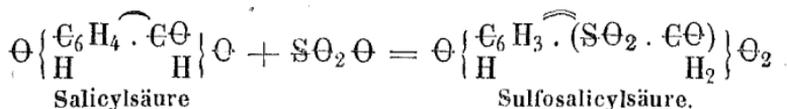


(S. 50 u. 60), und bei seinem Versuche ein basisches Barytsalz darzustellen, konnte dieses durch die einwirkende Kohlensäure wieder zerstört werden. Die Bildung der Sulfosalicylsäure spricht jedenfalls dafür, dass sie 3 vertretbare Wasserstoffatome enthält:



Ich gedenke einige neue Versuche über die Verbindungsfähigkeit dieser Säure mit Basen anzustellen, und hoffe darüber bald berichten zu können.

II. Zur Frage über die Zuckerbildung in der Leber.

Von

Dr. Albert Eulenburg,

Privatdocent in Berlin.

Bekanntlich machte vor einigen Jahren W. Pavy — zuerst 1858¹⁾ und in weiterer Ausführung 1862²⁾ — die überraschende Angabe, dass der Zuckerbefund in der Leber in den fundamentalen A. Bernard'schen Versuchen als Leichenerscheinung zu betrachten sei, und dass in der Leber überhaupt prä mortal unter normalen Verhältnissen kein Zucker producirt werde, respective die Leber des gesunden lebenden Thieres keinen solchen enthalte. Diese Entdeckung

¹⁾ Guy's hospital reports 1858, IV, p. 291.

²⁾ Researches on the nature and treatment of diabetes, London 1862.

war einigermassen geeignet, die verfrühten Hoffnungen, welche sich an die Bernard'schen Versuche sowohl für ein besseres Verständniss der physiologischen Leberfunction als auch für die Pathogenese des Diabetes geknüpft hatten, im Keim zu zerstören. Es ist daher begreiflich, dass man die Angaben Pavy's anfänglich mit entschiedenem Misstrauen aufnahm und längere Zeit fast ganz ignorirte, obwohl sich bald darauf auch Meissner¹⁾ auf Grund mehrerer Versuche für die Richtigkeit derselben aussprach. Neuerdings hat nun Ritter²⁾ unter Meissner's Leitung die Pavy'schen Versuche, hauptsächlich an Kaninchen, wiederholt und durchaus bestätigt gefunden. Das von ihm eingeschlagene Verfahren bestand darin, dass das ausgeschnittene oder ausgerissene Leberstück, in möglichst kleine Stücke zerschnitten, möglichst rasch in nahe stehendes, fortwährend im Sieden erhaltenes Wasser gebracht wurde. Das so bereitete Extract wurde nach Zusatz einer kleinen Menge Essigsäure filtrirt und auf Zucker geprüft. Die Probe geschah in der Weise, dass „zu dem gewöhnlich noch heissen Extract zuerst eine kleine Menge schwefelsaure Kupferlösung, darauf Aetzkali gesetzt und das Gemisch zum Sieden erhitzt wurde.“ Das Ergebniss dieser Versuche war, mit Ausnahme eines einzigen Falles (vgl. unten): „dass die an Glycogen reiche Leber des gesunden lebenden Kaninchens keine Spur von Zucker enthält, dass aber in derselben sofort nach dem Tode die Zuckerbildung beginnt“ (p. 72).

¹⁾ Jahresbericht für 1862, p. 310 ff.

²⁾ Ueber das Amylum und den Zucker in der Leber, Zeitschr. f. rat. Med., XXIV, p. 65—81.

