

**XVIII.****Ueber die Bildung des Glycogens in der Leber.**

Von Dr. Georg Salomon.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin.)

Die Literatur der letzten Jahre hat sich für die Lehre vom Leberglycogen als besonders fruchtbringend erwiesen. Unterstützt durch Brücke's<sup>1)</sup> verbesserte Bestimmungsmethode hat man sich der Mühe unterzogen, die Experimente der älteren Autoren zu wiederholen und ihre grösstentheils fehlerhaften Zahlenangaben durch genauere zu ersetzen. Man hat angefangen, neben den bisher bevorzugten Kohlehydraten auch noch andere physiologisch bedeutsame Substanzen in den Kreis der experimentellen Prüfung zu ziehen, um auf diese Weise etwas mehr Licht über die so dunkle Entstehungsgeschichte des Leberglycogens zu verbreiten. Man hat endlich bereits einige Versuche über das Verhalten des Glycogens im pathologisch veränderten Organismus angestellt.

Wer heutzutage seine Aufmerksamkeit der Glycogenfrage zuwenden will, findet also in den Arbeiten früherer Forscher gewissmaassen die Wege bereits vorgezeichnet, auf denen ein erfolgreiches Vordringen möglich ist. Andererseits ist aber die Zahl derjenigen Fragen, welche hier noch der Erledigung harren, so ausserordentlich gross, dass es im Interesse gründlicher Forschung geboten erscheint, von vornherein zu specialisiren, d. h. entweder dem rein physiologischen oder dem rein pathologischen Experiment sich zuzuwenden. Ich habe mich, von der Nothwendigkeit einer solchen Trennung überzeugt, in dieser Arbeit vorläufig nur mit dem physiologischen Theil der Aufgabe beschäftigt und glaube, dass diese Wahl dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse am besten entsprechen wird. So lange wir mit der Physiologie des Glycogens noch nicht vollständig vertraut sind, werden uns die complicirten Bedingungen

<sup>1)</sup> Sitzb. d. Wiener Akad. Bd. 63 Abth. 2 S. 1—9.

des pathologischen Experiments eher Verwirrung als Aufklärung schaffen. —

Dadurch, dass ich meine Versuche vorwiegend auf die Bildung des Glycogens zu richten beschloss, erreichte ich eine weitere Vereinfachung meiner Aufgabe. Es handelte sich für mich eben nur darum, eine Anzahl bisher noch nicht studirter Körper am Versuchstier einer Prüfung zu unterwerfen und festzustellen, ob sie Glycogenbildner<sup>1)</sup> seien oder nicht.

Hier boten sich vor Allem eine ganze Reihe von Substanzen aus der Gruppe der Kohlehydrate dar, welche in früheren Arbeiten keine Berücksichtigung gefunden hatten; zugleich trat natürlich der Gedanke an mich heran, den so lange vernachlässigten Eiweisskörpern und Fetten endlich ihr Recht werden zu lassen. Beiden Anforderungen habe ich nach Kräften zu genügen versucht. —

Da die Glycogenbildung in der Leber von mancherlei vorläufig noch kaum bekannten Bedingungen beeinflusst wird, welche den Resultaten einen schwankenden Charakter verleihen, so habe ich besonderen Werth darauf gelegt, die Versuchsergebnisse durch häufige Wiederholungen desselben Experiments zu sichern und dafür auf eine grössere Mannichfaltigkeit der Versuchssubstanzen gern verzichtet. Die verdienstvolle Arbeit von Luchsinger<sup>2)</sup>), auf welche ich öfters zurückzukommen Gelegenheit haben werde, leidet offenbar unter der Nichtbefolgung dieses Princips. Fast durchgängig ist die Zahl der Versuche zu klein, um zu einem bestimmten Schlusse zu berechtigen.

Natürlich beschäftigte auch mich die von den neueren Autoren so eifrig ventilirte Frage nach dem eigentlichen Hergange der Glycogenbildung. Wenn ich sie im Verlauf meiner Mittheilungen nur gelegentlich berühre, so liegt dies einfach daran, dass ich für ihre Beantwortung keine sicheren Anhaltspunkte habe finden können. Am Schlusse dieser Arbeit werde ich auf das wichtige Problem zurückkommen und über einige Experimente berichten, welche ich mit Bezug auf dasselbe unternommen habe. — Es sei mir nun gestattet, vor der Beschreibung der einzelnen Versuche zunächst der

<sup>1)</sup> Ich bitte mir diesen etwas gewagten Ausdruck zu gestatten, er bezeichnet hier und weiter unten „eine Substanz, welche, in den Magen gebracht, fähig ist, eine Ansammlung von Glycogen in der Leber hervorzurufen.“

<sup>2)</sup> Pflüger's Archiv Bd. VIII. S. 289—304.

von mir befolgten Methode der quantitativen Glycogenbestimmung Erwähnung zu thun und einige Bemerkungen über ihre Fehlerquellen daran zu knüpfen.

Das Versuchsthier (Kaninchen) wurde durch einen Schnitt in den Hals getödtet, die Leber schnell herausgenommen und über einer bereitstehenden Schale voll siedenden Wassers mit der Scheere zerstückelt. Nach kurzem Kochen wurde das Wasser abgegossen und in einer zweiten Schale auf gelindes Feuer gebracht. Die Leberstücke wurden, gewöhnlich unter Zuhilfenahme von etwas Sand, in einer heißen Reibschale verrieben und der so erhaltene Brei sammt dem vorher abgegossenen Wasser in die Porzellanschale zurückgebracht. Nun wurde 10—15 Minuten lang gekocht, das heisse Decoct ( $\frac{3}{4}$ —1 Liter) auf ein grosses, aus grober Leinwand geschnittenes Filter gebracht und der Leberbrei so lange mit Wasserportionen von 100—200 Cem. ausgekocht, bis der Auszug keine Opalescenz mehr zeigte. Schliesslich wurde der Brei auf dem Filter gesammelt und gewaschen. — Das gesammte Filtrat wurde auf 150—200 Cem. eingeengt, nach Brücke's Vorschrift mit Quecksilberjodid und Salzsäure gefällt und die vom Niederschlage abfiltrirte Flüssigkeit mit dem 2—3fachen Volumen 92prozentigen Alkohols versetzt. Das ausgefällt Glycogen wurde auf ein Filter gebracht, mit Aether extrahirt, bei 115—120° getrocknet und gewogen.

Ich bin weit entfernt, den so gewonnenen Resultaten absolute Genauigkeit beimesse zu wollen. Luchsinger's<sup>1)</sup> Versuche haben gezeigt, dass es selbst bei Anwendung weit grösserer Wassermengen ungemein schwer hält, Glycogen und Zucker der Leber vollständig zu entziehen. Ich selbst habe ähnliche Experimente angestellt und kann Luchsinger's Angaben vollständig bestätigen. So fand ich in einem Versuche (No. 29, 16. October 1873), bei welchem die Ausbeute an Glycogen 0,43 Grm. betrug, noch in sechs nach einander bereiteten Decoeten des Leberbreies deutlich nachweisbare Mengen von Traubenzucker; ebenso schwer war der Zucker durch wiederholtes Extrahiren mit Alkohol zu entfernen. Ähnliche Erfahrungen machte ich in anderen Fällen, die ich hier nicht besonders anführen will, mit dem Glycogen. — Ich musste mich also bei jedem Versuche auf einen Verlust an Glycogen gefasst machen,

<sup>1)</sup> Centralbl. f. d. med. Wiss. 1872. No. 9.

dessen Grösse vorwiegend von dem sehr variabeln Widerstände abhing, welchen das Organ dem Verreiben entgegensezte; ich durfte mich aber versichert halten, dass bei sorgfältiger Extraction, die ich in geeigneten Fällen durch mehrmaliges Verreiben des Leberbreies zu unterstützen suchte, der Fehler für meine Zwecke ohne Bedeutung war.

Vielelleicht lassen sich diese kleinen Fehler leichter vermeiden, wenn man die Leber, statt sie zu zerreiben, mit Kalilauge zerkocht. Neuere Versuche (Weiss<sup>1)</sup>) bestätigen die schon von Bernard behauptete Widerstandsfähigkeit des Glycogens gegen Kochen mit Alkalilauge und liegen in dieser Beziehung wohl keine Bedenken gegen das Verfahren vor. Dagegen wird die unvermeidliche Verunreinigung des Glycogens mit Aschebestandtheilen stets einer directen Untersuchung des Products hindernd in den Weg treten. —

Andere Fehlerquellen als die soeben besprochenen sind meiner Erfahrung nach in der Bestimmungsmethode nicht gegeben. Allerdings können Verluste entstehen, wenn beim Filtriren, besonders von fettreichen Decoeten, die Maschen der Leinwand sich verstopfen; das Glycogen wird dann zurückgehalten und ein klares Fluidum tröpfelt langsam ab. Man verhütet diese Störung aber leicht durch öfteres Abheben des Filters von der Glaswand des Trichters. —

Bei dem Eindampfen des Filtrats bilden sich an seiner Oberfläche stets zahlreiche Flocken und Fetzen, welche späterhin zusammen mit dem Brücke'schen Niederschlag abfiltrirt werden. Um sicher zu sein, dass durch diese Ausscheidungen kein Verlust bedingt sei, habe ich sie häufig auf Glycogen untersucht, aber nie solches darin gefunden. Sie bestanden grössttentheils aus Fett und einer in heißer Natronlauge löslichen, durch vorsichtigen Essigsäurezusatz wieder fällbaren Substanz. Ein ähnlicher Körper bildet auch den Hauptbestandtheil des Brücke'schen Niederschlages<sup>2)</sup>; Glycogen enthält letzterer ebensowenig wie jene beim Eindampfen entstehenden Ausscheidungen. Dieser Niederschlag ändert übrigens seine Beschaffenheit nicht, wenn ein mässiger Ueberschuss des einen oder des anderen Reagens angewandt wird; auch geht bei directer Behandlung des Niederschlages mit starker Salzsäure fast Nichts in

<sup>1)</sup> Sitzb. d. Wiener Akad. v. Juli 1870. Bd. 64. S. 284.

<sup>2)</sup> Einige Male erhielt ich schon mit HCl allein einen grobflockigen, sich leicht absetzenden Niederschlag, welcher durch Zusatz der Hg-Lösung nicht vermehrt wurde.

Lösung. Beide Punkte habe ich in mehreren eigens darauf gerichteten Versuchen constatiren können.

Dagegen scheint eine längere Einwirkung der Reagentien nicht unbedeutende Fehler in den Resultaten zu bedingen, wie aus folgendem Experiment hervorgeht.

Versuch No. 68, 13. März 1874. Ein Kaninchen von 2415 Grm. Gewicht, hungernd seit dem 10. Mittags, erhält am 13. Mittags und Abends, sowie am 14. Mittags je 7 Ccm. Glycerin, mit Wasser auf 25 Cem. verdünnt. Tod 14. Abends (Gewicht 2135). — Das Leberfiltrat wird eingedampft, sorgfältig in zwei gleiche Theile getheilt und beide mit genau gleichen Mengen der Brücke'schen Reagentien versetzt. Die eine Hälfte wird sofort abfiltrirt, die andere 24 Stunden später. In der zuerst filtrirten Portion betrug der Glycogengehalt: 0,975, in der später filtrirten: 0,909 Grm.

