

Ztschr. Bd. 24 u. 27. — Derselbe, Der Mineralstoffwechsel in der klinischen Pathologie. Kongreß f. inn. Med. 1909. — 7. G. F. Richter, Experimentelles über Nierenwassersucht. Berl. klin. Wschr. 1905. — 8. Wettendorf, zitiert nach Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Bd. II, S. 23. — 9. J. Grober, Untersuchungen über die Blutzusammensetzung im Wüstenklima. Münch. med. Wschr. 1919, Nr. 37. — 10. Padtberg, Über die Bedeutung der Haut als Chorddepot. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63. — 11. Erich Meyer, Zur Pathologie und Physiologie des Durstes. Schriften der wissenschaftl. Ges. in Straßburg. 33. Heft. 1918. Verlag J. Trübner.

---

## VIII.

### Die Beeinflussung der inneren Sekretion des Pankreas durch Spinatsekretin.

(Aus der Experimentell-biologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

Von

Dr. van Eweyk,

Assistent der Abteilung.

---

Von Eisenhardt<sup>7</sup>, Kisseleff<sup>10</sup>, Kobzarenko<sup>11</sup>, Schweitzer<sup>13</sup> liegen aus dem hiesigen Laboratorium Untersuchungen über die Wirkung von Spinatextrakten vor, welche zeigen, daß nach der subkutanen oder intravenösen Injektion derselben eine Sekretion der Magenschleimhaut und des Pankreas erfolgt, während bei stomachaler Zufuhr kaum eine Saftabsonderung auftritt. Bickel<sup>14</sup> hat diese Ergebnisse in eigenen Untersuchungen, die zum Teil an Hunden mit nervenlosem Magenblindsack durchgeführt wurden, ausgebaut und durch die Feststellung ergänzt, daß das Spinatsekretin, wie Bickel die in den Extraktten enthaltene wirksame Substanz nannte, direkt auf die Drüsen einwirkt ohne Vermittlung des Nervensystems.

Das Spinatsekretin wurde nach Bickel in folgender Weise gewonnen: Der lufttrockene Spinat wurde 8 Stunden mit konzentrierter Salzsäure am Rückflußkühler gekocht, die überstehende Flüssigkeit abfiltriert, die Salzsäure aus dem Filtrat im Vakuum bei 100° möglichst abgedampft und nach Neutralisation mit Natronlauge und Natrium bicarbonicum auf dem Wasserbade auf ein für eine bequeme Berechnung passendes Volumen eingeengt.

Temperaturen von 100° beeinflussen die Wirksamkeit der so erhaltenen Präparate nicht, während höhere Temperaturen Zersetzung der wirksamen Substanz veranlassen, die bei 140° innerhalb von 2 Stunden bestimmt erfolgt ist.

Injiziert man einem Hunde mit einer Magenfistel oder mit einem Magenblindsack (nach Pawlow, Bickel oder Heidenhain) subkutan ein Quantum eines solchen Extraktes, welches 3—5 g trockenem Spinat entspricht, so tritt 15—20 Minuten nach der Einspritzung, d. h. nach erfolgter Resorption, eine

Sekretion von der Magenschleimhaut her auf, die etwa 4 Stunden anhält und ihr Maximum 30 Minuten bis 1 Stunde nach dem Zeitpunkte der Injektion erreicht. Die abgesonderte Flüssigkeit ist Magensaft mit seinen charakteristischen Bestandteilen an Salzsäure, Pepsin und Lab. Bei intravenöser Injektion erfolgt die Sekretion nach wenigen Minuten, gleichzeitig tritt eine Sekretion von wirksamem Pankreassaf auf.