Bei einigen Versuchen, welche ich im verfloßenen Sommer im Laboratorium des Herrn Prof. Städeler ebenfalls an Kaninchen anstellte, und wobei ich auf das Genaueste den Vorschriften Ritter's gefolgt war, erhielt ich zu meiner Ueberraschung mehrmals eine deutliche Zuckerreaction — weit häufiger aber eine undeutliche, verwischte, indem das Gemisch beim Kochen nur einen schmutzig-braungrünen Farbenton annahm, und beim Stehen kein rothes Sediment von Kupferoxydul, sondern einen flockigen, schmutzig-braunen oder auch gelblichen Niederschlag absetzte. In seltenen Fällen blieb auch jede Reaction aus. Wurde aber in den Fällen der letzteren Categorieen das Gemisch nachträglich mit einem reichlichen Ueberschusse von Kalilauge versetzt und nöthigenfalls mehrere Minuten hindurch im Kochen erhalten, so entstand jedesmal eine deutliche Zuckerreaction. Wurde endlich von der Ritter'schen Vorschrift insofern abgewichen, als zuerst eine Probeflüssigkeit aus genau abgemessenen Mengen titrirter Kupferlösung, reiner Weinsäure und Kalilauge (s. unten) bereitet, diese zum Kochen erhitzt, und das zu prüfende Extract während des Kochens zugesetzt wurde, so versagte die Reaction ebenfalls niemals.

Diese Ergebnisse mussten den Verdacht erwecken, dass das Ausbleiben der Reaction in den Ritter'schen Experimenten möglicherweise in der minder genauen Ausführung der Zuckerprobe seinen Grund hatte, indem dabei Weinsäure gar nicht und Kalilösung in unbestimmter, vielleicht zum Gelingen der Reaction ungenügender Quantität zugesetzt wurde. Ich musste also annehmen, dass das nach Ritter's Angaben ge-

wonnene Extract regelmässig eine Spur von Zucker enthielt; dieser Zucker brauchte aber deswegen nicht in der normalen Leber fertig zu existiren, er konnte, ebenfalls durch Schuld der Methode, in dem vom Organismus getrennten Leberstück bei dem zur Extractbereitung eingeschlagenen Verfahren künstlich producirt sein. So lag die Möglichkeit nahe, dass beim Eintragen in siedendes Wasser die Leberstückchen, obwohl zerschnitten, nicht augenblicklich im Inneren die Siedetemperatur erreichten und daher die Fermentwirkung nicht sofort vollständig inhibirt wurde, so dass noch etwas Glycogen in Zucker übergeführt werden konnte. Ritter selbst erhielt auf diese Weise in einem Falle die Zuckerreaction — indem, wie er meint, die Lebersubstanz nicht hinreichend fein zerschnitten war und die Stücke sich daher nur langsam erwärmten. Auch liess sich allenfalls daran denken, dass die beim Kochen gebildeten Producte leingebender Substanz in der angesäuerten Lösung zum Theil eine weitere Zersetzung unter Abspaltung von Zucker erfahren haben konnten.

Diese Bedenken veranlassten mich, auf Anrathen des Herrn Prof. Städeler, zur Untersuchung der Leber ein anderes Verfahren einzuschlagen, wobei sowohl die Fermentwirkung augenblicklich und vollständig coupirt, als auch die Bildung von Leim etc. vermieden und endlich die Zuckerprobe in einer zweckmässigeren und sicherern Weise ausgeführt werden konnte.

Dem horizontal ausgestreckt gehaltenen Kaninchen wird durch einen queren Schnitt dicht unterhalb des proc. xiphoides die Bauchhöhle geöffnet, von der