Es ist ziemlich gleichgültig, ob hier ein Theil des Glycogens mechanisch niedergerissen oder, was ich für wahrscheinlicher halte, unter dem Einfluss der verdünnten Säure in Zucker übergeführt worden ist; jedenfalls findet die Brücke'sche Vorschrift, schon fünf Minuten nach der Fällung abzufiltriren, an unserem Versuche eine Stütze. —

Ein besonderes Interesse habe ich der Untersuchung des vom Glycogen abfiltrirten Alkohols zugewandt. Wenn die Leber des lebenden Thieres, entsprechend den Angaben der meisten Autoren, bereits Spuren präformirten Zuckers enthält, so musste auch in dieser Flüssigkeit ein Gehalt von Zucker sich nachweisen lassen. Ich habe diesen Nachweis auf folgende Weise führen können. Die alkoholische Flüssigkeit wurde mit Schwefelwasserstoff vom Quecksilber befreit, das Filtrat mit kohlensaurem Natron neutralisiert und auf dem Wasserbade bis zur Syrupsdicke eingeengt. Hierauf wurde mit 92prozentigem Alkohol extrahirt, das Filtrat vom Alkohol befreit und der Rückstand nochmals mit absolutem Alkohol aufgenommen. Dann wurde filtrirt, der Alkohol des Filtrats auf dem Wasserbade verjagt und der nunmehr erhaltene Rückstand in Wasser gelöst. Nach dem Entfärben mit Thierkohle liess sich dann im Filtrat und Waschwasser jedesmal mittelst der Trommer'schen Probe Zucker nachweisen. Bei starkem Fettgehalt der Rückstände habe ich zuweilen noch eine Extraction mit Wasser eingeschaltet. —

Ich will am Schlusse dieser allgemeinen Bemerkungen noch einmal auf die Fehlerquellen zurückkommen und an ein Moment erinnern, welches mehr als irgend ein Mangel der Methode die

Sicherheit und die Uebereinstimmung unserer Resultate beeinträchtigt: ich meine die individuellen Eigenthümlichkeiten der Versuchsthiere. Negative Ergebnisse treten unerwartet auf und drängen sich störend in die Reihen der positiven Erfahrungen, ohne dass es immer gelänge, aus der Mattigkeit oder dem starken Gewichtsverlust des Versuchstieres einen solchen Misserfolg zu prophezeien. Selbst bei Fütterungen mit Zucker erlebt man dergleichen unangenehme Zwischenfälle. — So ungerechtfertigt es nun wäre, diese Vorkommnisse einfach zu ignoriren, so darf man sich doch an einmal gewonnenen Resultaten durch sie nicht irre machen lassen. Fehlt einmal die Glycogenbildung unter Umständen, welche sich in mehreren anderen Fällen derselben günstig erwiesen haben, so können allerhand Momente daran schuld sein, deren Einfluss bisher überhaupt noch nicht studirt ist, etwa der zufällige physiologische Zustand des Verdauungskanals, vielleicht auch Krankheiten des Versuchstieres ohne gröberen anatomischen Befund. Die Thatsache, dass die fragliche Substanz sich als Glycogenbildner documentirt hat, verliert dadurch nichts von ihrem Gewicht. —

Selbstverständlich legt uns eine solche Auffassung negativer Versuchsergebnisse andererseits die Pflicht auf, nur mit Vorsicht und gestützt auf eine grössere Anzahl von Experimenten einer Substanz die glycogenbildende Kraft abzuerkennen.

---

Ich habe nun noch einige Bemerkungen über denjenigen Theil des Versuchs hinzuzufügen, welcher das lebende Thier betrifft. Vor dem Eingeben der Versuchssubstanzen handelt es sich zunächst um möglichst vollständige Befreiung der Leber von vorräthigem Glycogen. Die Einen suchen diese Bedingung durch vorbereitende diätetische Maassregeln (Fütterung mit Fleisch, frischem oder getrocknetem Fibrin) zu erfüllen, Andere, denen auch ich mich anschliesse, durch vollständige Entziehung der Nahrung während einiger Tage. Ich halte letzteres Verfahren, sobald man die Vorsicht gebraucht, täglich etwas Wasser darzureichen, für vollkommen zweckentsprechend und glaube nicht, dass die Reinheit des Experiments dadurch gefährdet wird. Die Dauer der Hungerzeit betrug 2 bis  $3\frac{1}{2}$  Tage; eine längere Entziehung der Nahrung ist meinen Erfahrungen nach unnötig und kann durch die damit verbundene

Erschöpfung der Thiere das Resultat in unwillkommener Weise beeinflussen.

Ich stelle hier einige Ergebnisse der Glycogenbestimmung am hungernden Thier zusammen. —

Dock<sup>1)</sup> erhielt bei 3 Kaninchen nach 5—6tägigem Hungern: einmal 0,056 Grm., einmal unwägbare Spuren, einmal keine Spur.

Weiss<sup>2)</sup> fand bei 2 Kaninchen nach 6tägigem Hungern: 0,097 und 0,113 Grm.

Ich selbst habe zwei Versuche hinzuzufügen:

Versuch No. 7, 8. Juli 1873. — Kaninchen von 930 Grm. Gewicht, hungernd seit dem 6. Mitt. — Am 8. Nachm. Tod durch Halsschnitt. —

0,027 Grm. Glycogen.

Versuch No. 10, 12. Juli 1873. — Kaninchen von 1040 Grm. Gewicht, hungernd seit dem 10. Vorm. 11 Uhr. — 12. 7 U. Ab. Tod durch Halsschnitt. — Spuren von Glycogen.

Jedenfalls schwindet das Glycogen also nicht proportional der Länge der Hungerzeit. —

Bei der Wahl der einzugebenden Substanzen habe ich, wie man sich unten überzeugen wird, den drei Hauptbestandtheilen der Nahrungsmittel gleichzeitig Beachtung zuzuwenden gesucht. Eine verhältnissmässig grosse Anzahl von Experimenten wurde dem Studium der Kohlehydrate gewidmet. Die Versuche mit eiweissartigen Substanzen und Fetten erstrecken sich nur auf je einen Repräsentanten dieser Gruppen und sind geringer an Zahl; jedoch reichen sie aus, um uns von der Bedeutung dieser Nahrungsbestandtheile für die Glycogenbildung einen vorläufigen Begriff zu geben. — Von einer Combination verschiedener Substanzen habe ich, wiewohl ungern, Abstand genommen, weil ich die Einführung von Complicationen in das Versuchsgebiet zur Zeit noch für verspätet halten musste. Trotzdem möchte ich schon jetzt auf die Wichtigkeit hinweisen, welche in einer zweckmässigen Verbindung einzelner Nährstoffe unter einander und mit anorganischen Bestandtheilen möglicherweise verborgen liegt. Vielleicht dass die Nahrungsmittel, wie sie die Natur dem Thiere darbietet, sich als noch bessere Glycogenbildner erweisen, als irgend eine der als eminent wirksam erkannten

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv Bd. 5. S. 571—583.

<sup>2)</sup> Sitzb. d. Wiener Akad. Bd. 67. Abth. 3.

chemischen Verbindungen. Wenigstens scheint folgender Versuch dafür zu sprechen:

Versuch No. 42, 18. November 1873. — Ein Kaninchen von 2040 Grm. Gewicht wird nach zweitägiger Fütterung mit Kartoffeln und Hafer getötet und der Glycogengehalt der Leber bestimmt. —

2,370 Grm. Glycogen.

Das Resultat übertrifft an Höhe sämmtliche von Dock, Luchsinger u. A. nach Zuckerrüttung gefundenen Werthe. Im Verlauf meiner Versuche sah ich sie nur noch einmal überboten und zwar bei einer Verbindung von stärkehaltiger Nahrung mit Rohrzuckereinspritzungen. Ich werde auf diesen bemerkenswerthen Fall späterhin zurückkommen. —

In technischer Beziehung wurden bei dem Eingeben der Substanzen folgende Regeln beobachtet. — Das Volumen der auf einmal injicirten Lösungen betrug durchschnittlich 20—25 Cem.; jede Portion enthielt 3—8 Grm. gelöster oder diluirter Substanz. Die Anzahl der Einspritzungen, welche vermittelst eines in den Oesophagus eingeführten elastischen Katheters applicirt wurden, betrug in den meisten Fällen drei, zuweilen auch vier oder fünf. Das Gesammtquantum der an einem Tage injicirten Flüssigkeit überstieg niemals 100 Ccm.

Beim Beginn der Hungerzeit wurde jedesmal das Gewicht des Thieres festgestellt, ebenso unmittelbar vor der Tödtung. —

#### A. Versuche mit Eiweissstoffen und albuminoiden Substanzen.

In den Angaben über die Bedeutung der stickstoffhaltigen Körper für die Glycogenbildung finden sich schroffe, bisher unvermittelte Widersprüche. Sie beziehen sich ebensowohl auf die eiweisshaltigen Nahrungsmittel (Fleisch) wie auf gewisse Eiweissarten, welche man den Versuchstieren isolirt eingegeben hatte (Fibrin). Uebrigens ist in neuerer Zeit nach dieser Richtung hin noch sehr wenig experimentirt worden; besonders fehlt es an brauchbaren quantitativen Bestimmungen. —

C. Bernard betrachtete das Fleisch als einen Glycogenbildner; das Glycogen, welches ihm als Substrat seiner ersten chemischen Untersuchungen diente, war in der That bei reiner Fleischkost gebildet worden. Zu demselben Resultat gelangte

Mc. Donnell, der ausserdem auch das Blutfibrin zu den Glycogenbildnern rechnet. Neuere Erfahrungen hingegen (Tscherinoff<sup>1</sup>), Weiss) weisen der Muskelsubstanz und dem Fibrin einen so niedrigen Platz in der Reihe der glycogenbildenden Substanzen zu, dass es statthaft erscheinen konnte, sie bei den Versuchen als indifferentes Vorbereitungsfutter darzureichen (s. oben S. 348). Dabei wurde nicht mit Unrecht hervorgehoben, dass ein nach Fleischfütterung entstandener Glycogengehalt der Leber vielleicht einfach auf den im Muskel vorhandenen Vorrath an Glycogen zurückzuziehen wäre (Weiss).

Ich führe hier die Werthe an, welche Weiss bei 7 Hühnern nach 10tägiger Fütterung mit Fleisch und darauf folgender 5tägiger Fütterung mit getrocknetem Fibrin erhielt. Sie lauten:

- |                     |               |
|---------------------|---------------|
| 1) Deutliche Spuren | 4) 0,069      |
| 2) 0,214            | 5) Keine Spur |
| 3) 0,13             | 6) 0,018      |
| 7) 0,301.           |               |

Luchsinger fand bei einem Huhn nach 2tägiger Fütterung mit Fleisch und 5tägiger Fütterung mit Fibrin: Unwägbare aber durch Jod nachweisbare Spuren. Die Zahlenangaben von Tscherinoff, welche etwa dasselbe aussagen wie die eben genannten, übergehe ich ihrer öfter erörterten Ungenauigkeit wegen.

Mit Hühnereiweiss hat Dock einen Versuch angestellt. Er gab einem Kaninchen 90 Grm. ein, in der Leber fand sich keine Spur von Glycogen. Ueber den Einfluss der übrigen Eiweisskörper sind meines Wissens keine Experimente veröffentlicht worden.

Nach den hier zusammengestellten, freilich wenig zahlreichen Mitteilungen müssten wir den stickstoffhaltigen Körpern eine sehr untergeordnete Rolle in der Glycogenbildung zuschreiben. Doch hat sich gerade in der letzten Zeit Hoppe-Seyler's gewichtige Stimme für die entgegengesetzte Anschauung erhoben<sup>2</sup>). Ich entnehme seiner Arbeit folgenden Passus:

„Wird nun aber ein hungerndes Thier nicht mit Zucker, sondern mit Eiweiss gefüttert oder mit Leim, so steigt gleichfalls der

<sup>1)</sup> Sitzb. d. Wiener Akad. Bd. 51. Abth. II. S. 412 — 419. — Dieses Archiv Bd. XLVII. S. 102 ff.

<sup>2)</sup> „Ueber den Ort der Zersetzung von Eiweiss- und anderen Nährstoffen im thierischen Organismus.“ Pflüger's Archiv Bd. VII. S. 399.

Gehalt an Glycogen in der Leber, und man kann nicht bezweifeln, dass bei Eiweiss- oder Leimfütterung dies Glycogen in der Leber aus Eiweiss oder Leim gebildet ist. Die Function der Bildung des Glycogens ist eine Function der Zellen; sie kann geschehen aus Zucker, Eiweiss, Leim . . . .“

Ich bin nun in der Lage, auf Grund von sieben Versuchen einen Theil dieser Angaben bestätigen zu können. Ich brachte sieben Kaninchen Lösungen von weisser Gelatine, deren Reinheit vorher festgestellt worden war, in den Magen und bestimmte bei ihnen die Menge des Leberglycogens. Die Resultate und die näheren Versuchsbedingungen ergeben sich aus der Tabelle.