Was das Spinatsekretin von dem Pilokarpin, mit dem es manche Züge gemeinsam hat, unterscheidet, ist einmal, daß es nur bei subkutaner oder intravenöser, nie bei peroraler Zufuhr Sekretion erzeugt, dann aber vor allem seine Wirkung ausschließlich auf die Magenschleimhaut und auf das Pankreas. Niemals ist bei den Hunden ein Feuchtwerden der Pfoten oder ein Speichelfluß zu bemerken gewesen. Veränderungen des Blutdrucks und der Pulsfrequenz, die nach der intravenösen Injektion der Spinatextrakte auftreten, sind, wie Bickel<sup>5</sup> nachgewiesen hat, nicht eine Wirkung des Sekretins.

Angesichts dieser elektiven Wirkung des Spinatsekretins, die höchstens in der des Duodenalsekrets von Bayliß und Starling ein Analogon besitzt, ergab sich die Frage, ob das Spinatsekretin, während es die äußere Sekretion des Pankreas stark erregt, die innere Sekretion dieser Drüse ebenfalls beeinflußt. (Uhlmann<sup>12</sup> hat eine ähnliche Fragestellung für seine Vitamine, die gleichfalls die äußere Sekretion des Pankreas erregen, aufgeworfen.)

Das Objekt der inneren Sekretion des Pankreas ist in erster Linie der Kohlehydratstoffwechsel. Über den Einfluß, den das Pankreas dabei ausübt, bestehen zurzeit etwa folgende Ansichten:

Das innere Sekret des Pankreas wird von den Drüsenzellen gebildet und teils mit dem Blute, teils mit dem Lymphstrom abgeführt. Welche Bedeutung den Langerhansschen Inseln für die innere Sekretion des Pankreas zukommt, kann noch nicht als geklärt angesehen werden (v. Noorden<sup>12</sup>, Biedl<sup>6</sup>). Das innere Sekret gelangt zur Leber und fördert dort die Bildung von Glykogen aus dem diesem Organ mit dem Blute zuströmenden Traubenzucker bzw. hemmt die entgegengesetzte, auf Abbau des Glykogens und Ausschwemmung des Zuckers gerichtete Wirkung des inneren Sekrets der Nebenniere.

Ob das innere Sekret des Pankreas auf die Verbrennung des Zuckers in den Geweben fördernd einwirkt oder nicht, ist unentschieden.

Wird das innere Sekret des Pankreas nicht oder in unzureichender Menge abgegeben, so macht sich die Adrenalinwirkung auf das Leberglykogen ungehemmt geltend: das Glykogen schwindet bis auf geringe Reste, und der Zuckergehalt des gesamten Blutes steigt. Gleichzeitig kommt es zur Glykosurie.

Wie die Verhältnisse bei einer endokrinen Hyperfunktion der Pankreasdrüse liegen, ist unbekannt; es ist bisher nicht gelungen, eine Hyperfunktion dieses Organs zu erzielen etwa in der Weise, wie man den Effekt einer Hyperfunktion des chromaffinen Gewebes durch Adrenalinzufuhr erzeugen kann. Nach der angeführten Theorie müßte bei vermehrter innerer Sekretion des Pankreas die Leber

Glykogen in vermehrter Menge speichern und der Blutzucker sinken. Somit würde ceteris paribus der Gehalt des Blutes an Traubenzucker der Intensität der endokrinen Tätigkeit des Pankreas etwa umgekehrt proportional sein. Demzufolge muß man aus dem quantitativen Verhalten des Blutzuckers auf die innersekretorische Tätigkeit des Pankreas rückschließen können, wenn man imstande ist, diese zu beeinflussen. Es ergibt sich also eine Methodik, eine wechselnde endokrine Tätigkeit des Pankreas dadurch festzustellen, daß man den Blutzuckergehalt fortlaufend kontrolliert.

