

XXVIII.

**Ueber das Vorkommen zuckerbildender Substanzen
in pathologischen Neubildungen.**

Von Dr. W. Kühne in Berlin.

Auf Veranlassung der Mittheilungen Grohe's*) über das Vorkommen glycogener Substanz im Gehirn, der Lunge und den Hoden eines Diabetikers ersuchte ich Herrn Dr. Tüngel, mir gelegentlich einige Organe eines möglichst frühzeitig nach dem Tode seirten Diabetikers zukommen zu lassen. Am 25. März d. J. erhielt ich eine Leber, Nieren, Milz, Lungen und eine Quantität Muskeln in mit Spiritus getränkten Tüchern verpackt. Ueber den Verlauf der vorangegangenen Erkrankung theilte mir Hr. Dr. Tüngel, dem ich hier zugleich meinen wärmsten Dank sage, gütigst Folgendes mit.

„Johann Friedrich Lange, 26 Jahre alt, Schuhmachersgesell aus Heidelberg bei Wismar, am 12. Februar 1865 in das Hamburger Allgemeine Krankenhaus aufgenommen, behauptete mit Bestimmtheit sich noch zu Anfang und in der Mitte des verflossenen Decembers vollständig wohl befunden zu haben und namentlich weder besonderen Durst, noch vermehrte Harnmenge beobachtet zu haben. Erst in der letzten Woche des December bemerkte er vermehrten Durst, vorzüglich 2 bis 3 Stunden nach dem Mittagessen, aber auch des Nachts gleichzeitig trat eine Vermehrung der Urinmenge ein. Der Appetit war nicht auffallend vermehrt, der Stuhlgang war regelmässig. Die Kräfte nahmen rasch ab und der Kranke konnte zu Ende Januar seine Arbeit nicht mehr verrichten; die Abmagerung nahm schnell zu, so dass der Kranke bei der Aufnahme sehr abgefallen war. Die Haut war trocken und schilfernd, der Appetit hatte in der letzten Zeit etwas abgenommen, die Zunge war bräunlich belegt und etwas trocken. Sehvermögen ungestört; es war vollständige Anaphrodisie vorhanden. Temperatur = 29,8. Respiration 32. Puls 84. Starker Geruch nach Aceton aus dem Munde, so dass man denselben im ganzen geräumigen Krankensaal sogleich beim Eintritt in diesen deutlich be-

*) Der Chylus ein Ferment. Sendschreiben an Herrn Professor Dr. Justus von Liebig in München, von Prof. F. Grohe, Greifsw. med. Beitr. Bd. III. Heft 1.

merkte. Keine deutliche physikalische Erscheinungen von Lungenerkrankung, kein Husten.

Die Harnmenge betrug am 14. Febr. 3900 Ccm.

15.	-	4200	-
16.	-	4300	-
17.	-	4400	-
18.	-	4500	-
19.	-	4200	-
20.	-	4200	-
21.	-	2500	- An diesem Tage stellten sich

Stiche in der rechten Brusthälfte ein mit Kurzathmigkeit und sparsamer Expectoration schleimig-eitriger Massen. Auf der ganzen rechten Lunge wurden Rasselgeräusche bemerkt, doch kein bronchiales Athmen und keine deutliche Dämpfung. Am 22sten Zunahme der Brusterscheinungen, kein Fieber (?). Harnmenge = 2200 Ccm. Am 23sten Collapsus. Harnmenge 2300 Ccm. Am 24sten Morgens 11 Uhr Tod. Behandlung: Chinin 4mal täglich 3 Gran; vorzugsweise, doch nicht ausschliessliche animalische Diät. Spec. Gew. des Harns = 1,045.“

Nach der sehr bald nach dem Tode vorgenommenen Section wurden die Organe sogleich in der angegebenen Weise verpackt, so dass ich schon am folgenden Tage im Besitze derselben war. Sämmtliche Organe waren sehr blutreich, und besonders zeigte sich eine überall deutlich kenntliche starke Anfüllung der Glomeruli in den Nieren. Die rechte Lunge zeigte eitrige Infiltration, während die linke überall normal und lufthaltig war. Die Reaction aller Organe war intensiv sauer.

