



Beiträge zur Kenntniss der experimentellen Glycosurie.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Facultät zu Königsberg in Pr.

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt und öffentlich vertheidigt

Donnerstag den 17. März 1887, Mittags 12 Uhr

von

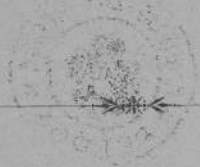
Andreas Thiel,

prakt. Arzt.

Opponenten:

Carl Kraemer, cand. med.

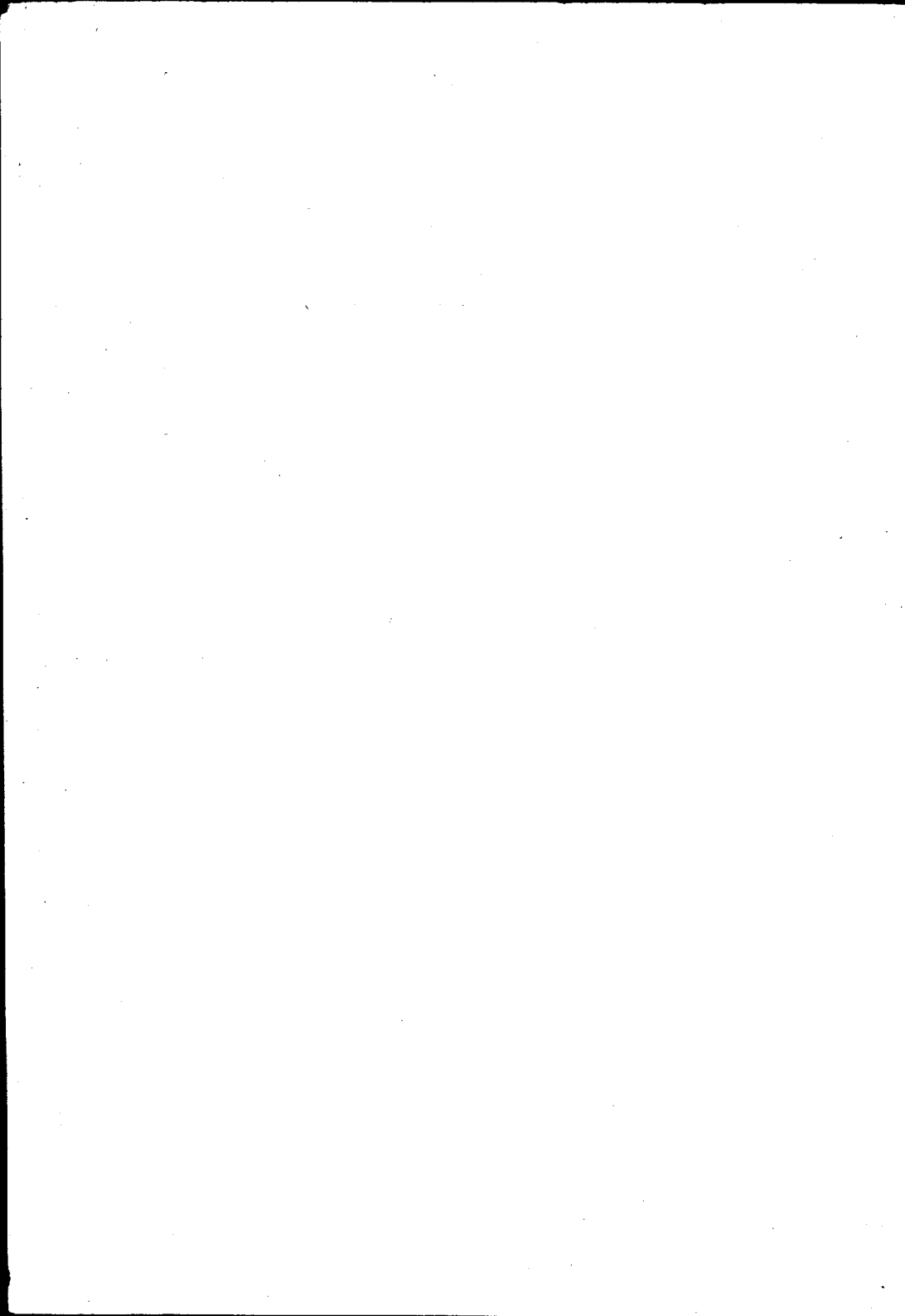
Franz Lunau, cand. med.



Königsberg in Pr.

Druck von R. Leupold.

1887.

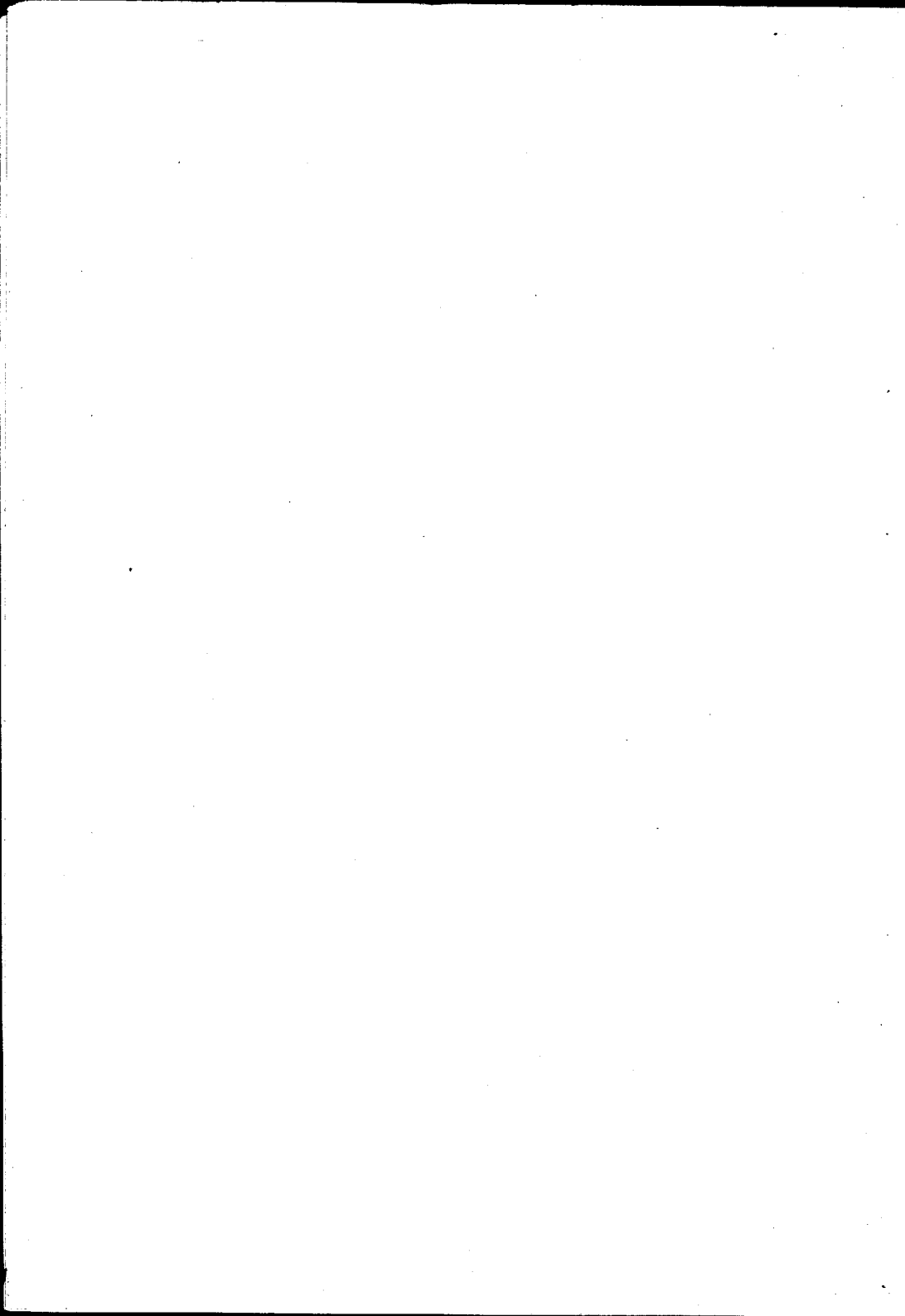


Seinem lieben Onkel
dem Hochwürdigsten Bischof von Ermland
Herrn Dr. A. Thiel

in dankbarer Verehrung gewidmet

vom

Verfasser.



Seitdem Claude Bernard im Jahre 1849 zuerst die Entdeckung gemacht, dass man durch Verletzung einer bestimmten Stelle am Boden des IV. Hirnventrikels einen vorübergehenden Diabetes mit, häufig aber auch ohne gleichzeitige Polyurie erzeugen kann, sind im Laufe der Zeit noch zahlreiche andere Methoden bekannt geworden, mittelst derer vorübergehendes Uebertreten von Zucker in den Harn bewirkt werden kann.

Die hauptsächlichsten dieser Methoden sind:

1. Zunächst verschiedene andere Nervenläsionen, z. B. Durchschneidung des letzten Hals- oder ersten Brustganglions und Verletzung des hintern Lappens des Wurms im Kleinhirn [Eckhard] ¹⁾, totale Trennung der hintern Stränge des Halsmarkes oder obersten Brustmarkes [Schiff], Verletzung des plexus vertebralis und Durchtrennung der med. oblong., letzteres natürlich mit künstlicher Respiration, [Pavy] Verletzung des hintern Theils der pons Varoli [Becker], Durchschneidung der vagi [Eckhard], der ischiadici [Külz] und, wenn auch nicht constant wirksam, der splanchnici [Schiff, v. Graefe, Eckhard, Cyon und Aladoff.] ²⁾

1) Eckhard: Beitr. zur Anat. u. Phys. IV. 1869.

2) Cyon und Aladoff: Melanges biolog. Bull. de l'acad. imp. des sciences de St. Petersburg. VIII. 1871.

2. Verschiedene Nervenreizungen, z. B. Reizung des centralen Vagusendes [Eckhard] ¹⁾, des n. depressor [Filehne, Laffont] und diverser sensibler Nerven [Kütz].

3. Einverleibung einer ganzen Reihe von Giften, oder an und für sich mehr oder weniger indifferenten Stoffe, z. B. Curare bei künstlicher Respiration [Bernard ²⁾, Winogradoff ³⁾, Salkowski ⁴⁾, Schiff ⁵⁾ und Tieffenbach ⁶⁾], Strychnin bei Fröschen [Schiff ⁷⁾, Gürtler ⁸⁾, Langendorff ⁹⁾], Kohlenoxyd und Leuchtgas [Senff ¹⁰⁾, Hasse ¹¹⁾, Friedberg ¹²⁾, Jeanneret ¹³⁾, v. Frerichs ¹⁴⁾], subcutane Injection von Amylnitrit [Hoffmann ¹⁵⁾, Sebold ¹⁶⁾], Orthonitrophenylpropriolsäure [Georg Hoppe-Seyler ¹⁷⁾], schwefelsaures Methyldephinin (subcutan)

1) Eckhard: Beitr. z. Anat. u. Physiol. VIII. 1879 p. 93.

2) Bernard: Leç. de Physiol. experim. I. p. 342. Paris 1855.

3) Winogradoff: Virchows Archiv für pathol. Anatomie. 1862. Bd. XXIV. 1863 Bd. XXVII.

4) Salkowski: Mediz. Centralbl. 1865 p. 553.

5) Schiff: Journal de l'anat. par Robin. 1866 p. 354.

6) Tieffenbach: Glycog. Function der Leber. Dissert. Königsberg 1869.

7) Schiff: Untersuch. üb. d. Zuckerbildung in d. Leber u. den Einfluss des Nervensystems auf die Erzeugung des Diabetes. Würzburg 1859 p. 98.

8) Gürtler: Der Strichnyn-Diabetes. Diss. Königsberg 1886.

9) Langendorff: Archiv f. Anatomie u. Physiol. 1886. physiol. Abth. Suppl. Bd. p. 269.

10) Senff: Ueber Diabetes nach CO-Athmung. Inaugural-Abhdl. Dorpat 1869.

11) Hasse: Schmidts Jahrbücher Bd. 105 p. 41.

12) Friedberg: Vergiftung durch Kohlendunst. Berlin 1886.

13) Jeanneret: L'urée dans le Diabète artificiel. Dissert. inaug. Berne 1872.

14) v. Frerichs: Ueber den Diabetes. Berlin 1884 p. 27.

15) Hoffmann: Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Berlin 1873. p. 746—753.

16) Sebold: Amylnitrit-Diabetes. Dissert. Würzburg 1874.

17) G. Hoppe-Seyler: Zeitschrift f. klin. Medizin. Bd. III. p. 103. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. VII. Heft 5.

[Beschop und Külz¹⁾, Morphinum in grossen Dosen (subcutan) [Lewinstein²⁾], Chloralhydrat [Teltz, Ritter und Eckhard³⁾], Blausäure und Schwefelsäure [Frerichs⁴⁾], Quecksilber in grossen Dosen [Salkowski⁵⁾, v. Mering⁶⁾, Milchsäure [Goltz⁷⁾ und Hoffmann⁸⁾], Chlorkohlenstoff [Eulenburg⁹⁾], Injection von Nitrobenzol [Ewald¹⁰⁾], Aether, Alcohol, Ammoniak und verdünnter Phosphorsäure [Harley, Pavy, Reynoso], intravenöse Injection von kohlen-saurem, essigsäurem, baldrian-saurem und bernsteinsäurem Natron [Külz], Injection von Zucker in das Blut, bis der Zuckergehalt des Blutes über eine gewisse Grenze steigt [Lehmann, Schöpfer], Injection von 1 % Chlornatrium-Lösung in die Arterien bei Kaninchen [Bock und Hoffmann¹¹⁾], Einfuhr von Terpentinöl (beim Menschen) [Almén], von Glycogen [Pavy], Einspritzung defibrinirten Blutes in die Arterien lebender Thiere [Pavy]. Das neueste Mittel, künstliche, sehr starke Glycosurie hervorzurufen, ist von v. Mering¹²⁾ angegeben, es ist dieses das Phlorhidzin *).

1) Külz: Beitr. z. Pathol. u. Therap. des Diab. mellitus u. insipidus. Bd. II. Marburg 1875 p. 125.

