

eine Wucherung der Kerne und Kernkörperchen durch Theilung entstehen. Bei meinen Untersuchungen war jedoch in keinem Falle eine Erscheinung von einer Beteiligung der letzteren an der pathologischen Veränderung wahrzunehmen, und glaube ich desshalb auf Grund des angegebenen Befundes die zelligen Elemente, welche in den Muskelfasern sich angehäuft und der Bildung von zahlreichen kleinen Kernen zum Grunde gelegen hatten, als eingedrungene Blutkörper ansprechen zu müssen. Der Kern der Blutkörper scheint bei dem Umsetzungsprozesse frühzeitig unterzugehen.

Halle, im März 1869.

VI.

Zur Lehre von dem Diabetes mellitus.

Von Dr. M. Tscherinow aus Moskau.

(Hierzu Taf. IV. Fig. 7—9.)

Seitdem Bernard in der Leber Zucker entdeckt hat, bekam die Frage von der glycogenischen Eigenschaft dieses Organs eine besondere Wichtigkeit in der Physiologie, da durch ihre Beantwortung die Rolle der Kohlehydrate im Thierorganismus aufgeklärt werden muss. Allein abgesehen von ihrem physiologischen Interesse, ist diese Frage von grosser Wichtigkeit für die Lehre von dem Diabetes mellitus, da die meisten Kliniker annehmen, dass bei der erwähnten Krankheit Zucker im Harne wegen der vergrösserten physiologischen Function der Leber erscheine. Bei Diabetes nimmt nach dieser Ansicht die Masse des Materials, welches in die Leber eintritt und zur Erzeugung des Glycogens dient, zu; ebenso die Berührung des Blutes, welches Ferment enthält, mit Glycogen; daraus folge, dass eine grössere Quantität von letzterem entsteht, eine grössere Quantität in Zucker übergeht und auch mehr Zucker in's Blut eintritt. Die ganze Quantität des Zuckers könnte nicht vernichtet werden, der Ueberschuss sammle sich im Blute und gehe durch die Nieren in den Harn. — Wie unbefriedigend auch eine solche Erklärung erscheinen mag, so kann man den engen Zu-

sammenhang, wenn einmal die glycogenischen Eigenschaften der Leber anerkannt werden, zwischen diesen Eigenschaften und dem Diabetes mellitus nicht ignoriren; so dass diese beiden Fragen, nehmlich die von der glycogenischen Eigenschaft der Leber und die vom Diabetes mellitus, immer verbunden waren, indem sie sich gegenseitig entwickelten und stützten, und dass die Anerkennung oder Nichtanerkennung der Theorie Bernard's von der glycogenischen Eigenschaft der Leber einen wesentlichen Einfluss auf das Schicksal der Lehre vom Diabetes mellitus üben wird.

Diese glycogenische Eigenschaft der Leber und ihre Theilnahme an der Erzeugung der klinischen Form des Diabetes mellitus war der Gegenstand meiner Untersuchungen, deren endliche Resultate ich im Centralblatt für die medicin. Wissensch. 1867. No. 5. mitgetheilt habe.

Die vorliegende Abhandlung ist eine ausführliche Auseinandersetzung der erwähnten Mittheilungen, nehmlich eine Betrachtung der Bernard'schen Lehre vom Standpunkte meiner und anderer neuester Untersucher dieser Frage.

Diese Lehre besteht, wie bekannt, in Folgendem: In der normalen Leber befindet sich Zucker in bedeutender Quantität; das in die Leber eintretende Blut (der Vena porta) enthält keinen Zucker, dagegen enthält das aus der Leber ausfliessende Blut (der Lebervenen) Zucker und zwar in bedeutend grösserer Quantität, als die übrigen Territorien der Blutcirculation, so dass, je weiter man von der Leber durch das Herz zu den Arterien dringt, desto weniger man ihn im Blute findet, woraus direct folgt, dass die Leber den Zucker bereitet, der hierauf in's Blut eintritt und dort verbrennt. Ausser Zucker befindet sich in der Leber auch Glycogen, eine stärkeähnliche Substanz, die sich in Zucker verwandeln kann; so dass mit der grössten Wahrscheinlichkeit geschlossen werden kann, dass der Leberzucker aus Glycogen sich bildet. Folgende Gründe sprechen ebenfalls dafür, dass Glycogen aus Eiweisskörpern gebildet wird:

a) das Glycogen findet sich in der Leber solcher Thiere, die man mehrere Jahre nur mit Mohrrüben gefüttert hat, obgleich dieselben weder Dextrin noch Stärke enthalten; daraus folgt, dass sich das Glycogen nicht aus den letzteren bereitet;

b) bei der Eiweissfütterung der Thiere findet sich mehr

Zucker in ihrer Leber, als bei der Fütterung mit Stärke oder Fett-Speisen;

c) Schiff beobachtete mittelst des Mikroskops, dass das in den Leberzellen sich befindende Glycogen die Form von Kugelchen hat, deren Peripherie aus Eiweiss besteht; allmählich verwandeln sich diese Kugelchen in Dextrin;

d) im Blute der Vena porta findet man mehr Eiweisskörper als in dem der Lebervenen; folglich vernichten sie sich in der Leber und dienen wahrscheinlich zur Bildung des Glycogens;

e) der Zucker kann aus Eiweisskörpern künstlicher Weise bereitet werden.

Alle Einwände gegen diese Lehre hatten, wie bekannt, eine Reihe Untersuchungen der Commissionen und einzelner Gelehrten zu bestehen und dienten nur zur Bestätigung derselben. Bis zur letzten Zeit wurde sie von Allen angenommen, wohl nicht wie eine bestimmt bewiesene Theorie, doch jedenfalls wie eine höchst wahrscheinliche Hypothese.

Bevor ich zu der Analyse dieser Lehre übergehe, werde ich die Methoden, deren ich mich bei meinen Untersuchungen bediente, anführen und diejenigen von ihnen, welche von den bekannten Methoden abweichen, darlegen.

Als Reactive für Zucker dienten mir Kupfer (ofters mit Zusatz des Seignettischen Salzes, um das Kupferoxyd im gelösten Zustande zu erhalten¹⁾), wobei ich meine Aufmerksamkeit nicht nur auf den Niederschlag und das Verschwinden der blauen Färbung, sondern auch auf ihre Abstufungen richtete), ferner Wismuth, Gährung und Polarisation. Zur quantitativen Bestimmung des Zuckers bediente ich mich des von Prof. Brücke angegebenen Verfahrens (Allgem. medicin. Zeitung. 1860. No. 12. u. 13). Zur Entfärbung der Flüssigkeiten beim Aufsuchen von kleinen Dosen Zucker oder bei der quantitativen Bestimmung desselben gebrauchte ich weder basisches essigsäures Bleioxyd, noch Thierkohle, weil das erste, wie es Brücke bewiesen hat, den Zucker niederschlägt (aus dem Harne), ohne Am-

¹⁾ Die Kupfer- und Seignettesalz-Lösungen wurden in besonderen Flaschen gehalten; die Reaction wurde auf folgende Weise gemacht: zu der Probeflüssigkeit wurde Kali im Ueberfluss zugesetzt, dann wurde eine dünne Kupfer-vitriol-Lösung hinzugesetzt und endlich wenige Tropfen Seignettesalz zugegeben, wonach die ganze Lösung erwärmt wurde.

moniakzusatz, und die letztere, indem sie auf dem Filter die Eiweisskörper und die Pigmente aufhält, auch einen Theil des Zuckers zurückhält.

Das Glycogen erhielt ich früher nach Bernard's Verfahren (durch Kochung der in kleine Stücke zerschnittenen Leber, durch Niederschlag des Glycogens im Filtrate mittelst Weingeist u. s. w.) und, nachdem die Chemie von Kühne erschien¹⁾, nach der darin beschriebenen Methode. Das Glycogen habe ich nicht direct bestimmt, wie es Bernard und Pavy in ihren Versuchen gethan haben; bei parallelen Bestimmungen des Glycogengehalts nach Versuchsarten, welche diese Beobachter gebrauchten, gelang es mir nicht, übereinstimmende Resultate zu erreichen. Daher schlug ich einen anderen Weg ein. Ich bestimmte nicht die absolute, sondern die relative Glycogenmenge. — Die Leber enthält an stickstofflosen Substanzen ausser dem Glycogen nur solche, die im Alkohol oder Aether löslich sind. Durch diese Lösungsmittel sind dieselben zu entfernen. Dann gibt der Stickstoffgehalt des Rückstandes einen Maassstab für die relative Menge des Glycogens, da man dem Lebergewebe (das kein Glycogen mehr enthält und das mit Weingeist und Aether bearbeitet ist) mit den darin zurückgebliebenen Eiweisskörpern einen annäherungsweise constanten Stickstoffgehalt zuschreiben kann, nehmlich 15,47 pCt.

Die Quantität des Stickstoffes wurde auf folgende Weise bestimmt: 2—3 Stunden nach der letzten Fütterung wurde das Huhn geschlachtet, die rechte Hälfte der Leber aus dem Bauche genommen, in Streifen zerschnitten und in Weingeist von 94 Volumprozent geworfen, später in der Reibschale zerrieben, dann mit Alkohol und Aether ausgezogen, so lange dieselben etwas aufnahmen und 12—16 Stunden über Schwefelsäure getrocknet. Die so behandelte Substanz wurde nun in einer Achatschale so fein als möglich gepulvert und nochmals mit siedendem Alkohol und Aether ausgezogen. Nachher wurden bei 110 Grad getrocknete und dann gewogene Quantitäten im Will und Varrentrapp'schen Apparate verbrannt, das entwickelte Ammoniak in Schwefelsäure aufgefangen und durch Filtriren mit Natronlösung bestimmt.