Die Untersuchung wurde sogleich in folgender Weise begonnen: Die Organe wurden in kleine Stücke zerschnitten, nach und nach in grössere Mengen in lebhaftem Sieden erhaltenen Wassers gestürzt, nachdem sie etwa 10 Minuten darin verweilt hatten, herausgenommen, mit wenig Thierkohle fein zerrieben und mit demselben Wasser $\frac{3}{4}$ Stunden im Sieden erhalten. Dann wurde durch Leinen filtrirt und abgepresst, die schwarze Masse durch Papier filtrirt, rasch so weit eingedampft, dass die Flüssigkeiten gerade noch gut filtrirbar blieben, und diese Lösungen mit dem 4fachen Volum 90 pCt. Alkohols versetzt. Der nach 24 Stunden gut abgesetzte Niederschlag, der das Glycogen enthalten musste, wurde durch Filtriren vom Alkohol getrennt, wiederholt mit Alkohol auf dem Filter gewaschen, um daraus den Zucker zu entfernen, dann

in siedendem Wasser gelöst, unter Zusatz einiger Tropfen Essigsäure zur völligen Entfernung von Eiweiss gekocht, von neuem filtrirt, und mit dem Filtrat die Proben auf Glycogen vorgenommen.

Zum Nachweise des Zuckers wurde der Alkohol rasch auf dem Wasserbade verdampft und der Rückstand mit der Trommer'schen und der Gährungsprobe auf Zucker untersucht. Wo die erstere wegen der Löslichkeit des Kupferoxyduls in dem sehr gemischten Extracte kein deutliches Resultat lieferte, wurde der Alkoholrückstand wieder mit $\frac{1}{4}$ des ursprünglichen Volums 90 pCt. Alkohols schwach erwärmt, nach dem Erkalten raschfiltrirt, in verschliessbaren Flaschen mit alkoholischer Kalilösung versetzt, der erhaltene Niederschlag nach einigen Stunden auf dem Filter gesammelt und mit absolutem Alkohol ausgewaschen. Dieser in Wasser gelöst lieferte bei Anwesenheit von Zucker ganz reine Reductionsproben, und konnte nach schwachem Ansäuern mit Essigsäure direct zur Gährungsprobe verwendet werden.

Die Leber enthielt sehr bedeutende Mengen von Zucker. Glycogen war nicht vorhanden. Der Alkohol gab im wässrigen Extract zwar einen Niederschlag, aber dieser bestand aus etwas Eiweiss und viel Erd-Phosphaten, deren Lösung in schwach ange säuerterem Wasser durch Jodlösung nicht gefärbt wurde, und nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure oder nach 4stündiger Digestion mit Speichel keinen Zucker enthielt.

Die Milz enthielt geringe Mengen von Zucker und kein Glycogen. Die Nieren enthielten ebenfalls kein Glycogen, aber colossale Mengen von Zucker, so dass der Rückstand des Alkoholextracts ohne Weiteres massenhaftes Kupferoxydul bei der Trommer'schen Probe ausschied und mit Hefe versetzt in kurzer Zeit eine bedeutende Menge CO_2 entwickelte. Der wässrige Muskelextract gab mit Alkohol einen spärlichen aus Glutin bestehenden Niederschlag, der kein Glycogen enthielt, während der Alkoholextract nach der Bearbeitung mit alkoholischer Kalilösung eine geringe aber deutliche Reduction des Kupferoxyds hervorrief und bei der Gährung eine kleine Menge CO_2 entwickelte.

Die linke gesunde Lunge enthielt reichliche Mengen Zucker aber keine Spur Glycogen. Hingegen lieferte die rechte eitrig