Dabei muß berücksichtigt werden, daß die Höhe des Blutzuckers nicht allein vom Pankreas abhängt. Außer den Nebennieren resp. dem chromaffinen System sind wohl sämtliche endokrinen Drüsen direkt oder indirekt an der Festsetzung des Blutzuckergehalts beteiligt. Ferner ist der Zustand der Leber, wie z. B. für Vergiftungen mit Hydrazin (Underhill<sup>14 15</sup>) nachgewiesen ist, von Einfluß; außerdem ist an die Nieren zu denken (Phloridzin). Schließlich darf auch der Mineralstoffwechsel nicht unberücksichtigt bleiben, wie die Versuche von Fischer<sup>8</sup> lehren, der nach Zufuhr von Natriumsalzen das Auftreten von Glykosurie beobachtete und diese Glykosurie durch Injektion von Calciumsalzen zum Verschwinden bringen konnte. zieht man weiter in Betracht, daß neben dem vegetativen auch dem zentralen Nervensystem eine hohe Bedeutung für den Zuckerhaushalt zu kommt, so kompliziert sich die Beurteilung eventueller „Ausschläge“ bei der Beobachtung des Blutzuckers wesentlich.

Wenn trotzdem die Prüfung des Einflusses des Spinatsekretins auf die innere Sekretion mittels des Blutzuckers vorgenommen wurde, so geschah dies im vollen Bewußtsein, daß auf dem angedeuteten Wege ein stringenter Beweis für das Vorliegen einer endokrinen Pankreashyperfunktion nicht zu erbringen war, aber immerhin sind die erzielten Ergebnisse geeignet, für das Vorliegen einer derartigen Hyperfunktion zu sprechen. Es wird späteren umfangreicheren Nachuntersuchungen, die bereits zum Teil in Angriff genommen sind und bei denen auf die einzelnen eben genannten Fehlerquellen Rücksicht genommen werden muß, vorbehalten bleiben, die Annahme zu beweisen, daß hier tatsächlich eine Hyperfunktion der innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas in Erscheinung getreten ist.

Von den vermeidbaren Fehlerquellen ist bei den Versuchen ein Teil weitgehend ausgeschaltet worden, und zwar folgendermaßen: Als Versuchstiere dienten fast durchweg Kaninchen. Diese Tiere haben den Vorzug großer Indolenz, besonders wenn sie an den Aufenthalt im Laboratorium gewöhnt sind. So wurde auch in keinem Fall bei Blindversuchen eine Änderung des Blutzuckergehalts etwa nach Art der „psychogenen“ Hyperglykämie (Bang<sup>1</sup>, Hirsch<sup>9</sup>) festgestellt. Ferner wurde besondere Beachtung den Spinatextrakten gewidmet. Mit Rücksicht auf den erwähnten Einfluß von Natriumsalzen auf den Zuckerstoffwechsel mußte verlangt werden, daß die Präparate zum mindesten sehr arm an Kochsalz waren. Dieser Forderung genügten die na h dem bisher üblichen Verfahren her-

gestellten Extrakte keineswegs: Die Entfernung der Salzsäure aus dem Filtrat gelingt auch im Vakuum nicht vollständig, nach der Neutralisation ist die Flüssigkeit stets sehr kochsalzreich und nach der Einengung stellt sie eine konzentrierte Chlornatriumlösung dar.

Das Verfahren wurde daher in folgender Weise modifiziert:

Lufttrockener Spinat wurde mit dem drei- bis fünffachen Gewicht 5 prozentiger Schwefelsäure versetzt und auf dem Wasserbad 15—20 Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die überstehende Flüssigkeit abfiltriert und der Rückstand ausgepreßt. Die vereinigten Flüssigkeitsmengen wurden mit so viel Barytwasser versetzt, bis die Reaktion ganz schwach sauer war. Dann wurde von dem Baryumsulfat-Niederschlag abfiltriert, der Niederschlag dreimal gewaschen, die Waschwässer mit dem Filtrat vereinigt und die gesamte Flüssigkeit auf dem Wasserbade eingeengt. Der geringe Säureüberschuß läßt sich nach dem Einengen durch Zusatz von wenigen Tropfen Barytwasser neutralisieren; der dabei entstehende geringe Niederschlag wurde, um Verluste zu vermeiden, nicht abfiltriert, er setzte sich gut ab und störte nicht beim Aufziehen der Extrakte mit der Spritze. Zur Verwendung zu Injektionen gelangten nur Extrakte, bei denen die Prüfung je einer Probe mit Schwefelsäure resp. Chlorbaryum die Abwesenheit von  $\text{SO}_4^{2-}$  und  $\text{Ba}^{2+}$  ergab.