In anderen Fällen habe ich noch einen zweiten Weg ein-

¹⁾ Lehrbuch der phys. Chemie. 1866. S. 62.

geschlagen, um das Glycogen zu bestimmen. Ich theilte die linke Leberhälfte in zwei Theile, wog jeden derselben und warf den einen, in Stücke zerschnitten, in siedendes Wasser; in diesem Theile bestimmte ich den Zucker, der fertig gebildet darin enthalten war. Den anderen behandelte ich mit Speichel, um das darin enthaltene Glycogen in Zucker vollständig überzuführen, und bestimmte dann die Gesammtmenge des Zuckers, um auf diese Weise Verhältnisszahlen für das Glycogen zu erhalten.

I. Die Zuckerquantität in der Leber und in dem hinein und herausfliessenden Blute.

Wie gesagt, hat die Theorie der glycogenischen Eigenschaft der Leber alle Einwürfe ausgehalten und ist in der Physiologie als eine höchst wahrscheinliche Hypothese angenommen. Allein im Jahre 1862 kam Pavy¹⁾), früher ein Anhänger Bernards, zu den folgenden Resultaten: Bei der Untersuchung des Leberzuckers muss man, um richtige Resultate zu erhalten, gewisse Bedingungen beobachten, deren Versäumung das ganze Resultat gefährdet, nehmlich das Thier soll durchaus keine dauernde Agonie haben und die Wirkung des Leberferments so schnell wie möglich vernichtet werden; Bernard habe diese Bedingungen nicht beobachtet und daher können seine Resultate für keine Beweise der physiologischen lebendigen Eigenschaft der Leber anerkannt werden. Der von Bernard entdeckte Zucker sei demnach ein Product der nach dem Tode stattfindenden Zerlegung der Leber; in der That enthalte die lebendige Leber keinen fertig bereiteten Zucker. Meissner, Ritter, Roth und Schiff²⁾ wiederholten Pavy's Verfahren und alle diese Versuche, wenn sie nur mit gehöriger Geschwindigkeit ausgeführt wurden, hatten dieselben Resultate, nehmlich die Abwesenheit oder nur Spuren von Zucker in der Leber.

Bei allen meinen Experimenten, wenn ich bei den Thieren, welche im Ueberflusse und nur mit Zucker gefüttert wurden, im Moment des Todes (in einem Falle sogar bei einem lebendigen Huhn) ein kleines Stück aus der Leber ausschnitt und es sogleich

¹⁾ Es war dies schon 1859 (vgl. dies. Archiv Bd. XVII. S. 202). Anm. d. Red.

²⁾ Meissner, Jahresb. 1862. S. 312; Ritter, Zeitschr. f. rat. Med. 1863.

D. R. Bd. 29. S. 65; Roth, Lehrb. d. ph. Chemie von Kühne S. 65;

Schiff, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1866. No. 35.

in siedendes Wasser warf, erwies es sich, dass die Quantität des Leberzuckers nicht 0,1 pCt. überstieg. Es ist nicht zu bezweifeln, dass wir uns zur Beantwortung der Frage, ob Zucker in der Leber vorhanden sei, nur der nach Pavy's Methode angestellten Untersuchungen bedienen können, da dieselben mit der nothwendigen Vorsicht ausgeführt sind; alle vor Pavy gemachten Untersuchungen können nicht angenommen werden, da sie nach Bernard's Verfahren, d. h. an todten Lebern, angestellt waren.

In Rücksicht auf die Versuche, den Zucker im Blute der Lebervenen, der Vena cava inferior und der rechten Hälfte des Herzens nachzuweisen, muss man dasselbe sagen, was wir von der Untersuchung des Leberzuckers gesagt haben. Bei der Untersuchung des Blutes der Lebervenen bediente sich Bernard, wie bekannt, des folgenden Verfahrens: entweder unterband er nach dem Tode des Thieres die Vena cava inferior an zwei Stellen, oder er zog mit dem Katheter das Blut aus dem rechten Herzen und aus der Vena cava inferior aus; jedoch muss in dem letzten Falle das Probe-thier nicht narcotisirt werden und es soll während der ganzen Operation so ruhig als möglich sein. Beim Beobachten dieser Bedingungen fanden Pavy, Meissner, Mc Donnel und Ritter, dass sich nur wenig Zucker in der Vena cava inferior und in der rechten Hälfte des Herzens befindet, jedenfalls nicht mehr als in den anderen Territorien der Blutcirculation. In drei Fällen hat Pavy die quantitative Bestimmung des Zuckers im Blute des rechten Herzens gemacht und 0,047, 0,058, 0,073 gefunden. Wenn sich aber das Thier während der Operation bewegt, so erscheint im Blut eine bedeutende Menge Zucker; unstreitig ist es ein Resultat der durch die Gewaltheit an dem Thiere hervorgerufenen Veränderungen und es darf dieser Zustand nicht für ein physiologischer angesehen werden. Was wir von der Methode Bernard's, das Blut mit dem Katheter zu entziehen, gesagt haben, gilt auch für diejenigen seiner Versuche, bei welchen das Blut aus der unterbundenen Vena cava inferior nach dem Tode des Thieres genommen wurde.

Die neuesten Versuche zeigen, dass auch in dem aus der Leber fliessenden Blute kein Zucker sich befindet oder nur Spuren desselben und dass seine Quantität nicht grösser ist, als in dem Blute der Arterien.

Die neuesten Analysen des in die Leber hineinfließenden Blutes gaben folgende Resultate: bezüglich des Bluts, welche in die Leber durch die Arteria hepatica gelangt, lehrt Bernard, dass, obgleich es sehr wenig Zucker enthalte, und zwar nicht mehr als andere Arterien, der Blutgehalt, welcher durch diese Arterie in die Leber eintritt, doch so unbedeutend ist im Vergleiche mit der ganzen Blutmasse, die sich in der Leber befindet, dass man ihn ganz weglassen kann, ohne einen grossen Fehler zu begehen; das könne mit desto grösserem Rechte geschehen, da der Zucker sich in der Leber, auch nachdem die Arteria hepatica unterbunden ist, befindet.

Was die Untersuchung des Blutes der Vena portarum auf Zucker betrifft, so ergaben die Experimente von Pavy, dass ebenso viel Zucker in dieser Vene, als im Blute des rechten Herzens vor kommt; wenigstens konnte er bei der Reaction mit Kupfer, wie in diesem, so auch in jenem Blute nicht den geringsten Unterschied bemerken; beide zeigten Spuren von Zucker. Wie sonderbar diese Thatsache auch erscheinen mag, nachdem sowohl Commissionen, als auch einzelne Gelehrte das Blut der Vena portarum auf Zucker untersucht hatten und zu negativen Folgerungen gekommen waren, so verhält sich in der That die Sache so. Für mich wenigstens steht die Thatsache ausser Zweifel, da ich Pavy's Versuche an mehreren Thieren wiederholte und immer dasselbe Resultat bekam, nehmlich eine ganz deutliche Kupferreaction. Bei meinen Experimenten dienten mir Hunde, die entweder gehungert hatten oder nur mit Fleisch, zu dem ich etwas gekochten Kohl zusetzte, gefüttert waren. Nach momentaner Erwürgung schnitt ich dem Thiere den Bauch auf, unterband die Vena portarum, zerschnitt sie unter der Ligatur, so dass das Blut frei aus den Wurzeln dieser Vene ausfloss; die ersten 10 Ccm. des ausgeflossenen Blutes dienten mir zum Versuche. Je länger das Thier gehungert hatte, desto weniger Zucker hatte es im Blute und desto mehr Blut musste genommen werden. Nach Entfernung der Eiweisskörper wurde der Zucker durch Kupfer aufgesucht, wobei keine Reaction wegen eines zu grossen Zusatzes von Kupfer stattfinden kann. Wenn man so viel Kupfer zugesetzt, dass sich die Flüssigkeit nur sichtbar in's Blaue oder Grüne färbt, so entfärbt sie sich sogleich bei der Erwärmung; nur selten färbt sie sich in Gelb oder Roth; giesst man aber zu viel Kupfer zu, so wird es nicht ganz reducirt (durch

Mangel an Zucker) und bleibt in der Auflösung, wie auch das Oxydul, und je dunkler die blaue Färbung war, desto geringer wird ihre Veränderung bei der Erwärmung, d. h. desto weniger wird die Reaction sichtbar. Bei geringem Zusatz des Kupfers ist diese Reaction jedesmal sehr relief.

