich 0,287 Grm. Kreatininchlorzink. 275 Ccm. desselben Harns wurden mit destillirtem Wasser bis zum Volumen von 1873 Ccm. (dem Volumen eines Viertels der 24stündigen Gesammtmenge des letzterwähnten diabetischen Harns) versetzt und 120 Grm. Traubenzucker darin aufgelöst, damit, wie in Versuch 51 weiter verfahren und auf diese Weise 0,080 Grm. Kreatininchlorzink gefunden.

Es folgt aus diesen Versuchen:

1) dass die geringe Menge des aus diabetischem Harn in den oben angeführten Fällen erhaltenen Kreatininchlorzinks nicht davon abhängig sein konnte, dass von der alkoholischen Chlorzinklösung mehr zugegossen wurde, als es für den vierten Theil der 24stündigen Harnmenge erforderlich war.

2) Die durch die grosse Menge Flüssigkeit bedingte lange Dauer des Abdampfens, die Schwierigkeit, aus der zähen, zuckerhaltigen Masse das Kreatinin mittelst Alkohol auszuziehen (obgleich das Ausziehen durch Zerreiben mit Sand begünstigt wird), wie auch vielleicht die Anwesenheit von Zucker im alkoholischen Extract haben zur Folge, dass viel weniger Kreatinin erhalten wird, als wirklich im diabetischen Harn vorhanden ist. Daher kann man

nicht schliessen, dass der diabetische Harn wirklich so geringe Mengen von Kreatinin enthalte, wie ich es bei meinen Versuchen gefunden habe; ein bedeutender Theil desselben ging nothwendiger Weise in Folge der Unvollkommenheit der Methode verloren.

3) Mich aber darauf stützend, dass in den 2 oben angeführten Versuchen auch normaler Harn ganz unter dieselben Bedingungen gesetzt wurde, wie der diabetische, sowohl hinsichtlich der Zuckermenge, des Verdünnungsgrades, in Anbetracht der Zuckermenge im alkoholischen Extract, als auch endlich in Hinsicht der Dauer des Abdampfens, und dabei doch bedeutend mehr Kreatininchlorzink aus dem normalen Harn erhalten wurde, als aus dem diabetischen, der in diesem Falle noch mehr Kreatinin als gewöhnlich der diabetische Harn zu enthalten pflegt, enthielt, halte ich mich noch viel mehr als früher für berechtigt zu behaupten, dass im diabetischen Harn die Menge des Kreatinins absolut vermindert ist.

Um die störenden Momente bei der Bestimmung der Kreatininmenge im diabetischen Harn wenigstens theilweise zu beseitigen, versuchte ich den Zucker aus dem diabetischen Harn durch Gährung zu entfernen. — Bevor ich dies vornahm, musste ich natürlich erst untersuchen, ob und welchen Einfluss die Gährung auf Kreatinin im Harn übt. Zu diesem Zwecke machte ich folgende Versuche:

54. Versuch. In 24 Stunden wurden 1000 Ccm. normalen Harns gesammelt. Diese Menge theilte ich in vier Theile. Im ersten Theile bestimmte ich, nach Neubauer's Methode, 0,224 Grm. Kreatininchlorzink. Der zweite Theil desselben Harns (250 Ccm.) wurde mit 15 Grm. reinen Traubenzuckers und frischer Hefe vermengt und zum Gähren gesetzt. Nach Beendigung der Gährung wurde diese Flüssigkeit nach der bekannten Methode von Neubauer behandelt und auf diese Weise 0,230 Grm. Kreatininchlorzink darin bestimmt. Der dritte Theil wurde mit destillirtem Wasser bis zum Volumen von 2000 Ccm. versetzt und dann darin 100 Grm. Traubenzucker aufgelöst. Hierauf wurde diesem künstlichen diabetischen Harn Hefe beigemengt und das Ganze an einen warmen Ort gesetzt. Nach beendeter Gährung wurde die Flüssigkeit nach Neubauer's Methode behandelt und so 0,161 Grm. Kreatininchlorzink gefunden. Ebenso wurde mit einem Viertel (1250 Ccm.) der 24stündigen Gesamtmenge (= 5000 Ccm.) diabetischen Harns, der 5 pCt. Zucker enthielt, verfahren. Es wurde darin 0,073 Grm. Kreatininchlorzink gefunden.