Nach diesem Verfahren erhält man eine schwarzbraune, gegen Lakmus neutral reagierende Flüssigkeit, die praktisch kochsalzfrei ist. Zudem ist die Injektion eines solchen Präparates für die Tiere erheblich weniger schmerhaft als die der kochsalzhaltigen Hydrolysate.

Der Blutzucker wurde vor und in den angegebenen Zeitabständen nach der Injektion bestimmt. Wurden mehrere Injektionen gemacht, so beziehen sich die Zeiten auf das Ende der letzten Injektion. Die Bestimmung erfolgte nach der allein in Betracht kommenden Mikromethode von Bang<sup>2</sup> in der letzten von Bang<sup>3</sup> angegebenen Modifikation.

Zu den Versuchsprotokollen ist zu bemerken: die Tiere sind, wenn nichts anderes vermerkt ist, nicht nüchtern gehalten gewesen.

Die Zufuhr der Spinatextrakte erfolgte in allen Fällen subkutan. Bei jedem Versuch ist das Volumen der Injektion sowie die ihm entsprechende Menge lufttrockenen Spinats angeführt. Die Blutzuckerwerte sind in Prozenten angegeben.

Präformierter Blutzucker	I.		II.
	Kaninchen 2000 g	2 ccm Extrakt A (2 g Spinat)	Hund 5,5 kg (48 Std. nüchtern)
15 Min.	0,09	0,10	0,05
30 "	0,09	0,10	0,05
60 "	0,10	0,10	0,06
1 h 30 Min.	0,10	0,10	0,05
2 "	0,10		
3 "	0,10		
4 "	0,10		

Die Versuche zeigen, daß der normale Blutzuckergehalt durch eine Injektion von Spinatextrakt nicht beeinflußt, insbesondere nicht herabgesetzt wird.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde der Einfluß des Spinatsekretins auf die Hyperglykämie nach intravenöser Injektion von Adrenalin untersucht.

Wenige Minuten nach der intravenösen Injektion von 0,1 mg Adrenalin setzt nach Bang beim Kaninchen eine Zunahme des Blutzuckers ein, die nach 45 Minuten ihr Maximum erreicht, um dann wieder abzuklingen. Da die Wirkung des Spinatsekretins erst etwa 10 Minuten nach der subkutanen Einspritzung beginnt und nach weiteren 30—40 Minuten maximal wird, wurde das Spinatextrakt zuerst injiziert und 20 resp. 30 Minuten später das Adrenalin.

Kaninchen Präf. Blutzucker	III. 2500 g 0,10	IV. 1950 g 0,11	V. 2500 g 0,08	VI. 1850 g 0,11
	Adrenalin 0,2 mg i. v. 0,16	Adrenalin 0,1 mg i. v. 0,18	6 ccm Extrakt C = 3 g Spinat 20 Min. später 0,2 mg Adrenalin i. v. 0,11	2 ccm Extrakt A = 2 g Spinat 20 Min. später Adrenalin 0,1 mg i. v. 0,12
15 Min.				
30 "				
45 "	0,17			
1 h		0,17		
1 " 15 Min.	0,13			
2 "	0,11			
3 "	0,09			
3 " 30 "			0,11	

Die Zahlen ergeben: Die mit Spinatextrakt vorbehandelten Tiere zeigen trotz der Adrenalininjektion Blutzuckerwerte, die einen Einfluß des Adrenalins nicht erkennen lassen. Die nicht vorbehandelten bekommen eine Hyperglykämie. Dieses Verhalten konnte in zahlreichen Versuchen bestätigt werden.