2) Lewinstein: Berliner klin. Wochenschrift 1876.

3) Bei v. Frerichs: Ueber den Diabetes p. 29.

4) Ebendasselbst.

5) Virchows Archiv. Bd XXVII. p. 247.

6) v. Mering: Wirkung des Quecksilbers. Strassburg 1879.

7) Goltz: Wirkungen der Milchsäure auf den thier. Organismus. Inaug.-Dissertation. Berlin 1868.

8) Hoffmann: Arch. f. Anat. u. Physiol. 1872 p. 746.

9) Eulenburg: Journal f. prakt. Chemie. III. 1868 p. 108.

10) Ewald: Centralblatt f. mediz. Wissenschaft 1873. 52.

11) Bock u. Hoffmann: Arch. f. Anat. u. Physiol. 1871 p. 550.

12) v. Mering: Ueber experiment. Diabetes. Verhdl. d. V. Congresses f. innere Medizin zu Wiesbaden. 1886 p. 185.

*) Für viele dieser künstlichen Glycosurien ist allerdings der Beweis, dass in der That Zucker im Harn auftritt, nicht mit genügender Sicherheit geführt worden, und vielfach mögen auch andere reducirende Substanzen, wie Glycuronsäure u. s. w., eine Anwesenheit von Zucker im Harn vorgetäuscht haben.

Was nun das Wesen der auf diese Weise zu Stande kommenden Glycosurieen betrifft, so hat man dieselben von zwei verschiedenen Gesichtspunkten ausgehend zu erklären gesucht: entweder man hat angenommen, dass eine Störung der Leberfunction vorliege, die zu einer übermässigen Anhäufung von Zucker im Blute führe, oder aber man hat angenommen, dass diejenigen Umsetzungen und Bedingungen, durch welche unter normalen Verhältnissen der Zucker im Organismus fortdauernd zerstört wird, eine Störung erleiden. [Pettenkofer und Voit.]

Für die meisten dieser künstlichen Glycosurieen haben zahlreiche Untersuchungen dargethan, dass eine Störung der normalen Leberfunction unzweifelhaft dabei eine Rolle spielt. So hat für die Piquüre Naunyn ¹⁾ gezeigt, dass bei derselben gleichzeitig mit der Zuckerausscheidung eine bedeutende Störung (Verminderung) der Gallenausscheidung statthat. Ferner fand man bei den meisten Glycosurieen mehr oder weniger starke Hyperaemie der Leber. Ferner haben Luchsinger, Herrmann, Dock u. A. durch ihre Versuche erwiesen, dass sowohl der Zuckerstich — als auch der Curare — Diabetes stets ausbleibt oder wenigstens sehr gering ausfällt [Seelig, Naunyn ²⁾], wenn die Versuchsthiere durch längeres Hungern vorher ihres Glycogens annähernd vollständig beraubt sind. Ebenso haben sie gezeigt, dass bei solchen Thieren nach der Piquüre der Glycogenansatz in der Leber verhindert ist, und durch den Zuckerstich vorhandener Glycogengehalt stets zum Schwinden gebracht wird. [Herrmann. ³⁾] Ferner sind die Versuche von Schiff, Bock und Hoffmann ⁴⁾ anzuführen, welche das

1) Naunyn: Archiv für experiment. Pathol. und Pharmacol. Bd. III. p. 163.

2) Archiv für exper. Pathologie und Pharmac. Bd. III. 1875 p. 101.

3) Herrmann: Lehrbuch d. Physiologie. Berlin 1886 p. 200.

4) Herrmann: Handbuch der Physiologie. Bd. V. p. 386.

Misslingen des Zuckerstichs nach Ausschaltung der Leberfunction zeigen.

Diese bei den in Rede stehenden Glycosurieen massgebende Störung der Leberfunction dachte man sich entweder in der Weise, dass in Folge der verschiedenen Eingriffe zur Erzeugung einer künstlichen Glycosurie die Leber auf irgend eine Weise ausser Stande gesetzt werde, aus den eingeführten Kohlehydraten Glycogen zu bilden und festzuhalten, und dadurch eine Ueberschwemmung des Organismus mit Zucker zu Stande komme, oder aber man hat angenommen, dass in der Leber eine vermehrte Zuckerbildung durch beschleunigte Umwandlung des Glycogens in Zucker stattfindet.

Was nun diese erstere Annahme angeht, so hat man sich dieselbe so gedacht: entweder die Leberzellen haben die Fähigkeit verloren, den durch die Nahrung eingeführten Zucker in Glycogen umzuwandeln, oder es trete durch vasomotorische Einflüsse eine Erweiterung der Lebergefässe mit consecutiver Beschleunigung der Circulation, und dadurch ein zu schnelles Hindurchgehen des Zuckers durch die Leber ein; der Zucker gewinne so nicht Zeit, in der Leber in Glycogen umgewandelt und als solches von derselben festgehalten zu werden, wodurch eine Ueberschwemmung des Organismus mit Zucker zu Stande komme. — Gegen diese Annahme spricht die Thatsache, dass nach der Leberexstirpation nicht regelmässig Zucker im Harn auftritt, auch wenn reichlich Kohlehydrate zugeführt werden.¹⁾ Minkowski gab Gänsen 25 gr Traubenzucker und 25 gr Amylum ein und entlebte sie dann, und trotzdem traten nur minimale Bruchtheile Zucker im Harn auf und zwar nur in den ersten Harnportionen, was sich sehr gut durch

1) Minkowski: Untersuchungen über den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Archiv für experiment. Pathologie und Pharmacologie. 1886. Bd. XXI.

die in Folge der Leberexstirpation veränderten Circulations-Verhältnisse erklären lässt. Damit in Uebereinstimmung stehen ferner auch die von v. Frerichs¹⁾, v. Mering²⁾ und Valmont³⁾ gemachten Beobachtungen, dass bei verschiedenen Leberkrankheiten z. B. totale Verfettung der Leberzellen nach Phosphorvergiftung und hochgradige Lebercirrhose, wo das ganze Organ bei der Section derartig degenerirt gefunden wurde, dass eine normale Function desselben undenkbar erschien, man selbst grössere Mengen von Traubenzucker dem Organismus zuführen konnte, ohne dass Zucker im Harn auftrat. Erst nach Gaben von 100—200 gr Traubenzucker gelang es v. Frerichs und v. Mering unter 19 Fällen zweimal, und Valmont unter 7 Fällen nur einmal, Spuren davon im Harn aufzufinden. Wäre jene erste Annahme der verhinderten Umbildung der Kohlehydrate in Glycogen und Festhaltung derselben als solches durch die Leber richtig, so müsste sowohl bei den Minkowski'schen, als auch bei den Versuchen von v. Frerichs, v. Mering und Valmont auch nach kleineren Gaben von Traubenzucker regelmässig Zucker im Harn aufgetreten sein.

Was die zweite Annahme anbetrifft, dass eine Glycosurie dadurch zu Stande kommt, dass in der Leber eine abnorm beschleunigte Umwandlung des Glycogens in Zucker stattfindet und auf diese Weise der Organismus mit Zucker überschwemmt werde, so hat man zunächst angenommen, dass die Zuckerbildung stattfindet unter dem Einfluss eines zuckerbildenden Ferments, das entweder in den Leberzellen selbst [Bernard, v. Wittich, Hensen], oder in dem die Leber passirenden Blut enthalten sei [Pavy, Tieffenbach, O. Nasse und Naunyn] und in Folge jener Eingriffe zur Erzeugung

1) v. Frerichs: Ueber den Diabetes. Berlin 1884 p. 43—45.

2) v. Mering: Deutsche Zeitschrift f. prakt. Medizin. 1875. 41.

3) Valmont: Études sur les causes des variations de l'urée dans quelques maladies. Paris 1879.

künstlicher Glycosurie frei resp. vermehrt werde. [Schiff¹⁾ Cl. Bernard, Schiff u. A. führen die vermehrte Bildung dieses Ferments, wenigstens bei mehreren der oben erwähnten Methoden zur Erzeugung künstlicher Glycosurie, vor allem bei denjenigen, die mit Nervenverletzungen zusammenhängen, z. B. bei der Piquûre, auf eine gesteigerte Blutfülle der Leber zurück. Diese Theorie ist vielfach, namentlich auch in neuerer Zeit [Langendorff²⁾, Gürtler³⁾] und, wie mir scheint, aus guten Gründen angezweifelt worden. Tiegel⁴⁾ und Plósz haben die Behauptung aufgestellt, dass die Zerstörung der Blutkörperchen das verursachende Moment für dies Freiwerden resp. die Vermehrung des fraglichen Ferments sei, eine Ansicht, die wenigstens bei einigen jener oben angeführten Methoden, z. B. Einspritzung von 1.0/0 Chlornatriumlösung in die Arterien von Kaninchen, Einspritzung von defibrinirtem Blut, Aether, Ammoniak u. s. w. manches Wahrscheinliche für sich hat. Andere haben überhaupt die Mitwirkung eines Ferments in Abrede gestellt und zur Erklärung der beschleunigten Umwandlung des Leberglycogens in Zucker angenommen, dass die Leberzellen direct durch die secretorischen Nervenfasern, deren Centren im Rückenmark liegen sollen, zu einer gesteigerten Zuckerproduction auf dem Wege eines spezifischen chemischen Vorganges, der sich intracellulär abspielt, angeregt werden [Gürtler⁵⁾ Langendorff⁶⁾].

1) Schiff: Untersuchungen über die Zuckerbildung der Leber. Würzburg 1858.

2) Langendorff: Arch. f. Anat. u. Phys. 1886. phys. Abth. Suppl.-Bd. p. 269.

3) Gürtler: Strychnin-Diabetes. Diss. Königsberg 1886.

4) Tiegel: Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. VI. p. 291.

5) Gürtler: Die Strychnin-Diabetes. Diss. Königsberg 1886.

6) Langendorff: Arch. f. Anat. u. Phys. 1886. Physiol. Abth. Suppl.-Bd. p. 269.

Durch eine raschere Umwandlung des Glycogens in Zucker kann aber selbstverständlich nur eine vorübergehende Ueberschwemmung des Organismus mit Zucker zu Stande kommen. Damit in Uebereinstimmung steht es auch, dass in der That diejenigen experimentellen Glycosurieen, welche von Störungen der Leberfunction abzuhängen scheinen, nur vorübergehend sind und nur zu Stande kommen resp. anhalten, so lange die Leber Glycogen enthält.

All' diese künstlichen Glycosurieen unterscheiden sich daher wesentlich von der unter dem Namen Diabetes mellitus bekannten Stoffwechselanomalie beim Menschen, denn diese letztere kennzeichnet sich vor allem durch ein dauerndes Auftreten von Zucker im Harn. Die Thatsachen, welche die zahlreichen Untersuchungen über die künstliche Glycosurie ermittelt haben, haben daher allenfalls Einiges für das Verständniss der auch beim Menschen als Complication bei verschiedenen Erkrankungen des Nervensystems etc. vorkommenden vorübergehenden Glycosurie beigetragen, über das Wesen des eigentlichen Diabetes mellitus haben sie aber bisher wenig Aufklärung verschafft. Trotzdem ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass es doch noch einmal gelingt, an der Hand der einen oder der andern von ihnen das Dunkel zu lichten, welches noch immer über jener so interessanten Krankheit schwebt.

Vor allem ist die Frage zu entscheiden, ob unter den mannigfachen bekannten experimentellen Glycosurieen nicht solche zu unterscheiden sind, welche in ähnlicher Weise zu Stande kommen, wie der menschliche Diabetes mellitus, und solche, bei welchen die Ausscheidung des Zuckers im Harn auf andere Ursachen zurückzuführen ist. Von Seiten der Pathologie ist nichts bekannt, was auf einen Zusammenhang des (menschlichen) Diabetes mellitus mit Störungen der Leberfunction schliessen liesse. Weder beobachtet man bei Erkrankungen der Leber Auftreten von Zucker im Harn

als ein Zeichen der gestörten Leberfunction, noch sind irgend welche Veränderungen an der Leber als ein constanter Befund beim Diabetes mellitus gesehen worden. Alles, was zu Gunsten einer Beziehung des Diabetes mellitus zu der Leberfunction vorgebracht wird, basirt auf den bei gewissen experimentellen Glycosurieen gewonnenen Beobachtungen; vor der Hand muss es aber noch fraglich erscheinen, ob man berechtigt ist, diese Beobachtungen ohne Weiteres für die Erklärung des menschlichen Diabetes mellitus zu verwerthen. Wenn daher, wie oben auseinandergesetzt ist, für gewisse experimentelle Glycosurieen eine vermehrte Production von Zucker in der Leber als die wahrscheinlichste Ursache anzunehmen ist, so ist vor allem die Frage zu entscheiden, ob es nicht **möglicherweise zweierlei Arten von Glycosurie** giebt: 1) solche, die zu Stande kommt durch Functionsstörung der Leber und abnorm vermehrte Zuckerbildung, in Folge dessen Ueberschwemmung des Organismus mit Zucker durch abnorm gesteigerten Zuckergehalt des Blutes, und Uebertritt von Zucker in den Harn; 2) solche, die zu Stande kommt durch gestörten Verbrauch des auch normaler Weise continuirlich ins Blut gelangenden und in diesem den Organismus durchkreisenden Zuckers. Dass der Verbrauch des in die Blutbahn injicirten Zuckers beim diabetischen Thier ein geringerer ist, als beim nicht diabetischen Thier, hat Seelig¹⁾ experimentell bewiesen.