55. Versuch. Es wurden in 24 Stunden 5400 Ccm. diabetischen Harns gesammelt. Zum Versuch wurden davon 1350 Ccm. genommen. Nach beendigter Gährung wurden daraus 50 Ccm. alkoholischen Extracts bereitet und dazu 0,5 Ccm. alkoholischer Chlorzinklösung zugesetzt. Nach 8 Tagen wurde darin 0,081 Grm. Kreatininchlorzink gefunden.

Hieraus ist zu ersehen, dass

1) die Entfernung des Zuckers durch Gährung aus dem Harn keine Verminderung der Quantität des Kreatinins in demselben hervorruft.

2) Aus gleichen Mengen desselben normalen Harns, die mit Zucker vermenget wurden und gohren, wurden ungleiche Mengen Kreatininchlorzink erhalten, wenn die eine Menge stark mit Wasser verdünnt wurde, und zwar erhielt man aus der letzteren weniger. Der Verlust hing hier aller Wahrscheinlichkeit nach von der langen Dauer des Abdampfens ab.

3) Aus einem Viertel der 24stündigen Gesamtmenge diabetischen Harns wurde bedeutend weniger Kreatininchlorzink erhalten, als aus dem gleichen Bruchtheil der 24stündigen Menge normalen Harns, der mit 100 Grm. Zucker vermenget und bis zum Volumen von 2000 Ccm. mit dest. Wasser verdünnt wurde. Es waren hier also beide Flüssigkeiten dem Zuckergehalte und dem Volumen, also auch der Abdampfungsdauer nach in annähernd gleiche Verhältnisse gebracht, ja das Volumen des normalen Harns mit der Zuckerlösung war sogar grösser.

### III.

Brücke, der die Anwesenheit von Zucker in jedem normalen Harn nachgewiesen, unterscheidet schwach und stark reducirenden Harn je nach der Menge des darin enthaltenen Zuckers und dem davon abhängenden Vermögen, Kupferoxyd zu reduciren. Der Grad des Vermögens wird bestimmt, indem man einfach die Trommer'sche Probe mit jedem normalen Harn macht. Die Erscheinungen dabei sind je nach den Eigenschaften des untersuchten Harns verschieden: bisweilen entfärbt sich die blaue Flüssigkeit fast gar nicht und nach langem Erwärmen scheidet sich wasserfreies Kupferoxyd in Form eines schwarzen Niederschlages aus; in anderen



Fällen hingegen entfärbt sich die Flüssigkeit, d. i. es entsteht eine Reduction des Kupferoxyds. Hiernach könnte man glauben, dass Harn der ersten Art Kupferoxyd gar nicht reducirt. Dem ist aber nicht so; in der Wirklichkeit besitzt jeder normale Harn bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit, Kupferoxyd zu reduciren. Wenn man zum Harn der ersten Art weniger Kupferlösung zugiesst, so sieht man auch hier die Reduction eintreten. — Aber in allen diesen Fällen wird das Kupferoxydul in Lösung erhalten. Wenn man nun mit normalem, stark reducirenden Harn die Trommer'sche Probe macht und Kupferlösung im Ueberschusse zugiesst, so sieht man beim Erwärmen die Flüssigkeit sich anfangs entfärben, bei lange fortgesetztem Erwärmen aber bildet sich allmählig ein Niederschlag aus Kupferoxydulhydrat. Welcher Ursache ist diese Bildung des Niederschlages zuzuschreiben?

Um diese Frage zu entscheiden, muss vorher eine andere Frage, nämlich: welche Substanzen im Harn besitzen die Fähigkeit, Kupferoxyd zu reduciren, beantwortet werden. — Zu den reducirenden Substanzen im Harn gehören: Zucker, Harnsäure und Kreatinin. Harnsäure aber reducirt auf ganz eigenthümliche Weise; es bildet sich nämlich dabei ein weisser Niederschlag (harnsaures Kupferoxydul?), der sich nachher rosa färbt. Wenn man mit einer Mischung von harnsaurem Natron mit normalem Harn die Trommer'sche Probe anstellt, so ist dieser Niederschlag nicht ein weisser, sondern ein schmutzig-grauer und leicht bräunlicher jedenfalls aber ist er leicht zu unterscheiden von einem Niederschlag aus Kupferoxydulhydrat, den man in vielen Fällen beim Anstellen der Trommer'schen Probe mit normalem Harn erhält.