Ein Spinatextrakt wurde im Autoklaven 2 Stunden auf 140° erhitzt (Extrakt A 1). Die mit ihm angestellten Versuche an Kaninchen ergaben, daß die mit ihm vorbehandelten Tiere nach der Adrenalininjektion hyperglykämisch werden. Die Blutzuckerwerte waren z. B. in einem Falle: vorher 0,10, nach der Adrenalininjektion von 0,1 mg i. v., die 30 Minuten nach der Injektion von Extrakt A 1 in der Menge von 2 ccm = 2 g Spinat erfolgte, 0,15 nach 30 Minuten, 0,16 nach 1 Stunde.

Darauf wurde ein Extrakt (B) auf offener Flamme bis zum lebhaften Sieden erhitzt. Die Temperatur stieg dabei auf ca. 103°. Das Extrakt wurde am nüchternen Hund mit Heidenhainschem Magenblindsack untersucht und als ebenso wirksam bezüglich der äußeren Sekretion befunden wie das Extrakt C. Der Vergleich der beiden Extrakte wurde in einem Abstand von wenigen Tagen an demselben Hund vorgenommen.

Hund mit Magenblindsack nach Heidenhain (24 Stunden nüchtern). Vor den Injektionen so gut wie keine Magensaftsekretion.

Das Verhalten der mit dem Extrakt B vorbehandelten Kaninchen nach der intravenösen Adrenalininjektion unterschied sich nicht von dem der nicht vorbehandelten: es stellte sich jedesmal eine Hyperglykämie ein. Dasselbe Verhalten

15 Min.	VII.			VIII.		
	5 g trockenen Spinat	5 ccm Extrakt B	10 ccm Magensaft, Kongo	5 g trockenen Spinat	10 ccm Extrakt C	10 ccm Magensaft, Kongo
30 "	1,5	ccm Magensaft, Kongo	+	2,2	ccm Magensaft, Kongo	+
45 "	3,0	"	+	2,3	"	+
1 h	1,7	"	+	1,7	"	+
1 " 15 Min.	2,1	"	+	2,0	"	+
1 " 30 "	2,2	"	+	1,3	"	+
1 " 45 "	1,9	"	+	2,4	"	+
2 "	1,8	"	+	1,8	"	+

konnte bei Hunden festgestellt werden. Während die Wirkung auf die äußere Sekretion unverändert weiter bestand, blieb die Adrenalinhyperglykämie unbbeeinflußt.

Aus diesen Versuchen sind vorläufig folgende Schlüsse zu ziehen: Der Spinat enthält eine Substanz, die auf die Magenschleimhaut und auf das Pankreas im Sinne einer Erregung der Sekretion des ihnen eigentümlichen Saftes einwirkt. Die nach einem bestimmten Verfahren hergestellten Extrakte haben ferner die Eigenschaft, die Blutzuckersteigernde Wirkung injizierter Adrenalingaben zu paralysieren. Indessen besitzen die Spinatpräparate diese letztere Eigenschaft nur dann, wenn sie nicht über eine Temperatur, die zwischen 100° und 103° liegt, erhitzt worden sind. Bei einer Temperatur von 140° verlieren sie auch die Fähigkeit, den Magen und das Pankreas zu sekretorischer Tätigkeit anzuregen.