No.	Datum.	Gewicht vor dem Hungern. bei der Tödung.	Hungerzeit.	Injectionen.	Gesamtmenge der Gelatine.	Tod.	Gly- cogen- menge.
	1873						
51.	Dec. 9. 1605	Grm. 1270	Dec. 5. Ab.— 9. M.	Dec. 9. 12 U., 3 U., 6 U., 10. 11 U., 2 U.	Grm. 12,5	Dec. 10. Ab.	Grm. 0,588
53.	13. 1750	?	10. M. — 13. M.	13. 11 U., 2 U., 6 U., 14. 10 U., 12 U.	12,5	14. Mitt.	0,707
54.	15. 1820	1570	12. M. — 15. M.	15. 12 U., 2 U., 6 U., 16. 10 U., 1 U.	12,5	16. Ab.	1,150
56.	19. 1575	1420	16. M. — 19. M.	19. 11 U., 1 U., 6 U., 20. 11 U., 2 U.	12,5	20. Ab.	0,520
58.	23. 1605	1280	19. M. — 23. M.	23. 10 U., 1 U., 6 U., 24. 11 U., 2 U.	15	24. Ab.	0,082
59.	27. 2270	2095	23. Ab.— 27. M.	27. 11 U., 2 U., 6 U., 28. 12 U., 9 U.A.	15	29. M.	0,366
	1874						
61.	Jan. 2. 1840	Grm. 1575	Dec. 30. M. — Jan. 2. M.	Jan. 2. 12 U., 6 U., Jan. 3. 11 U., 2 U.	12	Jan. 3. Ab.	Verlust 0,5

Wir finden hier neben einem Resultat, das man als ein nahezu negatives bezeichnen muss, sechs positive Ergebnisse von dem Mittelwerthe 0,639. Man wird zugeben, dass diese Zahl vollständig genügt, um den Leim als Glycogenbildner zu charakterisiren. Das Resultat bleibt auch dann noch beweisend, wenn man das negative Ergebniss mit zur Berechnung der Durchschnittszahl heranzieht, wozu ich mich aber nach meinen obigen Auseinandersetzungen keineswegs verpflichtet halte. Bemerkenswerth ist noch, dass der höchste Werth (1,150) bei einem Thiere von nur mittlerer Stärke erzielt wurde, während das niedrigste positive Resultat (0,366) einem Thier von 2270 Grm. Gewicht angehört. Offenbar war auch hier eine Verschiedenheit in der individuellen Disposition vorhanden.

Die mit Leim gefütterten Thiere zeigten bis zu ihrem Tode ein vollkommenes Wohlbefinden. Ihre Lebern waren von mittlerer,

niemals von excessiver Grösse und nicht sehr heller Farbe. Das Decoct der letzteren besass nicht jenes milchweisse, emulsionsähnliche Aussehen, wie man es nach Zucker- oder Glycerinfütterung vorfindet; es war meist gelblich und etwas transparent, so dass die Höhe der Resultate gewöhnlich meine Erwartungen übertraf. Entsprechend dem makroskopischen Verhalten zeigte das Filtrat unter dem Mikroskop einen nur spärlichen Gehalt an Fettkörnchen. Der Urin war frei von Zucker; die Section ergab normale Beschaffenheit der Magenwandungen. —

Mit Recht ist kürzlich von Luchsinger darauf hingewiesen worden, dass es incorrect sei, einen am Schlusse des Versuchs erhaltenen Niederschlag ohne weitere Prüfung für gewöhnliches Glycogen zu nehmen. Ich will deshalb über das chemische und physikalische Verhalten meines „Leimglycogens“ etwas genauer Rechenschaft ablegen. Als Untersuchungsobjecte dienten mir die in den Versuchen No. 54 und 56 gewonnenen Producte, welche besonders schön ausgefallen waren. Sie waren von blendend weisser, fast kreideartiger Farbe und stellten ein feines, sehr voluminoses Pulver dar, das auch bei längerem Stehen an der Luft seine Beschaffenheit nicht änderte. Auf dem Platinblech geglühte Proben verbrannten leicht und ohne Hinterlassung von Asche. Die gewöhnlichen Reactionen mit Speichel, verdünnter Salzsäure und Jodlösung<sup>1)</sup> wurden mit positivem Erfolge angestellt. — Von beiden zur Verfügung stehenden Substanzen wurden mit möglichster Sorgfalt  $2\frac{1}{2}$  procentige Lösungen hergestellt, welche zur Bestimmung der Circularpolarisation dienen sollten. Diese Lösungen zeigten aber eine so überaus starke Opalescenz und Undurchsichtigkeit, dass die Feststellung des optischen Verhaltens vollständig vereitelt wurde. Auch bei sechsfacher Verdünnung und Benutzung des kürzesten Tubus gelang es nicht, mit dem Soleil-Ventzke'schen Apparat ein hinreichend klares Bild zu erhalten. — Dagegen klärte sich die Flüssigkeit schnell beim Kochen mit etwas Salzsäure und erwies sich nunmehr als rechtsdrehend. —

<sup>1)</sup> Bei der Anstellung der Jodreaction thut man am besten, die auf Glycogen zu prüfende Flüssigkeit vor dem Zusatz des Reagens zu erwärmen. Die beim Erkalten allmählich entstehende charakteristische Rothfärbung lässt sich dann mit grösserer Sicherheit beobachten als bei Ausführung der Reaction in der Kälte, wo die ursprünglich rothe Farbe der Jodlösung zuweilen zu Zweifeln Veranlassung giebt.

Da ich das specifische Drehungsvermögen des Leimglycogens nicht zu bestimmen vermochte, so fehlt mir allerdings ein Factor, um mit Sicherheit seine Identität mit dem gewöhnlichen Glycogen behaupten zu können; jedenfalls aber sind die Unterschiede gering. Auf die beschriebenen physikalischen Eigenthümlichkeiten möchte ich nicht zu viel Werth gelegt wissen, da sie, wie ich weiter unten zeigen werde, nicht dem Leimglycogen ausschliesslich zukommen.

Was sich aus den bisher beschriebenen Versuchen schliessen lässt, trägt dazu bei, die Bedenken gegen die Weiss'sche Hypothese einer indirekten Glycogenbildung zu vermehren. Leim gehört nicht zu den leicht oxydablen Stoffen im Sinne Scheremetjewski's<sup>1)</sup>, deren Verbrennung eine Ersparniss an Glycogen bewirken könnte und die Unwahrscheinlichkeit einer Glycogen- resp. Zuckerbildung aus Leim beweist für sich allein noch nichts gegen die Möglichkeit.

### B. Versuche mit Fetten.

Die älteren Autoren, welche sich mit dem Einfluss der Fettfütterung auf die Glycogenbildung beschäftigt haben (Cl. Bernard, Mc. Donnell), stimmen darin überein, dass kein Glycogen dabei entstehe. Im Vertrauen auf diese Angaben haben die neueren Forscher dem Gegenstande wenig Aufmerksamkeit geschenkt; nur Luchsinger<sup>2)</sup> berichtet über einen hierher gehörigen Versuch. Er fütterte ein Kaninchen mit flüssiger Butter; auch er fand nur Spuren von Glycogen in der Leber. —

Ich selbst habe über eine Reihe von sechs Versuchen zu berichten, deren Erfolg mit den älteren Angaben nicht in Einklang steht. Als Repräsentanten der Neutralfette wählte ich das Oel oliv. provinc.; von der Reinheit meines Präparats überzeugte ich mich vor Beginn der Versuche. —

Das Oel wurde rein eingegeben. Jedes Thier erhielt drei Einspritzungen; die Einzeldosis betrug 8—9 Cem., nur in einem Falle, wo es sich um ein Thier von ungewöhnlicher Grösse handelte, (No. 46), etwas mehr.

<sup>1)</sup> Arbeiten aus d. physiol. Anstalt zu Leipzig. Sächs. akad. Ber. 1869. S. 154—194.

<sup>2)</sup> Pflüger's Archiv Bd. VIII. S. 289—304.

No.	Datum.	Gewicht vor dem Hungern.	Gewicht bei der Tötung.	Hungerzeit,	Injectionen.			Gesamtmenge des Oels.	Tod.	Glycogenmenge.
	1873									
43.	Nov. 24.	Grm. 1820	Grm. 1500	Nov. 21. M. — 24. M.	Nov. 24. M.,	Nov. 24. Ab.,	Nov. 25. M.	Cem. 24	Nov. 25. Mitt.	Grm. 0,216
44.	25.	1900	1495	22. M. — 25. M.	25. M.,	25. Ab.,	26. M.	24	26. Mitt.	0,430
45.	28.	2330	2225	25. M. — 28. M.	28. M.,	28. Ab.,	29. M.	24	29. Mitt. Dec.	0,698
46.	29.	3070	2685	26. M. — 29. Ab.	29. Ab.,	30. M.,	30. Ab.	30	1. Mitt. Dec.	0,225
47.	30.	2000	1815	27. M. — 30. M.	30. M.,	30. Ab.	1. M.	24	1. Ab.	0,088
	Dec.			Dec. Dec.	Dec.	Dec.	Dec.			
60.	29.	2250	1975	25. Ab. — 29. M.	29. M.,	29. Ab.	30. M.	27	30. Ab.	0,365

Das Ergebniss dieser Experimente, zu denen ausschliesslich grosse und kräftige Kaninchen verwendet wurden, war laut vorliegender Tabelle 5 mal ein positives; einmal (Versuch No. 47) fehlte zwar das Glycogen nicht gänzlich, indessen überschreitet die Zahl nicht diejenigen, welche zuweilen auch bei hungernden Thieren gefunden werden. Die durchschnittliche Höhe der Ziffern (0,337) ist bedeutend geringer als sie z. B. bei Zuckerfütterung gewöhnlich kommt, ja sie beträgt kaum die Hälfte des bei den Leimversuchen gefundenen Durchschnittswertes. Diese Thatsache muss um so mehr unsere Aufmerksamkeit auf sich ziehen, als die Versuche an besonders kräftigen Thieren und sicher mit ausreichenden Mengen von Oel angestellt wurden. Dabei sind die Gewichtsverluste nicht besonders hoch; sie erreichen noch nicht einmal das Durchschnittsmass, welches sich bei den Leimfütterungen herausstellte. Eine bestimmte Beziehung zwischen der Gewichtsabnahme des Thieres und der Glycogenmenge, etwa so dass die erstere umgekehrt proportional der letzteren wäre, lässt sich übrigens nicht constatiren. —

Bei den Thieren, welchen ich Oel in den Magen eingebracht hatte, fand ich die Leber gewöhnlich grösser als in der Norm, von hellbrauner Farbe, öfters stumpfrandig; die mikroskopische Untersuchung der Leberzellen ergab Fettinfiltration. Der wässrige Auszug war stets milchweiss und undurchsichtig, gerade wie eine künstlich bereitete Oelemulsion. In der That enthielt auch die Flüssigkeit stets zahlreiche suspendirte Fetttröpfchen. —

Es verhielt sich hier umgekehrt wie bei den Leimversuchen;

das Resultat blieb hinter den Erwartungen zurück, die das Aussehen der Leberabkochung erregte. Ich möchte daraus schliessen, dass das Glycogen, wenn es auch in stärkeren Lösungen bisweilen fast milchähnlich erscheint, doch nur zum Theil zu dem mehrfach beschriebenen milchartigen Habitus des wässrigen Leberdecocts beiträgt; wesentlicher sind dabei die zahlreichen emulgirten Fettpartikel, welche einer gleichzeitigen Fettinfiltration der Leber ihren Ursprung verdanken.