Diesen Widerspruch gegen eine allgemein anerkannte That-sache erklärt Pavvy dadurch, dass er die Reaction auf Zucker viel aufmerksamer anstellte, als sie von Anderen und von ihm selbst früher, unter dem Einflusse einer zuvor gemachten Annahme über die verschiedene Menge des Zuckers in verschiedenen Theilen der Blutcirculation gemacht war. Wenn wir noch hinzufügen, dass früher bei der Kupferreaction hauptsächlich das Verschwinden der blauen Färbung und das Erscheinen des rothen Niederschlags in Betracht genommen und die Abstufungen der blauen Farbe¹⁾ ausser Acht gelassen wurden; dass ferner die zweifelhaften Reactionen durch Gährung constatirt wurden²⁾ und dass das Blut für die Zucker-Reaction durch Thierkohle gereinigt würde³⁾, so wird es uns vielleicht zum Theil begreiflich werden, warum man damals keinen Zucker im Blute der Vena portarum gefunden hatte⁴⁾. Erinnern wir uns zugleich, dass damals kein Zucker im normalen Harne gefunden wurde.

Also bringen uns die neuesten Untersuchungen zu dem Schlusse, dass in der normalen Leber nur Spuren von Zucker zu finden sind,

- ¹⁾ Bernard beschreibt diese Reaction in folgender Weise (Lec. de phys. 1857. p. 36): „Bei der Kupferuntersuchung des Zuckers ist es möglich, dass: 1) das Kupfersalz sich reducirt und die Flüssigkeit ihre Farbe verändert; oder 2) das die Flüssigkeit ihre blaue Färbung beibehält und nicht reducirt wird; aus dem letzten Falle schliessen wir, dass sich kein Zucker in der erwähnten Flüssigkeit befindet.“ Nirgends sagt er ein Wort über die möglichen Fehler und die Vorsicht, welche bei dieser Reaction angewendet werden muss.
- ²⁾ Durch Gährung, wie bekannt, können sehr kleine Quantitäten Zuckers nicht entdeckt werden.
- ³⁾ Wir wissen schon, dass kleine Quantitäten Zucker von der Thierkohle zurückgehalten werden und dass sie nur durch langes Auskochen abgeschieden werden können.
- ⁴⁾ Die von der Pariser Akademie der Wissenschaften ernannte Commission zur Entscheidung der Streitfrage zwischen Bernard und Figuier untersuchte das Blut der Vena portarum auf Zucker durch Gährung, nachdem es vorläufig durch Thierkohle gereinigt war.

dass in den von ihr ausgehenden Gefässen nicht mehr als in anderen Territorien der Blutcirculation Zucker sei und dass der Zucker in die Leber durch die Vena portarum eintritt.

II. Die Entstehung des Glycogens.

Das Vorhandensein des Glycogens in der Leber ist nicht zu bezweifeln; nach Bernard bildet es sich aus den Eiweisskörpern. Wir haben schon die Beweise, welche diese Lehre bestätigen.

Was die künstliche Bildung des Zuckers aus den Eiweisskörpern und Lehman's Beobachtung, dass das Blut der Vena hepatica weniger Eiweisskörper und Fibrin enthält, betrifft, so können wir sie unanalysirt lassen, da sie nicht directe Beweise sind.

Schiff's Beobachtungen der Glycogenkugelchen können begreiflicher Weise nicht zur Bestätigung der Theorie Bernard's dienen, da die Leberzellen auf Jod gar nicht in der Weise, wie es Schiff beschreibt, reagiren¹⁾; das Erscheinen des Dextrins in ihnen und die Färbung der Häutchen der Körnchen durch Schwefelsäure sind so seine Thatsachen, dass sie bis jetzt noch Allen, die diese Beobachtungen wiederholten, entgingen.

Das Vorhandensein des Glycogens in der Leber bei der Mohrrübenfütterung, wie wir es später sehen werden, spricht gegen Bernard's Theorie.

Die Beobachtung dieses Gelehrten, dass bei der Eiweissfütterung der Thiere sich mehr Zucker in ihren Lebern, als bei der Stärke- und Fettfütterung befindet, hat gar keinen Werth, da wir schon gesehen haben, dass das Vorhandensein des Zuckers in der Leber eine nach dem Tode stattfindende Erscheinung ist.

Pavy untersuchte die Abhängigkeit des Glycogengehalts von der Ernährung und fand, dass die Quantität desselben mit der Kohlehydratfütterung zunimmt. Da dieses Resultat mit dem allgemeinen Character der glycogenischen Theorie in Widerspruch stand, so war es zu wünschen, dass diese Untersuchungen wiederholt würden und zwar um so mehr, da Pavy's Verfahren sehr unbefriedigend erschien, insofern als er für Glycogen zu hohe Zahlen bekam. So erhielt er in einem Falle durch sein Versuchsmittel 25 pCt. Glycogen aus der Leber, was zusammen mit anderen

²⁾ Kühne, Lehrb. d. phys. Chemie.

Bestandtheilen (Eiweisskörpern, Salzen und anderen) eine unglaublich harte Leber machen müsste.

Im Jahre 1865 wiederholte ich im Wiener physiologischen Institute diese Versuche. Als Versuchsthiere bediente ich mich der Hühner, da sie verschiedenartiges und ungewöhnliches Regime besser ertragen, als Säugethiere und da man in Rücksicht auf die Futter-Einnahmen nicht auf ihren guten Willen angewiesen ist, sondern ihnen das, was sie nicht freiwillig nehmen, mit Leichtigkeit einstopfen kann. Vor Allem musste ich mir ein Thier in solchem physiologischem Zustande anschaffen, dass seine Leber kein oder fast kein Glycogen enthielt. Indem wir solche Thiere mit Eiweisskörpern oder mit Kohlehydraten zu füttern fortfahren, konnten wir das in ihren Lebern gefundene Glycogen nicht mehr für ein vor der Fütterung vorhanden gewesenes und vor dem Experimente gebildetes halten. Für diesen Zweck wurde das Thier vorläufig einer langen Hungerung von 14—16 Tage unterworfen (es erhielt nur Gemüse in geringen Quantitäten, einige Blätter rohen Kohl und nicht mehr als eine Drachme Hirse). Das Ziel wurde damit jedoch nicht völlig erreicht: Das Glycogen verschwand fast ganz, aber das Thier magerte auch sehr ab, so dass diese Erschöpfung den physiologischen Zustand ändern konnte. Bald überzeugte ich mich, dass es nicht nützlich sei, eine so lange Hungerung anzuwenden, da dasselbe Ziel, nehmlich das Verschwinden oder die Abnahme des Glycogens bis zum Minimum in der Leber, ohne Veränderung des physiologischen Zustandes des Thieres durch zweitägige Hungerung erreicht werden konnte, daher fasteten die Versuchsthiere, ehe sie einem Regime unterworfen wurden, jedesmal 2 Tage, natürlich mit Ausnahme derjenigen Fälle, bei denen das Regime selbst in Fasten bestand, so dass wir das nach der Fütterung gefundene Glycogen mit vollem Rechte für neugebildetes halten konnten.

Was das Futter selbst anbelangt, so wollte ich den Einfluss der stickstoffhaltigen Mittel, Kohlenhydrate und Fette bestimmen. Zu diesem Zwecke fütterte ich die Probethiere mit Eiweisskörpern, mit Eiweisskörpern und Fetten, mit Eiweisskörpern bei einem Zusatze von Kohlehydraten und mit reinen Kohlehydraten.

Als ich meine Arbeit anfing, führte ich das Regime für eine grosse Anzahl von Tagen durch (mehrere Wochen); doch über-

zeugte ich mich bald, dass in diesem Falle, wie auch bei der Hungerung 2—3 Tage genügen. Eine längere Versuchsdauer ist sogar geeignet, die Resultate unbrauchbar zu machen, indem das Thier als Ganzes durch dieselbe verändert wird und oft nicht unbeträchtlich leidet. Später fand ich, dass die Zusammensetzung der Leber rasch geändert wird und dass schon wenige Stunden genügen, um die Abhängigkeit der Zusammensetzung der Leber von der Nahrung zu zeigen.

Die Resultate meiner Versuche sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt: Col. I gibt Art und Dauer des Regime an; II wie das Thier unter demselben zu- oder abgenommen hat; III zeigt den Stickstoffgehalt in Prozenten der trockenen, mit Alkohol und Aether erschöpften Leber; IV die Glycogenmengen, welche man hiernach den trockenen, mit Alkohol und Aether erschöpften Lebern in Prozenten zuschreiben muss, wenn man aus den Bibra'schen Analysen den Stickstoffgehalt der hypothetisch glycogenfreien Leber zu 15,47 pCt. berechnet; V die Glycogenmenge, welche man nach derselben Grundlage den feuchten Lebern zuschreiben muss, in Prozenten; VI gibt die Zuckermengen, welche als fertig gebildet in den Lebern gefunden wurden, in Prozenten auf die feuchte Leber berechnet, und VII die Zuckermengen, welche nach der Behandlung mit Speichel gefunden wurden, gleichfalls in Prozenten auf die feuchte Leber berechnet.