Es soll zunächst dahingestellt bleiben, ob ein Spinatextrakt zwei nebeneinander bestehende Substanzen enthält, von denen die eine die Sekretion des Magens und des Pankreas anregt, die andere auf den Blutzuckergehalt wirkt. —

Betreffs der hier näher untersuchten Wirkung der Spinatextrakte auf den Blutzucker erhebt sich jetzt die Frage nach der Art, wie diese zustande kommt. Sie zeigt sich an dem Ausbleiben der sonst auftretenden Hyperglykämie nach der Adrenalininjektion, und zwar dann, wenn zuerst das Extrakt injiziert wurde und 20 Minuten später die intravenöse Adrenaleinspritzung erfolgte. Dabei ist das quantitative Verhältnis der beiden Substanzen derartig, daß eine den Magen bestimmt zur Sekretion veranlassende Menge Spinatextrakt subkutan injiziert, die Wirkung einer bestimmt zur Hyperglykämie führenden, intravenös beigebrachten Adrenalingabe aufhebt.

Es sind mehrere Möglichkeiten gegeben: 1. das Spinatextrakt bzw. die eine Quote desselben kann chemisch das Adrenalin unwirksam machen, 2. das Spinatextrakt kann das chromaffine System unmittelbar im Sinne einer Lähmung angehen, so daß die injizierte Menge Adrenalin nicht mehr ausreicht, um eine sonst bestimmt zu erwartende Hyperglykämie zu erzeugen. Schließlich besteht die dritte Möglichkeit, daß das Spinatextrakt auf die endokrine Tätigkeit des Pankreas einen erregenden Einfluß ausübt, so daß eine Mehrproduktion von innerem Sekret erfolgt, welche die Wirkung des Adrenalins ausgleicht.

Was die erste Möglichkeit anbetrifft, so sind Versuche, eine Mischung von

Adrenalin und Spinatsekretin zu injizieren und dem Blutzucker danach zu verfolgen, zunächst nicht durchführbar, denn das Sekretin ist bisher noch nicht darzustellen gewesen, sodann würde eine Unwirksamkeit der Mischung im biologischen Experiment noch nicht einmal einen pharmakodynamischen Antagonismus beweisen.

Es gibt indes eine indirekte Beweisführung, daß chemisch die beiden Körper sich nicht gegenseitig unwirksam machen. Gelingt es nämlich, eine Hyperglykämie, die man auf anderem Wege als durch Adrenalinzufluhr erzielt, durch Spinatextrakte zu beeinflussen, so wird man nicht mehr an eine chemische Aufhebung der Adrenalinwirkung denken können. In der Tat kann man die alimentäre Hyperglykämie, bei Kaninchen, wie sie durch Dextrosezufluhr per os erfolgt, einschränken, wenn die Tiere vorher mit Spinatpräparaten behandelt sind. Hierzu folgende Protokolle:

Kaninchen 2300 g

	Kaninchen 2300 g	
	IX.	X.
Präf. Blutzucker	0,11	0,09
		10 ccm Extrakt C (5 g Spinat) subkutan
10 g Dextrose mittels Schlund- sonde	0,16	30 Min. später 10 g Dextrose mittels Schlundsonde
30 Min.	0,16	0,15
1 h	0,21	
1 „ 30 Min.		0,16
2 „	0,21	0,16

Was die Einwirkung der Spinatextrakte auf das chromaffine Gewebe anlangt, so spricht die eben angeführte Beobachtung der Beeinflussung einer alimentären Hyperglykämie gleichfalls gegen eine derartige Möglichkeit.

Somit bleibt die Frage zu erörtern, inwieweit die mitgeteilte Versuchsanordnung den Schluß zuläßt, daß den Spinatpräparaten ein Einfluß auf die innere Sekretion des Pankreas zukommt. Es ist ganz zweifellos, daß die Extrakte auf das Pankreas wirken. Es konnte nun — und das ist der Ausgangspunkt dieser Arbeit — a priori angenommen werden, daß diese Wirkung das gesamte Pankreas, d. h. auch seine Fähigkeit der inneren Sekretion betrifft. Diese Annahme kann nach den mitgeteilten Ergebnissen nicht bestätigt werden. Die Wahrscheinlichkeit, daß die Substanz, die Bickel als Spinatsekretin bezeichnete, identisch ist mit der, von deren Wirkung auf die Hyperglykämie hier berichtet wurde, ist nach den Versuchen mit dem Extrakt B eine äußerst geringe. —