Ich hatte mir die Aufgabe gestellt, auf dem Wege der Leberexstirpation systematisch zu untersuchen, ob man nicht unter den künstlichen Glycosurieen einen verschiedenen Modus des Zustandekommens mit Sicherheit eruiren könnte. Von vorne herein war es nicht unwahrscheinlich, dass z. B. der CO-Diabetes auf anderem Wege zu Stande

1) Archiv f. experiment. Path. u. Pharmacol. Bd. III. p. 99.

kommt, als der Piquûre - Diabetes. Dafür sprach unter Anderem die Thatsache, dass nach Bernards Angaben Durchschneidung der n. splauchnici die piquûre unwirksam macht, während nach Eckhards Beobachtungen, bei Hunden wenigstens, die Durchtrennung der n. splauchnici auf das Zustandekommen des CO-Diabetes keinen Einfluss hat. Die oben erwähnte Frage hätte entschieden werden können, wenn sich herausgestellt hätte, dass es gewisse Arten von künstlicher Glycosurie giebt, welche nur bei erhaltener Leber, und andere, welche auch nach der Exstirpation der Leber zu Stande kommen. Für einzelne Arten künstlicher Glycosurie liegen bereits Untersuchungen in dieser Hinsicht vor, so für die Piquûre: Schiff hat bereits gezeigt, dass die Piquûre bei Fröschen, denen er die Leber vorher exstirpirte, unwirksam war. Zu ganz denselben Resultaten gelangte Salkowski bei Versuchsthieren, die er vorher mit Arsen (oder Phosphor) gefüttert und so die Leber in Folge der dadurch verursachten totalen fettigen Degeneration ihres Parenchyms vor der Piquûre gewissermassen ausschaltete. Ein gleiches Unwirksamwerden der Piquûre hat man auch nach anderweitiger Ausschaltung der Leberfunction gesehen, so Schiff nach Unterbindung der v. portarum, Bock und Hoffmann nach Einführung eines Obturators in die v. cava, Wikham, Leqq und v. Wittich nach Unterbindung des Duct. choledochus und dadurch bedingter Gallenstauung.¹⁾ Ferner hat Gürtler²⁾ für den Strychnin - Diabetes gezeigt, dass es unmöglich ist, denselben bei entleberten Fröschen zu erzeugen. In neuester Zeit hat v. Mering³⁾ gefunden, dass für das Zustandekommen des von ihm entdeckten

1) cf. Herrmann: Handbuch der Physiol. Bd. V. p. 386.

2) Gürtler: Der Strychnin-Diabetes. Dissert. Königsberg 1886. p. 17. 18.

3) v. Mering: Ueber experiment. Diabetes. Verhandlungen des V. Congresses für innere Medizin zu Wiesbaden. 1886 p. 184.

Phlorhidzin-Diabetes nicht nur der absolute Glycogenmangel der Leber und der Muskeln, sondern auch das Fehlen der Leber selbst nach ausgeführter Exstirpation derselben vollständig gleichgiltig sei.*)

Es lag also den hier vorliegenden Untersuchungen ursprünglich die Absicht zu Grunde, die Methode der Leberexstirpation bei Vögeln, wie sie im Laboratorium der hiesigen medizinischen Klinik von Stern, Naunyn und Minkowski¹⁾ bereits mit Erfolg angewandt wurde, dazu zu benutzen, um genauere Aufschlüsse über die Bedeutung der Leber für das Zustandekommen der verschiedenen künstlichen Glycosurien zu erhalten. Diese ursprüngliche Absicht konnte nicht erreicht werden, da es sich herausstellte, dass bei Vögeln die Erzeugung künstlicher Glycosurie die grössten Schwierigkeiten darbietet. Immerhin dürften aber die bei den betreffenden Untersuchungen gewonnenen Resultate nicht ohne Interesse sein, weshalb sie in Folgendem ausführlicher veröffentlicht werden sollen.

Vorbemerkungen.

Um Wiederholungen zu vermeiden, will ich, bevor ich auf die einzelnen Kategorien von Versuchen eingehe, einige Vorbemerkungen vorausschicken.

1. Zur Gewinnung des reinen Harns wurde fast in allen Fällen bei den zu den Versuchen benutzten Vögeln (Hühner, Enten, Gänse) vor dem eigentlichen Versuch die Cloake unterbunden. Dies geschah regelmässig in der

*) Es sei mir gestattet zu bemerken, dass diese von mir angestellten Untersuchungen bereits im Frühjahr 1885, also vor der Publikation der v. Mering'schen Mittheilungen begonnen waren.

1) Minkowski: Untersuchungen über den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. 1886.

Weise, dass mittelst eines kleinen Schnittes in der linea alba etwas oberhalb der Cloakenöffnung die Abdominalhöhle eröffnet wurde, das rectum dicht oberhalb der Einmündung der Uretheren unterbunden und die kleine Wunde in der Bauchwand sodann sorgfältig durch die Nath geschlossen wurde.

2. Der so gewonnene reine Vogelharn wurde regelmässig in der Weise verarbeitet, dass er zunächst auf dem Wasserbade bis fast zur Trockne eingedampft wurde, sodann mit 96 % Weingeist übergossen, auf dem Wasserbade mit Weingeist mehrmals ausgekocht, das heisse Alcohol-extract nebst festem Rückstand in einen Glaskolben gethan und gut verschlossen über Nacht stehen gelassen. Hierauf wurde das Alcoholextract abfiltrirt und auf dem Wasserbade eingedampft, der syrupartige Rückstand in H_2O gelöst, auf ein bestimmtes Volumen gebracht, filtrirt und zur Zuckerprobe resp. zum Titriren verwendet. War die Lösung, was häufig vorkam, zu dunkel gefärbt, so wurde sie erst mit Bleiacetat gefällt, filtrirt und, nachdem das überschüssige Blei entfernt war, das Ganze auf ein bestimmtes Volumen gebracht (event. eingengt) und zur Zuckerprobe resp. zum Titriren gebraucht.

3. Zum Nachweis des Zuckers wurde in den meisten Fällen die Trommer'sche Probe angewandt, häufig auch, besonders in weniger deutlichen oder zweifelhaften Fällen in der Worm-Müller'schen Modification, einige Male auch die Gährungsprobe. Die quantitative Bestimmung des Zuckers wurde meistens durch Titrirung mit Fehling'scher Lösung ausgeführt. In geeigneten Fällen wurden Controllbestimmungen mit dem Sacharimeter gemacht.

4. Als Futter für die Versuchsthiere diente regelmässig, wo es nicht ausdrücklich anders angegeben ist, Gerste oder Hafer und Wasser.



I. Versuche mit der Piquüre.

Es war naturgemäss, dass ich meine Versuchsreihe mit jener ältesten, klassischen Methode von Cl. Bernard eröffnete, wodurch zuerst der Diabetes dem Experiment zugänglich gemacht wurde. Schon Cl. Bernard ¹⁾ hat auch an Vögeln seinen Zuckerstich versucht und gefunden, dass der Effect nicht derselbe ist, wie bei Säugethieren. Er theilt an oben citirter Stelle zwei Fälle mit, in denen er seinen Zuckerstich an Tauben versuchte, beide Male mit negativem Erfolg. Angeregt durch diese kurze Mittheilung Cl. Bernards hat später Bernhardt ²⁾ unternommen, die Frage über den Erfolg des Zuckerstichs bei Vögeln eingehender zu prüfen. Bernhardt operirte ebenfalls an Tauben und kam zu einem entgegengesetzten Resultat: er fand stets Zucker im Harn. Nähere Angaben über die Menge desselben hat er aber nicht gemacht. Er operirte ohne vorherige Unterbindung der Cloake und untersuchte stets Harn und Koth zusammen. Da er sich aber überzeugte, dass der Darminhalt in der Regel Zucker enthielt, auch bei normalen Thieren, so setzte er die Thiere auf Fleischfütterung. Im Uebrigen machte es gewisse Schwierigkeiten, die Glycosurie nachzuweisen. Es musste der von mehreren Tagen entleerte Koth gesammelt und untersucht werden, so dass jedenfalls die Glycosurie nicht in der prägnanten Weise demonstrirt werden konnte, wie beim Kaninchen. *)

1) Cl. Bernard: Leçons sur la physiol. et la pathol. du système nerveux. Paris 1858. T. I. p. 461.

2) Bernhardt: Ueber den Zuckerstich bei Vögeln. Virchows Archiv f. patholog. Anatomie, Physiologie und klin. Medizin. Berlin 1874. Bd. LIX. p. 407.

*) Wie aus den Mittheilungen Bernhardts hervorgeht, nahm er bei seinen Versuchen, gestützt auf das Ergebniss mehrfacher desbezüglicher Untersuchungen, nach mindestens 5 tägiger Fleischfütterung die Excremente seiner Versuchsthiere als sicher zuckerfrei an. Mir ist es vorgekommen, dass unter mehreren Enten, die ich zu anderen

Ich benutzte als Versuchsthiere für den Zuckerstich Hühner und Enten, von welchen man schon grössere Harnmengen gewinnen kann, und operirte nur an Thieren, denen vorher die Cloake unterbunden worden war, so dass der Harn ganz rein und ohne jede Verunreinigung durch Koth aufgefangen wurde. Die Thiere wurden nach ausgeführter Operation in Käfige gesetzt, die so eingerichtet waren, dass der Harn direct in eine untergesetzte, gut gereinigte Porzellanschale entleert wurde. Alle Thiere waren vorher reichlich mit Gerste oder Hafer gefüttert, welches Futter auch nach der Operation gereicht wurde.

Der I. Versuch wurde am 26. März 1885 gemacht. Um 10 $\frac{1}{2}$ Uhr Vorm. wurde einem kräftigen Huhn die Cloake unterbunden und ca. $\frac{3}{4}$ Stunden darauf mit einer feinen Mikroskopirnadel genau nach den Bernhardschen Angaben die Piquüre ausgeführt. Das Thier dreht sofort den Kopf nach rechts, taumelt und fällt bei Gehversuchen nach rechts und bleibt schliesslich mit weggestreckten Beinen auf der rechten Seite liegen, in welche Lage es immer wieder zurückstrebt, wenn man es in eine andere Lage bringt. Zeitweise bemerkt man auch ein vorübergehendes Zittern des Kopfes. Sonst scheint das Thier ganz munter und reagirt auf jeden äussern Reiz. In den Käfig gesetzt behält es dieselbe Körperhaltung bei. Um 5 Uhr Nachm. sitzt es mit geschlossenen Augen wie schlafend da, fährt aber bei jedem äussern Insult auf, hat weder etwas gefressen, noch getrunken, und thut dies auch ferner vorläufig nicht. Der kurz vor der Operation aufgefangene und untersuchte Harn gab keine Spur einer Zuckerreaction, ebenso der nach der Operation bis 5 Uhr Nachm. entleerte Harn, dessen Menge etwa 15 cctm betrug. Am folgenden Tage war das Thier noch comatös, der Harn enthielt keine Spur von Zucker. Nach 2 Tagen (28. März) wird das Thier im Ganzen unverändert gefunden, nur sieht es etwas munterer aus und hat auch etwas getrunken, aber nichts gefressen. Der Harn enthält wieder keine Spur von Zucker, ebenso der Harn der nächsten Tage. Das Thier er-

Zwecken mit Fleisch fütterte, eine nach 4–5tägiger Fleischfütterung noch 0,088 Gr. Zucker, d. h. reduzierende Substanz auf Zucker berechnet, in den Excrementen hatte.

holte sich von Tag zu Tag mehr, trank etwas, aber frass nichts, so dass es nach mehreren Tagen sichtlich abgemagert erschien. Am 2. April, also nach 7 Tagen, wurde das Thier gedtötet. Die Section des Gehirns ergab ein Blutextravasat im IV. Ventrikel.

In ganz derselben Weise wurde an demselben Tage um 12³/₄ Uhr noch ein zweites kräftiges Huhn operirt. Dieser zweite Versuch war der einzige, der ein positives Resultat ergab, doch war gerade in diesem Falle leider unterlassen, den Harn vorher genau auf Zucker zu untersuchen.

Das Thier verfiel sofort nach dem Zuckerstich in Krämpfe, machte darauf Zwangsbewegungen und blieb schliesslich ruhig auf der rechten Seite liegen. Die Zwangsbewegungen wiederholten sich. In dem Käfig verfällt es nach kurzer Zeit in einen comatösen Zustand, in welchem es, ohne von dem vorgesetzten Wasser oder Futter etwas anzurühren, ruhig dasitzt. Bereits der erste nach einer halben Stunde entleerte Harn zeigte deutliche Zuckerreaction. Der Harn war ziemlich dünnflüssig. Um 1¹/₂ Uhr bekam das Thier Erbrechen, das indessen bald aufhörte. Um 4 Uhr Nachm. sitzt das Thier, wie benommen, ruhig da, den Kopf gesenkt und nach links gedreht, reagirt aber lebhaft auf alle äussern Reize. Die Harnmenge von 12³/₄—4³/₄ Uhr, also von 4 Stunden, beträgt ca. 20 cctm. Das Alkoholextract davon ergibt beim Titriren ca. **0,47%** Zucker, der Polarisationsapparat zeigt auch gegen 0,5⁰/₀ an. Am nächsten Tage sitzt das Thier noch unverändert mit nach links verdrehtem Kopf somnolent da, mehr auf der rechten Seite liegend, ohne etwas genossen zu haben. Der nach 4³/₄ Uhr vorigen Tages entleerte Harn hat offenbar seine Beschaffenheit geändert, er ist viel concentrirter und auch nicht so reichlich, seine Menge beträgt in 19¹/₄ Stunden nur 20 cctm (das Thier hat freilich auch nichts getrunken) und enthält keine Spur von Zucker, ebenso der Harn der nächsten Tage.

In ganz ähnlicher Weise wurden noch 7 andere Hühner operirt, denen jedoch nunmehr regelmässig bereits Tags vorher die Cloake unterbunden wurde, so dass der Harn 24 Stunden vor der Piquüre aufgefangen und genau auf Zucker geprüft werden konnte, was in allen Fällen ein

negatives Resultat ergab. Die letzten drei (Huhn VI, VII und VIII) wurden, um sicherer die Stelle der Piquüre zu treffen, nach vorhergegangener präparatorischer Freilegung des lig. atlanto-occipitale operirt. Die Thiere zeigten bis auf einige Variationen in den Zwangsbewegungen, Lähmungserscheinungen oder Krämpfen u. s. w. alle ziemlich dasselbe Verhalten nach dem Eingriff, wie die beiden ersten operirten Thiere. In keinem Falle gelang es mir aber, in dem Alcoholextract des eingedampften Harns auch nur Spuren von Zucker aufzufinden. Dasselbe negative Resultat ergab auch der noch an zwei Enten nach vorhergehender Freilegung des lig. atlanto-occipitale ausgeführte Zuckerstich.