infiltrirte Lunge ein stark milchiges Filtrat, in welchem durch Alkohol eine beträchtliche Fällung entstand. Nach der Behandlung mit siedendem Wasser unter Zusatz von etwas Essigsäure vom Eiweiss befreit, wurde eine schwach milchig aussehende Lösung erhalten, die mit alkoholischer Jodlösung, so wie mit Lösungen von Jod in Jodkalium eine intensiv burgunderrote Färbung annahm. Dieselbe verschwand jedesmal beim Erwärmen und kehrte beim Erkalten, von den unteren kälteren Schichten beginnend, wieder zurück. Eine Probe der Lösung mit Speichel einige Minuten auf 40° C erwärmt klärte sich vollkommen, und gab dann die Trommer'sche Probe, was vorher natürlich nicht der Fall war. Eine andere ebenso behandelte grössere Probe mit einer Spur Weinstainsäure schwach angesäuert und mit Hefe versetzt entwickelte schon nach kurzer Zeit ansehnliche Mengen CO₂. Ich habe versucht, das aus dieser Lunge erhaltene Glycogen vollständig zu reinigen, durch wiederholtes Auflösen in Wasser, Fällen mit Alkohol, Ausziehen mit alkoholischer Kalilösung, Kochen mit Kalilauge und Ausfällen mit Essigsäure und Alkohol, allein ich erhielt nach dem Entfernen des essigsauren Kalis mit siedendem Alkohol ein zwar schneeweisces Product, das aber immer noch etwas Stickstoff enthielt. Trotz der vollständigen Uebereinstimmung in allen übrigen Punkten möchte ich darum vorläufig die Identität dieser zuckerbildenden Substanz mit dem von Bernard und Hensen in der Leber entdeckten Glycogen nicht für endgültig erwiesen erachten. Neben diesen Körpern enthielt die infiltrirte Lunge auch Zucker in beträchtlicher Menge.

Die angeführten Ergebnisse weichen nur in einem Punkte von denen Grohe's ab, nämlich in Betreff der Leber. Allein ich lege hierauf kein besonderes Gewicht, da der Glycogengehalt einer Leber von so vielen bekannten besonderen Verhältnissen abhängt: von dem Ernährungszustande des Individuums, von der Zeit zwischen dem Tode und dem Beginn der Untersuchung, der hierbei walgenden Temperatur und der Menge des in der Leber enthaltenen Ferments. Nur möchte ich daran erinnern, dass nach Bernards Angaben künstlich durch die Piquure des vierten Gehirnventrikels diabetisch gemachte Kaninchen sehr bald das Leberglycogen ver-

lieren, während man hier gleich nach dem Herausnehmen der Leber aus dem lebenden Thiere Zucker in beträchtlicher Menge findet.

Erwägt man, mit welcher ausserordentlichen Geschwindigkeit das Leberglycogen nach dem Tode, oder nach dem Herausnehmen des Organs in Zucker verwandelt wird, wie diess Bernard längst überall, noch vor der mit diesem Factum gegen ihn von Pavý versuchten Opposition, hervorgehoben hat, so muss es auffallen, dass man in anderen Organen, wie in unserem Falle in der pneumonisch infiltrirten Lunge, noch so lange nach dem Tode beträchtliche Mengen dieses Körpers finden kann. Man wird zu der Annahme geführt, dass vermutlich der Lunge die grossen Mengen des so energisch wirkenden Leberferments abgehen, oder dass hier nur ein an und für sich schwächer wirkendes Ferment (das des Blutes) zur Wirkung kommt. Durch den menschlichen Speichel wird, wie erwähnt, auch diese zuckerbildende Substanz in wenigen Minuten vollständig in Zucker umgewandelt.

Augenscheinlich steht nun das Auftreten einer zuckerbildenden Substanz in pneumonisch infiltrirten Lungen der Diabetiker mit den übrigen Prozessen des Diabetes in keinem causalen Zusammenhange. Ich habe mich zunächst überzeugt, dass das Glycogen in normalen menschlichen Lungen so wenig wie in den frischen Lungen soeben getöteter Hunde vorkommt. Ueber das Gehirn der Diabetiker (Grohe fand darin Glycogen) habe ich so wenig, wie über das normale Gehirn bis heute Erfahrungen sammeln können. Es bliebe also nur noch das auffällige Vorkommen in den Hoden übrig. Aber auch dieses darf nicht als etwas dem Diabetes eigenthümliches angesehen werden. Ich castrirte einen ausgewachsenen Hund (im März), verarbeitete Hoden und Nebenhoden zusammen nach dem Verfahren von Bernard so eilig, wie möglich auf Glycogen und Zucker und erhielt in dem wässrigen Extract, das ich wegen seiner geringen Opalescenz anfangs für glycogenfrei hielt, durch Alkohol einen beträchtlichen Niederschlag, der nach der Befreiung von etwas anhaftendem Eiweiss in Wasser gelöst, eine ausserordentlich schöne Glycogen- (oder Dextrin)- Reaction gab, die nach dem Erwärmen verschwand, beim Erkalten