Eine Hyperfunktion des Pankreas bezüglich der inneren Sekretion, die ja in erster Linie dahin geht, eine übermäßige Bildung von Zucker im Blut zu verhindern, muß sich dadurch zu erkennen geben, daß sonst auftretende Hyperglykämien unterbleiben. Das Verhindern einer Hyperglykämie ist im Experiment z. B. auf folgenden zwei Wegen möglich: 1. durch Einwirkung von Lebergiften

wie Hydrazin, 2. durch Vergiftung mit Ergotoxin, das den Sympathikus lähmt. In diesen Fällen kommt das Ausbleiben der Hyperglykämie dadurch zustande, daß diese Substanzen den Blutzucker ebenso viel senken, wie der hyperglykämisch wirkende Faktor des Experiments ihn steigert: so kann bei geeigneter Dosierung ein normaler Blutzuckergehalt resultieren. Besonders eindringlich geht diese Tatsache aus den Versuchen von Underhill und Fine<sup>16</sup> über die Hydrazinvergiftung hervor.

Das Ausbleiben einer Hypoglykämie nach Injektion von Spinatextrakten allein macht in hohem Grade wahrscheinlich, daß es nicht in der Weise wie Hydrazin oder Ergotoxin in den Zuckerhaushalt eingreift; seine Fähigkeit, Hyperglykämien zu unterdrücken, ohne für sich allein Hypoglykämie zu bewirken, d. h. die Kohlehydrattoleranz zu steigern, zwingt nach den vorstehenden Auseinandersetzungen dazu, mindestens als sehr wahrscheinlich eine vermehrte endokrine Tätigkeit des Pankreas nach Behandlung mit Spinatpräparaten anzunehmen.

Freilich darf hier nicht übersehen werden, daß die inneren Sekrete so überaus fein aufeinander abgestimmt sind und sich so weitgehend vertreten können, daß besonders im kurzdauernden Versuch, mit Sicherheit niemals ein Zustand, der das Ausbleiben bzw. einen Überschuß eines inneren Sekrets zur Ursache haben könnte, dem Fehlen oder der gesteigerten Arbeit der entsprechenden endokrinen Drüse unbedingt und uneingeschränkt zugeschrieben werden darf. Aber ebenso wie es gerechtfertigt ist, eine nach Injektion von Adrenalin auftretende Hyperglykämie zum mindesten vorwiegend dem chromaffinen Gewebe zur Last zu legen, so muß es erlaubt sein, das Ausbleiben einer derartigen Wirkung dem Antagonisten dieses Systems in demselben Umfange zuzuerkennen. Der Antagonist für das Adrenalin ist bezüglich des Kohlehydratstoffwechsels das innere Sekret des Pankreas. Wenn also nach dem Angeführten andere Erklärungen für das Ausbleiben der Hyperglykämie nach Adrenalinvergiftung bei mit Spinatextrakt behandelten Kaninchen nicht erkennbar sind, so wird man diese Erscheinung — mindestens zunächst — auf vermehrte endokrine Tätigkeit des Pankreas zurückführen dürfen. Eine solche endokrine Hyperfunktion des Pankreas hat keine Einwirkung auf den Zuckergehalt des Blutes, es tritt jedoch eine Erhöhung der Toleranz auf, die dann erkennbar wird, wenn während der Dauer der Hypersekretion von innerem Pankreassekret Nahrungs- oder hormonale Reize in den Kohlehydratstoffwechsel eingreifen.