vorliegenden Leber ein Stück abgerissen und sofort in einer bereit stehenden Reibschale mit Glaspulver und starkem Weingeist zerrieben. Der Weingeist wirkt hierbei momentan ein, so dass jede weitere Fermentwirkung ausgeschlossen wird, und in wenigen Secunden ist das weiche Organ — falls man ein nicht allzu grosses Stück genommen hat — auf das Feinste vollständig zerquetscht. Der durch vorheriges Zerschneiden verursachte (gewiss nicht unbedenkliche) Zeitverlust fällt somit hier ganz fort. Der so gewonnene weingeistige Auszug wird in ein Glas gespült, einige Minuten in gelinder Wärme digerirt, filtrirt, dann der Weingeist verdunstet, der Rückstand in nicht zu viel Wasser aufgenommen, unter tropfenweisem Zusatz von nicht mehr Bleiessig als zur Fällung eben nöthig ist, gefällt, filtrirt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit, vom Schwefelblei abfiltrirt, und nach Entfernung des überschüssigen Schwefelwasserstoffs durch Erwärmen und Neutralisation mit einem Tropfen Natron zur Untersuchung verwendet. Statt der Behandlung mit Schwefelwasserstoff kann man auch ein etwas expediteres Verfahren einschlagen, indem man nach der Fällung durch Bleiessig das Filtrat mit Natron tropfenweise versetzt, bis die anfangs entstehende Trübung wieder verschwindet, das überschüssige Blei also in Lösung bleibt. Die Versuche zeigten, dass für die Ausführung der Zuckerprobe dieser kleine Bleigehalt ganz irrelevant ist.

Da es bekannt ist, dass die gemischte Fehling'sche Probedlüssigkeit zu Irrthümern Veranlassung geben kann, indem durch die bald rascher, bald langsamer erfolgende Zersetzung der Weinsäure eine

spontane Ausscheidung von Kupferoxydul stattfindet, so benutzte ich die Städeler'sche Mischung¹⁾, um die Möglichkeit einer solchen spontanen Reduction des Kupferoxyds gänzlich auszuschliessen; der kochenden Probedlüssigkeit wurde alsdann das auf Zucker zu prüfende Extract zugesetzt und das Gemisch drei Minuten hindurch in beständigem Kochen erhalten. Trat nach dieser Zeit keine Reaction ein, so wurde die Abwesenheit von Zucker als sicher constatirt angenommen.

Die in dieser Weise ausgeführten Proben ergaben bei sechs gesunden Kaninchen ein durchaus negatives Resultat; die Leber derselben enthielt während des Lebens keine Spur von Zucker. Bei fünf Thieren wurde parallel mit dem eben beschriebenen Verfahren ein möglichst gleich grosses, gleichzeitig oder selbst vorher abgerissenes Leberstück der Behandlung mit siedendem Wasser und Essigsäure nach Ritter's Vorschrift unterworfen. In allen Fällen gab das in letzterer Weise bereitete Extract deutliche Zuckerreaction, wofern nur Kali in hinreichender Menge zugesetzt und das Kochen der Flüssigkeit lange genug unterhalten wurde; dagegen enthielt das mit Weingeist in obiger Weise bereitete Extract niemals die geringste Spur von Zucker. Es kann also über die Superiorität dieses letzteren Verfahrens zur Entscheidung der in Rede stehenden Frage wohl kein Zweifel obwalten.

Bei einem einzigen Kaninchen — zufällig dem ersten, an dem ich diese Doppeluntersuchung vor-

¹⁾ Liebig und Kopp, Jahresbericht 1854, p. 747.

nahm — gab auch das mit Weingeist behandelte und zerriebene Leberstück eine zwar nur spurweise, aber doch deutliche Zuckerreaction. Da in diesem Falle die Gallenblase in dem ausgerissenen Leberstücke mit enthalten war, so drängte sich nachträglich die Vermuthung auf, dass ein Zuckergehalt der Galle vielleicht Ursache der Reaction gewesen sein könne. Es wurde daher weiterhin bei zwei Thieren die Gallenblase absichtlich mit herausgenommen und das somit gewonnene gallenhaltige Extract auf Zucker geprüft, wobei sich jedoch keine Spur einer reducirenden Wirkung herausstellte. Es muss also die Ursache des (jedenfalls als Abnormität anzusehenden) Verhaltens bei dem ersten Kaninchen dahingestellt bleiben; ich bemerke hier nur, dass das betreffende Thier in hohem Grade abgemagert und am ganzen Körper mit Räude behaftet war, so dass dieser Umstand möglicherweise bei dem differenten Verhalten seiner Leber-substanz nicht ganz ohne Gewicht war.