Kreatinin reducirt ziemlich stark Kupferoxyd, erhält aber in Lösung das sich bildende Oxydul. Bei dauerndem Erwärmen aber geht in Folge der gleichzeitigen Wirkung höherer Temperatur und des Alkali's Kreatinin anfangs in Kreatin über, dieses zersetzt sich dann ebenfalls und das in Lösung gewesene Kupferoxydul wird als Niederschlag erhalten. Am besten kann man diese Erscheinung erhalten, wenn man einen Ueberschuss von Kupferlösung nimmt. — Hieraus ersieht man, dass die Reduction des Kupferoxyds und die bisweilige Bildung eines Oxydul-Niederschlages bei der Trommer-

schen Probe mit normalem Harn zum Theil durch Anwesenheit von Kreatinin im Harn erklärt werden kann. — Es liegt aber auch kein Grund vor, zu leugnen, dass ein Theil des Kupferoxyds durch den im Harn vorhandenen Zucker reducirt wird. Das sich dabei bildende Oxydul wird anfangs in Lösung erhalten durch das im Harn vorhandene Kreatinin und vielleicht einige andere Stoffe, scheidet sich nachher aber bei fortgesetzter Einwirkung von Alkali und erhöhter Temperatur aus.

Ich untersuchte auf diese Weise den Harn von mehr als 10 gesunden Personen; unter ihnen enthielt der eine, am stärksten reducirende und am leichtesten einen Niederschlag von Kupferoxydulhydrat gebende Harn so viel Zucker, dass mittelst des Polarisationsapparates bisweilen bis zu 0,7 pCt. nachgewiesen werden konnte. Wenn ich aber den Gesundheitszustand derjenigen Personen, deren Harn bei meinen Untersuchungen sich als schwach reducirend erwies, betrachte, so finde ich keinen Grund, diesen Harn für weniger kreatininhaltig anzunehmen, als den der anderen Personen. Dies alles spricht natürlich zu Gunsten der Annahme, dass die stärkere oder schwächere Fähigkeit des normalen Harns, Kupferoxyd zu reduciren, in gewissem Maasse wenigstens direct proportional sei dem Zuckergehalt (grösseren oder kleineren) des Harns.

Wenn man mit einer Kreatininlösung die Trommer'sche Probe anstellt, so wird das Kupferoxyd reducirt, aber das Oxydul bleibt in der Lösung. Kreatinin besitzt folglich nicht allein das Vermögen, Kupferoxydul zu lösen, sondern auch Kupferoxyd zu reduciren. Wenn man dann zu dieser Lösung verdünnte Salz-, Schwefel- oder Essigsäure tropfenweise zugiesst, so bildet sich beim Eintritt der neutralen Reaction ein Niederschlag aus Kupferoxydulhydrat. Dieser Niederschlag löst sich natürlich im Ueberschuss der Säure wieder auf; man muss daher die Säure sehr vorsichtig zugiessen. Der Niederschlag selbst ist sehr schwach.

Dasselbe findet statt, wenn man diesen Versuch mit normalem, stark reducirenden Harn anstellt. Noch leichter ist dies zu erlangen, wenn man die Trommer'sche Probe mit einer Kreatininlösung macht, zu der man etwas Zucker zugesetzt hat, oder mit normalem Harn, der mit etwas Zuckersyrup vermischt ist.