Ich bin also nach obigen Ergebnissen nicht in der Lage, den positiven Erfolg der piquüre an Vögeln, wie ihn Bernhardt erzielte, bestätigen zu können. Es scheint allerdings nach dem zweiten Versuch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die piquüre auch an Vögeln wirksam sein kann, wenn auch seltener und weniger intensiv, als bei Säugethieren, doch kann man aus diesem Versuche aus dem Grunde keinen zuverlässigen Schluss ziehen, weil der Harn, wie oben erwähnt, vor der Operation nicht auf Zucker untersucht worden war.

Jedenfalls war der Erfolg der piquüre an Vögeln zu unzuverlässig und zu wenig beweiskräftig, um für den Zweck meiner Untersuchungen verwerthbar zu sein, weshalb von weiteren Untersuchungen in dieser Hinsicht Abstand genommen wurde.

II. Versuche mit Kohlenoxyd und Leuchtgas.

Dass nach CO-Vergiftung Glycosurie auftritt, ist zuerst von Cl. Bernard¹⁾ beobachtet worden. Diese Angabe

1) Cl. Bernard: Leçons sur les effets des substances toxiques et medicamenteuses. 1857. p. 161.

Cl. Bernards ist später von Friedberg¹⁾, Schultzen, Pokronsky, Klebs²⁾ und Senff³⁾ geprüft und bestätigt worden. Jeanneret⁴⁾ wandte ebenfalls bei seinen Untersuchungen über das Verhalten des Harnstoffs bei künstlichem Diabetes die CO-Inhalation bei seinem Versuchsthier (Hund) mit positivem Erfolg an und erzielte damit bis 3,17 % Zucker im Harn. v. Frerichs⁵⁾, Hoppe-Seyler, Legal und Voit beobachteten das Auftreten vorübergehender Glycosurien auch nach CO-Intoxicationen bei Menschen, machen jedoch darauf aufmerksam dass dies durchaus keine regelmässige Erscheinung sei. Bei den 16 von v. Frerichs beobachteten Fällen war z. B. nur in 11 Zucker vorhanden.

Ich benutzte zu meinen Versuchen mit CO-Vergiftung Hühner, denen vorher die Cloake unterbunden war, und deren letzter Harn vor der CO-Inhalation auf Zucker geprüft war. Das erforderliche CO-Gas wurde durch Erhitzen von Oxalsäure mit Schwefelsäure dargestellt. Das so entwickelte mit CO₂ gemischte CO-Gas wurde mittelst Hindurchleiten durch Kalilauge von der CO₂ befreit und dann rein in einem Gasometer aufgesammelt.

Der I. Versuch wurde am 26. Mai 1885 vorgenommen. 11³/₄ Uhr wurde einem kräftigen Huhn die Cloake unterbunden und das Thier sodann in den Käfig gesetzt, um erst etwas Harn zu gewinnen, der genau auf Zucker untersucht wurde und sich zuckerfrei erwies. Um 1¹/₂ Uhr wurde das Thier unter eine grosse Glasglocke gesetzt, unter welche von dem Gasometer aus so viel CO-Gas geleitet wurde, dass die Luft unter der Glocke ungefähr $\frac{1}{8}$ CO enthielt. Nach 8

1) Friedberg: Vergiftung durch Kohlendunst. Berlin 1886.

2) Pokronsky und Klebs: Ueber die Wirkung des Kohlenoxyds auf den thierischen Organismus. Virchows Archiv 1865.

3) Senff: Ueber Diabetes nach Kohlenoxydathmung. Inaug.-Dissert. Dorpat 1869.

4) Jeanneret: L'urée dans le Diabète artificiel. Dissert. Berne 1872. Naunyn l. c. p. 160.

5) v. Frerichs: Ueber den Diabetes. Berlin 1884. p. 26.

Minuten wurde das Thier asphyktisch herausgenommen, erholte sich jedoch an der frischen Luft bald von selbst. Nach einer Stunde brachte ich es wieder unter die Glocke und liess es 13 Minuten lang dasselbe Gasgemisch einathmen, bis es vollständig narkotisirt war. Herausgenommen und an die frische Luft gebracht erholte es sich auch dieses Mal von selbst, worauf das Thier in den Käfig gesetzt wurde. Der bis $6\frac{3}{4}$ Uhr Nachmittags gesammelte spärliche Harn gab im Alcoholextract keine Zuckerreaction, ebenso der später entleerte Harn.

Am nächsten Tage (27. Mai) war das Thier wieder ganz munter, hatte gut gefressen und getrunken. Um 11 Uhr liess ich es wieder 10 Minuten obiges Gasgemisch unter der Gasglocke einathmen, die Asphyxie ging an der frischen Luft spontan vorüber. Da das Thier sehr matt erschien, wurde es bis $12\frac{1}{2}$ Uhr in den Käfig gesetzt. Der bis dahin entleerte Harn gab keine Zuckerreaction. Um $12\frac{1}{2}$ Uhr wurde das Thier noch 2 Mal in $\frac{1}{4}$ stündigem Zwischenraume 10 Minuten lang obigem Gasgemisch unter der Glasglocke ausgesetzt. Die Asphyxie ging beide Mal spontan vorüber. Das Alcoholextract des bis zum Abend und über Nacht entleerten Harns gab keine Spur einer Zuckerreaction.

Am nächsten Tage (28. Mai) ist das Thier wieder ganz munter, hatte gut gefressen und getrunken. Um $12\frac{1}{4}$ Uhr liess ich es unter der Glocke 2 Minuten lang ein concentrirteres Gemisch von CO und Luft einathmen. Es traten plötzlich heftige Krämpfe auf, und in tiefer Asphyxie wurde das Thier an die frische Luft gebracht, wo es sich jedoch erst nach Einleitung der künstlichen Respiration erholte. Um $12\frac{1}{2}$ Uhr liess ich es wieder 2 Minuten lang dasselbe CO-Gasgemisch einathmen. Die Asphyxie ging spontan vorüber. Das Alcoholextract von dem unter der Glocke entleerten Harn giebt **Spuren einer Reduction**. Um $12\frac{3}{4}$ Uhr wurde das Thier von Neuem 3 Minuten unter die mit obigem concentrirterem CO-Gemisch gefüllte Glasglocke gebracht. Die unter heftigen Krämpfen eingetretene Asphyxie ging spontan vorüber, nachdem das Thier an die frische Luft gebracht war. Um $1\frac{1}{4}$ Uhr wurde das Thier wieder 2 Minuten fast reinem CO ausgesetzt. Krämpfe, Asphyxie, herausgenommen, erholt sich spontan. Das Alcoholextract von dem unter der Glocke entleerten Harn giebt **deutliche Zuckerreaction**. Um $1\frac{1}{2}$ Uhr wurde das Thier wiederum 2 Minuten unter die Glasglocke gebracht, die mit CO reichlich gefüllt war. Die Asphyxie ging spontan vorüber. Um $1\frac{3}{4}$ Uhr wurde das

Thier wiederum 4 Minuten lang einem concentrirten CO-Gemisch unter der Glasglocke ausgesetzt. Die Asphyxie ging erst nach Einleitung der künstlichen Respiration vorüber. Da das Thier sehr matt schien, wurde es nach sechsmaliger CO-Vergiftung bis zur Asphyxie um $1\frac{3}{4}$ Uhr in den Käfig gesetzt. Der von $1\frac{3}{4}$ — $7\frac{1}{4}$ Uhr entleerte mässig reichliche Harn ergab im Alkoholextract eine schwache, doch **deutliche Zuckerreaction**. Der Titrirung nach waren in der ganzen Menge etwa **0,02 gr Zucker**. Die **Gährungsprobe** fiel aber **negativ** aus. Bei dem nach $7\frac{1}{4}$ Uhr gesammelten Harn fehlte jede Spur einer Reduction.

Gleichzeitig mit diesem Versuch wurde noch ein zweiter angestellt. Da jedoch bei diesem II. Versuch das Thier gleich im Beginn, nachdem es in mehreren Intervallen im Ganzen 21 Minuten ein weniger concentrirtes CO-Gasgemisch eingeathmet hatte, einer Asphyxie erlag, so wurde bei Fortsetzung des Versuches I mit grösserer Vorsicht zu Werke gegangen und die Asphyxie nie bis auf's Aeusserste getrieben. Der bei diesem II. Versuch während der asphyktischen Krämpfe, unter denen der Tod eintrat, entleerte Harn war zuckerfrei.

Wie v. Frerichs und Andere angeben, sollen auch Leuchtgasvergiftungen im Stande sein, Glycosurie hervorzurufen. v. Frerichs theilt einen Fall mit, wo ein mit Leuchtgas vergifteter Mensch 1,5 % Zucker im Harn hatte. Ich machte damit zwei Versuche an Enten, welche ebenfalls negativ ausfielen, obgleich ich die Thiere innerhalb weniger (3—4) Stunden bis acht Mal hintereinander so schwer mit Leuchtgas vergiftete, dass 4, 5, selbst 8 und 10 Minuten künstlicher Respiration erforderlich waren, um sie wieder in's Leben zurückzurufen.

Demnach musste es zweifelhaft erscheinen, ob überhaupt durch CO oder Leuchtgas bei Vögeln sich eine Glycosurie erzielen lässt. Jedenfalls war dieselbe zu inconstant, um mit Hilfe der Leberextirpation etwas Sicheres über die Bedeutung der Leber für dieselbe beweisen zu

können. Ferner kam noch in Betracht, dass die Thiere durch die Versuche so angegriffen wurden, dass sie an Thieren, die vorher eine so eingreifende Operation, wie die Leberexstirpation, überstanden, kaum möglich waren, weshalb weitere Versuche mit diesem Verfahren aufgegeben wurden.

III. Versuche mit Amylnitrit.

Hoffmann¹⁾ hat zuerst gefunden, dass subcutane Injection von 0,4 bis 0,6 gr Amylnitrit bei Kaninchen Glycosurie hervorruft, welche bereits wenige Stunden nach der Injection auftritt und bis über 24 Stunden anhält. Sebold²⁾ hat später ebenfalls ausführliche Untersuchungen darüber angestellt und den von Hoffmann entdeckten Amylnitrit-Diabetes bei Säugethieren bestätigt. Bernhardt³⁾ hat das Amylnitrit bezüglich dieser Wirkung bereits an Vögeln versucht und zwar mit fast ganz negativem Erfolg. wenigstens waren subcutane Injectionen bei Tauben ganz unwirksam, während Amylnitrit innerlich beigebracht, in einzelnen Fällen Erfolg gehabt haben soll.

Ich habe den Amylnitrit-Diabetes ebenfalls in den Kreis meiner Untersuchungen gezogen, um ihn späterhin eventuell auch an entlebten Thieren zu versuchen. Von mehreren Versuchen, die ich an Hühnern damit anstellte, will ich der Kürze halber nur einen ausführlicher anführen.

Am 28. Mai 1885 11 Uhr wurde einem mittelkräftigen Huhn die Cloake unterbunden und der nächstentleerte Harn auf das Fehlen von Zucker geprüft. Um 12 Uhr wurde sodann dem Thier 0,3 cctm reinen Amylnitrits subcutan beigebracht. Das Thier reagirte darauf in keiner Weise. Der nach 2 Stunden untersuchte Harn enthielt keinen Zucker.

1) Hoffmann: Arch. f. Anat. u. Physiol. Berlin 1873. p. 746—753.

2) Sebold: Amylnitrit-Diabetes. Inaug.-Dissert. Marb. 1874.

3) Bernhardt: Ueber den Zuckerstich bei Vögeln. Virchows Archiv. 1874. Bd. 59. p. 412.

Um 2 Uhr wurden ihm noch 0,6 cctm Amylnitrit subcutan injicirt, auch darauf verhielt sich das Thier absolut reactionslos. Der 5 Stunden darauf untersuchte Harn war zuckerfrei, ebenso der bis zum nächsten Vormittag entleerte Harn.

29. Mai: Um 11¹/₂ Uhr wurden demselben Huhn 2 cctm Amylnitrit subcutan gegeben. Das Thier war einige Zeit darauf etwas benommen und matt, erholte sich jedoch bald wieder. Der Athem des Thieres roch deutlich nach Amylnitrit. Der innerhalb der nächsten 24 Stunden entleerte Harn war an Menge fast spärlich, braun und fadenziehend, von eigenthümlich penetrantem Geruch, enthielt aber keine Spur von Zucker.

30. Mai: Um 2 Uhr Nachm. wurden demselben Huhn zunächst 3 Pravazsche Spritzen gleich 3 ccmt Amylnitrit injicirt und nach einer geraumen Zeit, da das Thier nicht besonders darauf reagirte, noch eine Spritze, so dass es im Ganzen 4 cctm Amylnitrit subcutan erhalten hatte. Das Thier wurde nun bald comatös und eine Stunde nach der letzten Injection war es todt. Der kurz vor dem Tode entleerte und post mortem noch aus der Cloake herausgepresste Harn war zuckerfrei.

In ähnlicher Weise und mit ähnlichen Dosen Amylnitrit wurden noch einige Versuche an Hühnern vorgenommen, alle mit dem gleichen negativen Erfolg, trotzdem selbst das Vier- bis Fünffache der Dosis gegeben wurde, welche bei Hunden und Kaninchen innerhalb weniger Stunden wirksam waren.

IV. Versuche mit Orthonitrophenylpropriol-Säure.

Die Glycosurie erzeugende Wirkung der O.-Säure wurde zuerst durch Georg Hoppe-Seyler ¹⁾ bekannt. Derselbe experimentirte an Hunden und Kaninchen.

Ich versuchte diese Säure auch an Vögeln, um sie zum Zweck vorliegender Untersuchungen diabetisch zu machen. Das Ergebniss dieser Versuche war kurz folgendes:

1) Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. VII, H. 5 und Zeitschr. für klin. Medizin Bd. III, p. 403.

Als Versuchsthiere benutzte ich Hühner und Enten, denen vorher die Cloake unterbunden und deren Harn als zuckerfrei erwiesen war.

I. Versuch, 12. Juni 1885. Um 11 Uhr wurde einem kleinen Huhn 1 gr in Fliesspapier abgepresster und an der Luft möglichst getrockneter O.-Säure in Oblaten eingestopft. Da das Thier darauf in keiner Weise reagirte, erhielt es um 2 Uhr noch 1 gr in derselben Weise. Am nächsten Tage Mittags bebte das Thier noch, um 6 Uhr Nachmittags wurde es todt gefunden. Der zuletzt entleerte, Indigo enthaltende Harn (ca. 25 CC.) gab im Alcoholextract **deutliche Zuckerreaction**. Der Titrirung nach waren in der ganzen Harnmenge ungefähr 0,05 gr = 0,20% Zucker.