Der Harn der Thiere zeigte sich bei wiederholt vorgenommenen Untersuchungen stets frei von reducirenden Substanzen; ebenso wenig vermochte er nach Zusatz von Natronlauge Kupferoxyd in Lösung zu erhalten. Die Magenschleimhaut fand ich einmal mässig geröthet, in den übrigen Fällen normal. Von dem eingegebenen Olivenöl waren auch bei den Thieren, welche wenige Stunden nach der "letzten Injection getötet wurden, nur noch wenige Tropfen im Magen zu entdecken. Die Ausleerungen waren geformt und von normalem Ansehen.

Hinsichtlich der Beschaffenheit des „Oelglycogens“ kann ich nur mittheilen, dass ich die gewöhnlichen Reactionen mit Erfolg an ihm habe anstellen können und dass das physikalische Verhalten ebensowenig Veranlassung gab, seine Identität zu bezweifeln. Die Bestimmung des Drehungsvermögens für den polarisirten Lichtstrahl habe ich zu meinem Bedauern auszuführen versäumt.

Den Plan, meine Versuche auch auf emulgirte Fette auszudehnen, habe ich nicht zur Ausführung bringen können. Als Vorstudie dazu unternahm ich zwei Versuche über den Einfluss des Gummi arabicum auf die Glycogenbildung (s. unten), in der Absicht, diesen Körper als Emulgens zu benutzen. Indessen dürfte für etwaige spätere Versuche doch wohl Traganthgummi oder kohlensaures Natron den Vorzug verdienen.

Es liegt ziemlich nahe, die hier nachgewiesene glycogenbildende Kraft des Olivenöls auf das im Darmkanal aus dem Neutralfett sich abspaltende Glycerin zu beziehen. Schliessen wir uns dieser in der That plausibeln Auffassung bis auf Weiteres an, so gewinnen die Weiss'schen Glycerinexperimente für uns ein besonderes Interesse als Controlversuche. Ich halte es daher nicht für überflüssig, seine und Luchsinger's Resultate hier anzuführen. Im Anschluss daran werde ich über mehrere eigene Glycerinversuche berichten. —

Weiss fand bei 5 Hühnern:

1,105	Grm.	Glycogen	(44 Cem.	Glycerin)
1,209	-	-	45	-
1,157	-	-	46	-
1,812	-	-	57½	-
0,527	-	-	44	-

Luchsinger erhielt bei 2 Hühnern:

0,550	Grm.	Glycogen	(42 Cem.	Glycerin)
0,710	-	-	60	-

bei einem Kaninchen:

0,778	Grm.	Glycogen	(30 Cem.	Glycerin)
-------	------	----------	----------	-----------

Ich habe 6 Versuche mit Glycerin ausgeführt und in dreien derselben die quantitative Bestimmung des Leberglycogens vorgenommen. Diese drei Versuche sind folgende:

Versuch No. 21, 2. October 1873. — Kaninchen von circa 1900 Grm. Gewicht, hungernd seit dem 30. September Nm. 5 U. — Injection von 7 Cem. reinem Glycerin, auf 25 Cem. verdünnt: 2. Oct. Ab. 6½ U., 3. Oct. M. 12 U., 3. Oct. Ab. 6¾ U. — Tod 4. Oct. M. 12 U. (Gew. 1650).

0,450 Grm. Glycogen.

Versuch No. 26, 6. Oct. 1873. — Kaninchen von 1762 Grm. Gewicht, hungernd seit dem 3. Oct. M. 12½ U. — Injection (wie oben): 6. Oct. M. 11¾ U., 6. Oct. Ab. 5½ U., 7. Oct. M. 10½ U. — Tod 7. Oct. Ab. 5½ U. (Gew. 1360).  
0,517 Grm. Glycogen.

Versuch No. 68, 13. März 1874. — Kaninchen von 2415 Grm. Gewicht, hungernd seit 10. März Mitt. — Injection (wie oben): 13. März Mitt., 13. März Ab., 14. März Mitt. — Tod 14. März Ab. (Gew. 2130).

1,884 Grm. Glycogen.

Die drei anderen Thiere dienten zu den Studien über das Brücke'sche Verfahren, welche ich oben erwähnt habe (vgl. S. 347). Bei zweien derselben (No. 17 und No. 19) bekam ich grosse Glycogenmengen, meiner Schätzung nach mehr als ein Gramm für jedes Thier; bei dem dritten (No. 18) erhielt ich nur Spuren, ein Resultat, auf das ich durch die ungewöhnliche Abmagerung des Kaninchens (Gewichtsverlust =  $\frac{1}{4}$  des Anfangsgewichtes in weniger als 2 Tagen) und seine schnell zunehmende Schwäche hinreichend vorbereitet war. —

Die Leberabkochungen waren, ausser in dem letztgenannten Falle, von opakem Aussehen und milchweisser Farbe. Durch be-

sonderen Fettreichthum zeichnete sich die Leber des Kaninchens No. 17 aus, welche hellbraun und von enormer Grösse war.

Das Allgemeinbefinden der Thiere während der Dauer der Glycerinfütterung war, abgesehen von dem Versuchsthier No. 18, stets befriedigend, Diarröen überhaupt in keinem Falle vorhanden. Der Urin, welcher in jedem einzelnen Falle untersucht wurde, löste nach dem Versetzen mit Natronlauge beträchtliche Mengen von Kupferoxyd auf; beim Erwärmen erfolgte keine Reduction. Normaler Kaninchenharn, mit einer Spur Glycerin versetzt und der Trommer'schen Probe unterworfen, zeigte dasselbe Verhalten. — Bei der Section fand ich die Magenschleimhaut nicht wesentlich verändert, abgesehen von einer unerheblichen Röthung. —

Das Resultat meiner Glycerinversuche dient also zur ferneren Bestätigung der bereits von Weiss festgestellten Thatsache, dass Glycerinzufuhr eine bedeutende Ansammlung von Glycogen in der Leber zur Folge hat. Ich halte es, besonders den von Luchsinger kürzlich mitgetheilten Versuchen gegenüber, nicht für überflüssig, darauf hinzuweisen, dass eine Glycogenmenge von fast 2 Grm. mit der Hälfte resp. dem dritten Theil seiner Glyceringaben erzielt werden konnte. Gewiss wäre es wünschenswerth, beim Eingeben von Substanzen, welche den Darmtractus irritiren, sich auf dasjenige Maass zu beschränken, welches zur Erlangung deutlicher Resultate eben hinreicht. Uebrigens hege ich die Ueberzeugung, dass auch die hier angewandten Mengen ohne Gefahr für den Erfolg einer weiteren Reduction fähig sind. —

In einem Falle (s. oben) hat Luchsinger ein geringeres Quantum (30 Grm.) Glycerin eingegeben, dasselbe aber so stark verdünnt, dass er genötigt war, Dosen von je 50 Cem., also im Laufe eines Tages zusammen 300 Cem. Flüssigkeit darzureichen. Hier ist doch wohl die Grösse des Versuchsthiereis nicht genügend berücksichtigt. —

Für die Aufklärung des chemischen Vorganges, welcher der Glycogenbildung nach Glyceringenuss zu Grunde liegt, kann vielleicht das eigenthümliche Verhalten des Harnes etwas beitragen. Die Möglichkeit liegt nahe, dass die Fähigkeit desselben, Kupferoxyd bei Gegenwart von Aetzalkali in Lösung zu erhalten, einem Wiederauftreten des unveränderten Glycerins zuzuschreiben ist. Sollte es gelingen, einen Weg zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung dieses Körpers zu finden, so würde vielleicht das Verhältniss des verbrauchten (nicht wiedergefundenen) Glycerins zur Menge des Leberglycogens einen Schluss auf den chemischen Hergang gestatten.

Es fragt sich nun, ob in unseren Oelversuchen die Menge des abgespaltenen Glycerins überhaupt gross genug war, um Glycogen zu bilden. Die bisherigen Erfahrungen beziehen sich nur auf relativ sehr grosse Gaben von Glycerin. Es würde also eine besondere Versuchsreihe erforderlich sein mit Dosen, welche den von uns eingegebenen Quantitäten neutralen Fettes der Formel nach entsprächen, d. h. etwa mit 1 Grm. pro dosi. Wir würden für den Fall, dass danach überhaupt Glycogen sich finde, unser Augenmerk auf die durchschnittliche Höhe der Resultate richten und beachten, ob sie mit denen der Oelversuche übereinstimmen; wir würden ferner feststellen, ob nach Genuss so kleiner Glycerinmengen der Urin noch Kupferoxyd löst oder ob er sich dem Oelharn analog verhält. —

Es fragt sich aber ferner auch, ob nicht ebenso dem anderen Componenten des Olivenöls die glycogenbildenden Eigenschaften zugeschrieben werden könnten. Ich habe diese Frage zunächst in Angriff genommen und zu diesem Zweck Glycogenbestimmungen bei zwei mit Seife gefütterten Kaninchen ausgeführt. Aus Sapo medicatus wurden mit Hülfe von einigen Tropfen Spiritus vini Pillen à 0,1 Grm. angefertigt. Von diesen Pillen wurden den Thieren je 5—15 hintereinander mit der Pincette tief in den Schlund eingeführt und durch den reflectorisch angeregten Schlingact in den Magen befördert. Die speciellere Versuchsanordnung war folgende:

Versuch No. 66, 14. Februar 1874. — Kaninchen von 1765 Grm. Gewicht, hungernd seit 11. Febr. Mitt. — Fütterung mit Sapo medicatus: 14. Febr. Vm. 11 U., M. 12 U., 1 U., 2 U., Nm. 5½ U., 6 U.; Gesammtmenge 70 Pillen = 7 Grm. Nach 6 U. etwas Durchfall; deswegen Tötung Nm. 6½ U.

0,25 Grm. Glycogen.

Versuch No. 67, 17. Febr. 1874. — Kaninchen von 2562 Grm. Gewicht, hungernd seit 14. Febr. Nm. — Fütterung mit Sapo medicatus: 17. Febr. Vm. 11½ U., 11¾ U., M. 12 U., 12¾ U., 1 U., 1½ U., 2¾ U., Nm. 5 U., 5½ U., 6 U., 18. Febr. Vm. 10 U., 10½ U., 10¾ U., 11½ U. — Tötung M. 1½ U. —

Spuren von Glycogen.

Die Frage nach den Beziehungen der Seifen zur Glycogenbildung kann hiernach noch nicht als entschieden betrachtet werden und bedarf jedenfalls noch weiterer experimenteller Untersuchung.

Das im Versuch No. 66 gewonnene Glycogen reagierte in gewöhnlicher Weise auf Jodlösung, Salzsäure und Speichel. Seine

Lösungen opalesciren ebenso stark wie die des Leimglycogens; sie hatten selbst in starker Verdünnung bei auffallendem Lichte betrachtet ein milchweisses Aussehen. Natürlich war auch hier die Bestimmung des Drehungsvermögens unausführbar.

Das Allgemeinbefinden wurde bei dem ersten Thier, wie schon bemerkt, durch eine Diarröe gestört; dagegen entwickelte das zweite eine bemerkenswerthe Toleranz gegen die relativ grosse Quantität von 13 Grm. Sapo medicatus. Ebenso wurden in einem dritten Versuche, der leider eine Unterbrechung erlitt, 6 Grm. Seife ohne allen Schaden vertragen. Die Section ergab bei dem Versuchsthier No. 66 eine mässige Röthung der Magenschleimbaut; bei dem anderen Thier waren Magen und Oesophagus völlig intact. — Der Harn war frei von Zucker.

Luchsinger hat seinem oben besprochenen Versuch mit neutralem Fett ebenfalls einen Controlversuch an die Seite gestellt. Er gab einem hungernden Kaninchen 20 Grm. glycerinphosphorsauren Kalk. In der Leber fanden sich nur Spuren von Glycogen. Weitere Versuche müssen lehren, ob, wie Luchsinger meint, die zu geringe Menge des Glycerins oder die grössere Festigkeit seiner Bindung hier die Veranlassung zum Ausbleiben der Glycerinwirkung war.