I	II	III	IV	V	VI	VII
Die Hungerung 2 Tage.	Ein fettes Huhn —5 Loth.	15,05	2,72	0,55	—	—
Die Hungerung 2 Tage.	Ein fettes Huhn —2 Loth.	15,02	2,91	0,59	—	—
Kohl und Hirse 14 Tage.	Ein abgemagertes Huhn —8 Loth.	15,47	0	0	—	—
Fibrin, Fett und Salz 2 Tage.	+1 Loth.	15,36	0,72	0,14	0,20	0,22
Fibrin, Fett und Salz 2 Tage.	0	15,18	1,88	0,38	0,36	0,34
Fleisch 2 Tage.	Ein fettes Huhn +1 Loth.	14,68	5,11	1,07	—	—
Fleisch 4 Tage.	+10 Loth.	14,23	8,02	1,74	—	—

I	II	III	IV	V	VI	VII
Gerste 2 Tage.	+6 Loth.	11,53	26,12	7,07	—	—
Gerste 2 Tage.	+2 Loth.	13,02	15,84	3,76	0,21	3,98
Reiss 2 Tage.	Ein fettes Huhn +3 Loth.	10,79	30,26	8,67	0,46	7,94
Reiss 2 Tage.	-2 Loth.	12,01	22,37	5,76	0,28	6,07
Rohrzucker und Fibrin 3 Tage.	+3 Loth.	12,27	20,69	5,21	0,12	5,00
Rohrzucker und Fibrin 3 Tage.	+2 Loth.	10,00	35,36	10,91	0,35	10,87
Rohrzucker und Fibrin 3 Tage.	+1 Loth.	8,92	42,34	14,68	0,20	14,25
Traubenzucker u. Fibrin 2 Tage.	+1 Loth.	10,23	33,38	10,00	—	—

Um die Verhältniszahlen für die Glycogenmengen aus der Zuckerbestimmung abzuleiten, sollte man hiernach zunächst die Zahlen der Columne VI von den Zahlen der Columne VII abziehen. Ich glaube aber, dass man hierdurch beträchtliche Fehler begehen würde, da in der ganz frischen Leber kein Zucker oder nur Spuren davon enthalten sind, so röhren ohne Zweifel die höheren Zahlen der Columne VI zum grossen Theile von nach dem Tode gebildetem Zucker her, da mit dem Ausschneiden des Leberstücks, dem Wägen und dem Hineinwerfen in siedendes Wasser 3 bis 4 Minuten vergangen waren. Man wird sich deshalb meiner Ansicht nach am meisten der Wahrheit nähern, wenn man die Zahlen der Columne VII sämmtlich um 0,1 verkleinert und sie dann als die Repräsentanten des aus dem Glycogen gebildeten Zuckers ansieht.

In Rücksicht auf meine Versuche, in denen Kohl und Hirsekörner gefüttert wurden, habe ich hinzuzufügen, dass beide als Abmagerungsfutter, d. h. in unzureichender Menge gegeben wurden. Es zeigt sich dies auch in der Gewichtsabnahme um 8 Loth in 14 Tagen. Das Thier war schon im Beginne des Versuches mager und als es geschlachtet wurde, hatte die Abmagerung einen sehr hohen Grad erreicht.

Das Resultat des Versuches steht also durchaus nicht im Widerspruch mit den übrigen Versuchen mit vegetabilischem Futter, in

denen die Kohlehydrate in Ueberfluss gereicht wurden und demgemäss hohe Glycogenziffern erscheinen. Es war nur ein protrahirter Hungerversuch, der mit ganz oder nahezu vollständiger Aufzehrung des Leberglycogens endigte. Wenn man unsere Versuchsergebnisse ansieht, so stellen sie eine Thatsache vollkommen ausser Zweifel, die nehmlich, dass die Kohlehydrate im Futter, wenn sie reichlich zugeführt werden, bereits in wenigen Tagen das Glycogen auffällig vermehren, während den Eiweisskörpern und den Fetten eine solche Wirkung nicht zukommt. Der erste Gedanke wird also der sein, dass sich das Glycogen aus den genossenen Kohlehydraten gebildet habe. Nach den Erfahrungen, welche in neuester Zeit über die Verbreitung des Dextrins im Körper der körnerfressenden Thiere und die Anhäufung desselben in der Leber eines Pferdes gemacht sind, würde diese Ansicht, soweit sie die Stärke betrifft, auch keine besondere Schwierigkeiten bieten. Unsere und Pavy's Versuche weisen aber nach, dass der Zucker in demselben, ja in noch höherem Grade, als die Stärke, Anhäufung von Leberglycogen hervorrufe, und es ist doch in der That aus chemischen Gründen ziemlich unwahrscheinlich, dass sich der Zucker im Thierkörper in Leberglycogen umgewandelt habe.

Indem ich die mit Zucker angestellten Versuche discutire, muss ich noch auf einen besonderen Punkt aufmerksam machen, nehmlich: alle mit Zucker gestopften Hühner haben Fettlebern bekommen.

Dieser Umstand kann auf den Gedanken bringen, dass vielleicht der hohe Glycogengehalt nur ein scheinbarer gewesen sei, indem der Gehalt an Eiweisskörpern in den Fettlebern vermindert war; aber dem ist nicht so. Erstens waren die Fettlebern nicht nur fettreicher, sondern auch grösser; die Vergleichung des Lebergewichtes von zwei gleich grossen Hühnern, beide ohne Fettleber, ergab das Verhältniss von 3 zu 2. Zweitens würde auch die Annahme der stärksten Verminderung der Eiweisskörper solche Ziffern, wie sie uns vorliegen, nicht erklären können. Hätte der Zucker das Glycogen nicht vermehrt, so müssten die durch dreitägiges Stopfen mit Fibrin und Zucker erzielten Lebern an Glycogengehalt noch unter denen stehen, welche nach zweitägigem Stopfen mit Fibrin und Fett gefunden wurden; die ersten liessen uns aber aus der Stickstoffbestimmung 20,69 bis 42,34 pCt. der trockenen

mit Alkohol und Aether erschöpften Substanz als Glycogen berechnen, die letzteren nur 0,72 bis 1,88 pCt.

Endlich müsste sich dies, wenn das Glycogen in den Fettlebern nicht absolut vermehrt gewesen wäre, durch die niedrigeren, aus der Zuckerbestimmung erhaltenen Ziffern erweisen. Diese Ziffern zeigen aber bei den Fettlebern nahezu dasselbe Verhältniss zu den aus den Stickstoffbestimmungen erhaltenen Ziffern, wie in anderen Lebern.

Das Glycogen wird also durch das Stopfen mit Zucker absolut vermehrt. Dies ist in Uebereinstimmung mit den Angaben von Pavy, wenn ich auch nicht so grosse Zahlen erhalten habe als er. Im Jahre 1866 beobachtete auch Mc. Donnell, dass der Gehalt des Glycogens sich mit der Vergrösserung der Quantität der Kohlehydrate im Futter vergrössere (Centralbl. f. d. m. W. 1866. 14). Darum ist die Annahme am wahrscheinlichsten, dass der Zucker sich im Thierorganismus in Glycogen umwandelt; was auch Pavy's Hypothese war. Da es nun, wie gesagt, vom chemischen Standpunkte aus wesentliche Schwierigkeiten hat, anzunehmen, wie es Pavy that, dass sich der Zucker im Thierkörper direct in Glycogen umwandle, so müssen wir noch die anderen Möglichkeiten zu erschöpfen suchen. Als solche bietet sich uns zunächst die dar, dass normaler Weise eine stete Bildung, beziehungsweise Ablagerung, und ein steter Verbrauch von Fett und Glycogen in der Leber stattfinde, und dass der Verbrauch durch das reichliche Vorhandensein eines anderen leicht oxydabaren Stoffes im Blute, also in unserem Falle des Zuckers, beziehungsweise seiner nächsten Umwandlungs- oder Zersetzungsproucte, gehemmt werde und sich in Folge davon Fett und Glycogen in der Leber anhäufen, während umgekehrt, wenn im Futter wenig Kohlenhydrate sind (wie im Fleisch), oder gar keine (wie dies bei der Fütterung mit Fibrin, Fett und Salz der Fall war), das Blut an Umwandlungs- und Zersetzungsproucten der Kohlehydrate verarmt und in Folge davon ein stärkerer Verbrauch von Leberglycogen als bei normaler Körnerfütterung stattfindet, auch dann, wenn das Thier sich übrigens wohl befindet und an Gewicht zunimmt.

Wenn man diese Deutung der Versuchsresultate nicht annehmbar findet, so bleibt nichts anderes übrig, als dass der Zucker auf nicht näher zu bezeichnende Weise eine krankhafte Production von Gly-

eogen und von Fett in der Leber hervorgerufen habe. Es ist aber wohl zu bemerken, dass diese Vorstellung, so unbestimmt sie ist, noch nicht einmal allen Versuchsresultaten entspricht. Sie erklärt nicht, warum bei Fütterung mit Gerste so sehr viel grössere Glycogenmengen erhalten wurden, als bei Fleischfütterung. Denn einerseits kann man die hohen Glycogenziffern bei Gerste nicht als Folge einer Krankheit bezeichnen, da die Gerste das normale Futter der Hühner ist; andererseits ist dies ebensowenig erlaubt in Rücksicht auf die niedrigen Ziffern, welche nach zwei- und viertägiger Fleischfütterung erhalten wurden, denn die Hühner ertragen Fleischfütterung sehr gut. — Ich habe, um dies zu constatiren, ein Huhn drei Monate lang ausschliesslich mit Fleisch (Pferdefleisch, wie auch in den übrigen Versuchen) gefüttert; es war vollkommen gesund, und als es geschlachtet wurde, erwies es sich als eines der fertesten Hühner, die ich je gesehen habe.