Ritter erwähnt, dass bei den in Rede stehenden Versuchen auf die Herbeiführung der Narcose durch Aether- oder Chloroforminhalationen, und ebenso durch Morphinum, durchaus verzichtet werden müsse — indem, wie bereits Reynoso, Bence Jones, Coze u. s. w. angaben und theilweise auch Pavy bestätigte — unter solchen Umständen vorübergehender Diabetes auftrate! Dieses Factum ist aber keineswegs constant, und übrigens auch der nothwendige Zusammenhang zwischen dem Erscheinen von Zucker im Harn und vitaler Zuckerbildung in der Leber ganz unerwiesen. Die beiden folgenden Versuche lehren nun, dass wenigstens die Aethernarcose bei Ka-

ninchen, wenn sie nicht in übertriebener Weise (bis zu deletärer Wirkung?) gesteigert wird, an sich keinen Zuckergehalt der Leber hervorruft.

Zwei kräftige Albino-Kaninchen inhalirten 1-1½ Minuten lang reinen Schwefeläther, wovon circa 80 Tropfen auf ein in geringem Abstände vorgehaltenes Tuch gegossen wurden. Nachdem gänzliche Anästhesie für mechanische Reize, comatöser Zustand und Myose eingetreten waren, wurde ohne heftige Unterbrechung von Seiten der Thiere der Bauchschnitt ausgeführt, und die herausgerissenen Leberstücke in der gewöhnlichen Weise untersucht. Nach einigen Minuten wurden die Thiere durch Verblutung getödtet. Die während des Lebens und bei fortbestehender Narcose entnommenen Leberstücke waren in beiden Fällen ganz zuckerfrei; auch der aus der Blase entnommene Harn enthielt keinen Zucker. Dagegen zeigten die post mortem entnommenen Leberstücke bei gleicher Behandlung eine stark reducirende Wirkung, wie dies auch bei nicht narcotisirten Thieren (vgl. unten) jedesmal der Fall war.

Ein drittes Kaninchen wurde mit zweifach Chlorkohlenstoff ($C_2 Cl_4$) in einer um den Kopf des Thieres gestülpten Blase durch drei Minuten lang fortgesetzte Inhalationen bis zu schwerer Vergiftung betäubt, so dass hochgradige Respirationsstörungen, Facialathmen und dispnoetische Convulsionen auftraten und das Thier todt zu sein schien. In diesem Stadium wurde die Bauchhöhle geöffnet und ein Leberstück herausgeholt, wobei sich zeigte, dass das Herz noch regelmässig, aber schwach, pulsirte. Die Leber enthielt in diesem Falle wirklich Zucker;

auch der aus der Blase postmortal gesammelte Harn gab die Zuckerreaction sehr deutlich. Es scheint demnach, dass nur eine bis zu letaler oder jedenfalls äusserst intensiver Intoxication gesteigerte Narcotisirung durch Inhalation die prämortale Zuckerbildung in der Leber — und vielleicht auch den Diabetes? — hervorruft.

Hinsichtlich der Ergebnisse bei nach dem Tode entnommenen Leberstücken stimmen meine Untersuchungen ganz mit den Befunden früherer Experimentatoren, namentlich auch Ritter's, überein. Bereits unmittelbar nach dem Tode zeigt das noch so vorsichtig zerriebene und mit Weingeist behandelte Stück der Lebersubstanz deutlichen Zuckergehalt, und es nimmt derselbe offenbar innerhalb kurzer Zwischenräume stetig und ausserordentlich rasch zu.

Ich schliesse diese Mittheilung mit dem Ausdrucke meines herzlichsten Dankes gegen Herrn Prof. Städeler, der mir bei diesen wie bei anderen Versuchen im Laufe des verflossenen Sommers die freundlichste und wirksamste Unterstützung geschenkt hat.