Die Bildung dieses Niederschlages bei der Neutralisation kann auf folgende Weise erklärt werden: beim Erwärmen normalen Harns, dem etwas Zucker beigemischt ist (es braucht aber nicht nothwendig der Fall zu sein), mit Natron und Kupferoxydsalz, wird das Kupferoxyd theils in Folge der Anwesenheit des Zuckers, theils in Folge des vorhandenen Kreatinins reducirt. Das so gebildete Kupferoxydul wird durch die Wirkung des Kreatinins und einiger anderer Stoffe, die im Harn vorhanden sind, in Lösung erhalten. Dabei bildet sich in der Flüssigkeit noch Ammoniak, theils durch Zersetzung des Harnstoffs, theils aber auch durch Zersetzung eines gewissen Theiles des Kreatinins selbst. Das gebildete Ammoniak erhält auch einen gewissen Theil des Kupferoxyduls in Lösung. Bei der Neutralisation der Flüssigkeit aber durch irgend eine Säure scheidet sich nothwendig der Theil des Kupferoxyduls, der vom Ammoniak in Lösung erhalten wurde, aus. Diese Ausscheidung findet auch ohne Zusatz einer Säure statt, wenn man die Mischung (von Harn, Zucker, Natron und Kupfersalz) genügend lange kocht, und dann wegstellt. In diesem Falle entwickelt sich mehr Ammoniak und das ganze Kreatinin wird zerstört; bei fortgesetztem Kochen und nachherigem Stehen entflieht nun das Ammoniak, und das Kupferoxydul scheidet sich als Niederschlag aus. Wenn man aber diese Mischung nicht zu lange erwärmt, mittelst einer Säure neutralisirt, den gebildeten Niederschlag abfiltrirt, das Filtrat schwach mittelst Salzsäure ansäuert, so kann man sich durch den mit Ferrocyankaliumlösung entstehenden ganz hellgefärbten Niederschlag überzeugen, dass dieses Filtrat eine grosse Menge Kupferoxydul in Lösung enthält. — Folglich wurde durch die Neutralisation bloss der Theil des Kupferoxyduls ausgefällt, der durch Ammoniak in Lösung erhalten wurde, und die übrige Menge blieb gelöst dadurch, dass in der Flüssigkeit Kreatinin vorhanden war.

Hieraus ist leicht zu ersehen, dass die Fähigkeit des normalen Harns, Kupferoxydul bei der Trommer'schen Probe in Lösung zu erhalten hauptsächlich von dem darin enthaltenen Kreatinin und nur kleineren Theils vom Harnstoff abhängt. Weiter folgt hieraus, dass die Eigenschaft des Kreatinins, Kupferoxydul in Lösung zu erhalten sich wesentlich von der analogen Eigenschaft des Harnstoffs unter-

scheidet: der Harnstoff zersetzt sich nämlich dabei und bildet Ammoniak. Für das Kreatinin aber ist es in diesem Falle keine nothwendige Bedingung. Es zersetzt sich zwar auch hier ein Theil von Kreatinin, wobei eins der Endproducte der Zersetzung auch hier Ammoniak ist, aber ein bedeutender Theil des Kreatinins, wenn man nur das Erwärmen nicht zu lange fortgesetzt hatte, löst Kupferoxydul nicht in Folge der Ammoniakbildung. Möglicherweise geht dabei das Kreatinin in Kreatin über. Es ist hier am rechten Orte, zu erwähnen, dass hinsichtlich der Eigenschaft, Kupferoxydul zu lösen und Kupferoxyd zu reduciren, das Kreatin sich dem Kreatinin ganz ähnlich verhält, und sich von dem letzteren bloß dadurch unterscheidet, dass es etwas schwächer reducirt.

Die Verminderungen der absoluten Kreatininmenge im diabetischen Harn, sowie auch in Folge der sehr bedeutenden Verdünnung dieses Harns die der relativen Kreatininmenge in einzelnen Portionen des Harns, ebenso der bisweilen sehr grosse Zuckergehalt erklären zur Genüge die schnelle Bildung des Kupferoxydulniederschlags bei der Trommer'schen Probe mit diabetischem Harn. Andererseits erklärt sich scheinbar die Nichtbildung dieses Niederschlags beim Anstellen der Trommer'schen Probe unter gewöhnlichen Bedingungen mit normalem Harn, oder einem Gemische normalen und diabetischen Harns oder normalen Harns mit Zuckerklösung ebenfalls vollkommen durch die Anwesenheit einer genügenden Menge Kreatinins im normalen Harn. Streng genommen aber ist dies nicht ganz richtig. Zunächst will ich bemerken, dass hier bestimmte Verhältnisse zwischen der Zuckermenge, der Kreatinin- und der zu gebrauchenden Kupfersalzmenge bestehen, dass auch die Dauer des Erwärmens von Einfluss ist.