Also kann die Zunahme des Leberglycogens mit der Zunahme der Menge der Kohlenhydrate entweder so erklärt werden, dass sich die Kohlenhydrate des Futters in Glycogen umwandeln, oder dass der Genuss von Kohlehydraten im Allgemeinen eine Production von Leberglycogen hervorrufe, ohne dass jedoch die Kohlenhydrate selbst das Material für dieses Leberglycogen hergeben.

Da die erste Erklärung, wie gesagt, vom chemischen Standpunkte aus wesentliche Schwierigkeiten darbietet, so haben wir die zweite Erklärung angenommen. Die Wahrscheinlichkeit derselben versuchte ich auf folgende Weise zu prüfen: Bei einer langen Hungerszeit, wo das Thier nur auf Kosten seines Körpers lebt, ist die physiologische Metamorphose überhaupt sehr geschwächt, wie auch die der Eiweisskörper, welche weit weniger als bei normaler Fütterung (d. h. wenn der Aufwand der Einnahme gleich ist) vernichtet werden. Man weiss nicht, wie viel von dieser Verminderung in dem Verbrauche an Eiweisskörpern dem Blute, den Geweben und den Organen zukommt; gewiss ist nur, dass auch in der Leber die Metamorphose der Eiweisskörper abnimmt; folglich muss auch der Gehalt der Substanzen, die sich aus den Eiweisskörpern bilden, abnehmen, und wenn das Glycogen sich wirklich nicht aus den Kohlenhydraten, sondern aus den Eiweisskörpern, oder, wenn diese im Futter nicht vorhanden sind, aus den Eiweisskörpern des Organismus bildet, so muss beim Hungern der Gehalt des sich bilden-

den und sogleich verschwindenden Glycogens sehr gering sein. Darum wäre es sehr wünschenswerth, zu wissen, wie viel Glycogen in einer gegebenen Zeitdauer beim Hungern sich bilde, und wenn die gefundene Menge zu gross wäre, so würde natürlich diese Erklärung ihre Bedeutung verlieren.

Wie kann aber der in einem gewissen Zeitraum durch die Leber erzeugte Gehalt an Glycogen bestimmt werden, wenn dasselbe sich sogleich in Zucker umwandelt und aus der Leber mit dem Blute weggebracht wird? Wenn die oben angeführte Erklärung richtig ist, so kann man in der Zeit des Hungerns den Verbrauch des Glycogens vermindern, indem man andere leichter oxydirbare Stoffe einführt (z. B. Zucker); dann muss sich das Glycogen nur in der Leber sammeln und es entsteht keine verstärkte Bildung desselben; folglich wird das einige Zeit nach der Zuckerrüttelung in der Leber gefundene Glycogen dasselbe und in demselben Gehalte sein, welcher in demselben Zeiträume aufgewandt würde, wenn der Zucker des Futters nicht in dem Körper eingetreten wäre. — Die Wahrscheinlichkeit einer krankhaften Bildung des Glycogens kann, wie gesagt, in diesem Falle nicht zugelassen werden. —

Da ich mich schon aus meinen früheren Beobachtungen überzeugt hatte, dass nach zweitägigem Hungern sich keine Glycogenansammlung in den Lebern der Hühner oder nur höchstens Spuren von ihm finden, so liess ich drei Hühner 3 Tage hindurch hungern (die ersten zwei Tage bekamen sie gar nichts, am dritten wurde ihnen nur wenig Wasser gegeben) und den vierten Tag wurden zwei von ihnen mit Rohrzucker gefüttert. Vier Stunden nach der Fütterung wurde eins von den gefütterten Hühnern geschlachtet, nach 5 Stunden das hungernde und nach 6 Stunden das zweite gefütterte Huhn. Ihre Lebern wurden nach Kühne's Verfahren bearbeitet. Es erwiesen sich folgende Resultate: In der Leber des nichtgefütterten Huhns waren keine Spuren von Glycogen; in den Lebern der beiden gefütterten Hühner war der Glycogengehalt der feuchten Leber ungefähr 5—6 pCt. und im Verhältniss zu der Leber des nichtgefütterten Huhns noch mehr, da die letztere kleiner als die der gefütterten Hühner war. Erwähnen wir noch, dass die Lebern der zwei Tage lang mit Fleisch gefütterten Hühner weniger Glycogen enthielten, obgleich sie die anderen an Gewicht übertrafen.

Daraus müssen wir schliessen, dass auch beim Hungern im Verlauf von 4 Stunden sich nicht weniger Glycogen bilde und vernechte. Wenn wir aber die Lehre Bernard's von dem beständigen Ausströmen des Glycogens aus der Leber in der Form von Zucker annehmen, so wird die Glycogenquantität noch grösser sein, da durch die Fütterung mit Kohlehydraten keine vollständige Unterbrechung des Glycogenverbrauchs erreicht werden kann. Es wird also im Verlaufe von 4 Stunden mehr als 6 pCt. Glycogen aus der Leber mit dem Blute weggebracht. Eine so grosse und schnelle Bildung des Glycogens bei bedeutend geschwächter Metamorphose kann nur schwer durch sein Entstehen aus den Eiweisskörpern der Leber erklärt werden.

Was hindert uns aber, eine andere sich selbst aufdrängende Erklärung anzunehmen? Das Glycogen bildet sich unmittelbar aus den Kohlehydraten des Futters, nehmlich aus dem Traubenzucker. Es ist dies eine Erklärung, die, wie gesagt, schon Pavy vorschlagen hatte. Wenn sie auch einige Schwierigkeiten vom chemischen Standpunkte aus hat¹⁾), so hat sie doch, außer den oben erwähnten, noch andere Thatsachen für sich, die diese Erklärung höchst wahrscheinlich machen. Diese Facta sind durch Bernard's Untersuchungen gewonnen, welche noch früher, als das Glycogen isolirt wurde und seinen Namen erhielt, angestellt wurden und welche ihn zu demselben Schlusse führten, nehmlich: dass der Glycogengehalt der Leber mit der Menge des Kohlehydratverbrauchs zunehme und dass sich das Glycogen aus dem Zucker bilde.

Diese Untersuchungen sind so beweisend, dass ihnen nichts mehr hinzuzufügen ist. An mehreren Stellen seiner Vorlesungen (*Leçons*. 1857) sagt Bernard, dass sich kein Glycogen in den Lebern der Hunde, die man mit stickstoffhaltigen Substanzen (z. B. mit Schafffleisch) gefüttert hat, befand; doch enthalten es die Lebern der mit Mehlspeisen gefütterten Hunde. Hier führe ich eine der von ihm mitgetheilten Stellen an: zwei Leberauskochungen reduciren beide das Kupfer, aber die der Leber des mit stickstoffhaltigen Substanzen gefütterten Thieres ist fast durchsichtig oder nur opalähnlich und die der Leber des mit Mehlspeisen gefütterten

¹⁾ Das Glycosan, wie bekannt, bildet sich aus dem Zucker, und kann wieder in ihn verwandelt werden, so dass es möglich ist, dieselbe Umwandlung auch für das Glycogen anzunehmen.

Thieres sieht ganz wie Milch oder Emulsion aus, was uns zur Annahme führt, dass sie eine besondere Substanz enthalte.

Darauf beschreibt Bernard einige Eigenschaften dieser Substanz (die der Leberauskochung die Emulsions- oder Milchfarbe gibt), nach welchen wir schliessen können, dass sie Glycogen war, das damals noch nicht diesen Namen hatte.

Auf der 149. Seite seiner *Leçons de phys.* 1857 stellt Bernard die folgende Frage auf: wie verhält sich der Zucker des Futters zu der Leber? Er entscheidet sie auf folgende Weise: „der mit dem Futter in den Körper eintretende Zucker fügt sich nicht als solcher zu dem Leberzucker, sondern wandelt sich in der Leber in eine ganz andere Substanz um, welche ich Ihnen in der letzten Vorlesung demonstriert habe (eine Substanz, die der Leberauskochung eine Milch- oder Emulsions-Farbe gibt). Nun werde ich Ihnen nochmals zwei Flüssigkeiten demonstrieren; die erste (eine Leberauskochung des Hundes, welchen man nur mit stickstoffhaltigen Substanzen fütterte) ist ganz durchsichtig und rein; die andere (eine Leberauskochung des Hundes, welcher nur Stärkefutter erhielt) ist im Gegentheil trübe, opalfarbig und milchähnlich. Beide Hunde wurden während der Verdauung getötet und beide Flüssigkeiten enthalten Zucker; sie unterscheiden sich aber nicht dadurch, sondern vielmehr dadurch, dass in der zweiten Flüssigkeit sich eine Emulsivsubstanz befindet, die suspendirt bleibt und nicht in der ersten Flüssigkeit enthalten ist. Die in die Vena portarum als Zucker eintretenden und in solchem Zustande in die Leber eingehenden Stärkesubstanzen werden durch dieses Organ vernichtet und in einen anderen Stoff umgewandelt, welcher der Leberauskochung die Emulsiv- oder Milchfarbe gibt.“

Um zu beweisen, dass der aus dem Darmkanale kommende Zucker sich wirklich in Glycogen umwandelt, demonstrierte Bernard zwei comparative Versuche, aus denen es klar wird, dass der Zucker in einer concentrirten Auflösung (60 T. auf 100 T. Wasser), wenn er in den Darmkanal eintritt und von dort durch die Vena portarum eingesogen wird, nicht in den Kreislauf übergeht, sondern in der Leber bleibt, wo er sich zerlegt. Einem Kaninchen spritzte er die oben erwähnte Zuckerlösung nebst einer Farbe in den Magen, dem anderen unter die Haut; im letzten Falle war nur die Farbe, im zweiten die Farbe und der Zucker im Harne; im ersten