In theoretischer Beziehung bringen uns die in diesem Abschnitt besprochenen Versuche keine neuen Aufklärungen; keine von beiden Hypothesen über das Wesen der Glycogenbildung findet darin eine Stütze. Wenn auch die Annahme, dass das Glycerin im Neutralfett das glycogenbildende Agens sei, sich als richtig erweist, so bleiben doch die Versuche mit Fetten so lange einer doppelten Deutung fähig, als die Frage für das Glycerin noch nicht definitiv entschieden ist. Es ist aber auch vorläufig mindestens ebenso wichtig, zu wissen, dass bei reiner Fettstütterung überhaupt Glycogen gebildet wird, als das Wie des Vorganges zu kennen. Einem wichtigen Nahrungsbestandtheil ist damit seine bisher bestrittene Bedeutung für die Glycogenbildung zugesprochen. An die Kohlehydrate und Eiweissstoffe reihen sich, freilich als schwächere Glycogenbildner, die Fette an und der ganze Prozess erscheint nun als eine Function der Gesamternährung, nicht ausschliesslich abhängig von einem Nahrungsbestandtheil.

### C. Versuche mit Kohlehydraten.

Seit dem Erscheinen von Pavy's Werk: „The influence of diet on the liver<sup>1)</sup>“, in welchem zum ersten Male die Bedeutung der Kohlehydrate für die Glycogenbildung dargelegt wurde, hat dieser Gegenstand die Aufmerksamkeit der Forscher ununterbrochen wach erhalten. Dass die Physiologie und die Pathologie an dieser Seite der Glycogenfrage in gleichem Maasse interessirt sind, dass wir von ihrer Lösung wichtige Aufklärungen einerseits über Verdauung und Assimilation, andererseits über die Ursachen des Diabetes erwarten dürfen, ist oft genug ausgesprochen worden und bedarf an dieser Stelle kaum einer Wiederholung. Wir begnügen uns daher, mit Vermeidung historischer und theoretischer Erörterungen nur einen Blick auf die Versuchsresultate zu werfen, welche die Arbeiten der verschiedenen Forscher ergeben haben, und ihre Zahlenangaben zu citiren.

Beim Durchmustern der Literatur unseres Gegenstandes werden wir zunächst angenehm überrascht durch die Uebereinstimmung zwischen älteren und neueren Autoren, welche wir auf anderen, weniger sorgfältig bearbeiteten Gebieten vermissten. Der öftere Wechsel und die Verbesserungen der Methoden haben hier an dem Kern der Sache nichts geändert. Nur ist natürlich der Werth der älteren Versuche ein bloss relativer geworden und die Aufzählung ihrer Resultate im Einzelnen würde von geringem Interesse sein. Dies gilt besonders von Pavy's enorm hohen Ziffern. Aber auch Tscherinoff's Angaben erregen Verdacht durch die übertriebene Höhe der Resultate und wegen seiner fehlerhaften Bestimmungsmethode. Mc. Donnell endlich, dessen Arbeit ich nur aus den Compt. rend.<sup>2)</sup> kenne, hat offenbar ebenfalls zu hohe Zahlen gefunden.

Ich beschränke mich also darauf, diejenigen Autoren zu citiren, welche mit der Brücke'schen Methode gearbeitet haben. Es sind dies Dock und Luchsinger (und Weiss, der jedoch nur mit Glycerin experimentirt hat). — Was meine eigenen Versuche betrifft, so bezweckten sie besonders, das Verhalten einiger noch nicht

<sup>1)</sup> Guy's Hosp. rep. 1858. pag. 317.

<sup>2)</sup> C. r. T. 60. S. 693.

studirten Kohlehydrate bei der Glycogenbildung zu ermitteln. Es schien dies in der That nothwendig, da zu der Zeit, als ich meine Arbeiten begann (Juni 1873), nur über Rohrzucker und Traubenzucker Versuche vorlagen. Erst die kürzlich veröffentlichte Arbeit von Luchsinger<sup>1)</sup> brachte Mittheilungen über die Glycogenbildung bei Milchzucker- und Mannitfütterung; jedoch war die Zahl seiner Experimente zu gering, um entscheidend zu sein.

#### 1. Traubenzucker.

Bei Tscherinoff findet sich der Bericht über einen Fütterungsversuch mit Traubenzucker und Fibrin, bei welchem reichliche Mengen von Glycogen in der Leber gefunden wurden. Die neueren und exacteren Versuche von Dock lieferten folgende Resultate:

- 1) 1,243 Grm. Glycogen (30 Grm. Traubenzucker)
- 2) 0,650 - - - - -

Beide Versuche waren beim Kaninchen angestellt.

Luchsinger erhielt in einem Versuche beim Huhn:

1,678 Grm. Glycogen (50 Grm. Traubenzucker).

Nach dem übereinstimmenden Resultat dieser Versuche ist der Traubenzucker als ein Glycogenbildner zu betrachten.

#### 2. Rohrzucker.

Auch hier sind zunächst einige ältere Versuche von Tscherinoff zu erwähnen. Er fand bei drei Hühnern, die Rohrzucker und Fibrin erhalten hatten, grosse Mengen von Glycogen und gleichzeitig exquisite Fettleber.

Dock gelangte in seinen Experimenten zu folgenden Zahlen:

a) beim Kaninchen:

0,141 Grm. Glycogen (50 Grm. Rohrzucker)

1,027 - - - ? - -

Sehr reichl. - - ? - -

b) beim Hunde:

0,554 Grm. Glycogen.

Ich selbst habe mit Rohrzucker drei Versuche angestellt, deren Beschreibung ich hier folgen lasse.

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv Bd. VIII. S. 289 – 304.

Versuch No. 1, 25. Juni 1873. — Kaninchen von 2020 Grm. Gewicht, hungernd seit dem 23. Mitt. —\* Injectionen von Rohrzuckerlösung: 25. Ab., 26. M. und Ab. — Gesammtmenge 9 Grm. — Tod am 27. M. —  
1,189 Grm. Glycogen.

Versuch No. 2, 26. Juni 1873. — Kaninchen von 1230 Grm. Gewicht, hungernd seit dem 24. Vm. — Injectionen von Rohrzucker: 26. M. u. Ab., 27. M. — Gesammtmenge 9 Grm. Tod am 27. Nm.

0,617 Grm. Glycogen.

Versuch No. 16, 21. Juli 1873. — Kaninchen von 1067 Grm. Gewicht, hungernd seit dem 18. Ab. — Injectionen von Rohrzucker: 21. M. und Ab., 22. M. und Ab. — Gesammtmenge 24 Grm. — Tod am 23. M. —

Spuren von Glycogen.

Die glycogenbildende Kraft des Rohrzuckers ist durch die soeben zusammengestellten Versuche ausreichend erwiesen; doch drängen sich zwei negative, wenn ich so sagen darf, paradoxe Resultate in die Reihe der positiven ein. Doch will bei seinem zuerst citirten Fall die Schuld an dem negativen Erfolge auf die Kleinheit und atrophische Beschaffenheit der Leber schieben. Ich möchte zu bedenken geben, ob diese Erscheinungen nicht vielmehr die Folgen einer mangelhaften Glycogenproduction gewesen sein könnten. — Für das Ausbleiben der Glycogenbildung in meinem Versuch No. 16 habe ich übrigens ebensowenig eine zuverlässige Erklärung. Ich will indessen nicht unterlassen zu bemerken, dass der Versuch nach Ausführung der Brücke'schen Fällung eine Unterbrechung erlitt, so dass bis zum Abfiltriren vom Niederschlage einige Stunden vergingen. Möglicherweise ist hier die allzulange Einwirkung der Brücke'schen Reagentien von nachtheiligem Einfluss gewesen.

Ueber den Fettgehalt der Lebern theilen Dock und Luchsinger nichts mit. Ich fand sie bei meinen Versuchstieren No. 1 und 2 ziemlich hellfarbig, etwas grösser als in der Norm; das Parenchym war brüchig. Vermuthlich war also eine Fettinfiltration vorhanden. Die Bildung einer weissen Fettleber, wie sie Tscherinoff bei seinen mit Zucker gefütterten Hühnern entdeckte, kommt wohl überhaupt nur bei solchen Thieren zu Stande, welche der Mästung fähig sind.

In einem besonderen Versuche combinirte ich die Zuckereinspritzungen mit der Verabreichung einer an Stärke reichen Diät, und zwar in der Absicht, mir eine grössere Menge Glycogen zu vergleichenden Experimenten zu verschaffen. Ich hatte die Leber

sehr sorgfältig extrahirt, weiterhin aber, da es sich um keinen quantitativen Versuch handelte, kleine Verluste nicht streng vermieden. Späterhin bewog mich die enorme Menge des nach Alkoholzusatz ausgefallenen Glycogens dennoch eine Wägung vorzunehmen. Der Fehler kann 0,1 Grm. betragen. — Ich gebe hier die Einzelheiten des Versuchs und sein Resultat. —

Versuch No. 63, 30. Januar 1874. — Ein Kaninchen von 1937 Grm. Gewicht wird am 29. eingesperrt und erhält als Futter Kartoffeln und Weizen, dazu Wasser. — Injection von Rohrzuckerlösung: 30. Mitt. 3 U., 31. Vm. 11 U., M. 2 U. — Gesammtmenge des Zuckers 15 Grm. —

Die Fütterung wurde bis zur Tötung fortgesetzt. Im Ganzen wurden verzehrt: 190 Grm. Kartoffeln, 80 Grm. Weizen. — Tod am 31. Nm. 5 U.

4,5 Grm. Glycogen.

Das in so aussergewöhnlicher Menge gewonnene Glycogen war nach dem Trocknen von weissgelber Farbe und sehr dichter Beschaffenheit, reagierte auf Jod, Salzsäure und Speichel in der gewöhnlichen Weise und verbrannte auf dem Platinblech ohne Rückstand. Die Leber war gross, hellbraun und in hohem Grade hrüchig und zerdrückbar. Die Leberzellen waren reich an Fettkörnchen.

Es kann wohl kein Zweifel darüber obwalten, dass die reichliche Glycogenbildung in unserem Versuche nicht bloss der Menge, sondern auch der Qualität der eingeführten Kohlehydrate ihren Ursprung verdankt. Wir haben bereits an verschiedenen Beispielen gesehen, wie irrig die Anschauung ist, als müsse bei Fütterungen mit glycogenbildenden Substanzen die Production des Leberglycogens proportional der Grösse der Gaben steigen oder fallen. Es muss in der zweckmässigen Combination gewisser für das Thier besonders wichtiger Nahrungsbestandtheile ebensowohl eine Bedingung für das Zustandekommen der Glycogenbildung liegen, wie in der reichlichen Zufuhr einzelner Glycogenbildner. Es ist nicht unmöglich, dass die Combinationen, welche geeignet sind, ein Maximum von Glycogenbildung hervorzurufen, verschieden sind bei pflanzenfressenden und bei fleischfressenden Thieren, und daraus erklären sich vielleicht manche Widersprüche zwischen den älteren und neueren Autoren.

### 3. Milchzucker.

Wir kommen jetzt zu einer Substanz, die bis vor Kurzem überhaupt noch gar nicht in den Kreis der experimentellen Prüfung

gezogen war: dem Milchzucker. Auch jetzt beschränken sich die vorhandenen Mittheilungen auf einen Versuch von Luchsinger, der nach Eingeben von 30 Grm. Milchzucker 0,32 Grm. Glycogen bei einem Kaninchen vorfand.

Ich habe über den Einfluss des Milchzuckers auf die Glycogenbildung zehn Versuche angestellt, über deren Bedingungen, zeitlichen Verlauf und Resultate die folgende Tabelle Aufschluss giebt. Ich bemerke, dass das Präparat, dessen ich mich bediente, rein, sehr hart und krystallinisch war.