Um die Bildung des Kupferoxydulniederschlags beim Anstellen der Trommer'schen Probe mit diabetischem Harn oder einer Zuckerklösung von bestimmter Concentration zu verhindern, muss man, wenn man die Menge der zu gebrauchenden Kupferlösung und deren Concentration für constant annimmt, eine bestimmte Menge normalen Harn, oder eine Kreatininlösung von bestimmter Concentration hinzufügen. Wenn irgend eine dieser Bedingungen sich ändert, so ist auch das bestimmte Verhältniss gestört. Bemerkens-

werth ist auch, dass hiebei nicht nur die absolute Kreatininmenge, sondern auch der Verdünnungsgrad der Lösung von Bedeutung ist. Wenn man z. B. bei ganz gleichen Mengen Kupfersalz und Zucker in einem Falle eine bestimmte Menge Kreatinin, in einer bestimmten Menge Wasser aufgelöst, gebraucht, in einem anderen Falle dieselbe Kreatininmenge, aber in einer bedeutend grösseren Wassermenge gelöst, so wird im ersten Falle die Trommer'sche Probe keinen Niederschlag geben, im zweiten aber wohl. — Ferner, wenn man die Trommer'sche Probe mit einem Gemenge von Zucker und Kreatininlösung anstellt, und dabei die Menge des hinzugefügten Kupfersalzes allmählig vergrössert, bis endlich das sich bildende Kupferoxydul nicht mehr in Lösung bleibt, so kann man sich überzeugen, dass, wenn man bei ganz gleichbleibenden übrigen Verhältnissen statt Kreatininlösung die entsprechende Menge normalen Harns (die 24stündige Kreatininmenge desselben gleich 1 Grm. angenommen) anwendet, kein Niederschlag entsteht.

Also nicht das Kreatinin allein besitzt im Harn die Eigenschaft, Kupferoxydul in Lösung zu erhalten, es besitzen sie noch andere Stoffe. Um mich davon genauer zu überzeugen, und andererseits, um irgend welche Andeutungen wenigstens zu bekommen, welche Stoffe es sein könnten, bereitete ich folgende Lösungen:

1) 300 Ccm. normalen Harns wurden im Wasserbade abgedampft, der Rückstand mit Alkohol ausgezogen, der Extract abgedampft und der Rückstand in 300 Ccm. destillirten Wassers gelöst. Der Kürze halber bezeichnete ich diese Lösung mit Nr. 1.

2) Die Hälfte dieser Lösung vermengte ich mit Thierkohle, liess sie ein Mal aufkochen und filtrirte. Lösung Nr. 2.

3) Der im Alkohol früher ungelöst gebliebene Theil wurde in 150 Ccm. destillirten Wassers aufgelöst, und da die Lösung trübe aussah, filtrirt. (Der auf dem Filter zurückgebliebene Rest enthielt fast keine organischen Stoffe.) Lösung Nr. 3.

4) Es wurden 300 Ccm. normalen Harns mit Kalkmilch neutralisirt und mit Chlorcalcium gefällt, dann daraus 50 Ccm. alkoholischen Extracts bereitet und zu demselben 0,5 Ccm. alkoholischer Chlorzinklösung zugesetzt. Nach vollkommen beendigter

Auskrystallisirung des Kreatininchlorzinks wurde der Alkohol abgossen, abgedampft und der Rückstand in 300 Ccm. destillirten Wassers gelöst. Lösung Nr. 4.

5) Die Hälfte der letzten Lösung wurde mit Thierkohle behandelt und circa 150 Ccm. eines farblosen Filtrats erhalten. Lösung Nr. 5.

Mit allen obigen Lösungen, wie auch mit normalem Harn stellte ich vergleichsweise die Trommer'sche Probe an, wobei ich in einer gewissen bezüglichen Reihe von Proben die Menge der Zuckerlösung, deren Concentration, wie auch die Menge des Kupfersalzes constant gleich bleiben liess; hierauf nahm ich in einer zweiten Versuchsreihe diese Grössen immer geringer, um die Fähigkeit dieser Lösungen, Kupferoxydul zu lösen, in Vergleich zu einander, besonders bei denjenigen, die bei den bisher gebrauchten Mengen von Zucker und Kupfer diese Fähigkeit nicht zeigten, zu bestimmen.

Hiebei zeigte sich folgendes:

1) Normaler Harn und Lösung Nr. 1. besitzen die Eigenschaft, Kupferoxydul zu lösen fast in gleichem Maasse. Der Harn schien etwas stärker diese Eigenschaft zu besitzen. Der Unterschied war aber schwer zu bemerken.

2) Auch Lösung Nr. 1. und Lösung Nr. 2. zeigen hierin keinen sehr erheblichen Unterschied; jedoch ist es schon deutlich zu bemerken, dass Lösung Nr. 1. Kupferoxydul stärker löst, als Lösung Nr. 2. Wenn also bei der Bereitung der Lösung Nr. 2. aus Nr. 1. bloss die Farbstoffe entfernt wurden, so folgt hieraus, dass auch diese in gewissem Maasse die Fähigkeit, Kupferoxydul zu lösen, besitzen.