Falle hatte die Lösung ihren Zucker in der Leber gelassen, im zweiten Falle ging der Zucker nicht durch die Leber; folglich hatte er keine Hindernisse. — Die anderen zwei Versuche sind noch überzeugender: er spritzte einem Kaninchen in einen der Aeste der Vena portarum 2—3 Cem. derselben gefärbten concentrirten Zuckerslösung; einem anderen Kaninchen dieselbe Zuckermanntät mit Farbe in die Vena jugularis, von wo also der Zucker in's Herz eintreten konnte, ohne durch die Leber zu gehen; es war kein Unterschied in der Einsaugung in diesem und jenem Falle, da in beiden Fällen der Zucker direct in's Blut eintrat. Dessenungeachtet waren die Resultate dieselben, wie in den beiden vorhergehenden Versuchen, nehmlich es trat bei dem Kaninchen, welchem man die Zuckerslösung in die Vena jugularis eingespritzt hatte, nicht nur die Farbe, sondern auch der Zucker in bedeutender Menge in den Harn; bei dem zweiten Kaninchen, welchem man die gefärbte Zuckerslösung in die Vena portarum einspritzte, gelangte nur die Farbe in den Harn und nicht die mindesten Spuren von Zucker. Es ist nicht zu bezweifeln, sagt Bernard, dass der Zucker, welcher im Blute der Vena portarum ist, nicht durch die Leber geht, sondern in der letzten sich in Glycogen umwandelt.

Wenn nicht die falsche Untersuchungsart der Leber und des Blutes der Lebervenen, wie es Pavý gezeigt hat, falsche Resultate gab, so hätte Bernard nicht den geringsten Grund gehabt, diesen Schluss zu verändern; diese falschen Resultate aber haben die Theorie der glycogenischen Eigenschaft der Leber begründet. Der Fehler liegt nehmlich, wie wir schon wissen, darin, dass Bernard von dem nach dem Tode gefundenen Zustande der Leber auf ihre lebendige Eigenschaft einen Schluss gezogen und dass er den anomalen Zustand des Blutes für den physiologischen gehalten hat.

Wenn wir nun alle Thatsachen der Theorie Bernard's, die wir vom Standpunkte der neuesten Untersuchungen aus betrachtet haben, bedenken, so werden wir nothwendiger Weise zu dem folgenden Schlusse kommen: Da gar keine oder nur Spuren von Zucker in der normalen Leber sich befinden, da weiter in der Vena cava inferior und im rechten Herzen nicht mehr Zucker, als in anderen Territorien des Blutumlaufs ist und da der Zucker in die Leber durch die Vena portarum eintritt, so haben wir nicht den

geringsten Grund, zu schliessen, dass die Leber den Zucker fabricire und damit den ganzen Organismus versehe. Viel wahrscheinlicher ist der umgekehrte Schluss, dass nehmlich die Leber den Zucker verbraucht, vertilgt, indem sie daraus das sogenannte Glycogen bildet, welches in diesem Sinne Glycophthirium (d. h. Vertilger, Verbraucher des Zuckers) genannt werden kann, da die Leber nicht die glycogenische, sondern die glycophthirische Eigenschaft hat. — Mir scheint es, dass diese Resultate gut begründet sind oder dass wenigstens hiermit genügend erläutert ist, dass die Théorie Bernard's auf schwachen Füssen steht.

III. Die Umwandlung des Glycophthirium.

Was wird aber aus dem Glycogen (Glycophthirium)? Geht es aus der Leber mit dem Blute und oxydirt es sich oder verwandelt es sich in eine Reihe anderer Substanzen, z. B. in Fett, Eiweisskörpern? In Bezug auf diese Frage existiren nur folgende Meinunge: Pav y nimmt an, dass das Product der Metamorphose des normalen Glycogen durch die Leber in den Darmkanal gehe; er nimmt diese Meinung aus dem Grunde an, dass er bei glycogenreichen Lebern immer die Vesica fellea mit Galle, welche dicker und weisser als die normale war, gefüllt sah. Ich habe niemals solche Galle gesehen, obgleich ich Dutzende von glycogenreichen Lebern untersucht habe. Andere Beobachter erwähnen gar nichts von dieser Erscheinung; Tiedemann und Gmelin¹⁾ fanden vielmehr, dass die Galle bei der langen Fütterung der Thiere mit Zucker in der Vesica fellea dunkler war.

Mc Donnel²⁾ schliesst aus der Verbreitung des Glycogen fast in allen Geweben des Embryo, dass dasselbe zur Bildung der Gewebe bestimmt ist, indem es sich mit dem Stickstoff verbinde und die stickstoffhaltigen Gewebe bilde. Diese Erklärung gleicht derjenigen, welche Einige annehmen, dass die Bildung der Eiweisskörper bei den Pflanzen durch die Verbindung der Cellulose mit Ammoniak unter Abgabe von Wasser bewirkt werde.

Die Theilnahme des Glycogen an der Bildung der Formelemente hat Bernard³⁾ schon längst, ausgehend von der Verbreitung des

²⁾ Die Verdauung. II. S. 188, 197.

²⁾ Meissner's Ber. 1863. S. 283.

³⁾ Meissner's Ber. 1856. 330. 1859. 295.

Glycogen in den Geweben des Embryo, erwähnt. Er sah selbst die Bildung der weissen Blutkörperchen in der Mischung des Blutplasma mit Zucker, was er in reinem Blutplasma nicht bemerkt hatte. Hoppe, der diese Versuche wiederholte, fand nach 8 Tagen nur Hefezellen. Meissner machte noch früher Beobachtungen an einer Mischung von Traubenzuckerlösung mit Eiweisskörpern und bemerkte, dass noch lange vor der Bildung der Hefezellen eine Masse klarer Zellen mit körnigem Inhalte erschien; wenn man aber unter denselben Bedingungen der Eiweisslösung keinen Zucker zusetzte, so konnten in ihr keine Zellen bemerkt werden. Obgleich Meissner dieser Thatsache nicht die Bedeutung, wie Bernard, beilegt und diese Zellen nicht für selbständig gebildete Thierzellen hält, so nimmt er doch an, dass der Zucker die Vermehrung der Zellen vermittelte und grossen Einfluss auf ihre Bildung ausübe, was schon aus der Gährung klar werde.

Ich erwähnte schon die Thatsache, welche mir zu beobachten gelungen war, dass in zwei bis drei Tagen eine Fettleber erhalten werden könne, selbst bei der grössten Ermattung und Abzehrung des Thieres, wenn man es im Ueberflusse mit Zucker (Trauben- oder Rohrzucker) füttet.

Eine so schnelle Verfettung der Leber und nur der Leber allein bei der Abmagerung des Thieres bis zum höchsten Grade war früher unbekannt. Diese Thatsache wurde durch Untersuchungen an Hühnern, Gänsen und Kaninchen constatirt. Bei allen fand man in gleichem Grade fette Lebern, ob ihnen Zucker mit oder ohne Fibrin gegeben wurde. Zur Fütterung wurden die abgemagertesten Thiere gewählt, welche entweder 2—3 Tage ganz ohne Futter gelassen wurden, oder 8—14 Tage es in den geringsten Dosen erhielten, wodurch sie bis zum höchsten Grade abzehrten. Die nach solcher vorläufigen Nahrungs-Entziehung geschlachteten Hühner zeigten selbst keine Spuren von Fettablagerung in ihren Lebern, die aber, welche nach diesem Hungern noch 3 Tage mit Zucker gefüttert wurden, bekamen Fettlebern, selbst wenn die übrigen Körpertheile höchst abgezehrt waren. In einigen Fällen ging die Abzehrung so weit, dass die Hühner nach 2—3 tägiger Zuckerverfütterung starben und dennoch Fettlebern hatten. Im Durchschnitt steigt die Fettmenge bis 12 pCt. Zuletzt verkürzte ich die Frist der Zuckerfütterung, schlachtete die Hühner 4—5 Stunden nach

der ersten Fütterung ab, und obgleich ihre Lebern nicht so fett waren, wie die der Hühner, die man 2—3 Tage fütterte, so waren sie doch viel fetter, als die der nichtgefütterten.

Berücksichtigen wir nun die Thatsache, dass bei der Zuckerrüttung auch die Glycogenmenge in der Leber zunimmt, so begreift sich leicht, dass die Lebern hungernder Thiere, welche nur sehr wenig Glycogen und Fett erhalten haben, in kurzer Zeit bei der Zuckerrüttung mit beiden überfüllt werden. Dieses Erscheinen des Fettes in den glycogenreichen Lebern lässt die Voraussetzung zu, dass das Glycogen nicht in's Fett übergeht. Für eine solche Annahme spricht die von Saikowsky angegebene Thatsache, dass in den Lebern der Kaninchen, die man mit Arsenik bis zur Vergiftung fütterte, das Glycogen verloren gehe und sich Fett zeige¹).