II. Versuch. Am 19. Juni Nachm. 6 $\frac{1}{2}$ Uhr wurde einem kräftigen Huhn wiederum 1,0 gr jener an der Luft möglichst getrockneten O.-Säure in Oblaten eingestopft.

20. Juni: Die 24 stündige Harnmenge = 70 cctm enthielt keine Spur von Zucker. Das Thier erhält wieder 1,0 gr getrockneter O.-Säure.

21. Juni: Der über Nacht entleerte Harn ist zuckerfrei. Um 10 Uhr Vorm. wieder 1,0 gr jener O.-Säure gegeben, und, da der Harn Abends 7 Uhr ebenfalls noch zuckerfrei ist, um diese Zeit noch 1,0 gr.

22. Juni: Der über Nacht entleerte spärliche und stark indigohaltige Harn enthält nicht die Spur von Zucker. Um 9 Uhr Vorm. erhält das Thier noch 2,0 obiger Säure.

23. Juni: Der Harn von 24 Stunden = 20 cctm enthielt viel Indigo, aber nicht eine Spur von Zucker. Das Thier erhält 9 Uhr Vorm. wieder 2,0 gr trockner O.-Säure.

24. Juni: 11 $\frac{1}{2}$ Uhr. Der Harn von 26 $\frac{1}{2}$ Stunden = 25 cctm enthält wieder viel Indigo, aber keine Spur von Zucker.

Das Thier wurde Abends getödtet. Es hatte während der 6 Tage, die es beobachtet wurde, nicht weniger als 8 gr getrockneter O.-Säure erhalten, und trotzdem war während der ganzen Zeit nie eine Spur von Zucker im Harn nachzuweisen.

III. Versuch. 9. Sept. 1885. Vormittags 11 $\frac{3}{4}$ Uhr wurde einer grossen Ente nach vorheriger Uuterbindung der Cloake und nachdem der Harn zuckerfrei erwiesen war, 0,5 gr an der Luft getrockneter O.-Säure **als Natriumsalz gelöst per Schlundsonde** gegeben. Das Thier blieb darnach ganz munter

und trank gierig von dem vorgesetzten Wasser. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde war bereits Indigo im Harn, wie man aus der Farbe desselben erkennen konnte. Nach einer Stunde trat heftiges Erbrechen ein. Der ziemlich reichliche Harn wurde in mehreren Portionen bis 6 Uhr gesammelt, in keiner wurde Zucker gefunden. In den letzten Harnportionen waren nur noch Spuren von Indigo. Um $6\frac{1}{2}$ und um 7 Uhr wurden zusammen noch 1,5 gr getrockneter O.-Säure als Natriumsalz gelöst gegeben. Obgleich dieselbe zum grössten Theil erbrochen wurde, war doch wenige Minuten nach 7 Uhr bereits wieder Indigo im Harn. Das Thier hatte später nochmals Erbrechen gehabt.

10. Sept. Der über Nacht entleerte Harn enthielt keine Spur von Zucker. Um 12 Uhr wurde wieder 1,0 gr O.-Säure in Natriumcarbonat gelöst gegeben, aber sofort wieder erbrochen.

Um 1 Uhr wurden sodann 5 cctm einer 5% Lösung von O.-Säure in Natriumcarbonat **subcutan** gegeben. Das Thier schien darnach sichtlich matter zu werden und zeigte Symptome von Unbehagen. Um 4 Uhr war das Thier todt. Der zuletzt entleerte Harn enthielt keinen Zucker.

IV. Versuch. 12. Sept. 1885. Um $12\frac{1}{2}$ Uhr wurde einer ebenso vorbereiteten Ente 1,5 cctm derselben 5% Lösung von O.-Säure in Natriumcarbonat subcutan gegeben. Das Thier blieb darnach ganz wohl. Bereits nach $\frac{1}{4}$ Stunde war Indigo im Harn. Der ziemlich reichliche und in mehreren Portionen aufgefangene Harn ergab im Alcoholextract keinen Zucker.

13. Sept. Das Thier wird Morgens ganz munter gefunden, hat viel getrunken. In dem über Nacht entleerten Harn kein Indigo und kein Zucker.

Um 10 Uhr wurden demselben Thier 2 cctm derselben 5% Lösung subcutan gegeben. Das Thier erbrach bald darauf wiederholt heftig und trank dazwischen gierig. Erst gegen 11 Uhr sistirt das Erbrechen. Bereits $\frac{1}{4}$ Stunde nach der Injection war Indigo im Harn, doch blieb derselbe zuckerfrei.

14. Sept. Um 3 Uhr wurden wiederum 2 cctm obiger 5% Lösung injicirt, bald darauf sehr heftiges Erbrechen, welches jedoch bald aufhörte. Der bis zum Abend gesammelte Harn blieb zuckerfrei.

15. Sept. Vormittags 11 Uhr wurde das Thier todt gefunden. Der zuletzt entleerte Harn enthielt keinen Zucker.

Bei der Section des Thieres, die sonst nichts Auffälliges ergab, fanden sich alle Gewebe, namentlich das interstitielle Bindegewebe, mehr oder weniger blau gefärbt (Indigo).

Ganz dieselben Erscheinungen zeigte auch ein V. Versuchsthier, Ente, welcher an demselben Tage 4 cctm, und am folgenden Tage noch 6 cctm jener 5 % O.-Säurelösung in Natriumcarbonat subcutan beigebracht wurden. Das Thier wurde noch mehrere Tage beobachtet, aber nie Zucker im Harn gefunden.

Ein Controllversuch an einem Hunde von 5170 gr Gewicht, welcher 1,0 gr jener getrockneten O.-Säure erhielt, ergab am dritten Tage nach der Eingabe eine 2 Tage anhaltende ziemlich starke Glycosurie (bis 1,3 % Zucker), Indigo hingegen war nie vorhanden.

Wir haben hier also wiederum die auffallende Erscheinung, dass ein Mittel, welches selbst in kleinerer Dosis bei Säugethieren mit Sicherheit eine ausgesprochene Glycosurie erzeugt, bei Vögeln in jeder möglichen Weise verabreicht unwirksam, oder doch höchstens von sehr minimaler und unsicherer Wirkung ist, trotzdem letztere ganz genügende, ja ungleich stärkere Dosen davon erhielten und auch genügende Zeit beobachtet wurden.

V. Versuche mit Milchsäure.

Die Glycosurie erzeugende Wirkung der Milchsäure ist von Goltz¹⁾ festgestellt worden. Derselbe gab Kaninchen die Milchsäure innerlich und erhielt bei einem Thiere (Exper. II.), dem er 10 gr Milchsäure mit Wasser verdünnt innerhalb 3 Tagen beigebracht hatte, bis 4,9 % Zucker im Harn. Ich stellte nun ebenfalls damit mehrere Versuche an Enten an, aber sämmtliche mit absolut negativem Erfolg.

1) Goltz: Wirkungen der Milchsäure auf den thierischen Organismus. Inaug.-Dissert. Berlin 1868.

Diese Thiere schienen auch die Milchsäure im Ganzen schlechter zu vertragen, als Kaninchen. Die Enten erbrachen ausnahmslos unmittelbar nach der Verabfolgung der verdünnten Milchsäure sehr heftig. Um zum Ziele zu gelangen, wurde die Eigenthümlichkeit der Kaninchen, nicht erbrechen zu können, in der Weise nachgeahmt, dass der Oesophagus freipräparirt und um denselben nach der Eingabe der Milchsäure eine provisorische Ligatur gelegt wurde, die ich später wieder löste. Hierbei stellte es sich heraus, dass die grösste Dosis Milchsäure, die von einer Ente, ohne derselben tödtlich zu werden, vertragen würde, ca. 5 gr betrug. Doch gingen die Thiere, wenn man diese Dosis am nächsten oder am zweitnächsten Tage wieder gab, ausnahmslos zu Grunde. Zucker war nie im Harn nachweisbar.

VI. Versuche mit Curare.

Dass die Vergiftung mit Curare Auftreten von Zucker im Harn zu bewirken vermag, ist zuerst von Cl. Bernard ¹⁾ entdeckt und seitdem von einer Reihe von Beobachtern nachuntersucht und bestätigt worden.²⁾ Da nun gerade bei dem Curare-Diabetes der Grund für das Auftreten von Zucker im Harn von Bernard u. A. in der Leber gesucht wird und in einer durch das Curare bewirkten starken Hyperämie der Leber bestehen soll, so suchte ich auch für diese Art künstlicher Glycosurie die Bedeutung der Leber mit Hilfe der Ausschaltung resp. Exstirpation der Leber festzustellen.

Es wurden zunächst 2 Versuche mit Curare an Enten gemacht, um zu sehen, ob es bei Vögeln überhaupt darnach

1) Cl. Bernard: *Leçons de Physiol. experiment.* Paris 1855. I. p. 342.

2) Winogradoff: *Virchows Archiv* Bd. XXIV 1862 u. XXVII 1863.
Salkowski: *Centralblatt f. d. mediz. Wissensch.* 1865 p. 353.
Schiff: *Journal de l'anatomie par Robin.* 1866. p. 354.

zu einer Glycosurie kommt. Beide Thiere erhielten solche grosse Dosen Curare in die v. jugularis injicirt, dass bei dem ersten gegen 6, bei dem zweiten 4 Stunden hindurch künstliche Respiration erforderlich war, ehe das Thier wieder selbstständig athmete. In beiden Fällen, besonders bei dem ersten Versuch, gab das Alkoholextract des während der Narkose entleerten resp. ausgepressten Harns bei der Fehling'schen Zuckerprobe eine sehr schöne Reduction, bei der Gährungsprobe jedoch erwies sich die reducirende Substanz in beiden Fällen als nicht gährungsfähig. Eine in beiden Fällen gleichzeitig und mit der gleichen Hefe aufgestellte Controllprobe einer zuckerhaltigen Lösung gährte lebhaft. Von einer Fortsetzung dieser Versuche, mit vorheriger Leberexstirpation resp. Ausschaltung, wurde unter diesen Umständen Abstand genommen.

VII. Versuche mit Phlorhidzin.

Nachdem ich mich bereits längere Zeit mit der Frage der künstlichen Glycosurie bei Vögeln und deren event. Verhältniss zur Leber beschäftigt hatte, machte v. Mering auf dem vorjährigen Congress für innere Medizin zu Wiesbaden in einem Vortrage ¹⁾ die ersten genaueren Mittheilungen über eine neue, von ihm entdeckte Art künstlicher Glycosurie mittelst Phlorhidzin, eines aus der Wurzelrinde von Apfel-, Kirsch- und Pflaumenbäumen gewonnenen Glycosids. Da man mit diesem Mittel nach v. Merings Mittheilungen den stärksten künstlichen Diabetes (10—15% Zucker) zu erzeugen im Stande ist, und v. Mering dasselbe auch schon an Gänsen mit positivem Erfolg versucht hatte, so lag es nahe, auch diese Art künstlicher Glycosurie einer genauern Berücksichtigung zu unterziehen.

1) v. Mering: Ueber experimentellen Diabetes. Verhandl. des V. Congresses für innere Medizin zu Wiesbaden. 1886. p. 185—189.

v. Mering hat bereits gefunden, dass die Stärke des Phlorhidzin-Diabetes unabhängig ist von der Nahrung, dass es für das Zustandekommen desselben vollständig gleichgiltig ist, ob das Thier glycogenreich oder glycogenfrei ist, ob die Leber normal oder durch Phosphorvergiftung hochgradig fettig degenerirt ist, und selbst auch, dass derselbe nach Ausschaltung der Leber durch Unterbindung der Gefäße, sowie nach der Exstirpation der Leber nicht ausbleibt. Abgesehen von einigen andern hier nicht in Betracht kommenden Stoffwechselversuchen, hat v. Mering ferner gefunden, dass unter der Einwirkung des Phlorhidzin der Glycogengehalt der Leber geringer ist, und dass trotz Anwesenheit von 10—15 % Zucker im Harn der Zuckergehalt des Blutes mehrfach vermindert war.

Da die Resultate von Merings in Bezug auf das Verhalten der Vögel bei Phlorhidzin-Diabetes mit den Ergebnissen meiner Untersuchungen über die künstlichen Glycosurien contrastirten, so schied es mir geboten, auch einige Versuche mit Phlorhidzin anzustellen: zunächst an normalen Thieren, denen nur die Cloake unterbunden war, um erst Genaueres über Zeit des Eintritts, Dauer und Stärke dieser Art von künstlichem Diabetes zu erfahren, sodann später auch an entlebten Thieren.

Nachdem ich mich an 2 Hühnern überzeugt hatte, dass in der That das Phlorhidzin bei Vögeln wirksam ist, benutzte ich zu allen spätern Versuchen Enten resp. Gänse einmal aus Rücksicht darauf, dass diese Thiere grössere Harnmengen liefern, als Hühner, sodann auch, weil die Leberexstirpation bei Hühnern viel schwerer auszuführen ist.

Versuch III. Am 1. Sept. 1886 gegen 5 Uhr Nachm. wurden einer Ente nach vorheriger Unterbindung der Cloake 3 gr Phlorhidzin als Schüttelmixtur per Schlundsonde gegeben. Der erste Zucker liess sich in dem nach 9 $\frac{1}{2}$ Uhr Vorm. des nächsten Tages entleerten Harn nachweisen, nach 3 Stunden war er jedoch schon wieder verschwunden.

Am 3. Sept. erhielt dasselbe Thier 9 Uhr Vorm. wieder 3,0 gr Phlorhidzin, und trotzdem es einen grossen Theil davon erbrach, hatte es bereits um 2 Uhr eine ausgesprochene Glycosurie, welche $4\frac{1}{2}$ Stunden anhielt.