No.	Datum.	Gewicht vor dem Hungern. bei der Töfung.	Hungerzeit.	Injectionen.	Gesamtmenge d. Milchzuckers.	Tod.	Gly- cogen- menge.
	1873						
27.	Oct. 11. 1425	Grm. 1300	Grm. 9. Ab. — 11. Ab.	Oct. 11. Ab., 12. M., 12. Ab.	Grm. 15	Oct. 13. Vn.	Grm. 0,067
28.	13. 2480	2215	11. Ab. — 13. Ab.	13. Ab., 14. M., 14. Ab.	12	15. Mitt	0,095
29.	16. 1700	1520	13. Ab. — 16. Mitt.	16. M., 16. Ab., 17. M.	12	17. Ab.	0,43
31.	20. 1720	1520	18. M. — 20. Ab.	20. Ab., 21. M., 21. Mitt.	12	21. Ab.	0,258
32.	22. 2210	?	19. Mitt. — 22. Ab.	22. Ab., 23. Ab., 24. M.	12	24. Ab.	0,533
						Nov.	
34.	30. 1740	1560	27. Mitt. — 30. Ab.	30. Ab., 31. M., 31. Ab.	18	1. Mitt.	0,952
	Nov.		Oct. Nov.	Nov. Nov.			
36.	3. 2100	1975	31. Ab. — 3. Ab.	3. Ab., 4. M., 4. Ab.	21	5. M.	2,03
			Nov.				
37.	6. 1700	1495	3. Mitt. — 6. Ab.	6. Ab., 7. M., 7. Ab.	21	8. M.	0,247
40.	13. 2930	2640	10. Ab. — 13. M.	13. M., 13. Ab., 14. M.	24	14. Ab.	0,873
41.	15. 2040	1734	12. Ab. — 15. Ab.	15. Ab., 16. M., 16. Ab.	24	17. M.	0,032

Das Wichtigste, was aus der Tabelle hervorgeht, ist, dass der Milchzucker als Glycogenbildner zu fungiren vermag und in dieser Beziehung dem Rohrzucker und Traubenzucker angereiht werden muss. Insofern hat sich also die Voraussetzung, welche man auf die nahen Beziehungen zwischen den drei genannten Zuckerarten gründen durfte, bestätigt. Im Einzelnen betrachtet zeigen aber die Versuchsergebnisse doch eine Eigenthümlichkeit, welche uns nicht gestaltet, den Einfluss des Milchzuckers auf die Glycogenbildung mit dem des Trauben- oder Rohrzuckers zu parallelisiren oder ihr denselben chemischen Vorgang zu Grunde zu legen. Ich meine die beträchtlichen Schwankungen in der Höhe der Ziffern, welche auch dann noch auffallend bleiben, wenn wir von den drei nahezu negativen Resultaten (No. 27, 28, 41) vorläufig ganz abstrahiren. Auch scheint die durchschnittliche Grösse der Glycogenmengen bei Milch-

zuckerfütterung nicht diejenige zu erreichen, welche bei Versuchen mit den beiden anderen Zuckerarten gefunden wird. Dass sie andererseits erreicht, ja sogar übertroffen werden kann, dafür spricht die aussergewöhnlich hohe Ziffer, welche das Versuchsthier No. 36 lieferte.

Das Kaninchen No. 37, dessen Leber 0,247 Grm. Glycogen enthielt, litt während der ganzen Dauer des Versuchs an starkem Haarverlust; die Leber war kühlt anzufühlen, obgleich sie nach der Tödtung mit der gewöhnlichen Schnelligkeit aus der Bauchhöhle entfernt worden war. Die Thiere No. 27, 28 und 41 zeigten keine Erscheinungen, die auf eine Störung des Gesundheitszustandes hätten schliessen lassen.

Ueber den Verlauf der Versuche habe ich nur zu bemerken, dass das Befinden der Thiere durchschnittlich gut war und Diarröen nicht beobachtet wurden. Was die Beschaffenheit der Leber und ihrer wässerigen Abkochungen betrifft, so vermag ich darüber etwas Allgemeingültiges nicht zu sagen; beide variirten eben mit dem Glycogengehalt des Organs. Bei dem Versuchsthier No. 36 war die Leber von enormer Grösse, hellbraun, das Parenchym weich und körnig. — Der Harn wurde in zahlreichen Fällen untersucht und frei von Zucker gefunden.

Ueber die Art und Weise, wie aus Milchzucker sich Glycogen bildet, sind wir natürlich wieder im Unklaren. Auf keinen Fall aber findet eine Ersparniß durch die Verbrennung der aus dem Milchzucker gebildeten Milchsäure statt. Dafür sprechen drei Versuche von Luchsinger über den Einfluss des milchsauren Natrons auf die Glycogenproduction. Er fand:

a) bei zwei Hühnern:

Keine Spur von Glycogen (36 Gr. milchs. Na),  
Spuren - - - (20 - - - ),

b) bei einem Kaninchen:

Spuren von Glycogen (15 Gr. milchs. Na).

Luchsinger will mit Rücksicht auf diese Versuche der Milchsäure, welche aus dem Milchzucker entsteht, geradezu einen störenden Einfluss auf die Glycogenbildung zuschreiben.

#### 4. Fruchtzucker.

Wir gelangen jetzt zu der Betrachtung des Fruchtzuckers, einer Zuckerart, welche für die uns beschäftigenden Fragen ein beson-

deres theoretisches Interesse bietet. Das Vermögen der Linksdrehung, welche den Fruchtzucker von den bisher besprochenen Zuckerarten unterscheidet, eröffnet eine Aussicht, die Discussion über das Wesen der Glycogenbildung zu einem befriedigenden Abschluss zu führen. Gelänge es, durch Eingeben des lävogyren Fruchtzuckers ein besonders geartetes, vielleicht ein linksdrehendes Glycogen in der Leber zu erzeugen, ebenso wie wir das rechtsdrehende durch Fütterung mit rechtsdrehenden Zuckern erhielten, so würde das der Hypothese von der directen Glycogenbildung (Anhydridbildung Luchsinger's) einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit verleihen. Es ist bekannt, wie manchfache Variationen die physikalischen Eigenschaften des Glycogens darbieten können. Die Hoffnung, ein linksdrehendes (oder linksdrehenden Zucker lieferndes) Glycogen zu erzeugen, konnte also a priori nicht gerade als aussichtslos bezeichnet werden. Aber, fügen wir es gleich hinzu, die wenigen bisher angestellten Versuche haben den auf sie gebauten Erwartungen nicht entsprochen und der gehoffte Gewinn für die Theorie ist ausgeblieben.

Luchsinger, welcher den Fruchtzucker ebenfalls in den Kreis seiner Versuche zu ziehen wünschte, nahm wegen der Schwierigkeit, das Präparat herbeizuschaffen, davon Abstand und substituirte dem Fruchtzucker sein Anhydrid, das Inulin. Er erhielt nach Einführung von 40 Grm. dieses ebenfalls linksdrehenden Körpers bei einem Kaninchen 0,53 Grm. Leberglycogen, dessen Lösung die Polarisationsebene nach rechts drehte und zwar ungefähr ebenso stark wie gewöhnliches Glycogen. Der daraus hergestellte Zucker war gleichfalls rechtsdrehend.

Ich bediente mich bei meinen Versuchen ebenso wie Luchsinger des Inulins, führte dasselbe aber zuvor durch Behandlung mit Schwefelsäure in Lävulose über. 15 Grm. Inulin wurden unter Anwärmen in Wasser gelöst und mit 20—30 Tropfen verdünnter Schwefelsäure auf ein Wasserbad gebracht. Schon nach einigen Minuten nahm die trübe, anfangs fade schmeckende Flüssigkeit einen schwach süßen Geschmack an; nach  $1\frac{1}{2}$ —1 Stunde war sie klar geworden und schmeckte intensiv süß. Sie wurde nun mit kohlen-saurem Baryt neutralisiert und filtrirt. Das klare, schwach gelbliche Filtrat, welches sich als stark linksdrehend erwies, wurde auf ein Volumen von 75 Cem. gebracht und in drei Portionen dem Ver suchstiere eingegeben.

Die Details der Versuche waren folgende:

Versuch No. 64, 8. Februar 1874. — Kaninchen von 1940 Grm. Gewicht, hungernd seit dem 5. Mitt. — Injectionen von Fruchtzuckerlösung: 8. Mitt., 8. Ab., 9. M. — Tod 9. Mitt. (Gewicht 1790).

1,647 Grm. Glycogen.

Versuch No. 65, 9. Februar 1874. — Kaninchen von 2275 Grm. Gewicht, hungernd seit 6. Febr. M. — Injectionen von Fruchtzuckerlösung: 9. M., 9. Ab., 10. M. — Tod 10. Mitt. (Gewicht 2300).

1,665 Grm. Glycogen.

Die hohen Ziffern, welche in beiden Versuchen erreicht wurden, bedürfen keines Commentars; sie stellen den Fruchtzucker als Glycogenbildner dem Rohr- und Traubenzucker unmittelbar an die Seite.

Das „Fruchtzuckerglycogen“ wurde, nachdem die gewöhnlichen Reactionen mit befriedigendem Erfolg ausgeführt worden waren, in Bezug auf seine optische Wirksamkeit mit „Rohrzuckerglycogen“ verglichen. Es ergab sich vollkommene Identität sowohl in Bezug auf die Richtung wie auf die Grösse der Ablenkung. Die Untersuchung wurde erleichtert durch die geringe Opalescenz der 2prozentigen Lösung, welche bei 10 Cm. Rohrlänge ein vollkommen klares Bild lieferte. Ich erinnere daran, dass Leimglycogenlösung von demselben Gehalt sich selbst im kürzesten Rohr ( $2\frac{1}{2}$  Cm.) noch total undurchsichtig zeigte.

Mit verdünnten Säuren erwärmt verwandelte sich das Fruchtzuckerglycogen in rechtsdrehenden Zucker.

Die Lebern der beiden Kaninchen boten die schon öfter beschriebenen Besonderheiten dar; sie waren ziemlich gross, hellbraun und von weicher Consistenz. Der Harn war frei von Zucker.

### 5. Gummi.

Das Studium der Gummarten in ihren Beziehungen zur Glycogenbildung bietet ein relativ geringes Interesse und sind dieselben auch bisher von den Forschern nicht berücksichtigt worden. Ich habe trotzdem zwei Versuche mit Gummi arabicum angestellt und zwar zu einem speciellen Zweck, dessen ich bereits oben (S. 356) Erwähnung gethan habe. Der Vollständigkeit wegen lasse ich sie hier folgen:

Versuch No. 48, 3. December 1873. — Kaninchen von 2475 Grm. Gewicht, hungernd seit 30. November M. — Injectionen von Gummilösung: 3. Dec. M.,

3. Dec. Ab., 4. Dec. M. — Gesammtmenge des Gummi 15 Grm. — Tod 4. Dec. Ab., (Gewicht 2320).

0,118 Grm. Glycogen.

Versuch No. 49, 5. Dec. 1873. — Kaninchen von 1900 Grm. Gewicht, hungernd seit dem 2. M. — Injectionen von Gummilösung: 5. M., 5. Mitt., 5. Ab., 6. M. — Gesammtmenge des Gummi 20 Grm. — Tod 6. Ab. (Gew.?).

0,057 Grm. Glycogen.

Der Versuch No. 49 war kein reiner. Es fand sich bei dem Thier unerwarteter Weise eine grosse Colonie von Distomen und in Folge dessen Degeneration der grösseren Leberhälfte. Der 48. Versuch, welcher ohne Complication verlief, ergiebt allerdings ein auf-fallend niedriges Resultat; doch möchte ich aus einer einzelnen Beobachtung noch keine Schlüsse ziehen.

Wir haben nun im Anschluss an die Kohlehydrate einen dieser Gruppe nahe verwandten Körper zu betrachten, nehmlich den Mannit.

Die Geschichte des Mannits in der Glycogenfrage ist eine sehr junge. Das vorhandene literarische Material beschränkt sich auf drei Versuche, welche in der öfter citirten Arbeit von Luchsinger erwähnt, jedoch nicht näher beschrieben werden. Die Resultate, über welche Zahlenangaben nicht vorliegen, werden als unbefriedigend bezeichnet; mit Sicherheit glaubt Verf. behaupten zu können, dass gewöhnliches Leberglycogen nach dem Eingeben von Mannit nicht gebildet werde.