Endlich in einigen Fällen (bei Circulations-Störungen verwandelt sich das Glycogen unfehlbar in Zucker. Als wir über das Erhaltungsmittel des aus der Leber fliessenden Blutes sprachen, erwähnte ich, dass das Probethier bei dem Experimente möglichst ruhig sein solle, da sonst die Zuckermenge im Blute zunehme. Diese Beobachtung von Pavvy bestätigen auch andere Autoren. So nahmen Meissner und Ritter das Blut in folgender Reihe zur Vergleichung: zuerst aus dem rechten Herzen, dann nach wenigen Minuten aus der Arteria femoralis, hierauf wieder aus dem rechten Herzen. Die Probe auf Zucker ergab in der ersten Blutportion des rechten Herzens nur sehr wenig Zucker, in dem Blute der Arteria femoralis und in der zweiten Blutportion des rechten Herzens eine bedeutende Menge. Also wurde das Blut während des Experiments reicher an Zucker und man muss annehmen, dass der Zucker sich in der Leber aus dem Glycogen bildete, wie es bei der Agonie und nach dem Tode des Thieres geschieht und von hier in's Blut übergeht und dass diese Umwandlung wahrscheinlich bei der plötzlichen Circulationsstörung in Folge der Katheterisation geschehen war, da der Katheter während der ganzen Operation im rechten Herzen blieb.

Die Umwandlung des Glycogens in Zucker bei Circulations-

¹) Grouven (Fütterungs-Versuche 1864.) schliesst aus seinen Berechnungen, dass das Fett sich aus den Kohlehydraten des Darmkanals bilde; doch habe ich niemals Fett weder in dem Darmkanale, noch in den Milchgefässen bei der Fütterung mit Kohlehydraten gefunden.

Störungen wird durch den Einfluss des sogen. Ferments erklärt. Bernard in seiner Theorie von der glycogenischen Eigenschaft der Leber nimmt das beständige Vorhandensein eines solchen Ferments im Blute an. Wenn man die glycophthirische Eigenschaft der Leber anerkennt, so muss man entweder annehmen, dass 1) das Ferment immer im Blute sei, aber dass es entweder von dem Glycogen räumlich getrennt ist oder dass seine Wirkung auf irgend eine Weise verhindert werde, oder 2) dass das Blut kein Ferment hat und dass es sich nur bei anomalen Zuständen und nach dem Tode bilde.

Pavy nimmt an, dass das Ferment immer im Blute sei; er beobachtete, dass das Blutplasma Glycogen in Zucker umwandle und dass, wenn man Glycogen in's Blut einspritzt, dieses reicher an Zucker wird; wenn aber eine bedeutende Glycogenmenge in das Blut eingeführt wird, so erscheint selbst im Harn eine grosse Quantität Zucker, dieselbe Erscheinung, welche bei direkter Einspritzung des Zuckers in das Blut stattfindet. — Ritter wiederholte Pavy's Untersuchungen und fand keine Zuckervermehrung im Blute, weder bei dem Einspritzen von Glycogenlösung, noch beim Einspritzen der filtrirten frischen Leberauskochung. — Dr. Tschirkoff, der diese Untersuchungen in unserem klinischen Laboratorium wiederholte, fand, dass frisches Blut den Zuckergehalt in der Glycogenlösung und in der filtrirten Leberauskochung vermehre, dass aber nach dem Einspritzen der Leberauskochung in das Blut die Zuckerquantität sich nicht sichtbar vergrössere.

Grohe nimmt ebenso das beständige Vorhandensein des Ferments im Blute an; als Bildungsquelle des Ferments dient nach ihm der Chylus, aus welchem dasselbe in's Blut eintritt. M. Schiff dagegen behauptet nach seinen letzten Untersuchungen, dass das Ferment sich in dem Blute selbst bilde bei Verzögerung oder Behinderung des Kreislaufs.

Mir scheint es auch, dass auf diese Weise, nehmlich durch die Umwandlung des Glycogens in Zucker, einige der künstlichen Formen des Diabetes entstehen. Bence Jones¹⁾ beobachtete, dass der Harn erfrorener Kaninchen eine bedeutende Zuckermenge enthalte. Um zu untersuchen, ob möglicher Weise das Vorkommen

¹⁾ Proced. of the royal soc. 1864. No. 70.

des Zuckers im Harn in diesem Falle nicht im Zusammenhange mit der Function der Leber sei, nahm ich ein Paar Kaninchen, welche einander so viel als möglich glichen und welche mehrere Tage hindurch unter gleichen Bedingungen gelebt hatten und setzte eines von ihnen die Nacht hindurch in Eis, während ich das andere durch einen Schlag auf dem Nacken tödtete und seine Leber zur quantitativen Bestimmung des Zuckers und des Glycogens herausnahm; am Morgen darauf machte ich dasselbe mit der Leber des erfrorenen Kaninchens.

Es ergaben sich folgende Resultate:

	I.		II.	
	a	b	a	b
1. Paar:	11,11—14,65.		0,464—1,65.	
2. -	10,00—12,80.		0,384—1,134.	
3. -	10,54—13,11.		0,456—0,357.	
4. -	11,02—13,81.		0,323—1,43.	

Die Temperatur des Bauches des erfrorenen Kaninchens war bei der Section 0—1° C.

Unter I steht der Stickstoffgehalt in Prozenten, unter II der Zuckergehalt in Prozenten; unter a in den Lebern der getödteten Kaninchen, unter b in denen der erfrorenen.

Obgleich hier selbst nicht annäherungsweise bestimmt werden kann, welche Prozente von Glycogen einer gewissen Stickstoffmenge der Leber entsprechen, so ist doch nicht zu bezweifeln, dass, je höher der Prozentgehalt des Leberstickstoffs ist, desto weniger Glycogen die Leber enthalte und umgekehrt. Dem entsprechend ergibt die obige Tabelle, dass in den Lebern der erfrorenen Kaninchen weit mehr Zucker und weit weniger Glycogen ist, als in den Lebern der direct getödteten Kaninchen. Es ist nicht nothwendig, sogar unmöglich, zu einer anderen Erklärung dieser Thatsachen die Zuflucht zu nehmen, als dass das Glycogen in Zucker übergehe; diese Erklärung wird uns durch gewisse Eigenschaften dieser Substanzen aufgedrungen. So nimmt gleichzeitig mit der bedeutenden Zuckerquantität im Harn dieselbe auch in der Leber auf Kosten ihres Glycogens zu.

Ist der sich im Harne befindende Zucker in diesem Falle auch aus Leberglycogen entstanden in der Art, dass eine bedeutende Glycogenmenge in Zucker überging, welcher in das Blut eintrat

und von dort theilweise auch in den Harn überging? Oder sind der Zucker des Harns und der Leberzucker in diesem Falle parallele Erscheinungen? In der Leber aus Glycogen als eine Todes-Erscheinung, im Harne unter dem Einflusse unbekannter Veränderungen beim Erfrieren oder aus irgend einer anderen Quelle?

Wenn der Zucker aus der Leber in den Harn gelangt ist, so müssen die Wege, die er durchlief, auch reich an Zucker sein. Um dies zu entscheiden, wurde Blut aus dem Herzen (aus dem rechten und linken Ventrikel zusammen) eines erfrorenen Kaninchens genommen und im Durchschnitte nach mehreren Analysen wurden 0,3 pCt. Zucker gefunden. Im normalen Zustande sind nur Spuren Zucker, ungefähr 0,05 pCt. vorhanden. Folglich ist die verminderte Glycogenmenge und die vergrösserte Zuckerquantität in den Lebern in diesem Falle keine Todeserscheinung. Ungeachtet der niedrigen Temperatur nach dem Tode, bei welcher das Glycogen nicht in Zucker übergehen kann, zeigt die im Blute des Herzens im Ueberflusse gefundene Zuckermenge, dass dieser Uebergang noch während des Lebens stattfand, wenigstens als das Herz noch schlug.

Um zu bestimmen, in wie fern ein so hoher Prozentgehalt des Zuckers im Blute des Herzens eine Folge nur der Agonie, der Blut-circulationsstörung ist, wurden die Kaninchen durch schwache Kopfschläge getötet, wobei die Agonie einige Minuten dauerte; das Blut des Herzens dieser Kaninchen ergab im Durchschnitte nur 0,1 pCt. Zucker, dreimal weniger als bei den erfrorenen.

Wenn wir nun, unter Zusammenfassung aller erwähnten Thatsachen, das Wesen der uns interessirenden Krankheit, des Diabetes mellitus, untersuchen, so können wir nur das mit Recht sagen, dass derselbe nicht das Resultat einer verstärkten physiologischen Function der Leber sei, wie Bernard lehrt, da die physiologische Function der Leber höchst wahrscheinlich die Vernichtung des Zuckers ist. Zu einem gründlicheren Verständniss des Wesens der Krankheit sind jedoch noch nicht in genügender Menge Thatsachen vorhanden. Ich beschränke mich daher darauf, die Meinung zu erwähnen, die von der Theorie der glycogenischen Eigenschaft der Leber ausgeht, dass nehmlich bei Diabetes mellitus der Zucker sich nicht in Glycogen umwandle. Freilich erklärt diese Voraussetzung

nicht die künstlichen Formen des Diabetes, aber wir haben auch noch kein Recht, diese mit den klinischen Formen der Krankheit zu identificiren.