3) Lösung Nr. 3. löst zwar Kupferoxydul, aber im Vergleich zu den vorhergehenden in sehr geringem Maasse. Ist diese Fähigkeit hier dem Kreatin zuzuschreiben \*)?

\*) Wir haben bis jetzt noch keine Beweise für das Vorhandensein von Kreatin im normalen Harn. — Hinsichtlich dieser Frage habe ich nur zwei Versuche gemacht; in dem ersten, wo 300 Ccm. ganz frisch gelassenen normalen Harns mit Kalkmilch neutralisirt; mit Chlorcalcium gefällt, filtrirt und dann das Filtrat in zwei vollkommen gleiche Theile getheilt wurde. Der erste Theil wurde gleich auf dem Wasserbade abgedampft, der zweite aber während

4) Lösung Nr. 4. zeigte diese Eigenschaft in noch geringerem Maasse.

5) Lösung Nr. 5. zeigte diese Eigenschaft fast gar nicht, und selbst das minimale Vermögen, Kupferoxydul zu lösen, ist in diesem Falle, wie mir scheint, dem vorhandenen Harnstoff zuzuschreiben.

Unter allen oben benannten Stoffen ist folglich das Kreatinin dasjenige, welches im höchsten Grade die Eigenschaft, Kupferoxydul zu lösen, besitzt. Ob im Harne ausser dem Kreatinin und der Farbstoffe noch andere Stoffe dieselbe Eigenschaft besitzen, bleibt zur Zeit noch unentschieden \*).

ungefähr 4 Stunden mit Schwefelsäure behandelt, dann mit Baryt fast bis zur neutralen Reaction versetzt, durch Bleioxydhydrat vollkommen von Schwefelsäure befreit und dann erst abgedampft. Aus beiden Theilen habe ich 2 gleiche Mengen alkoholischen Extracts (25 Ccm.) gemacht und mit ganz gleichen Mengen von Chlorzinklösung versetzt. Nach 8 Tagen habe ich in dem ersten Theile 0,105 Grm., in dem zweiten 0,101 Grm. Kreatininchlorzink gefunden.

In dem zweiten Versuche, 300 Ccm. ganz frischen normalen Harns auch mit Kalkmilch neutralisirt, mit Chlorcalcium gefällt und dann filtrirt. Das Filtrat habe ich in 2 gleiche Theile getheilt und, indem ich einen Theil gleich abgedampft, erwärmte ich einen anderen Theil während 4 Stunden mit Salzsäure unter fortwährendem Zugiessen von Wasser. Nachdem wurde dieser Theil mit Natron neutralisirt und dann abgedampft. Das Uebrige geschah wie im vorhergehenden Versuche. Nach 8 Tagen habe ich aus dem ersten Theil 0,179 Grm., aus dem zweiten 0,178 Grm. Kreatininchlorzink bekommen.

Hieraus scheint zu folgen, dass der Harn, wenigstens in gesundem Zustande des Organismus, kein Kreatin enthält.

\*) Brücke hat bekanntlich die Anwesenheit von Pepsin im Harne nachgewiesen. Wenn man sich nun auf Vogel's Angabe (Neubauer und Vogel, Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns. Vierte Auflage. 1863. S. 60), dass Pepsin ebenfalls Kupferoxydul löst, stützt, so könnte man leicht zu der Ansicht kommen, dass ein Theil der Eigenschaft des Harns, Kupferoxydul zu lösen, von der Anwesenheit des Pepsins im Harn abhängen möge. Ich untersuchte daraufhin mehrmals reines Pepsin auf diese seine angebliche Eigenschaft, konnte aber dieselbe in keinem Falle bestätigen; ich halte mich daher für berechtigt, anzunehmen, dass das von Vogel angewandte Pepsin nicht frei von Verunreinigungen durch Peptone war.

### Nachtrag.

Leider ist es mir aus mehreren Gründen nicht gelungen, zu bestimmten Resultaten hinsichtlich der Quelle des Muskelzuckers zu kommen. Ich bin daher gezwungen, diese meine Untersuchungen noch auf einige Zeit aufzuschieben. Eine der Hauptursachen des Misslingens bei diesen Untersuchungen war der Umstand, dass warmblütige Thiere nicht genügend lange die Operation der Unterbindung der Lebergefäße überleben, diese Operation aber an Fröschen im Laufe des Winters unausführbar war.