immer wiederkehrte, beim Erwärmen mit etwas Speichel augenblicklich und für immer verschwand. Proben der Lösung einige Minuten mit Speichel auf 40° C. gebracht schieden bei der Trommer'schen Probe beträchtliche Mengen von Kupferoxydul aus, und entwickelten nach schwachem Ansäueren unter Zusatz von Hefe über Quecksilber gebracht rasch Koblenzsäure. Die vorher mit der Substanz angestellten Versuche zeigten, dass sie zuckerfrei war. Auch diese zuckerbildende Substanz wird von siedendem Kali und alkoholischer Kalilösung nicht verändert; ich habe sie nach dieser Behandlung indessen bis jetzt auch noch nicht ganz frei von N gewinnen können. Der Alkoholextract der Hundehoden enthielt übrigens keinen Zucker. 2 Hodenpaare, das eine von einem 28jährigen, das andere von einem 36jährigen Individuum bei der Section entnommen, lieferten mir nur negative Resultate. Wenn das Auftreten und Verschwinden der zuckerbildenden Substanzen in den Hoden von denselben Bedingungen, wie in der Leber abhängt, und ausserdem vielleicht noch von der gerade bestehenden geschlechtlichen Thätigkeit, so wird man den Glycogengehalt auch dieser Organe gerade im Diabetes nicht hoch veranschlagen können.

Weitere Untersuchungen, die ich mit den verschiedensten pathologischen Neubildungen angestellt habe, scheinen den Schlüssel zu liefern, auch für das Auftreten der zuckerbildenden Substanzen im Diabetes. Es muss sehr wahrscheinlich werden, dass Neubildungen, die im erwachsenen Individuum entstehen, keine andere Beschaffenheit zeigen werden, als die entsprechenden Bildungen in denselben Organen während der Entwicklung im embryonalen Leben. Nachdem von Bernard und mir und von Rouget das Glycogen in so vielen fotalen Organen gefunden worden und vielleicht nirgends in so beträchtlicher Menge, wie in den Lungen, welche in einer Periode des fotalen Lebens von der Trachea bis in die Alveolen hinab mit Glycogenhaltigen Elementen wie vollgepfropft erscheinen, wurde es mir sehr wahrscheinlich, dass besonders die Neubildungen, welche bei erwachsenen Individuen während des pneumonischen Prozesses entstehen, darin von den embryonalen nicht abweichen würden. Ich habe bis jetzt drei Fälle von Pneumonie mit eitriger Infiltration untersucht, und jedes Mal sehr

beträchtliche Mengen von Glycogen und daneben auch immer Zucker gefunden.

Da das vorhin über die infiltrirte Lunge des Diabetikers Gesagte genau auch von diesen gilt, so begnüge ich mich mit der Mittheilung des Factums.

Von manchen Seiten, besonders von Rouget wird das Glycogen als ein wesentliches Element aller Zellenentwickelung oder aller Organentwickelung angesehen, während Bernard und ich dasselbe zwar sehr reichlich über die fötalen Organe in den verschiedenen Perioden der Entwicklung verbreitet fanden, durchaus aber nicht in allen. Mit diesen Gesichtspunkten die Untersuchung pathologischer Neubildungen weiter zu führen, wird meine nächste Aufgabe sein, deren Erfüllung leider von dem nicht vorher zu übersehenden Zuflusse des Materials abhängig ist. Für den Augenblick kann ich nur hinzufügen, dass ich bis jetzt Glycogen und Zucker in verschiedenen rasch entstandenen Milztumoren, so wie im Eiter eines Oberschenkelabscesses nicht auffinden können.

Man wird geneigt sein, das Auftreten von Dextrin im Fleische eines jungen Pferdes, das jüngst Limprecht entdeckte, während er diesen Körper im Fleische anderer Pferde (vermuthlich ausgewachsener) vermisste, mit dem grossen Glycogenreichthum der fötalen Muskeln in Verbindung zu bringen. Allem Anschein nach findet sich das Glycogen besonders in allen muskulären Neubildungen. Das hier zur Untersuchung geeignetste Object sind die sogenannten Purkinje'schen Faserzüge im Endocardium ausgewachsener Schafe, die ganz aus embryonalen zum grossen Theile von Glycogen erfüllten Muskelbildungszellen bestehen und darum beim Uebergießen des Endocardiums mit Jodlösung als prächtig roth gefärbte Streifen erscheinen.