Ich gestehe, dass ich beim Beginne meiner Mannitversuche mit ziemlicher Bestimmtheit auf positive Resultate rechnete. Die nahen Beziehungen des Mannits zu den Zuckern liessen ein analoges Verhalten in Bezug auf die Glycogenbildung erwarten. Auch lag es nahe, eine Parallele zwischen dem Glycerin, dem dreisäurigen Alkohol, und dem Mannit, dem sechssäurigen Alkohol zu ziehen und aus den physiologischen Wirkungen des einen auf die des anderen zu schliessen. Die Ergebnisse der Versuche entsprachen diesen Voraussetzungen nicht.

In der hier folgenden Tabelle berichte ich über 12 Versuche, bei denen ich mich durchweg eines Präparats von tadelloser Reinheit bediente. Die Einzeldosis betrug 3—6 Grm., nur in einem Falle (No. 25) 10 Grm. Das Thier bekam nach diesen grossen Gaben Diarrhoe und collabirte so stark, dass es schon nach der zweiten Injection getötet werden musste.

No.	Datum. vor dem Hungern.	Gewicht bei der Tötung.	Hungerzeit.	Injectionen.	Gesamtmenge des Mannits.	Tod.	Gly- cogen- menge.	
	1873							
5.	Juli 3.	Grm. 1515	Grm. Juli 1. M. — 3. Ab.	Juli 3. Ab., Juli 4. M., Juli 4. Ab.	Grm. 9	Juli 5. M.	Grm. 0,245	
6.	6.	1395	4. Ab. — 6. M.	6. M., 7. M.	6	7. M.	0,037	
8.	10.	1410	7. Ab. — 10. M.	10. M., 10. Ab., 11. M., 11. Ab.	12	12. M.	0	
9.	11.	1330	9. M. — 11. M.	11. M., 11. Ab., 12. M., 12. Ab.	12	13. M.	0,012	
11.	13.		11. M. — 13. M.	13. M., 14. M., 14. Ab.	9	15. M.	0,059	
12.	16.	1095	12. M. — 16. M.	16. M., 16. Ab., 17. M.	18	17. Mitt.	Spuren	
13.	17.	1200	850	13. M. — 17. M.	6	17. Nm.	Spuren	
14.	19.	1852	17. M. — 19. M.	19. M., 19. Ab., 20. M.	18	20. Ab.	0,076	
15.	20.	2165	1740	17. Ab. — 20. M.	20. M., 20. Ab., 21. M.	18	21. Ab.	0,078
20.	21.	1600		19. M. — 21. M.	21. M., 21. Ab., 22. M.	15	22. Ab.	0,129
	Oct.		Oct.	Oct.	Oct.	Oct.		
25.	6.	1580	1315	3. M. — 6. M.	6. M., 6. Ab.	20	7. M.	0
26a.	11.	2200	2025	8. Ab. — 11. M.	11. M., 11. Ab., 12. M.	18	12. Ab.	0,143

Von den zwölf hier zusammengestellten Werthen erreichen neun noch nicht die Höhe von 0,1 Grm.; wir müssen sie also, dem bisher stillschweigend geübten Brauche gemäss, in Bezug auf die Glycogenbildung als negativ bezeichnen. Zwei andere (No. 20 u. 26) erheben sich eben noch über die Grenze des Negativen, welche freilich mit absoluter Strenge kaum gezogen werden kann. Nur von dem Versuchstier No. 5 wurde ein etwas ansehnlicheres Quantum Glycogen gebildet. Hinter den Durchschnittszahlen, welche z. B. in den Experimenten mit Leim oder selbst mit Olivenöl erzielt wurden, bleibt aber auch die höchste Zahl unserer Tabelle noch beträchtlich zurück.

Die Zahl der negativen Resultate ist gross genug, um darauf die Behauptung zu gründen, dass der Mannit im Allgemeinen nicht die Rolle eines Glycogenbildners spielt; andererseits nöthigt uns das Ergebniss des Versuches No. 5, für einzelne Fälle eine geringfügige Glycogenbildung nach Mannitsfütterung zuzugestehen. Unter welchen Bedingungen diese Abweichung von der Regel eintritt, resp. ob sie geradezu Versuchsfehlerlern zuzuschreiben ist, werden hoffentlich fortgesetzte Untersuchungen lehren.

Luchsinger behauptet, es werde bei Mannitsfütterung wahrscheinlich gar kein Glycogen, jedenfalls aber nicht das gewöhnliche gebildet. In Bezug hierauf muss ich bemerken, dass die in den obigen Versuchen gewonnenen Producte die Reactionen des gewöhn-

lichen Glycogens ergaben. Bestimmungen des Drehungsvermögens waren der geringen Mengen wegen unausführbar.

Eine Anhäufung von Fett in der Leber wurde nach dem Eingeben von Mannit niemals beobachtet; die Farbe der Organe war entschieden dunkler als man sie gewöhnlich nach Zuckerfütterungen sieht. — Die Beschaffenheit des Harns bot nichts von der Norm Abweichendes.

Das Gesamtresultat der Mannitversuche gewinnt an Interesse durch die kürzlich veröffentlichten Mittheilungen von Külz<sup>1)</sup> über das Verhalten des Mannits im diabetischen Organismus. Der genannte Autor constatirt, dass der Genuss von Mannit keine Vermehrung des Harnzuckers zur Folge hat und zieht daraus den Schluss, dass der Mannit im thierischen Organismus eine Spaltung erleidet, welche seine Oxydation zu Traubenzucker verhindert. Das Verhalten des Mannits zur Glycogenbildung kann uns nur Veranlassung geben, dieser Meinung beizupflichten. Jedenfalls würde der aus Mannit gebildete Traubenzucker ebenso wie der direct eingeführte eine reichliche Bildung von Glycogen in der Leber hervorgerufen haben. Das fast gänzliche Fehlen der Glycogenproduction nach Mannitgenuss zusammen mit dem Umstände, dass von dem genossenen Mannit nur geringe Mengen im Harn wieder auftreten<sup>2)</sup>, drängen uns zu der Annahme, dass diese Substanz im Organismus eine tiefgreifende Spaltung erfährt. Als Hauptprodukte dieser Spaltung dürfen wir nach den Untersuchungen von Fremy<sup>3)</sup> und Witte<sup>4)</sup> die Milchsäure resp. milchsaure Alkalien betrachten, Körper, von denen wir bereits oben erfahren haben, dass sie kein Glycogen zu bilden vermögen.

Die zahlreichen Bedenken, welche mir im Verlauf meiner Versuche hinsichtlich der Weiss'schen Ersparnisshypothese aufstiegen, wurden die Veranlassung zu einer Reihe von Versuchen, welche für die directe Bildung des Glycogens aus der eingeführten Substanz den noch fehlenden positiven Beweis liefern sollten. Es sei mir gestattet, in Kürze auf diese Versuche einzugehen, die allerdings zu dem gewünschten Resultat nicht geführt haben, aber hinsichtlich der ihnen zu Grunde liegenden Idee vielleicht einiges Interesse verdienen.

Es gibt offenbar nur einen Weg, die Bildung von Glycogen aus der eingeführten Substanz zu beweisen; die Einführung substituirter Verbindungen. Wenn es gelingt, durch Fütterung mit

<sup>1)</sup> Beitr. z. Path. u. Ther. d. Diabet. Marburg. 1874. S. 127.

<sup>2)</sup> Cf. Witte: Meletemata de sacchari, manniti et glycyrhizini in organismo mutationibus. Dorpati 1856. Diss.

<sup>3)</sup> Compt. rend. VIII p. 98, LX p. 46 und 165.

<sup>4)</sup> I. c.

einem substituirten Kohlehydrat ein substituirtes Glycogen in der Leber zu erzeugen, so ist damit der directe Uebergang unwiderleglich festgestellt. Es ist dies, wie man sieht, derselbe Weg, der zur Entscheidung der Frage geführt hat, ob es in der That die eingeführte Benzoësäure ist, welche im Harn als Hippursäure erscheint. Man ersetze ein Wasserstoffatom der Benzoësäure durch die Nitrogruppe und fand nun im Harn eine Hippursäure, welche dasselbe Merkzeichen trug.

Die Verhältnisse liegen freilich bei den Kohlehydraten weit ungünstiger. Die Benzoësäure gehört in die Reihe der „aromatischen Substanzen“, welche Chlor-, Brom-, Jod-, Amido-, Nitro- etc. Substitutionsprodukte mit Leichtigkeit bilden und dadurch in ihrem chemischen Charakter, wenn die Substitution sich nicht auf mehrere Atome erstreckt, nicht wesentlich geändert werden. Anders die fetten Körper und in specie die Kohlehydrate. Chlor, Brom und Jod substituiren bei ihrer Einwirkung auf Kohlehydrate nicht den disponibeln Wasserstoff, sondern sie führen zu einer Zerstörung des ganzen Moleküls, und die sogenannten Nitroverbindungen der Kohlehydrate (Nitrosaccharose, Nitrocellulose) sind keine wahren Nitrokörper, sondern salpetersaure Aether, d. h. der Stickstoff ist nicht direct, sondern durch Vermittlung eines Sauerstoffatoms mit dem Kohlenstoffatom verbunden. Die Stabilität dieser Verbindungen ist daher relativ gering. — Auch von den Acetylverbindungen des Rohrzuckers, die wir zu unseren Versuchen wählten, ist es sehr wahrscheinlich, dass sie nichts sind als essigsaurer Aether. Da jedoch eine Zerlegung der zusammengesetzten Aether im Organismus bisher nicht bekannt ist, so war der Versuch mit Rücksicht auf den hohen Werth eines positiven Erfolges immerhin gerechtfertigt. Für die Wahl der Acetylverbindungen entschieden einmal Bequemlichkeitsrücksichten, andererseits der Umstand, dass ein acetylirtes Glycogen nach der Angabe von Schützenberger<sup>1)</sup> existirt.

Die Acetylverbindungen der Kohlehydrate entstehen beim Erhitzen derselben mit Essigsäureanhydrid resp. Gemischen von Essigsäureanhydrid und Essigsäure. Je nach der Menge des Essigsäureanhydrids im Verhältniss zum Kohlehydrat entstehen niedriger oder

<sup>1)</sup> „Ueber die Acetylderivate der Kohlehydrate des Mannits und seiner Isomeren und einiger anderer Pflanzenstoffe.“ Ann. chem. phys. (4) XXI. 235. Ann. d. Chemie u. Pharm. Bd. 160, S. 74.

höher acetylierte Verbindungen; nur die ersten sind in Wasser löslich und kommen daher für unsere Zwecke besonders in Betracht.

Ueber die Darstellung des von uns gewählten Präparates der Monacetylsaccharose giebt Schützenberger folgende Vorschriften:

„Erhitzt man Rohrzucker mit  $\frac{1}{2}$  Theil Anhydrid und 3—4 Theilen Eisessig, so löst er sich vollständig. Auf Zusatz von Aether giebt die Lösung einen pechartigen hellgelben Niederschlag. Mit Aether gewaschen und im Vacuum über Kalk, danach bei  $100^{\circ}$  getrocknet stellt derselbe eine feste, wenig gefärbte Masse dar, welche in Wasser und Alkohol löslich, in Aether und Benzin unlöslich ist und einen schwach zuckerigen, etwas bitteren Geschmack besitzt. Bei der Analyse gab dieselbe:

Substanz 2,073; Normalnatron gebraucht 6,1 Cem.

Acetyl = pCt. 12,60.

Die Formel der Monacetylsaccharose



verlangt 11,2 pCt. Acetyl.“

Das so erhaltene Präparat war meistens gebräunt, von schwach saurer Reaction und bitterem Geschmack. In einzelnen Fällen trat eine stärkere Einwirkung der mechanisch zurückgehaltenen Essigsäure ein bis zur beginnenden Verkohlung. Um eine derartige Unsicherheit der Darstellung zu vermeiden, versuchten wir die hartnäckig anhaftende Essigsäure durch Schütteln der wässrigen Lösung mit Aether zu entfernen. Die Operation wurde fortgesetzt, bis der Aether keine saure Reaction mehr annahm und dann die wässrige Lösung auf dem Wasserbade eingedampft.