#### Literatur.

1. Bang, Der Blutzucker. Wiesbaden 1914. — 2. Derselbe, Mikromethoden zur Bestimmung von Blutbestandteilen. Wiesbaden 1916. — 3. Derselbe, Biochem. Ztschr. Bd. 92. — 4. Bickel, Berl. klin. Wschr. 1917, Nr. 3. — 5. Derselbe, Berl. klin. Wschr. 1917, Nr. 23. — 6. Biedl, Innere Sekretion. Berlin-Wien 1916. — 7. Eisenhardt, Internat. Beitr. Ernährungsstörungen 1910, Bd. 2. — 8. Fischer, Univ. of California Public. 1, 87, 1904. — 9. Hirsch, Biochem. Ztschr. Bd. 70. — 10. Kissleff, Internat. Beitr. Ernährungsstörungen 1912, Bd. 3. — 11. Kobzarenko, Internat. Beitr. Ernährungsstörungen 1915, Bd. 5. — 12. v. Noorden, Die Zucker-

krankheit. Berlin 1917. — 13. Schweitzer, Sekretinwirkung von Hydrolysaten pflanzlicher Stoffe. (Manuskript.) — 14. Underhill, Journ. of Biolog. Chemistry Bd. 17, S. 293. — 15. Derselbe, Journ. of Biolog. Chemistry Bd. 17, S. 296. — 16. Derselbe und Fine, Journ. of Biolog. Chemistry Bd. 10, S. 271. — 17. Uhlmann, Beiträge zur Pharmakologie der Vitamine. (Habilitationsschrift.) München 1918.

---

## IX.

### **Über die Darstellung und einige Eigenschaften des pathologischen Melanins.**

[(Aus der chemischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität.)

Von

Prof. E. Salkowski, Abteilungsvorsteher.

---

In den beiden letzten Jahren habe ich vielfach Gelegenheit gehabt, mich mit der Isolierung schwarzer bzw. braunschwarzer Pigmente der Darmschleimhaut und melanotischer Geschwülste zu beschäftigen. Die dabei gemachten Erfahrungen und Beobachtungen über einige Eigenschaften der erhaltenen Pigmente möchte ich im folgenden mitteilen.

Bei der Reindarstellung haben wir ähnliche Schwierigkeiten zu überwinden, wie der Organismus bei der Nutzbarmachung fettreichen Fleisches oder anderer fettricher Gewebe der Nahrung. Der Darmkanal wird mit dieser Aufgabe nach einer Richtung hin in bewundernswertem Grade fertig, nämlich mit der Verdauung und Resorption des Eiweißes, mit der andern, der Nutzbarmachung des Fettes dagegen nicht. Während die normalen Faeces kaum nachweisbare Spuren von Pepton enthalten — eine merkliche Steigerung der Menge desselben weist immer auf Störungen des Verdauungsvorganges hin — und auch nur winzige Mengen von der Verdauung entgangenen Muskelfasern, sind sie niemals frei von Fett, was, nebenbei bemerkt, auf eine größere physiologische Dignität des Eiweißes gegenüber dem Fett hinweist. In Beziehung auf das Fett sind nun die chemischen Methoden den Verdauungssäften überlegen: wir können das Fett direkt in Lösung bringen, immerhin ist die Reindarstellung des Pigments schwierig. Es gelingt nicht, das Eiweiß aus dem möglichst zerkleinerten Material durch künstliche Verdauung, auch wenn sie noch so lange fortgesetzt und mehrfach wiederholt wird, vollständig in Lösung zu bringen, und ebensowenig können wir durch wiederholte Behandlung mit Äther das Fett vollständig herauslösen, das ist nur durch alternierende Behandlung mit den angegebenen Lösungsmitteln möglich, weil Eiweiß und Fett sich gegenseitig durchdringen und dadurch dem betreffenden Lösungsmittel ein Teil seiner Wirksamkeit geraubt wird. Als sehr wichtiges Mittel zur Isolierung kommt dann noch die Löslichkeit des Pigments in schwacher Natronlauge und Fallbarkeit aus dieser Lösung durch Säuren hinzu. Der allgemeine Gang der Isolierung war danach folgender.