So wenig die Physiologie Facta hat, welche zu Gunsten der von Bernard aufgestellten Erklärung der klinischen Form des Diabetes mellitus sprechen, so wenig beweist sie die Pathologie. Im Allgemeinen finden sich in der Literatur dieser Krankheit keine genauen Untersuchungen der Leber und wir können selbst nicht bestimmt in allen Fällen sagen, ob dieselbe leidet. Einigen Anzeichen von Erkrankung dieses Organs begegnen wir bei den Beobachtern, aber wir können diese literarischen Facta nicht benützen, da sie unvollständig sind. Man muss zugestehen, dass die Veränderungen der Leber bei Diabetes sehr verschieden sind; man weiss aber nicht, ob diese Verschiedenheiten nicht eine Aeusserung der verschiedenen Stadien eines und desselben Prozesses sind. Die Pathologie ergibt nicht nur keine Facta zu Gunsten der Erklärung Bernard's, sondern sie entfernt selbst die Möglichkeit einer solchen Erklärung, da man bei einigen Krankheiten in der Leber dieselben Veränderungen findet, welche von einigen Anhängern Bernard's in der diabetischen Leber angenommen wurden (eine Ectasie der Blutgefässe), ohne dass sie die erwarteten Resultate bewirken. — Ectasie der Blutgefässe der Leber wird ziemlich oft gefunden und ist gewöhnlich nicht mit Ausfuhr von Zucker im Harn begleitet. Zu Gunsten der aus der Theorie der glyco-phthisischen Eigenschaft der Leber hervorgehenden Annahme will ich aber eine Beobachtung Dr. Münch's (Prosector des Arbeiter-Krankenhauses) mittheilen, die er in der Medicinischen Zeitung von Moskau No. 36 u. 37. 1868. beschrieben hat; ich führe daraus folgende Zeilen an:

Eine kranke Bäuerin, 26 Jahre alt, trat in das Kränkenhaus am 25. November 1867 ein. Schon 3 Jahre fühlte sie sich nicht ganz gesund, bemerkte, dass sie abmagerte und entkräftete, hatte keine Regeln (sie gebar nur 1 Mal vor 6 Jahren) und hatte chronische Fluores albi. Ihr Appetit war sehr gross, aber nach dem Essen fühlte sie Beschwerden und Anschwellung des Leibes. Die Ursache ihrer Krankheit war ihr unbekannt. Der untersuchte Harn zeigte eine bedeutende Zuckermenge. Es wurden ihr Fleischspeisen mit einer geringen Quantität Brod und Alkalien gegeben. In solchem Zustande blieb die Kranke mehrere Monate, indem sie nach und nach magerer und schwächer wurde und von Zeit zu Zeit an Durchfall litt. Die Harnmenge war von 6 bis 12 Pfund; die Zuckergemenge war bis 6 pCt.

Am 21. März fiel die Harnmenge auf $1\frac{1}{2}$ Pfund; Zucker = 2 pCt.; die Schwäche nimmt bedeutend zu.

23. März. Die Harnmenge ist $2\frac{1}{2}$ Pfund; der Harn enthält nur sehr wenig Zucker.

25. März. Die Harnmenge ist $3\frac{1}{2}$ Pfund; der Harn zeigt nur Spuren von Zucker.

26. März. Starker Durchfall, gänzlicher Verfall der Kräfte. Um 5 Uhr Abends war sie todt.

Die Section wurde 43 Stunden nach dem Tode gemacht. Die Symptome der Fäulniss waren sehr gering. Aus den sehr umständlich beschriebenen Befunden der Section ersieht man, dass nur in den Lungen und in der Leber Veränderungen gefunden wurden. Die chemische Untersuchung der Organe auf Zucker, die so-gleich nach der Section gemacht wurde, ergab negative Resultate. Es wurde weder in der Leber und den Lungen, noch in dem Gehirne und in dem Inhalte des Darmkanals Zucker entdeckt. Das Extract der mit Chloroform getrockneten Leber, wie auch der Galle, enthielt sogar keine Spuren von Fett. Aus der Leber wurde durch Chloroform eine bedeutende Quantität braunes amorphes Pigment ausgezogen. Die Lungen waren hinten hyperämisch und ödematos; in der rechten — im oberen Theile — ein frischer pneumonischer Heerd von der Grösse einer Wallnuss, der in der Mitte eiterig zerfallen war; in beiden Lungen eine geringe Menge alter kässiger Knoten. Die Leber wog 47 Unzen; die rechte Hälfte hatte 18 Cm. Länge, 15 Cm. Breite und 7 Cm. Dicke; die linke 14 Cm. Länge, 10 Cm. Breite und 2 Cm. Dicke. Ihr Gewebe fest und dicht; die Farbe dunkel kirschroth; die Lebertheilchen sichtbar und von normaler Grösse. Der Schnitt glatt und nicht granulirt. In der Vesica fellea dünne, braunrothe Galle. Im normalen Zustande stellen, wie bekannt, dünne Ausschnitte der Leber unter dem Mikroskop ein Netz deutlich contouirter granulirter Zellen dar, von 0,016 Mm. Grösse mit feinen klaren Zwischenräumen, die dem Netze der Capillargefässen entsprechen. — Eine ganz entgegengesetzte Erscheinung fand sich in diesem Falle, nehmlich: ein dickes Netz mit Blutkörperchen gefüllter Capillargefässen und zwischen denselben ein feines Netz von Leberzellen; beide Netze verhielten sich wie 10 zu 4. Die Contouren einzelner Leberzellen waren nicht sichtbar, die Zellen flossen in der Form einer gleichförmigen amorphen Masse mit einer grossen Menge zerstreuter Kugelchen braunen Pigments in einander (Taf. IV. Fig. 7—9, a Netz der Leberzellen; b Netz der Capillargefässen). Beim Auseinanderzupfen der Leberstückchen kamen, ausser unregelmässigen Bruchstücken zusammen gelöster Leberzellen, auch einzelne Zellen vor, die sehr atrophirt waren, im Durchmesser 0,004—0,008 Mm. hatten und aus einer gleichförmigen glasähnlichen Masse mit Pigmentkörnerchen, entweder gleichmässig in der Zelle zerstreut, oder in Häufchen zusammengesetzt bestanden. Die Kerne der Zellen waren gar nicht zu sehen, eben so wenig Fettkügelchen. Jod und Schwefelsäure veränderten die Farbe nicht. Die Atrophie der Zellen, wie auch ihr Ueberfluss an Pigment waren gleich in der Mitte und in der Peripherie der Acini. Das interlobuläre Gewebe war nicht verändert. So gross auch die Ähnlichkeit dieser Leber mit der Muskatnussleber erscheinen mag, so sehen wir doch einen wesentlichen Unterschied zwischen beiden, der in den Eigenschaften, unter

deren Einfluss sich eine Muskatnussleber bildet, besteht. Die Muskatatrophie — die mechanische Hyperämie von Bamberger — bildet sich, wie bekannt, unter dem Einflusse von Hindernissen der venösen Circulation, sei es in den Lungen, sei es im Herzen. Weder diese, noch jene Hindernisse finden wir in unserem Falle: das Herz ist ganz normal, und der acut pneumonische Heerd der Lunge, sowie die geringe Menge alter käsiger Knoten, konnten bei ganz normalem Gewebe des übrigen Theils der Lungen gar kein mechanisches Motiv zur Auffüllung der Lebervenen bilden. Dieser ursächliche Unterschied drückte sich auch in der histologischen Beziehung der Theile aus; die Ectasie der Blutgefäße und die Atrophie der Zellen, welche sich bei der Muskatnussleber am meisten in der Mitte der Lebertheilchen offenbaren, waren in unserem Falle (wie auch die Pigmentirung der Zellen) gleichmässig sowohl in der Mitte, als auch in der Peripherie. Außerdem sehen wir in den angeführten Veränderungen eine Degeneration der Zellen: sie sind durchsichtig, glasartig, ihre Kerne sind nicht zu erkennen, und sie enthalten eine bedeutende Quantität ziemlich grosser Pigmentkörner ohne alle Spur von Fett. — Die wesentlichsten Veränderungen bestehen hier also in der Atrophie und Degeneration der Zellen des Organs und in der chronischen Störung der Bluteirculation ohne mechanische Hindernisse in Beziehung auf die Entleerung des Blutes aus der Leber.

Indem wir diese Mittheilungen auf die beiden entgegengesetzten theoretischen Meinungen anwenden, so sehen wir, dass unser Fall der Lehre Bernard's von der glycogenischen Eigenschaft der Leber und von der Verstärkung ihrer Thätigkeit bei Diabetes sehr widerspricht. Kann man in der That folgende zwei Facten vereinen: 8 Unzen Zucker, die in 24 Stunden mit dem Harne abgesondert werden, und eine enorme Atrophie derjenigen Zellen, die den Zucker nach Bernard bereiten? Ist es nicht richtiger, mit Pavy und Tscherinow anzunehmen, dass die atrophirten und degenerirten Zellen nicht im Stande waren, den Zucker zu vernichten und ihn in Glycogen und Fett zu verwandeln, und dass in unserem Falle der Diabetes nicht von der Verstärkung, sondern im Gegentheil von der Verminderung der Leberfunction abhing. Gewiss wird uns Niemand widersprechen, dass die Atrophie der Leberzellen sich in dem geringen Zeitraum bildete, während die Zuckerquantität im Harne von 6 pCt. bis auf kaum bemerkliche Spuren desselben vor dem Tode fiel.