Da es sich im Verlauf der Untersuchung ergab, dass die Leber nach der Einführung von Monacetylsaccharose mehr oder weniger Glycogen enthält, so erhielt für unsere Zwecke eine besondere Bedeutung die Frage, inwieweit man einen Gehalt des Acetylpräparates, an unverändertem Zucker mit Sicherheit ausschliessen könne. Von der Elementaranalyse durften wir, wo es sich um den Nachweis geringer Beimengungen von Zucker handelte, keinen Aufschluss erwarten. Erwägt man, dass das Molekulargewicht des Acetylpräparates von dem des Zuckers sich nur wenig unterscheidet, so versteht man leicht, dass die Differenzen bei geringer Beimengung von Zucker noch in den Bereich der Fehlergrenzen fallen.

Ebensowenig eignet sich die von Schützenberger geübte Methode des Titrirens mit Natronlauge dazu, um eine etwaige Verunreinigung des Präparates mit unverändertem Zucker zu entdecken; denn dieses Verfahren ist mit einem unvermeidlichen Fehler behaftet und giebt schon an sich keine ganz genauen Resultate. Hoppe-Seyler<sup>1)</sup> hat gezeigt, dass beim Kochen der Zucker mit Alkalilauge eine Spaltung des Zuckermoleküls unter Bildung von Ameisensäure und Milchsäure eintritt. Die Säurebildung auf Kosten und unter Zerstörung des Zuckermoleküls macht sich natürlich auch bei dem Titiren des Acetylpräparates geltend und veranlasst erhebliche Fehler in der Berechnung. Diese Fehler sind um so grösser, je länger man kocht und je mehr man dabei die Flüssigkeit concentrirt; um so geringer, je mehr man Beides vermeidet. Sie ganz auszuschliessen ist aber unmöglich.

Eine mit den eben angedeuteten Cautelen vorgenommene Bestimmung führe ich hier an:

Eine Quantität frisch bereiteter, Monacetylsaccharose wird mit Aether von freier Essigsäure befreit und vorsichtig getrocknet: Gewicht 1,998 Grm. Die wässrige Lösung wird mit Normalnatronlauge gekocht bis zur bleibenden schwach alkalischen Reaction.

Normalnatron verbraucht . . . . .	5,2 Ccm.
entsprechend . . . . .	11,5 pCt. Acetyl.
die Rechnung fordert. . . . .	11,2 - -
Essigsäuregehalt des Aethers (bestimmt durch Titiren mit alkoholischer Kalilauge von bekanntem Gehalt) = 0,2 Grm.	

Wenn nach diesem Versuchsergebniss auch grössere Beimengungen von Zucker sich ausschliessen lassen, so schien es doch wünschenswerth, diese Ueberzeugung auch auf anderem Wege zu befestigen. Wir versuchten in dieser Beziehung:

1) Das Verhalten zur Fehling'schen Lösung. — Das Acetylpräparat reducirt dieselbe mit grosser Leichtigkeit und schon in der Kälte. Der positive Erfolg beweist natürlich nicht die Gegenwart von unverändertem Zucker; es ist vielmehr sehr wahrscheinlich, dass dem Acetylpräparat selbst diese Wirkung zukommt, indem es durch die Natronlauge zersetzt wird. Dafür spricht der Umstand, dass selbst die allerverdünnteste Lösung diese Reduction noch zeigt, was nicht der Fall wäre, wenn die Reduction auf einer Beimengung von Zucker beruhte.

2) Das Verhalten gegen polarisiertes Licht. — Das Acetylpräparat dreht die Polarisationsebene nach rechts. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, dass der dem

<sup>1)</sup> Medicin.-chem. Mittheilungen.

Präparate beigemengte Zucker nur Invertzucker sein kann. In der That zeigte auch ein Versuch, in welchem im Uebrigen ganz wie bei der Darstellung des Acetylpräparats verfahren wurde, nur mit dem Unterschiede, dass das Essigsäureanhydrid wegblied, dass das so erhaltene Präparat die Polarisationsebene nach links dreht. Rechtsdrehende Lösungen des Acetylpräparats zeigten auch in der grössten Verdünnung noch die Reduction der Fehling'schen Lösung, ein Grund mehr zu der Annahme, dass die Reduction nicht auf Beimengungen von Zucker beruht, sondern dem Acetylpräparat als solchem zukommt.

3) Die Gährungsprobe. — Sie liefert schwankende Resultate. Während die Gährung in den meisten Fällen ausblieb, trat sie in einzelnen ein. Doch blieb die Reinheit dieser gährungsfähigen Präparate zweifelhaft (ob sie auf Polarisation untersucht sind, ist leider nicht notirt) und ihre Anwendung zum Versuch wurde ausgeschlossen.

Es lässt sich nach alledem mit Bestimmtheit behaupten, dass die Präparate, welche zur Anwendung gelangten, sicher nur sehr geringe Beimengungen von Zucker enthalten konnten.

Die Reinigung der Präparate durch Ausschütteln mit Aether ist sehr umständlich und erfordert grosse Mengen von Aether; auf einem anderen Wege sind indessen nach unseren Versuchen die Präparate nicht von der in der zähen Masse zurückgehaltenen Essigsäure zu befreien. Da aber andererseits die Entfernung freier Essigsäure für den Thierversuch unerlässlich ist — drei Kaninchen, die ein nicht ganz säurefreies Präparat erhalten hatten, starben an heftiger Gastroenteritis — so substituirten wir der Behandlung mit Aether das Schütteln mit gefälltem kohlensauren Kalk. Das Filtrat, welches stets noch schwach sauer reagirte, wurde auf das gewöhnliche Volumen gebracht und eingespritzt.

Aus der Zahl der von uns angestellten Versuche mögen folgende drei hier Platz finden:

Versuch No. 33, 28. October 1873. — Kaninchen von 2200 Grm. Gewicht, hungernd seit dem 24. — Injectionen v. Monacetylsacch.: 28. Mitt., 28. Ab., — Gesammtmenge circa 12 Grm. — Tod 29. M. (Gew. 2025).  
0,438 Grm. Glycogen.

Versuch No. 35, 1. November 1873. — Kaninchen von 2160 Grm. Gewicht, hungernd seit 29. Oct. M. — Inject. v. Monacet.: 1. Nov. Ab., 2. Nov. M. — Gesammtmenge circa 8 Grm. — Tod 2. Nov. Mitt. (Gew. 1640).  
0,514 Grm. Glycogen.

Versuch No. 52, 13. Dec. 1873. — Kaninchen von 2210 Grm. Gewicht, hungernd seit dem 10. M. — Inject. v. Monacet.: 13. M., 13. Ab., 14. M. — Gesammtmenge circa 13 Grm. — Tod 14. Mitt. (Gew. 2035).

0,716 Grm. Glycogen.

In allen drei Fällen wurde also eine nicht unbeträchtliche Menge Glycogen gebildet. Das Product unterschied sich weder in seinem physikalischen Verhalten noch hinsichtlich der Reactionen von gewöhnlichem Glycogen. Mit dem von Schützenberger beschriebenen Acetylglycogen hatte es keine Aehnlichkeit; die Prüfung auf Essigsäuregehalt ergab ein negatives Resultat.

Es unterliegt demnach keinem Zweifel, dass die Monacetylsaccharose im Thierkörper eine Spaltung erfährt und weiterhin wie gewöhnlicher Zucker auf die Glycogenbildung einwirkt.

Genötigt uns mit diesem negativen Ergebniss zu begnügen, suchten wir uns schliesslich noch Aufklärung über den Verbleib der freigewordene Acetylgruppe zu verschaffen. Wir untersuchten deshalb auf Essigsäuregehalt: den mit Wasser extrahirten Leberbrei (No. 52), den durch die Brücke'schen Reagentien erzeugten Niederschlag (No. 35), das quecksilberhaltige alkoholische Filtrat (No. 52), endlich das aus der Leber dargestellte Glycogen (No. 52); außerdem wurde in einem besondern Versuch (No. 30) die filtrirte Leberabkochung nach dem Eindampfen direct mit Alkohol gefällt und das Filtrat auf Essigsäure geprüft. Ich übergehe die ziemlich gleichförmigen Nachweisungsmethoden mit Stillschweigen und bemerke nur, dass die in Wasser unlöslichen Untersuchungsobjecte (Lebersubstanz, Brücke'scher Niederschlag) vor dem Destilliren durch Kochen mit Natronlauge in Lösung gebracht wurden. Nur im Leberbrei wurden Spuren von Essigsäure gefunden, deren Anwesenheit sich wohl aus der Einwirkung der Alkalilauge auf die Eiweissstoffe erklärt; in allen anderen Fällen wurde die Essigsäure gänzlich vermisst.

Da das Blut ebenfalls keine Veränderungen zeigte, welche auf das Vorhandensein freier Säure hinwiesen, so sind wir wohl zu dem Schlusse berechtigt, dass die in den Körper eingeführte Essigsäure verbrannt und in Form von Kohlensäure und Wasser wieder ausgeschieden worden war. Hierfür sprachen schon a priori die Erfahrungen über das Verhalten essigsaurer Salze im Thierkörper.

Die Schuld an dem zweifelhaften Ausfall unserer Experimente lag an der Zersetzung des angewandten Präparates. Es wird deshalb bei einer Wiederholung derselben nothwendig sein, womöglich stabilere Verbindungen zu wählen. Vielleicht eignen sich hierzu die neuerdings von Victor Meyer dargestellten wahren Nitroverbindungen der Fettkörper oder das von Brakebusch<sup>1)</sup> beschriebene wahre Trinitroglycerin.

---

Die wesentlichsten Resultate der in dieser Arbeit mitgetheilten Versuche sind folgende:

<sup>1)</sup> Ber. d. d. chem. Ges. Bd. VI. S. 1289.

1. Die Leber des lebenden Thieres enthält Zucker.
  2. Leim ist ein Glycogenbildner.
  3. Olivenöl ist ein Glycogenbildner geringeren Grades.
  4. Milchzucker und Fruchtzucker sind Glycogenbildner, Mannit höchst wahrscheinlich nicht.
  5. Das primäre Acetylderivat des Rohrzuckers zerfällt im Thierkörper in Essigsäure und Zucker; erstere wird vermutlich verbrannt, letzterer fungirt wie gewöhnlich als Glycogenbildner.
- 

Schliesslich erlaube ich mir Herrn Prof. E. Salkowski, auf dessen Anregung die vorliegenden Versuche unternommen wurden, für seine wohlwollende und wirksame Unterstützung meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

---

## XIX.

### Des Arztes Michael Servet Lehrer in Lyon, Dr. Symphorien Champier.

Von H. Tollin,  
Lic. theol., Pfarrer in Schulzendorf bei Lindow, Kreis Ruppin.

---

Wenn Jemand durch Anlage oder Schicksal zum historischen Repräsentanten eines Princips wird, so pflegt er dasselbe unwillkürlich auch in seinen Einseitigkeiten darzustellen. Michael Servet, der Spanier, den Calvin 1553 in Genf hinrichten liess, repräsentirte auf der Wende des Mittelalters das Princip der freien Forschung. Mit selbständigen Forschungen wandte er sich gegen die mittelalterlichen Autoritäten auf jedem Gebiet, wo er auftrat. Ueberall setzte er für dies Princip die ganze Wucht seiner genialen Persönlichkeit in die Wagschale. Aber er huldigte ihm auch darin, dass er bei seinem polyhistorischen Wissen sich scheute, auf irgend einem Gebiete jemand als seinen Lehrer anzuerkennen; und um nicht, nach Weise des Mittelalters, auf Wort und Ausdruck des Lehrers schwören zu müssen, gebehrdete er sich auf allen Feldern des Wissens als Autodidakt.