Die nächste Ente (Versuch IV), welche ebenfalls 3,0 gr Phlorhidzin per Schlundsonde erhalten hatte, hatte bereits nach einer Stunde Zucker im Harn. Während der die nächsten $5\frac{1}{2}$ Stunden anhaltenden Glycosurie wurden im Ganzen 0,21 gr Zucker entleert. Das Thier wurde noch 2 Tage hindurch beobachtet, aber die Glycosurie war und blieb nach $5\frac{1}{2}$ Stunden fort. Nach 2 Tagen wurden derselben Ente wieder 3,0 gr Phlorhidzin gegeben und der Harn darauf in $\frac{1}{4}$ stündigen Intervallen untersucht. Dabei stellte es sich heraus, dass bereits $\frac{1}{2}$ Stunde nach Verabreichung des Phlorhidzin Zucker im Harn auftrat, der jedoch nach drei Stunden bereits wieder verschwunden war.

Bei keinem dieser, wie auch aller spätern Versuchsthiere, schien das Phlorhidzin von etwaigem vorübergehendem Erbrechen, unmittelbar nach der Eingabe per Schlundsonde abgesehen, auch nur den geringsten schädlichen Einfluss auf das Allgemeinbefinden auszuüben.

In den nächsten Versuchen wurden genauere quantitative Bestimmungen des nach der gewöhnlichen Dosis von 3,0 gr Phlorhidzin im Harn erscheinenden Zuckers vorgenommen.

Versuch V. Am 20. Sept. 1886 wurde einer Ente von 1500 gr Körpergewicht Vormittags die Cloake unterbunden, und nachdem constatirt worden war, dass der Harn keinen Zucker enthielt um $11\frac{1}{2}$ Uhr 3 gr Phlorhidzin per Schlundsonde verabreicht. Der erste, nach einer Stunde entleerte Harn enthielt bereits Zucker. Das Thier hatte in den nächsten $20\frac{1}{2}$ Stunden 375 cctm Harn entleert, welcher im Ganzen 0,45 gr = $0,12\%$ Zucker enthielt. In den nächstfolgenden 3 Stunden betrug die Harnmenge 60 cctm, welche $0,205$ gr = $0,34\%$ Zucker enthielten, von da ab fehlte jede Spur von Zucker im Harn. Während der $23\frac{1}{2}$ Stunden anhaltenden Glycosurie waren also im Ganzen 435 cctm Harn entleert, welche in Summa $0,665$ gr = $0,15\%$ Zucker enthielten.

Auffallend bei diesem Versuche ist die lange Dauer der Glycosurie, welche unter sonst ganz gleichen Bedingungen in keinem Falle wieder erreicht wurde.

Am vierten Tage nach der Unterbindung der Cloake erhielt dasselbe Thier wiederum 3,0 gr Phlorhidzin, ohne dass jedoch an diesem, wie am nächsten Tage Zucker im Harn auftrat. Möglich, dass die Cloake bereits zu lange unterbunden war und die Resorption deswegen schon zu sehr darniederlag, möglich auch, dass dies in Zusammenhang steht mit der langen Dauer der vorausgegangenen Glycosurie. Bei allen folgenden Versuchen war regelmässig bereits $\frac{1}{2}$, 1, selbst $\frac{1}{4}$ Stunde nach Eingabe des Phlorhidzin Zucker im Harn nachweisbar.

In Versuch VI erhielt eine Ente von 1370 gr Körpergewicht ebenfalls 3,0 gr Phlorhidzin. Die dadurch eintretende Glycosurie hielt $9\frac{3}{4}$ Stunden an, während welcher 201 cctm Harn entleert wurden. Die darin enthaltene Zuckermenge betrug 0,319 gr = 0,15 %.

Da es immerhin denkbar erschien, dass die Cloaken-Unterbindung die so erzeugte Glycosurie in irgend einer Weise beeinflussen könnte, so wurde, um die Cloaken-Unterbindung zu umgehen und vor allem die Thiere länger erhalten und beobachten zu können, bei einer Reihe von Enten Fleischfütterungen eingeführt. Die Thiere wurden mehrere Tage hindurch mit stark ausgekochtem magerem Fleisch gefüttert, was sie ausnahmslos nach eintägigem Hungern gut, einige sogar mit grosser Gier frassen, bis die im Alkoholextract untersuchten Cloakenentleerungen stets zuckerfrei gefunden wurden. Das Phlorhidzin wurde in relativ gleich starker Dosis, gewöhnlich zu 3,0 gr gegeben. Bei all diesen Versuchen stellte sich heraus, dass die Unterbindung der Cloake, sowohl was Intensität, als Zeit des Eintritts und Dauer des Phlorhidzin-Diabetes anbetrifft, völlig indifferent ist. Bei einigen dieser Thiere waren die

Excremente nach ein- bis zweitägiger Fleischfütterung diarrhöisch und blutig. Die Section ergab eine starke Enteritis, welche unzweifelhaft als eine Folge der veränderten Nahrung anzusehen ist.

Da ich bisher nach Eingabe der gewöhnlichen Dosis Phlorhidzin fast immer nur eine wenige Stunden anhaltende, schwache Glycosurie erhalten hatte, so legte ich mir die Frage vor, ob es nicht möglich wäre, eine anhaltendere und stärkere Glycosurie dadurch zu erzielen, dass ich ein Thier mehrere Tage hintereinander regelmässig mit Phlorhidzin fütterte. Zu diesem Zweck wurde eine Ente von 1370 gr Gewicht auf Fleischfütterung gesetzt, und, nachdem die Excremente nach fünftägiger Fleischfütterung zuckerfrei befunden waren, derselben mehrere Tage hintereinander die entsprechende Dosis Phlorhidzin verabfolgt. Das Ergebniss dieses Versuches war folgendes:

Am 1. Tage (18. October) erhielt das Thier 4 gr Phlorhidzin. Die dadurch hervorgerufene Glycosurie dauerte $6\frac{3}{4}$ Stunden. Die Harnmenge während der Zeit betrug 236 cctm in welcher 1,812 gr = 0,76 % Zucker enthalten war.

Am 2. Tage (19. October) erhielt das Thier 3 gr Phlorhidzin. Die Glycosurie dauerte $4\frac{3}{4}$ Stunden. In den während dieser Zeit entleerten 205 cctm Harn war 0,48 gr. = 0,23% Zucker.

Am 3. Tage (20. October) erhielt das Thier wiederum 3,0 gr Phlorhidzin. Die Glycosurie dauerte $5\frac{1}{2}$ Stunden, während welcher 200 cctm Harn entleert wurden. Dieselben enthielten 0,8 gr = 0,4 % Zucker.

Am 4. Tage (21. October) wurden dem Thier wieder 3,0 gr Phlorhidzin gegeben. Während der darauf folgenden, $5\frac{1}{2}$ Stunden anhaltenden Glycosurie wurden 260 cctm Harn entleert, in welcher 0,55 gr = 0,21 % Zucker war.

Am 5. Tage (22. October) wurden dem Thier wieder 3,0 gr Phlorhidzin verabfolgt. Die darauf folgende Glycosurie dauerte $3\frac{3}{4}$ Stunden an. Während derselben wurden 165 cctm Harn entleert, welche 0,515 gr = 0,31 % Zucker enthielten.

Das Thier wurde nun noch mehrere Tage hindurch, ohne Phlorhidzin zu erhalten, beobachtet, aber nie wieder fand sich Zucker im Harn.

Es geht aus diesem Versuch hervor, dass es auch nach längerem Füttern mit Phlorhidzin bei Vögeln nicht gelingt, eine anhaltende oder stärkere Glycosurie zu erzeugen. Die Ente hatte innerhalb 5 Tagen 16 gr Phlorhidzin erhalten, trotzdem war das Verhalten der Glycosurie ziemlich genau dasselbe, als wenn die Thiere die gleiche Dosis Phlorhidzin nur einmal bekamen.

Das Phlorhidzin ist nach obigen Versuchen in der That ein Mittel, mit welchem man fast absolut sicher und regelmässig bei Vögeln Glycosurie erzeugen kann, doch ist diese Glycosurie bei Vögeln meist nicht erheblich. In den meisten Versuchen blieb die Zuckermenge unter 1 % nach der gewöhnlichen Dosis von 3,0 gr Phlorhidzin, nur bei einzelnen später zu erwähnenden Versuchen ist es gelungen, über 1 % Zucker zu erhalten. Die höchste Zuckermenge, die überhaupt nach 3,0 gr Phlorhidzin und zwar nur in einem Falle erzielt wurde, war 1,95 %.

Ebenso, wie der Zuckergehalt, unterlag bei gleicher Dosis auch die Zeit des Eintritts der Glycosurie nach Phlorhidzin sehr erheblichen Schwankungen. In 2 Fällen blieb sie ganz aus, in einigen Fällen dauerte es 8 und noch mehr Stunden, bis der erste Zucker im Harn auftrat, in den meisten bisher erwähnten und auch spätern Fällen indessen war bereits $\frac{1}{2}$ Stunde nach Verabreichung des Phlorhidzin Zucker im Harn nachzuweisen, einmal sogar bereits nach $\frac{1}{4}$ Stunde.

In noch extremeren Grenzen bewegte sich die Dauer der auf obige Weise erzeugten Glycosurie. Denn während sie in einem Falle $23\frac{1}{2}$ Stunden anhielt, dauerte sie in andern Fällen nur 3 Stunden. Meistens betrug die Dauer der Glycosurie nach 3,0 gr Phlorhidzin 5—6 Stunden.

Der Harn zeigte, sowohl was Quantität als Qualität angeht, in keinem Fall ein regelmässiges und charakteristisches Verhalten. Er richtete sich in beider Hinsicht ent-

schieden nur nach der Trinklust des Versuchstieres, worin die einzelnen Thiere ein sehr verschiedenes Verhalten zeigten.

Nachdem so viel über den Phlorhidzin-Diabetes festgestellt worden, ging ich daran, den Einfluss der Leberexstirpation auf denselben zu untersuchen.

Zunächst wurde, da bereits v. Mering constatirt hat, dass das Phlorhidzin auch bei entlebten Thieren wirksam ist, ein Versuch gemacht, ob vielleicht nach Exstirpation der Leber, oder, was wohl dasselbe zu bedeuten hat, nach totaler Ausschaltung derselben aus dem Kreislauf, der Phlorhidzin-Diabetes früher verschwinde.

Am 30. Sept. 1886 wurden einer Ente von 1750 gr Gewicht, die so lange mit Fleisch gefüttert war, bis ihre Excremente zuckerfrei waren, zwischen 10 und 11 Uhr 4 gr Phlorbidziu in zwei Dosen per Schlundsonde gegeben, und um 12 Uhr, als der flüssige Theil der Excremente stark zuckerhaltig war, durch Unterbindung sämtlicher zu- und abführenden Gefässe die Leber ausgeschaltet. Diese Operation wurde genau nach der Minkowskischen Methode¹⁾ ausgeführt, nur dass die Leber, die völlig blutleer war, so dass sie auch aus grössern Einschnitten und Einrissen in das Pharenchym nicht blutete, nicht excidirt wurde. Die Operation dauerte 20 Minuten. Das Thier war nach derselben ganz munter, lief umher, trank u. s. w. Es wurde nun in den Käfig gesetzt und die in Porzellanschalen gesammelten Excremente in Intervallen von 1—2 Stunden untersucht. Dabei stellte es sich heraus, dass bis 7 Uhr Abends stets und sehr deutlich Zucker darin nachzuweisen war. Nach 7 Uhr waren die Excremente wieder zuckerfrei und blieben es auch, obwohl das Thier noch bis zum nächsten Morgen 6 Uhr, also im Ganzen nach der Operation 18 Stunden, lebte. Die zuletzt entleerten Excremente waren blutig. Die Section ergab: vollständig nekrotische, matsche Leber, keine Spur einer Nachblutung aus den Einrissen oder Einschnitten, ausserdem ausgesprochene Enteritis.

1) Minkowski: Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.

Die Glycosurie hatte demnach, da bereits 10¹/₂ Uhr Vormittags Zucker in den Excrementen war, im Ganzen 8¹/₂ Stunden gedauert, woraus man schliessen kann, dass die Leberexstirpation, wie auf das Zustandekommen, so auch auf die Dauer des Phlorhidzin-Diabetes ohne wesentlichen Einfluss ist. Dies geht übrigens auch noch aus allen späteren Versuchen hervor. Die nächste Frage, die ich mir nun vorlegte, war die, ob vielleicht die Leber von Einfluss sei auf die Intensität des Phlorhidzin-Diabetes. Zur Entscheidung dieser Frage wurden zunächst 3 Versuche in der Weise ausgeführt, dass zwei annähernd gleich grosse Thiere zu gleicher Zeit in den Käfig gesetzt, unter dieselben Ernährungsverhältnisse gesetzt wurden und zu gleicher Zeit dieselbe Dosis Phlorhidzin erhielten, dass dann ferner bei dem einen Thier die Leber ausgeschaltet wurde, während das andere Thier als Controllthier diente.

Zum ersten Versuch wurden zwei Enten verwendet, deren Excremente bei der einen durch 10-, bei der andern durch 5tägige Fleischfütterung zuckerfrei gemacht waren. Beide Thiere hatten ausserdem die Nacht vor dem Versuch gehungert. Das Nähere über den Versuch giebt folgende Tabelle.

Versuch I. 8. October.

Ente XII 1370 gr. Ente XIII 1370 gr.

Beide Thiere erhielten 4,0 gr Phlorh. zw. 9³/₄ u. 11³/₄ Uhr.

Zeit Uhr	Excre- mente cctm	Zucker		Zeit Uhr	Excre- mente cctm	Zucker	
		gr	%			gr	%
9 ³ / ₄ —11 ¹ / ₂	100	1,25	1,25	9 ³ / ₄ —21 ¹ / ₂	149	1,47	0,98
11 ¹ / ₂ —21 ¹ / ₄	Leberausschaltung (linke Leberlappen excidirt)						
21 ¹ / ₂ —41 ¹ / ₂	52	0,51	0,98	21 ¹ / ₂ —41 ¹ / ₂	87	0,342	0,39
41 ¹ / ₂ —61 ¹ / ₂	28	0	0	41 ¹ / ₂ —61 ¹ / ₂	175	0	0
9 ³ / ₄ —41 ¹ / ₂ (Das Thier war über Nacht ge- gestorben.)	152	1,76	1,15	9 ³ / ₄ —41 ¹ / ₂	236	1,81	0,76

Der zweite derartige Versuch wurde an 2 Thieren vorgenommen, denen ohne vorherige Fleischfütterung einfach die Cloake unterbunden, und deren Harn vorher zuckerfrei befunden war. Auch diesen Versuch gebe ich in nachstehender Tabelle.

Versuch II. 20. October.

Ente XIV 1790 gr. Ente XV 1600 gr.

Beide Thiere erhielten 8¹/₂ Uhr Vormittags 4,0 gr Phlorh.

Zeit Uhr	Harn- menge cctm	Zucker		Zeit Uhr	Harn- menge cctm	Zucker	
		gr	%			gr	%
8 ¹ / ₂ —11	150	1,0	0,666	8 ¹ / ₂ —11 ¹ / ₂	100	0,5	0,5
11—11 ¹ / ₂	Leberausschaltung						
11 ¹ / ₂ —1 ¹ / ₂	50	} Geringe, aber deutl. Spuren von Zucker.		11 ¹ / ₂ —1 ¹ / ₂	22	0,1	0,455
1 ¹ / ₂ —3 ¹ / ₂	65			1 ¹ / ₂ —3 ¹ / ₂	46	} Geringe Spuren von Zucker.	
3 ¹ / ₂ —5 ³ / ₄	55	3 ¹ / ₂ —5 ³ / ₄	55	} Keine Spur von Zucker.			
5 ³ / ₄ —8	40	5 ³ / ₄ —8	74				
8—10	30	8—10	30	} Keine Spur von Zucker.			
Tod des Thieres bald nach 10 Uhr Abends.							

Die Leber der Thiere XII und XIV fand sich bei der Section total necrotisch.

Es war somit in diesen Versuchen ein wesentlicher Unterschied in dem Verlauf der Glycosurie durch die Entleberung nicht bewirkt worden. Ein abweichendes Resultat ergab ein dritter derartiger Versuch.

Bei diesem Versuch waren 2 Enten seit 4—5 Tagen mit ausgekochtem, magerem Fleisch gefüttert. Die Untersuchung der Excremente am 5. Tag im Alkoholextract ergab nun, dass, während die Excremente von Ente X zuckerfrei waren, die zuletzt gesammelten Excremente von Ente XI noch 0,088 gr Zucker enthielten. Gleichwohl wurde zu derselben Zeit beiden Thieren die gleiche Dosis (3 gr) Phlorhidzin gegeben. Auffallend muss es erscheinen, dass

gerade bei Ente XI der stärkste Diabetes nach 3,0 gr Phlorhidzin erzielt wurde. Das Nähere über den Versuch ergibt folgende Tabelle.

Versuch III. 8. October.

Ente X. Ente XI.

Beide Thiere erhielten 10¹/₄ Uhr Vorm. 3,0 gr Phlorh.

Zeit Uhr	Excre- mente cctm	Zucker		Zeit Uhr	Excre- mente cctm	Zucker	
		gr	%			gr	%
10 ¹ / ₄ —1	75	0	0	10 ¹ / ₄ —12 ¹ / ₂	160	3,120	1,95
				12 ¹ / ₂ —1	Leberausschaltung		
1—3 ¹ / ₄	100	0,76	0,76	1—3 ¹ / ₄	30	0,252	0,84
3 ¹ / ₄ —5 ¹ / ₄	66	0,76	1,15	3 ¹ / ₄ —5 ¹ / ₄	15	0,106	0,66
5 ¹ / ₄ —9	45	0,48	1,06	5 ¹ / ₄ —9	35	0	0
9. October							
9—9	? Käfig zerbroch.	?	?	9—?	95	0	0
(Thier über Nacht gestorben.)							

Es könnte scheinen, als ob in diesem Versuche in Folge der Leberausschaltung sowohl Harnmenge, als auch Zuckergehalt rapide heruntergegangen wäre. Doch wäre ein solcher Schluss durchaus nicht gerechtfertigt. Abweichungen im Verlauf der Glycosurie kamen ja, wie oben erwähnt, häufig genug bei nicht entleberten Thieren vor, und um eine solche, von der Leberextirpation unabhängige Verschiedenheit handelt es sich offenbar auch in diesem Falle. Diese Verschiedenheit zeigt sich auch schon darin, dass bei Ente XI die Glycosurie schon sehr viel früher und intensiver auftrat, als bei Ente X. Möglicherweise kam hier eine verschieden rasche Resorption des eingegebenen Phlorhidzins in Betracht. Jedenfalls war es auch möglich, dass die Leberausschaltung in diesem Falle zu spät ausgeführt wurde — zu einer Zeit, in welcher die

Glycosurie bereits in der Abnahme begriffen war. Es wurde daher für die Folge eine andere Versuchsordnung gewählt, indem die Einführung des Phlorhidzins erst nach der Ausschaltung (resp. Exstirpation) der Leber oder wenigstens unmittelbar vor derselben erfolgte.

Es wurde nun ein Versuch in der Weise ausgeführt, dass einer grossen Ente (XVI) Morgens $8\frac{3}{4}$ Uhr (25. Oct.) 4,0 gr Phlorhidzin gegeben wurden und unmittelbar darauf in einer Sitzung die Cloake unterbunden und die Leber ausgeschaltet wurde, welche beiden Operationen $\frac{3}{4}$ Stunden dauerten. Das Thier zeigte bald nachher deutliche Symptome von Unbehagen, fing an zu erbrechen und hörte auf zu trinken. Leider ging es 4 Stunden nach beendeter Operation unter Krämpfen zu Grunde. Der bis dahin entleerte Harn betrug 33 cctm, welche im Alkoholextract 0,14 gr = 0,424 % Zucker ergaben. 9 cctm Harn, welche bei der Section noch in der Cloake gefunden wurden, enthielten auch noch 0,018 gr = 0,2 % Zucker.

Der Versuch wurde wiederholt und zwar in der Weise, dass einer kräftigen Ente (XVII) zuerst die Cloake unterbunden, sodann 3,5 gr Phlorhidzin gegeben und unmittelbar hinterher die Leber ausgeschaltet wurde. Letztere Operation war nach 20 Minuten ($10\frac{1}{4}$ Uhr) beendet. Das Thier war unmittelbar nach derselben ganz munter, fing jedoch nach 10 Minuten heftig zu erbrechen an. Das Erbrechen wiederholte sich mehrmals, obgleich das Thier sehr wenig trank. Trotzdem der grösste Theil Phlorhidzin erbrochen war, enthielt der von $10\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ Uhr entleerte Harn = 32 cctm im Alkoholextract 0,09 gr = 0,28 % Zucker.

Da das Thier später wieder ganz munter aussah, erhielt es um $2\frac{1}{2}$ Uhr noch 1,0 gr Phlorhidzin, welches sofort wieder erbrochen wurde. Der Harn von $1\frac{1}{2}$ — $3\frac{3}{4}$ Uhr = 26 cctm enthielt 0,086 gr = 0,33 % Zucker.

Das Thier erholte sich nach dem Erbrechen sehr schnell und war munter wie vordem. Daher erhielt es um $3\frac{3}{4}$ und um $5\frac{1}{2}$ Uhr noch je 1 gr Phlorhidzin. Beide Mal stellte sich wieder sofort Erbrechen ein, welches indessen auf künstlichem (mechanischem) Wege verhindert wurde und darnach

auch ausblieb. Der von $3\frac{3}{4}$ — $6\frac{1}{4}$ Uhr entleerte Harn = 15 cctm erwies sich im Alkoholextract zuckerfrei. Da das Thier von 6 Uhr ab stark collabirte, wurde es um $6\frac{1}{4}$ Uhr durch Nackenstich getödtet, um das Blut zu einer Analyse zu gewinnen.

Besser gelang der folgende Versuch.

Einer Ente von 1600 gr Körpergewicht wurde Morgens die Cloake unterbunden und der Harn auf Zucker untersucht. Mittags $1\frac{1}{2}$ Uhr erhielt das Thier 3,0 gr Phlorhidzin und gleich darauf wurde die Leber ausgeschaltet. Die Operation dauerte bis $2\frac{1}{4}$ Uhr. Das Thier war nach der Operation ganz munter, erbrach nicht (erst nach 7 Uhr Abends stellte sich Erbrechen ein), trank aber auch fast nichts, weshalb es auch nur sehr geringe Harnmengen lieferte. Das Weitere über den Versuch ist aus folgender Tabelle ersichtlich.

Zeit Uhr	Harnmenge cctm	Zucker	
		gr	%
$2\frac{1}{4}$ — $3\frac{1}{2}$	15	0,180	1,2
$3\frac{1}{2}$ — $4\frac{3}{4}$	19	0,095	0,5
$4\frac{3}{4}$ —7	25	0,085	0,34
7—9	21	0,1	0,47
9—10	8	Zweifelh. Spuren	
10—?	7	Keine Spur.	
(Thier über Nacht gestorben.)			

Da bisher jedoch in allen Fällen immer nur die Leber ausgeschaltet, nie extirpirt worden war, so wurde, wenn gleich den Sectionsbefunden nach die Ausschaltung der Leber durch Unterbindung sämmtlicher zu- und abführenden Gefäße der Exstirpation derselben gleichwerthig sein musste, um ganz sicher zu gehen, noch ein Versuch vorgenommen mit vorheriger Leberextirpation.

Am 15. November wurde einer Gans von 2620 gr Gewicht Morgens die Cloake unterbunden, der Harn bis Mittags gesammelt und auf Zucker untersucht. Von $12\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{4}$ Uhr wurde sodann dem Thier die Leber extirpirt, der nicht extirpirbare kleine Leberrest um die v. cava herum zwischen den Fingern gehörig zerquetscht und entfernt, und nach

Vernähen der Bauchwunde dem Thier um 1 $\frac{1}{2}$ Uhr 5 gr Phlorhidzin per Schlundsonde gegeben. Das Thier befand sich nach der Operation ganz munter, trank aber nach, wie auch bereits vor der Operation im Ganzen sehr wenig. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde gab der Harn bereits eine deutliche Zuckerreaction. Der sehr dünnflüssige und wasserklare Harn wurde in 1—1 $\frac{1}{2}$ stündigen Zeiträumen gesammelt und nur filtrirt direct quantitativ auf Zucker untersucht. Die dabei gefundenen Resultate giebt folgende Tabelle:

Zeit Uhr	Harnmenge cctm	Zucker	
		gr	%
1 $\frac{1}{2}$ —2 $\frac{1}{2}$	41	0,05	0,12
2 $\frac{1}{2}$ —3 $\frac{1}{2}$	47	0,11	0,23
3 $\frac{1}{2}$ —4 $\frac{1}{2}$	59,5	0,13	0,21
4 $\frac{1}{2}$ —5 $\frac{3}{4}$	53	0,13	0,24
5 $\frac{3}{4}$ —7	44,5	0,11	0,24
7—8 $\frac{1}{2}$	49,5	0,13	0,26
8 $\frac{1}{2}$ —10	38,5	0,089	0,23
10—?	38,5	0,01	0,02
Sa. c. 10 $\frac{1}{2}$ Std.	371,5	0,759	0,2

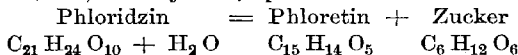
Um 1 $\frac{1}{2}$ Uhr Nachts wurde das Thier todt gefunden. Der Versuch zeigt aber deutlich, dass auch die vollständige Exstirpation der Leber in Bezug auf die Glycosurie der Unterbindung der Lebergefäße gleich ist.

Nach all diesen Versuchen scheint es, dass beim **Phlorhidzin-Diabetes die Ausschaltung resp. Exstirpation der Leber sowohl auf das Zustandekommen, wie auf die Dauer der Zuckerausscheidung keinen wesentlichen Einfluss ausübt. Die Stärke der Glycosurie war allerdings durchschnittlich geringer**, als bei den nicht entlebten Thieren, doch war in einzelnen Versuchen auch ohne Entleberung die Menge des Zuckers nicht grösser gewesen. Auch ist zu berücksichtigen, dass die entlebten Thiere häufig erbrechen und demnach die eingegebene Menge Phlorhidzin nur zum Theil zur Wirkung gelangte.

Da wir bei allen bisher erwähnten Arten von künstlicher Glycosurie gesehen haben, dass Vögel in Bezug auf dieselben ein wesentlich anderes Verhalten zeigen, als Säugethiere, so machte ich noch 2 Controllversuche an Hunden, nur, um den Phlorhidzin-Diabetes bei Vögeln und Säugethiern genauer mit einander vergleichen zu können, da ja bereits, den Angaben v. Merings nach zu schliessen, dieselbe Verschiedenheit des Verhaltens bei beiden Thier-species als sicher zu erwarten war. Die Hunde erhielten nach v. Merings Vorgange nur pro Kilo Körpergewicht 1,0 gr Phlorhidzin und hatten trotzdem am nächsten Tage bereits 5 resp. 6,4 % Zucker im Harn. Die Stärke der Glycosurie beim Hunde war also, selbst wenn man nur die wenigen stärkeren bei Enten erzielten Glycosurien in den Vergleich zieht, relativ, dem Körpergewicht nach berechnet, ca. 10—12 Mal so stark, als bei diesen Vögeln. Am folgenden Tage war der Zuckergehalt bereits auf 1,5 % gesunken und am dritten Tage auf zweifelhafte Spuren von Zucker. Der Phlorhidzin-Diabetes beim Hunde hält immerhin aber auch unverhältnissmässig länger an, als bei Enten.

Den Einwand, es könnte beim Phlorhidzin - Diabetes der im Harn erscheinende Zucker einfach ein Spaltungsproduct des Phlorhidzins sein ¹⁾, weist v. Mering seinen Versuchen, die er fast ausschliesslich an Säugethiern unternahm, nach sehr richtig mit dem Bemerken zurück, dafür seien die gelieferten Zuckermengen zu gross. In Anbetracht der geringen Zuckermengen, die durchschnittlich bei Vögeln erzielt wurden, könnte vielleicht diese Frage eher aufgeworfen werden. Doch wäre obiger Einwand auch bei Vögeln nicht stichhaltig. Denn auch der vom Phlorhidzin abgespaltene Zucker müsste in gleicher Weise, wie der mit

1) Phloridzin, ein Glycosid, spaltet sich in Phloretin und Zucker.



der Nahrung eingeführte, bei normaler Stoffwechselfunction des Organismus oxydirt werden, und wenn Zucker im Harn auftritt, so ist das immer als eine pathologische Glycösurie zu betrachten.

Nachdem bereits v. Mering gefunden hat, dass unter der Einwirkung des Phlorhidzin trotz Anwesenheit von 10 bis 15 % Zucker im Harn, der Zuckergehalt des Blutes mehrfach vermindert ist ¹⁾, stellte ich mir nur noch die Frage zur Beantwortung, wie sich der Zuckergehalt des Blutes zu dem auch nach der Leberausschaltung resp. -Exstirpation durch Phlorhidzin zu Stande kommenden Diabetes verhält. Die Entscheidung dieser Frage war um so wichtiger, als einerseits Minkowski ²⁾ und Laves ³⁾ bewiesen haben, dass nach der Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf der Zucker aus dem Blut verschwindet, und andererseits fast alle Autoren von Cl. Bernard ab bis in die neueste Zeit, gestützt auf eine Menge Blutanalysen bei diabetisch gemachten Thieren, darüber einig sind, dass das Auftreten von Zucker im Harn mit einer mehr oder weniger erheblichen — die Angaben verschiedener Autoren darüber variiren sehr (Cl. Bernard, v. Becker, Uhle, Lehmann, Naunyn, v. Frerichs) — Steigerung des Zuckergehaltes im Blut Hand in Hand gehe, und dass Ersteres ohne Letzteres nicht eintreten könne.

Zur Entscheidung obiger Frage wurden mehrere Blutanalysen in folgender Weise ausgeführt:

Am 8. November wurde Morgens einer Ente die Cloake unterbunden, gleich darauf 3,0 Phlorhidzin gegeben und un-

1) v. Mering: Ueber experimentellen Diabetes. Verhandl. des V. Congresses für innere Medizin zu Wiesbaden. 1886. p. 189.

2) Minkowski: Untersuchungen über den Einfluss der Leber auf den Stoffwechsel. Separatabdruck aus dem Archiv für experiment. Pathologie u. Pharmacol. p. 34.

3) Laves: Verhalten des Muskelglycogens nach der Leberexstirpation. Inaug.-Dissert. Königsberg 1886. p. 17—18.

mittelbar hinterher die Leber ausgeschaltet. Während letzterer Operation wurden aus einem stark blutenden Gefäss der Bauchwand 5 cctm Blut in H_2O aufgefangen, sofort durch Aufkochen und Essigsäurezusatz enteiweisst und dann weiter quantitativ auf Zucker verarbeitet. Die 5 cctm Blut enthielten 0,004 gr = 0,08% Zucker. Erwähnt sei noch, dass diese Bestimmung mittelst Titrirung sehr schön und charakteristisch ausfiel. Das Thier schien bald nach der Leberausschaltung stark zu collabiren, und eine Stunde nach der Operation, als der Harn eine schöne und starke Zuckerreaction gab, wurde dem Tode desselben durch den Nackenstich zuvor gekommen und 35 cctm Blut zur Analyse gewonnen. Die Untersuchung auf Zucker geschah ganz in soeben oben angegebener Weise, das Resultat war jedoch ein wesentlich anderes. Die Zuckerprobe ergab wohl eine zweifelhafte Reduction, (schmutzige, graugelbe, trübe Entfärbung ohne jede Spur von rothem Niederschlag) quantitativ bestimmbare Menge von Zucker waren jedenfalls nicht vorhanden.

In ganz derselben Weise wurden noch 3 derartige Versuche angestellt, nur dass die Entnahme und Untersuchung einer Blutquantität vor der Leberausschaltung mit Rücksicht auf das positive Ergebniss beim ersten Versuch unterlassen wurde, um die Thiere, die leider in allen Fällen schon immer früh collabirten, nicht durch Blutverlust im Voraus zu schwächen. Das Resultat war in allen Fällen dasselbe. Der Nackenstich wurde durchschnittlich $\frac{1}{2}$ —2 Stunden nach beendeter Leberausschaltung ausgeführt, sobald die Thiere collabirten, und trotzdem zu der Zeit bis 0,55% und 0,58% im Harn waren, konnten nie sichere Spuren von Zucker im Blute nachgewiesen werden. Es trat in allen Fällen immer nur jene oben erwähnte zweifelhafte Reduction ein: bei stärkerem Kochen Verschwinden des Blaus der Fehlingschen Lösung, und beim Abkühlen ein flockiger, schmutzig grauer Niederschlag, nie eine Spur von rothem Niederschlag. Das Phlorhidzin war stets in einer Dosis von 3,0 gr gegeben worden.

Es stellte sich demnach heraus, **dass nach Phlorhidzin selbst bei ausserordentlich, bis zum Verschwinden verminderten Zuckergehalt des Blutes Zucker im Harn auftritt.** Es geht hieraus hervor, dass die Ansicht, von Bernard, v. Becker, v. Frerichs, Lehmann, Uhle u. A., welche die

Vermehrung des Zuckergehaltes im Blut als die unerlässliche Grundbedingung für das Auftreten von Zucker im Harn hinstellen, für die Mehrzahl der Fälle wohl zutreffend sein mag, aber auf alle Arten von Glycosurie ausnahmslos ausgedehnt nicht richtig ist.

Wenn man sich zum Schluss die Ergebnisse sämtlicher angestellten Versuche noch einmal kurz vergegenwärtigt, so ist es ohne Weiteres klar, weshalb, wie am Anfange angedeutet wurde, die ursprüngliche dieser Arbeit zu Grunde liegende Absicht nicht erreicht werden konnte: **es gelingt nicht, durch die meisten der bei Säugethieren erwiesenermassen wirksamen Eingriffe, Vögel diabetisch zu machen**, wenn man von jenen so zu sagen ausnahmsweise im Harn erscheinenden minimalen Spuren von Zucker absieht. Die einzige, und zwar eine merkwürdige Ausnahme hiervon macht das von v. Mering angegebene Phlorhidzin. Aber auch der Phlorhidzin-Diabetes ist bei Vögeln ganz bedeutend schwächer, — relativ ca. 12 Mal so schwach — als bei Säugethieren.

Wie ist dieses auffallende Verhalten der Vögel zu erklären?

Man weiss, dass der Stoffwechsel bei Vögeln viel lebhafter ist, die Oxydationsprozesse im Vogelorganismus viel energischer vor sich gehen, als bei Säugethieren. Mithin sind die Vögel auch im Stande, in derselben Zeiteinheit bedeutend mehr Kohlehydrate zu verbrennen, als die Säugethiere. Daraus erklärt es sich, dass das Zustandekommen eines Diabetes durch übermässige Zuckerproduction — und darum handelt es sich wohl, wie es scheint, bei der Mehrzahl aller künstlichen Glycosurien — bei Vögeln viel

schwerer sein muss, als bei Säugethieren, weil die Vögel auch das Plus von Zucker, welches in Folge jener Eingriffe gebildet wird und bei Säugethieren durch Ueberschwemmung des Organismus zum Auftreten von Zucker im Harn führt, völlig zu oxydiren vermögen.

Mit dem Phlorhidzin scheint es sich anders zu verhalten, wie bereits v. Mering durch viele Thatsachen bewiesen resp. wahrscheinlich gemacht hat. v. Mering hat es schon für wahrscheinlich gehalten, dass das Phlorhidzin in der Weise wirke, dass es den Zuckerverbrauch vermindere. In welcher Weise, hat er unentschieden gelassen: ob veränderte Blutbeschaffenheit, ob Veränderungen in den Nieren mit consecutiver leichterer Ausscheidung des Zuckers dabei die Hauptrolle spielt. Bemerkenswerth ist, dass auch, wie bereits erwähnt, der Phlorhidzin - Diabetes bei Vögeln unverhältnissmässig schwächer ist, als bei Säugethieren. Wenn man als richtig annimmt, dass das Phlorhidzin die Fähigkeit des Organismus, den Zucker zu oxydiren, herabsetzt, so ist es schliesslich zu begreifen, dass bei der erhöhten Oxydations-Fähigkeit der Vögel unverhältnissmässig grössere Dosen Phlorhidzin erforderlich sind, als bei Säugethieren, um eine Glycosurie von annähernd gleicher Stärke zu erzielen.

Obige Arbeit ist in dem Laboratorium der hiesigen Königl. medizinischen Klinik ausgeführt. Ich beschliesse dieselbe, indem ich noch der angenehmen Pflicht nachkomme dem Director obiger Klinik, Herrn Geheimrath Professor Dr. Naunyn, sowohl für das rege Interesse, welches er meiner Arbeit geschenkt hat, als namentlich auch für die gütigst gestattete Benutzung seines Laboratoriums meinen

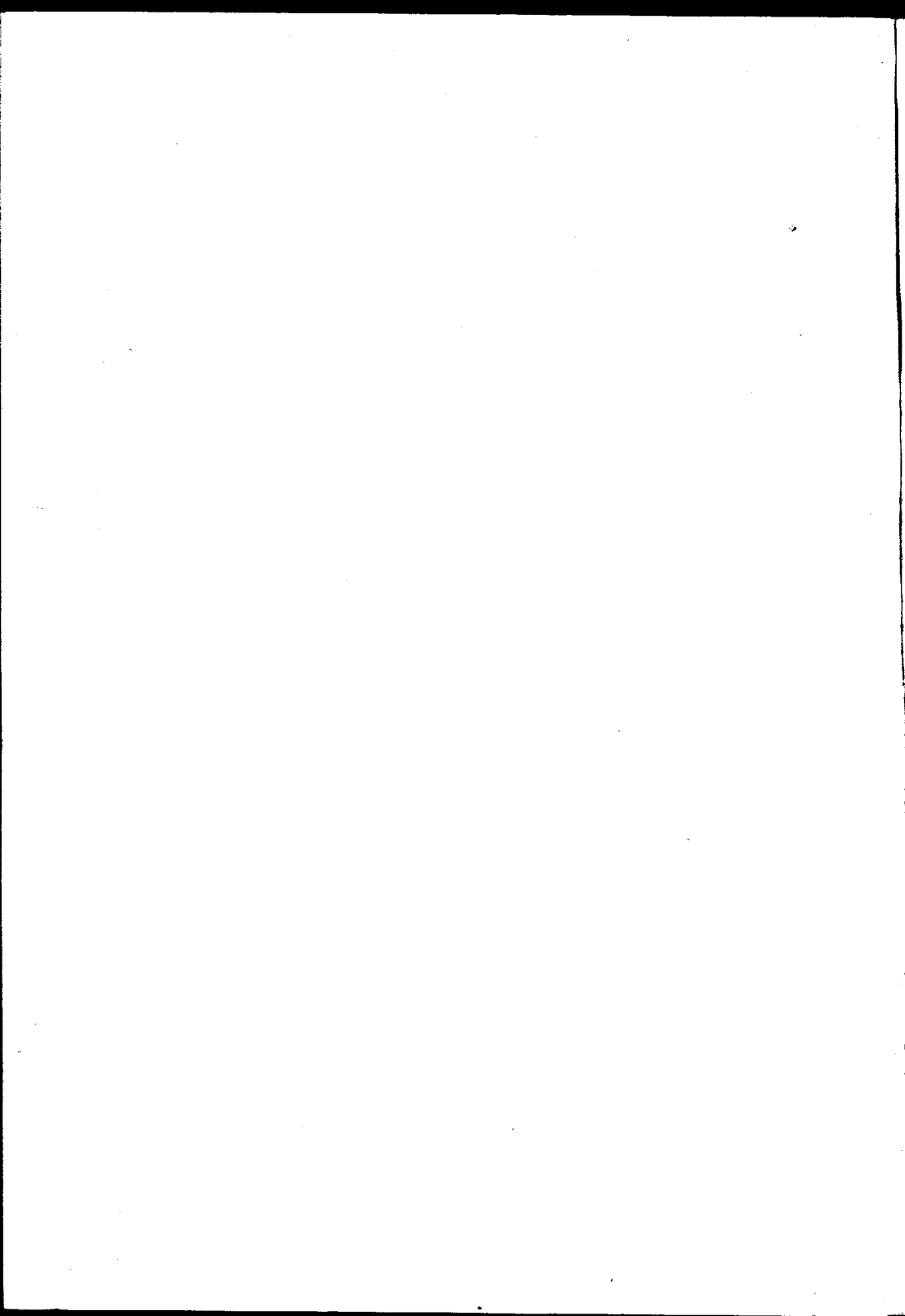
ergebensten Dank auszusprechen. Ebenso fühle ich mich Herrn Privatdocent Dr. Minkowski gegenüber zu dem grössten Danke verpflichtet, welcher mich bei der Anfertigung dieser Arbeit stets und überall in der liebenswürdigsten Weise mit Rath und That unterstützte. Auch diesem Herrn an dieser Stelle meinen besten Dank!



Thesen.

1. Bei platten Becken ist die Erstrebung von Schädel-lagen und expectative Therapie der Wendung und Ex-traction vorzuziehen.

2. Bei diffuser Nephritis ist das Oertel'sche Verfahren contraindicirt.



V I T A.

Ich, Andreas Thiel, bin geboren am 24. September 1861 zu Seeburg in Ostpr., woselbst ich die erste Elementarschulbildung genoss. In meinem 13. Lebensjahr, September 1874, bezog ich das Königl. Gymnasium zu Braunsberg, welches ich am 8. April 1881 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um mich an der Königl. Albertus-Universität zu Königsberg dem Studium der Medizin zu widmen. Anfangs März 1883 bestand ich das Tentamen physicum, im Prüfungsjahr 1885/86 die ärztliche Staatsprüfung und am 3. März 1887 das Examen rigorosum.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Privatdocenten:

Albrecht, Berthold, Burow †, J. Caspary, R. Caspary, Dohrn, Falkenheim, Falkson †, Grünhagen, Hertwig, Jacobson, Jaffé, Langendorff, Lossen, Meschede, Minkowski, Münster, Naunyn, Neumann, Pape, Petruschky, Schneider, Schreiber, Schönborn, Schwalbe, Stetter, Treitel, Vossius, v. Wittich †.

Allen diesen meinen verehrten Lehrern sage ich hiermit meinen herzlichsten Dank.



15318

14939