In Betreff der Abwesenheit von Zucker in der Leber von Winterfröschen, will ich hier nur noch folgendes bemerken: Schiff (l. c.) glaubt, dass bei Fröschen während des Winters in der Leber Glycogen vorhanden ist, das Ferment aber fehlt, woher auch das Glycogen nicht in Zucker übergehen könne. — Bei meinen Untersuchungen über die Leber von Fröschen, sowohl von solchen, die in einer Temperatur von  $+12^{\circ}$  R. verweilten, als auch von solchen, die in der Kälte gehalten wurden ( $+3^{\circ}$  R.), fand ich bei ersteren beständig eine bedeutende Menge von Glycogen, bei letzteren hingegen dieselbe nicht bei allen gleich; bei einigen nämlich war ebenfalls eine ziemlich bedeutende Menge vorhanden, bei anderen hingegen sehr wenig. Zucker fehlte bei allen. Das aus den Lebern gewonnene Glycogen ging bei Behandlung mit Speichel sehr leicht in Zucker über.

Alles dieses bestätigt scheinbar Schiff's Ansicht, dass das Ferment in den Lebern der Winterfrösche fehle; es genügt aber, einen ganz einfachen Versuch anzustellen, um sich vollkommen von der Unhaltbarkeit dieser Ansicht zu überzeugen.

Ich schnitt nämlich bei einigen Fröschen, die in einer Temperatur von  $+12^{\circ}$  R. gehalten wurden, die Leber aus, die ich in eine Temperatur von  $+30^{\circ}$  C. setzte. Aus einigen anderen ähnlich behandelten Lebern bereitete ich einen alkoholischen Extract, während ich den Rest mit Thierkohle kochte und im Filtrate eine bedeutende Menge Glycogen gewann. Der alkoholische Auszug enthielt nicht einmal Spuren von Zucker. Hierauf bereitete ich einen alkoholischen Auszug aus denjenigen Lebern, die ungefähr  $\frac{1}{2}$  Stunde in einer Temperatur von  $+30^{\circ}$  C. gestanden hatten, und dieser



Auszug enthielt eine bedeutende Menge Zucker. Denselben Versuch stellte ich auch mit Lebern solcher Frösche, die sich in einer Temperatur von  $+3^{\circ}$  R. aufgehalten hatten, an. Das Resultat war dasselbe.

Es ist also nicht das Fehlen von Ferment in den Lebern der Winterfrösche die Ursache der Abwesenheit von Zucker in denselben, sondern die der Fermentation ungünstigen Verhältnisse, die niedrige umgebende Temperatur.

Indem ich einstweilen hiermit meine Untersuchungen über diesen Gegenstand schliesse, halte ich es für eine angenehme Pflicht, auch dem geehrten Herrn Professor Brücke für die mir gegebene freundliche Erlaubniss, einen Theil meiner Untersuchungen in seinem Laboratorium zu machen, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Berlin, 28. Februar 1863.

---

## XXVI.

### Kleinere Mittheilungen.

---

#### 1.

#### Ueber den Farbstoff der *Euglena sanguinea*.

Von Prof. v. Wittich in Königsberg i. Pr.

---

Im Sommer vorigen Jahres fand ich die Oberfläche eines als Viehtränke benutzten Teiches in der Nähe des Badeorts Neukuhren mit einer hie und da wohl fingerdicken, rahmigen, ziegelrothen Schicht bedeckt, welche leicht abzuschöpfen war. Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass sie aus *Euglena sanguinea* bestand. Leider bin ich in der Untersuchung der Entwicklungsgeschichte dieses sonderbaren Thieres kaum ein Weniges weiter gekommen, als alle bisherigen Beobachter. Interessantes aber gab mir die chemische Untersuchung des den Thieren eigenthümlichen Farbstoffes. Ich konnte noch die letzten Tage meines Sommeraufenthaltes dazu benutzen, um so viel wie möglich von jener Haut abzuschöpfen, sie eintrocknen zu lassen, um hier weiter zu untersuchen. Da die einzelnen Euglenen von einer ziemlich cohärenten Gallertschicht umgeben sind, so lassen sie sich nicht gut filtriren, sondern mussten in flachen Schalen eingedampft werden. Ueber den Farbstoff ergab die chemische Untersuchung nun Folgendes: