

Über die Einwirkung bisher unbekannter Bestandteile des Pankreas auf den Zuckerabbau.

I. Mitteilung.

Von

E. Vahlen.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.)

(Der Redaktion zugegangen am 10. März 1909.)

Innerhalb des tierischen Stoffwechsels kommt den katalytischen Erscheinungen eine große Bedeutung zu. Nachdem man zuerst und schon seit langem die fermentativen Prozesse bei der Verdauung kennen gelernt und auf das eingehendste studiert hat, sind in neuerer Zeit gerade jene Enzyme in den Vordergrund des Interesses gerückt, die nicht mit irgend welchen Sekreten ausgeschieden werden. Derartiger intracellulärer Fermente sind allein in der Leber fast ein Dutzend nachgewiesen worden: ein proteolytisches, ein Nucleine spaltendes Ferment, ein Ferment, das den fast gebundenen Stickstoff der Aminosäuren in Ammoniak überführt, ferner diastatische, invertierende und oxydierende Fermente. Es liegt kaum ein Grund vor, daran zu zweifeln, daß diese Fermente nur an dem Orte ihrer Entstehung, eben dort, wo man sie aufgefunden hat, ihre spezifische Wirksamkeit entfalten, nicht etwa erst über weite Strecken auf einen fernen Schauplatz geleitet werden. Zwischen diesen beiden Klassen von Stoffen, den einen, sozusagen bodenständigen Enzymen und jenen, die mit den Sekreten nach außen wandern müssen, in der Mitte stehend wird eine dritte Art erzeugt, die von ihrer Geburtsstätte aus in den Kreislauf geworfen, an den verschie-

densten Punkten des Organismus in die Ereignisse des Stoffwechsels regulierend eingreift. Eine solche Substanz wird vom Pankreas geliefert.

Aus der grundlegenden Arbeit von v. Mering und Minkowski¹⁾ und aus dem umfangreichen Material von experimentellen Beobachtungen, das Minkowski²⁾ zutage gefördert hat, durfte man die Schlüsse ziehen:

1. Daß das Pankreas auf den Kohlenhydratstoffwechsel in spezifischer Weise einwirkt.

2. Daß diese Einwirkung erfolgt durch eine Substanz, die im Pankreas entsteht und von da aus in den Kreislauf gelangt.

Das Bestreben, diesen Pankreasbestandteil aufzufinden, muß mit der freilich ganz willkürlichen Voraussetzung beginnen, daß dieser Stoff auch noch im toten Organe enthalten sei. Es war ja möglich, und die vielen vergeblichen Bemühungen, die in den zwanzig Jahren seit Entdeckung des Pankreasdiabetes aufgewandt sein mögen und die ich selbst an diesen Gegenstand vergeudet habe, konnten diese Vermutung nur rechtfertigen, daß dieser Stoff nur während des Lebens gebildet und so dem jedesmaligen Bedarf genau angepaßt wurde. Es ist mir aber schließlich doch noch gelungen, einen Stoff von charakteristischer Wirkung aus dem Pankreas herauszulösen.

Den zum Ziel führenden Untersuchungen lag folgender Gedankengang zugrunde. Zunächst wurde als feststehend angenommen, daß die Zuckerausscheidung im Diabetes nicht beruht auf einer Beeinträchtigung des Oxydationsvermögens. Die Fähigkeit, Oxydationen auszuführen, ist weder beim pankreasberaubten Hund noch beim schwer Diabetischen wahrnehmbar gestört.³⁾ Wenn also trotzdem der Diabetische weniger Zucker zersetzt

¹⁾ v. Mering und Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. XXVI (1889). S. 371.

²⁾ Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. XXXI (1893), S. 85.

³⁾ Cf. Naunyn, der Diabetes mellitus. 2. Auflage. 1906. S. 115. 193, 463.

als der Gesunde, so kann dies doch nur daran liegen, daß der oxydativen Zerstörung des Zuckers eine oder mehrere Spaltungen vorhergehen müssen und daß diese im diabetischen Organismus eingeschränkt sind oder in abnormer Weise verlaufen. Welches ist nun diese intermediäre Zuckerspaltung? Man kann darüber irgend etwas Bestimmtes nicht aussagen. Es blieb also nichts weiter übrig, als Pankreasbestandteile auf Zuckerlösungen einwirken zu lassen und abzuwarten, ob überhaupt irgend eine Zersetzung des Zuckers sich nachweisen ließe. Alle Versuche dieser Art haben überzeugende Ergebnisse für eine spezifische, nur dem Pankreas zukommende Wirkung nicht gehabt. Entweder verliefen sie ganz ohne Erfolg, oder soweit ein solcher wahrnehmbar war, vermischte er sich sogleich mit der allgemeinen Erscheinung der glykolytischen Phänomene und war somit ohne weiteres jeder besonderen, nur für das Pankreas gültigen Bedeutung entkleidet.

Nun gibt es noch eine andere Möglichkeit für die Wirkung des fraglichen Pankreasstoffes, die die Fähigkeit, Zucker zu zersetzen, nicht erheischt. Es kann die Wirkung eines Katalysators durch einen anderen Stoff beschleunigt oder verzögert werden. Ein klassisches Beispiel für Substanzen, die katalytische Prozesse der allerverschiedensten Art verzögern, ist die Blausäure. Im entgegengesetzten Sinne wirksam erwiesen sich gewisse Metallsalze,¹⁾ namentlich Ferro- und Manganosalze. Nachdem vor langer Zeit Schönbein gezeigt hatte, daß minimale Spuren eines Ferrosalzes die oxydierende Wirkung des Wasserstoffsperoxydes beschleunigen, fand später Lothar Meyer, daß die Oxydation des Schwefeldioxydes durch Luftsauerstoff durch die Gegenwart vieler Metallsalze (Mangan, Kupfer, Eisen, Kobalt, Nickel, Zink, Cadmium und Magnesium) beschleunigt wird. In neuester Zeit konnte man auch für oxydierende Enzyme eine Beschleunigung ihrer Wirkung durch Mangan- und Eisensalze beobachten. Besonders eingehend ist dies von Bertrand für die Oxydase des Lackbaums gezeigt worden. Ebenso

¹⁾ G. Bodländer, Über langsame Verbrennung. Stuttgart 1899. S. 433 u. f.

hat Spitzer¹⁾ die Bedeutung des Eisens für gewisse tierische Oxydasen nachgewiesen. Ich dachte also, daß der bekannte Pankreasbestandteil der Art sei, daß er zwar selbst Zucker nicht zersetze, wohl aber imstande sei, eine katalytische Zersetzung des Zuckers erheblich zu beschleunigen. Es schien mir dann ferner möglich, daß dieser Stoff eine so strenge Spezifität nicht zu besitzen brauche, wie sie den Enzymen so allgemein zukommt. Alle Enzyme sind in hervorragendem Maße durch die Eigenschaft ausgezeichnet, jedes für sich nur ganz bestimmte Zersetzungen auszuführen. Es ist dies der Hauptgrund gewesen, der es vielen so schwer gemacht hat, in der Wirkung der anorganischen Katalysatoren einen den enzymatischen Spaltungen analogen Vorgang zu erblicken. In wie außerordentlich engen Grenzen sich diese Spezifität der Enzyme mitunter bewegt, haben besonders die Studien Emil Fischers²⁾ gelehrt. E. Fischer hat Glykoside verschiedener stereoisomerer Konfiguration dargestellt und gefunden, daß die einen nur von dem Emulsin, die anderen nur von den Enzymen des Hefeinfuses gespalten werden.

Wenn nun der gesuchte Pankreasstoff zwar nur katalytische Zuckerzersetzen zu beschleunigen imstande wäre, aber in dieser Hinsicht nicht an die engsten Grenzen gebunden sein mochte, so lag es nahe, als Prüfstein seiner Wirksamkeit eine Zuckerzersetzung zu benutzen, die durch die Leichtigkeit, mit der man den Prozeß messend verfolgen kann, besondere Vorzüge besitzt. Eine solche ist die alkoholische Gärung, die durch die Menge der entwickelten Kohlensäure auffällige Unterschiede in der Geschwindigkeit des Prozesses leicht wahrzunehmen gestattet.

So gelangte ich dazu, aus Pankreas einen Stoff zu isolieren, der selbst Zucker (unter Entwicklung von Kohlensäure)

¹⁾ W. Spitzer. Die Bedeutung gewisser Nucleoproteide für die oxydative Leistung der Zelle. Pflügers Archiv, Bd. LXVII (1897), S. 615.

²⁾ E. Fischer. Einfluß der Konfiguration auf die Wirkung der Enzyme. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXVII (1894), S. 2985 und 3479. — Ibid., Bd. XXVIII (1895), S. 1429. — Diese Zeitschrift, Bd. XXVI (1898/9), S. 60.

zu zerlegen nicht imstande ist, wohl aber die Alkoholgärung in erheblichem Grade beschleunigt. Ich habe darüber in einer vorläufigen Mitteilung berichtet.¹⁾ Meine weiteren Untersuchungen wurden erheblich verzögert durch den Umstand, daß diese Wirksamkeit nicht nur große Differenzen aufwies, sondern gelegentlich auch ganz ausblieb. Es wurde schließlich eine befriedigende Erklärung für die widerspruchsvollen Beobachtungen gefunden. Die von mir zuerst geprüften Pankreaspräparate stellten nämlich ein Gemenge zweier Stoffe von entgegengesetzter Wirkung dar, der eine beschleunigt die alkoholische Gärung, der andere verzögert sie. Analogien für solche antagonistisch wirkende Stoffe besitzen wir bereits in den Fermenten und Antifermenten, die man selbst wieder verglichen hat mit den Toxinen und Antitoxinen. Die Trennung dieser beiden entgegengesetzt wirkenden Pankreasbestandteile hat viel Mühe und Zeit beansprucht, ich glaube aber jetzt zu einem vollkommen klaren Resultat gekommen zu sein. Gleichwohl soll aus mehreren Gründen von der Darstellung und den Eigenschaften der Substanzen hier noch nicht die Rede sein. Es wird dies später in einer zweiten Mitteilung geschehen. In der vorliegenden Abhandlung soll nur die Wirkung dieser Substanzen beschrieben werden.

Um die Wirkung meiner Pankreaspräparate auf die alkoholische Gärung festzustellen, wurden folgende Versuche angestellt. Eine Traubenzuckerlösung wurde mit einer abgewogenen Menge Hefe zu einem gleichmäßigen Brei verrührt und dieser dann durch ein Tuch gepreßt, um mit Sicherheit auszuschließen, daß in der Flüssigkeit noch größere Klümpchen herumschwämmen. Mit der kolierten Zuckerhefemischung wurden zwei je etwa 54 ccm fassende, an einem Ende geschlossene Röhren gefüllt, deren eine das zu untersuchende Pankreaspräparat in gelöster Form enthielt. Durch Umschwenken wurde für eine gleichmäßige Verteilung in der Zuckerhefemischung gesorgt. Dann drehte ich

¹⁾ E. Vahlen, Pankreas und intermediärer Stoffwechsel. Zentralblatt f. Physiologie, Bd. XXII (1908), Nr. 7

beide Röhren rasch hintereinander um. Als Verschlusssäure diente Wasser. Beide Röhren an ein und demselben Stativ befestigt, befanden sich während der Beobachtung in einem Thermostaten. Von Zeit zu Zeit wurden die in beiden Röhren entwickelten Volumina von Kohlensäure gemessen. Dabei bediente ich mich einfach eines Zentimetermaßstabes, mit dem die Höhe der Gasvolumina gemessen wurde. Anfangs bediente ich mich dieses Verfahrens, weil die gerade zur Verfügung stehenden Röhren eine Teilung in Kubikzentimeter nicht aufwiesen, behielt es dann aber auch später bei, da ich zur Beobachtung in meinen Thermostaten von oben hineinsehen mußte, wodurch das genaue Ablesen der auf dem Glase angebrachten Ziffern viel unbequemer und zeitraubender war als das Hantieren mit dem Maßstab. Übrigens betrug der Durchmesser der Röhren ungefähr 1 cm. Natürlich weiß ich, daß meine Versuchsanordnung, auch abgesehen von der Messung, so genau nicht war, wie es zur Ermittlung strenger Gesetzmäßigkeiten des Reaktionsverlaufes wünschenswert gewesen wäre. Dazu hätte man sich der von anderen Autoren¹⁾ angewandten Methoden bedienen müssen. Aber mir handelte es sich nur darum, das Phänomen in seinen Grundzügen zu erfassen. An den im einzelnen angeführten Versuchen wird man erkennen, daß die Werte, um die es sich hier handelt, von einer Größenordnung sind, daß dagegen die Mängel der gesamten Anordnung nicht ins Gewicht fallen. Die hier wiedergegebenen Experimente stellen nur Beispiele dar. Im ganzen sind außerordentlich viel mehr Einzelbeobachtungen, die aber nicht alle genau protokolliert worden sind, von grundsätzlich gleichem Ergebnis ausgeführt worden; denn sie dienten mir nicht nur zur Auffindung der beiden Pankreasstoffe, sondern sie waren auch das einzige Reagens, mit dem ich die Fortschritte meiner Reinigungsmethoden sowie die wechselnde Sicherheit, mit der es gelang, beide entgegengesetzt wirkende Stoffe voneinander zu trennen, prüfen konnte.

¹⁾ R. O. Herzog, Über alkoholische Gärung. Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII (1902/3), S. 149, und Hans Euler, Chemische Dynamik der zellfreien Gärung. Ibid., Bd. XLIV (1905), S. 53.

Serie A.

Beschleunigung der alkoholischen Gärung.

Versuch Nr. 1.

10 g Traubenzucker. — 100 ccm Wasser (und zwar stets Trinkwasser). —
30 g Hefe. — 0,05 g Pankreasstoff. — Temperatur 37° C.

Zeit	Röhre mit Pankreas- substanz	Röhre ohne Pankreas- substanz
5 Uhr 35 Min.	Beginn des Versuches	
5 „ 44 „	1,2 ccm CO ₂	0,4 ccm CO ₂
5 „ 45,5 „	2,0 „	0,5 „
5 „ 47 „	3,0 „	0,5 „
5 „ 48 „	5,0 „	0,5 „
5 „ 49 „	8,0 „	0,6 „
5 „ 50,5 „	12,8 „	0,8 „
5 „ 52 „	19,0 „	1,0 „
5 „ 54 „	24,0 „	2,0 „
5 „ 56 „	28,5 „	5,5 „
5 „ 58 „	35,0 „	10,5 „
6 „ 1 „	38,5 „	15,0 „

Versuch Nr. 2.

10 g Traubenzucker. — 100 ccm Wasser. — 30 g Hefe. — 0,05 g Pankreas-
substanz. — Temperatur 40° C.

Zeit	Röhre mit Pankreas- substanz	Röhre ohne Pankreas- substanz
4 Uhr 35 Min.	Beginn des Versuches	
	2,5 ccm CO ₂	0,5 ccm CO ₂
	4,0 „	0,5 „
	9,5 „	0,6 „
	11,5 „	0,7 „
	15,5 „	1,0 „
	20,0 „	1,5 „
	25,0 „	2,0 „
	30,0 „	3,5 „
5 Uhr —	33,0 „	5,0 „
	36,0 „	8,0 „
	38,0 „	9,0 „
	39,5 „	10,5 „

Versuch Nr. 3.

10 g Traubenzucker. — 100 ccm Wasser. — 30 g Hefe. — 0,05 g Pankreas-
substanz. — Temperatur 41° C.

Zeit	Röhre mit Pankreas- substanz	Röhre ohne Pankreas- substanz
9 Uhr 50 Min.	Beginn des Versuches	
10 —	2,5 ccm CO ₂	0,5 ccm CO ₂
10 2	4,0	0,5
10 3	5,6	0,5
10 5	9,0	0,8
10 6	10,5	0,9
10 9	13,0	1,0
10 10	15,0	1,5
10 13	18,3	2,8
10 15	21,0	4,5

Versuch Nr. 4.

10 g Traubenzucker. — 100 ccm Wasser. — 30 g Hefe. — 0,05 g Pankreas-
substanz. — Temperatur 36° C.

Zeit	Röhre mit Pankreas- substanz	Röhre ohne Pankreas- substanz
12 Uhr 4 Min.	Beginn des Versuches	
12 11	1,5 ccm CO ₂	1,0 ccm CO ₂
12 12	3,0	1,5
12 13	4,0	2,0
12 14,5	6,5	3,4
12 16	11,7	6,3
12 17	18,0	12,0

Versuch Nr. 5.

10 g Traubenzucker. — 100 ccm Wasser. — 30 g Hefe. — 0,05 g Pankreas-
substanz. — Temperatur 34° C.

Zeit	Röhre mit Pankreas- substanz	Röhre ohne Pankreas- substanz
nicht notiert	8,0 ccm CO ₂	1,5 ccm CO ₂
	10,0	2,0
	13,5	2,5
	15,0	3,0
	19,0	4,0
	21,5	4,5
	27,5	7,5
	32,0	12,0

Versuch Nr. 6.

10 g Traubenzucker. — 100 ccm Wasser. — 30 g Hefe. — 0,05 g Pankreas-
substanz. — Temperatur 40° C.

Zeit	Röhre mit Pankreas- substanz	Röhre ohne Pankreas- substanz
nicht notiert	7,5 ccm CO ₂	2,5 ccm CO ₂
	12,0 „ „	3,0 „ „
	18,0 „ „	4,0 „ „
	25,0 „ „	7,5 „ „
	31,0 „ „	14,0 „ „
	43,0 „ „	22,0 „ „

Serie B.

Verlangsamung der alkoholischen Gärung.

Versuch Nr. 7.

10 g Traubenzucker. — 100 ccm Wasser. — 30 g Hefe. — 0,025 g Pankreas-
substanz. — Temperatur 40° C.

Zeit	Röhre mit Pankreas- substanz	Röhre ohne Pankreas- substanz
4 Uhr 20 Min.	Beginn des Versuches	
4 „ 35 „	1,3 ccm CO ₂	1,5 ccm CO ₂
4 „ 37 „	1,8 „ „	2,5 „ „
4 „ 39 „	2,3 „ „	3,8 „ „
4 „ 41 „	3,3 „ „	6,0 „ „
4 „ 42 „	4,4 „ „	7,3 „ „
4 „ 43 „	5,2 „ „	8,9 „ „

Versuch Nr. 8.

10 g Traubenzucker. — 100 ccm Wasser. — 30 g Hefe. — 0,05 g Pankreas-
substanz. — Temperatur 40° C.

Zeit	Röhre mit Pankreas- substanz	Röhre ohne Pankreas- substanz
11 Uhr 47 Min.	Beginn des Versuches	
11 „ 58	0,5 ccm CO ₂	1,0 ccm CO ₂
12 „ 1 „	0,5 „ „	2,0 „ „
12 „ 4 „	0,7 „ „	7,0 „ „
12 „ 7 „	1,0 „ „	15,0 „ „
12 „ 10 „	1,6 „ „	26,0 „ „
12 „ 15 „	3,5 „ „	35,0 „ „
12 „ 19 „	7,0 „ „	41,0 „ „

Versuch Nr. 9.

10 g Traubenzucker. — 100 ccm Wasser. — 30 g Hefe. — 0,05 g Pankreas-
substanz. — Temperatur 40° C.

Zeit	Röhre mit Pankreas- substanz	Röhre ohne Pankreas- substanz
10 Uhr 55 Min.	Beginn des Versuches	
11 > 5 >	Einige Blasen	
11 > 10 >	0,8 ccm CO ₂	1,3 ccm CO ₂
11 > 12 >	1,0 > >	4,0 > >
11 > 13 >	1,0 > >	6,0 > >
11 > 14 >	2,0 > >	8,3 > >
11 > 15 >	4,0 > >	— > >
11 > 16 >	5,0 > >	14,0 > >
11 > 17 >	8,0 > >	19,6 > >
11 > 23 >	22,0 > >	34,0 > >

Versuch Nr. 10.

10 g Traubenzucker. — 100 ccm Wasser. — 30 g Hefe. — 0,05 g Pankreas-
substanz. — Temperatur 36° C.

Zeit	Röhre mit Pankreas- substanz	Röhre ohne Pankreas- substanz
11 Uhr 21 Min.	Beginn des Versuches	
11 > 31 >	0,4 ccm CO ₂	2,6 ccm CO ₂
11 > 33 >	0,5 > >	4,0 > >
11 > 35 >	1,0 > >	8,5 > >
11 > 37 >	2,0 > >	14,0 > >
11 > 38 >	4,0 > >	18,0 > >
11 > 39 >	6,5 > >	24,0 > >
11 > 40 >	11,5 > >	30,0 > >
11 > 42 >	21,0 > >	39,6 > >

Was ein flüchtiger Blick auf die dargebotenen Zahlen in überzeugender Weise lehrt, ist die Tatsache, daß meine Substanzen in einer Konzentration von $0,05 : 54 = 0,9 : 1000$ in enormer Weise die alkoholische Gärung zu beeinflussen vermögen. Es ist nicht zu verwundern, daß die beschleunigende Wirkung besonders deutlich bei Hefen, deren Gärkraft aus irgend einem Grunde geschwächt sein mag und umgekehrt, die verlangsamende Wirkung gerade bei Hefen von starker Gärkraft am auffallendsten in die Erscheinung tritt. Die rasche Abnahme der Wirkung im Verhältnis zu den kolossalen Anfangswerten

kann verschiedene Ursachen haben. Auf einige in Betracht kommende Möglichkeiten mag hier kurz hingewiesen werden. Es wäre denkbar, daß der entstandene Alkohol und die von der Hefe stets gebildete Säure die Wirkung der Pankreasstoffe beeinträchtigte. Nach einigen Versuchen scheint es mir zweifellos, daß die Wirkung meiner Pankreasstoffe durch Alkali gesteigert wird. Ferner ist es nicht ausgeschlossen, daß die übrigen Enzyme oder sonstige Bestandteile der Hefe einen schädigenden Einfluß ausüben. Die genauere Prüfung dieser Fragen wurde vorerhand aufgehoben. Nur ein Punkt von prinzipieller Bedeutung soll sogleich seine Erledigung finden.

Man kann aus den beschriebenen Gärungsversuchen allein nicht entscheiden, ob die beiden Pankreasstoffe unmittelbar auf den katalytischen Vorgang der Gärung oder vielmehr auf die lebenden Zellen reizend oder lähmend einwirken und dadurch indirekt die Gärung beeinflussen. Das große biologische Interesse, das an diesen beiden Stoffen haftet, wird dadurch ebensowenig berührt wie die Folgerungen für ihre Bedeutung im tierischen Haushalt. Dafür ist es vollkommen gleichgültig, ob sie die alkoholische Gärung auf die eine oder die andere Weise beschleunigen bzw. verzögern. Nachdem es aber durch Buchners Entdeckung gelungen ist, die Gärung vom Lebensprozeß zu trennen, ist der Weg gewiesen, auf dem eine experimentelle Entscheidung herbeigeführt werden kann. Hefepreßsaft stand mir zwar nicht zur Verfügung. Durch ein Verfahren von Albert, Buchner und Rapp¹⁾ ist es möglich, Hefe abzutöten, ohne daß sie ihr Gärvermögen dadurch verliert. Ein solches Dauerhefepräparat wird von Anton Schroder in München unter dem Namen Zymin in den Handel gebracht. Es findet therapeutische Verwendung. Dieses Zymin ist auch von R. O. Herzog²⁾ benützt worden, um den Reaktionsverlauf der alkoholischen Gärung zu studieren. Ich habe nun einige Versuche mit diesem Zymin ausgeführt, welche die Einwirkung

¹⁾ R. Albert, E. Buchner und R. Rapp, Herstellung von Dauerhefe mittels Aceton. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXV (1902), S. 2376.

²⁾ R. O. Herzog, Über alkoholische Gärung, Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII (1902/3), S. 149.

meines beschleunigenden Pankreaskatalysators zeigen. Es wurde hierbei die gebildete Kohlensäure durch Gewichtsverlust ermittelt. Die Versuche wurden in den von Buchner bei seinen Studien über Zymasegärung verwendeten Meisslschen Gärkölbchen angestellt. Diese bestehen aus einem Erlenmeyer-Kolben mit einem Aufsatz enthaltend 1—2 ccm konzentrierte Schwefelsäure zum Trocknen der entweichenden Kohlensäure.

Versuch Nr. 10.

10 g Traubenzucker in ca. 90 ccm Wasser gelöst, dazu 5 g Zym in, ordentlich geschüttelt, durch ein Tuch gepreßt und die Kolatur auf 100 ccm gebracht. Dann je ein Kölbchen mit 50 ccm dieser Mischung beschickt. In eines kommt noch 0,05 g des beschleunigenden Pankreaspräparates. Von dem Zusatz eines Antiseptikums konnte abgesehen werden; denn es ist wiederholt bewiesen worden, daß das Zym in sterilisierende Wirkung besitzt, worauf, zum Teil doch wenigstens, seine therapeutische Verwendung beruht. Herzog¹⁾ bestätigte dies und nahm deshalb bei seinen tagelangen Versuchen mit Zym in von dem fermentschädigenden Zusatz eines Antiseptikums Abstand. Beide Kölbchen blieben gleich lange in einem Thermostaten bei 19°.

Nach 11 Stunden waren in dem Kölbchen mit dem Pankreaspräparat 0,25 g Kohlensäure gebildet, in dem anderen 0,12 g.

Versuch Nr. 11.

Anordnung des Versuchs wie vorher. Temperatur 20°.

Nach 24 Stunden war im Pankreaskölbchen gebildet 0,96 g Kohlensäure, in dem anderen 0,57 g.

Versuch Nr. 12.

Anordnung des Versuchs wie vorher. Temperatur 26°.

Nach 14 Stunden waren im Pankreaskölbchen gebildet 0,24 g Kohlensäure, in dem anderen 0,15 g.

Aus meinen Versuchen mit Zym in geht mit überzeugender Deutlichkeit hervor, daß mein Pankreasstoff den katalytischen Vorgang der alkoholischen Gärung beschleunigte. Damit ist

¹⁾ l. c. S. 152.

freilich nicht vollkommen ausgeschlossen, daß er auch außerdem in eigentümlicher Weise auf die lebende Hefezelle einwirkte.

Daß Stoffe von so deutlichem Einfluß auf die alkoholische Gärung, zumal sie aus einem Organe stammen, von dem man schon seit langem eine besondere Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel annehmen muß, auch innerhalb des tierischen Haushaltes eine Wirkung auf die intermediäre Zuckerzersetzung ausüben werden, ist nicht etwa nur eine vage Vermutung, sondern geradezu ein wissenschaftliches Postulat. Man darf nicht nur erwarten, man muß es fordern, daß der die alkoholische Gärung beschleunigende Pankreasbestandteil auch die Zuckerzersetzung im Tierleibe beschleunige. Selbst wenn die ersten Versuche an Tieren und Beobachtungen am Menschen eine solche Wirkung nicht in überzeugender Weise erkennen lassen sollten, so dürfte man gleichwohl nicht müde werden, nach solchen Bedingungen des Versuchs und der klinischen Beobachtung zu suchen, in denen diese logisch zu fordernde Wirkung zu deutlicher Wahrnehmung kommt.

Es lag nahe, die Entscheidung sogleich durch Experimentieren am pankreaslosen Hunde herbeizuführen. Doch haben verschiedene Umstände mich veranlaßt, zu Beginn meiner Untersuchungen davon Abstand zu nehmen. Gleichwohl habe ich später an einem Hunde experimentiert, den ich durch Ausrottung des Pankreas in den Zustand des schweren Diabetes versetzt hatte. Das Tier ging in 13 Tagen an den bekannten Erscheinungen zugrunde. Die subcutane Injektion eines die alkoholische Gärung beschleunigenden Pankreaspräparates ergab ein befriedigendes Resultat bezüglich der Herabsetzung der ausgeschiedenen Zuckermenge nicht. Ich halte aber dieses negative Ergebnis noch nicht für geeignet, ein entscheidendes Urteil daran zu knüpfen, und habe die Hoffnung durchaus nicht aufgegeben, bei weiteren Versuchen zu glücklicheren Resultaten zu gelangen. Das negative Ergebnis dieses einen Versuchs konnte mehrere Gründe haben. Damals, als ich ihn anstellte, war noch nicht der mir jetzt offen stehende Weg gefunden, der zu einer annähernd sicheren Reindarstellung und nament-

lich zu einer befriedigenden Trennung des positiven und negativen Katalysators von einander geführt hat. Das angewandte Präparat war noch nicht so frei von Beimengungen, wie das mir jetzt zur Verfügung stehende und stellte ganz gewiß noch ein Gemenge von beiden entgegengesetzt wirkenden Pankreasbestandteilen dar. Ferner bietet die Unregelmäßigkeit in der Zuckerausscheidung pankreasloser Hunde große Schwierigkeiten für die Entscheidung der Frage, ob eine Substanz diese Zuckerausscheidung herabsetzt oder nicht. Wie man aus Minkowskis Arbeit¹⁾ ersieht, schwankt die Zuckerausscheidung auch bei gleichbleibender Nahrung innerhalb weiter Grenzen. Die z. B. in der Tabelle IV verzeichneten täglichen Zuckerausscheidungen eines pankreasberaubten Hundes bei einer Tagesration von 500 g Fleisch betrug im Minimum 23.9 g im Maximum 61.2 g Zucker. Unter diesen Umständen könnte eine deutliche Wirkung meines Pankreaskatalysators nur dann sogleich erkannt werden, wenn die Zuckerausscheidung fast vollkommen unterdrückt wurde. Darf man aber eine solche Wirkung überhaupt erwarten? Es ist zu bedenken, daß die Bedingungen, unter denen mein Stoff im Experiment an den Ort seiner Wirksamkeit gelangt, von den natürlichen mehr oder weniger weit abweichen werden. Ferner aber ist im Pankreasdiabetes, und das gilt natürlich auch für die schweren Diabetesformen des Menschen, nicht nur die Zuckerzersetzung gestört, herabgesetzt, bezüglich aufgehoben, sondern es ist auch die Zuckerbildung (aus Eiweiß) in abnormer Weise gesteigert. Es ist aber nicht notwendig, daß der Stoff, der auf die Zuckerzersetzung beschleunigend wirkt, auf den entgegengesetzten Vorgang der Zuckerbildung (aus Eiweiß) hemmend wirken sollte. Ferner wird es für die Beschleunigung der Zuckerzersetzung durch meinen Pankreasbestandteil einen maximalen Wert geben, über den hinaus eine Steigerung nicht möglich ist. Der über diese Grenze hinaus durch anomale Vorgänge gebildete Zucker muß dann immer noch unzersetzt bleiben.

Wie in meiner vorläufigen Mitteilung bereits ausgesagt,

¹⁾ l. c. S. 112.

habe ich mich zur Feststellung der Einwirkung meines positiven Katalysators auf die animale Zuckerzersetzung der Phloridzintiere bedient. Bei dem Streben nach einer experimentell leicht zu verfolgenden Glykosurie blieb ich bei der Phloridzinglykosurie stehen. Ich hatte zuerst daran gedacht, Tiere zu benutzen, bei denen nach Hofmeisters Methode die Assimilationsgrenze für Zucker ermittelt war, dann diese durch gesteigerte Zufuhr von Zucker zu überschreiten, um zu sehen, ob mein Pankreasbestandteil die Assimilationsgrenze hinaufzusetzen imstande wäre. Allein ich nahm davon Abstand, denn das ganze Verfahren erwies sich als zu umständlich und unsicher. Dann hielt ich es überhaupt für fraglich, ob das normale, maximale Zuckerzetzungsvermögen eines Tieres noch einer deutlichen Steigerung fähig sei.

Die meisten experimentellen Glykosurien sind in der Konstanz der Zuckerausscheidung sehr unsicher und führen meistens noch andere Komplikationen mit sich, wodurch sie für ein vergleichendes Studium der Zuckerausscheidung wenig geeignet sind. In dieser Hinsicht bietet die Phloridzinglykosurie große Vorzüge. Man kann mit dem Phloridzin, ohne andere starke Giftwirkungen hervorzubringen, eine sehr starke Zuckerausscheidung erzwingen, die überdies bei sonst gleichen Bedingungen sich in leidlich vergleichbaren Grenzen hält.

Auf der anderen Seite nimmt die Phloridzinglykosurie einen besonderen Platz ein. Sie ist wohl die einzige, für die mit voller Sicherheit eine Herabsetzung des Blutzuckergehaltes ermittelt ist. Nun sind aber die pathologischen Glykosurien, die verschiedenen Diabetesformen des Menschen und der Diabetes des pankreasberaubten Tieres durch eine mitunter sehr erhebliche Erhöhung des Blutzuckergehaltes charakterisiert. Schon der Entdecker der Phloridzinglykosurie v. Mering hat darauf hingewiesen und deshalb dem Phloridzin eine spezifische Wirkung auf die Nieren zugeschrieben. Er meinte, daß die sekretorische Funktion der Nieren eine solche Veränderung erführe, das dadurch dem Blute mehr Zucker entzogen würde. Diese Anschauung hat dann später von Minkowski und von Zuntz eine besonders scharfe experimentelle Begründung erfahren.

Minkowski¹⁾ hebt als überzeugende Beweisstücke folgende experimentelle Erfahrungen hervor.

1. Es trat nach Phloridzin auch bei solchen Tieren Glykorrhoe auf, bei denen dies nach Pankreasexstirpation nicht der Fall ist, z. B. bei Vögeln.

2. Bei pankreaslosen Hunden kann durch Phloridzin die Zuckerausscheidung noch gesteigert werden.

3. Beim pankreaslosen Hund wurde durch Exstirpation beider Nieren der an sich schon erhöhte Blutzuckergehalt erheblich gesteigert, beim Phloridzintier stieg er nach dieser Operation kaum bis zur Norm oder nur ganz wenig darüber.

Weiterhin hat in einleuchtender Art Zuntz²⁾ die spezifische Wirkung des Phloridzins auf die Nieren durch folgende Versuchsanordnung demonstriert. Es wurde an Hunden aus beiden Nieren durch Ureterenkanülen der Harn aufgefangen und festgestellt, daß er zuckerfrei war. Darauf wurde in die Arterie der einen Niere eine Phloridzinlösung injiziert. Der Harn dieser Niere erwies sich 1–2 Minuten nach der Phloridzininjektion beträchtlich zuckerhaltig, der gleichzeitig entnommene Harn der anderen Niere war zuckerfrei. Erst einige Minuten später wurde auch dieser Harn zuckerhaltig. Aber noch geraume Frist zeigte der Harn der injizierten Niere einen höheren Zuckergehalt als der der anderen. Es konnte etwa eine halbe Stunde verstreichen, ehe der Harn beider Nieren auf gleich hohen Zuckergehalt gelangt war.

Es muß demnach als in durchaus exakter Weise erwiesen bezeichnet werden, daß das Phloridzin die sekretorische Tätigkeit der Nieren so beeinflußt, daß sie sozusagen für Zucker leichter durchlässig werden als in der Norm. Aber folgt aus den angeführten Beweisstücken, daß nun auch der gesamte Betrag des nach Phloridzinvergiftung im Harn erscheinenden Zuckers dieser einen Wirkung seinen Ursprung verdanke? Das oben beschriebene Experiment von Zuntz kann hierfür gar nicht in Betracht kommen. Eher noch jene Minkowskischen Versuche, in denen

¹⁾ l. c. S. 148.

²⁾ N. Zuntz, Zur Kenntnis des Phloridzindiabetes. Archiv für Physiologie (1895), S. 570.

nach Nierenexstirpation in der Phloridzinglykosurie der Zuckergehalt des Blutes nur unerheblich stieg. Immerhin handelte es sich um eine sehr eingreifende Operation, die die Tiere nicht lange überlebten.

Zuntz schloß aus seinen Experimenten, daß unter der Einwirkung des Phloridzins die Anziehung der Nierenepithelien für den Zucker erhöht sei, so daß selbst bei subnormalem Zuckergehalt des Blutes noch große Mengen von Glukose in den Harn gelangen. Die so erzeugte Glykosurie müßte aber sehr bald ihr Ende finden, wenn sie nur aus dem normalen Zuckergehalte des Blutes schöpfen wollte. Bei einem Hunde von 30 Kilo Gewicht enthalten die ca. 2 Kilo Blut etwa 3 g Glukose. Der Harn liefert aber unter Einwirkung des Phloridzins selbst das Doppelte in jeder Stunde und dabei bleibt noch der Zuckergehalt des Blutes auf wenigstens 0,07% stehen. Es muß also für die Ausführung durch die Nieren dem Blute ein steter Ersatz aus den Vorräten des Körpers an Kohlehydraten oder durch Neubildung solcher geliefert werden. Zuntz schließt nun: Der Phloridzindiabetes beweist also, nachdem er als bedingt durch veränderte Nierenfunktion erkannt ist, daß in unserem Organismus Regulationsmechanismen bestehen, welche den Bestand an Zucker in ähnlicher Weise regulieren, wie das Atemzentrum den Gehalt an Kohlensäure reguliert.

Ich könnte mich nur schwer entschließen, diese Auffassung für richtig zu halten. Die noch unbekanntenen Faktoren, die mannigfach ineinander greifen und Zuckerbildung und Zuckerverzersetzung regeln, sollten von irgend einem Zustand der Nierenepithelien abhängen? Und wenn schon ein solcher Zusammenhang besteht, so ist doch kaum zu glauben, daß dieser Einfluß von seiten der Nieren ein so mächtiger sei, daß eine Veränderung in der sekretorischen Tätigkeit jenen gesamten Regulationsmechanismus zum kompletten Zusammenbruch bringen könnte. Das wäre kaum eine nützliche und wünschenswerte Regulation.

Folgende Deduktionen scheinen mir einleuchtender zu sein. Ist durch Phloridzin die Durchlässigkeit der Nieren für Zucker gesteigert, so muß der Blutzuckergehalt sinken. Es muß sich aber

schließlich ein Gleichgewichtszustand herstellen zwischen Blutzuckergehalt und jener gesteigerten Sekretionstätigkeit. Das heißt also doch, wenn einmal durch Phloridzin jene Verringerung des Blutzuckergehaltes auf 0.07% erreicht ist, so darf die weitere Zufuhr von Phloridzin die Zuckerausscheidung mit dem Harn nicht steigern. Das geschieht aber in Wirklichkeit. Ferner wenn die gesamte Zuckerausscheidung lediglich auf der spezifischen Wirkung des Phloridzins auf die Nieren beruht, so darf eine Steigerung der geringsten Dosis dieses Glykosides, die eine Zuckerausscheidung bewirkt, welche die Gesamtmenge des zur Verfügung stehenden Blutzuckers schon übertrifft, eine Steigerung der Zuckerausscheidung nicht bewirken. Das geschieht aber.

Es scheint mir also kaum möglich, die profuse Zuckerausscheidung nach Phloridzin lediglich durch die Nierenwirkung zu erklären. Ist es nicht viel einfacher, anzunehmen, daß das Phloridzin abgesehen von seiner spezifischen Wirkung auf die Nieren auch noch in selbständiger Weise auf die Prozesse der Zuckerbildung und Zuckerzersetzung einwirke? In diesem Sinne ist auch bereits von anderen Autoren¹⁾ die Phloridzinglykosurie dazu benützt worden, um die Wirkung von Substanzen zu studieren, von denen ein Einfluß auf die Zuckerzersetzung im tierischen Organismus zu erwarten stand.

Ich habe also auch zur Prüfung meines positiven Pankreaskatalysators Phloridzintiere benützt, und zwar Kaninchen. Die Substanz wurde subcutan injiziert. Doch ist auf die Dosen der verwandten Pankreaspräparate kein besonderer Wert zu legen, da sie, wie oben beim Pankreasversuch schon gesagt, noch nicht den Grad von Reinheit besaßen wie die später gewonnenen. Man darf daraus schließen, daß die beobachtete Verringerung der Zuckerausscheidung bei meinen Phloridzinkaninchen in späteren Versuchen mit reineren Präparaten noch übertroffen werden wird.

¹⁾ Vgl. F. Coolen, Étude de l'action des médicaments réputés antidiabétiques sur la glycosurie phlorizique: Archives internat. des Pharmacodynamie, Bd. II (1896), S. 255, und H. Hildebrandt, Über eine Wirkung des Piperazins und seinen Einfluß auf experimentellen Diabetes; Berl. klin. Wochenschr., 1894, Nr. 6.

Versuch Nr. 13.

Kaninchen von 2850 g bekommt täglich die gleiche abgewogene Futtermenge. Die Ration war jeden Tag aufgezehrt. Der 24stündige Harn wurde gesammelt und zwar annähernd zur selben Zeit des Morgens, der in der Blase verbliebene Rest durch Auspressen entleert. Das Phloridzin in Soda gelöst und subkutan injiziert. Der Zucker wurde in einer Portion des gleichmäßig gemischten und verdünnten Harnes in bekannter Weise¹⁾ mit Fehlingscher Lösung titriert. In den Uringläsern befand sich stets etwas Thymol.

1. Tag: Harn zuckerfrei: 170 g Mohrrüben, 10 g Hafer, 0,5 g Phloridzin.

2. Tag: 70 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 2,5 ccm Harn. Er enthält = $4,0\%$ = 2,8 g Zucker.
Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin.

3. Tag: 62 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 2,2 ccm Harn = $4,5\%$ = 2,8 g Zucker.
Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin.

4. Tag: 54 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 1,5 ccm Harn = $6,7\%$ = 3,6 g Zucker.
Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin, 0,3 g Pankreaspräparat.

5. Tag: 70 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 3 ccm Harn = $3,3\%$ = 2,3 g Zucker.
Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin, 0,3 g Pankreaspräparat.

6. Tag: 75 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 3,8 ccm Harn = $2,6\%$ = 1,95 g Zucker.
Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin, 0,3 g Pankreaspräparat.

7. Tag: 179 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 8 ccm Harn = $1,25\%$ = 2,24 g Zucker.
Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin.

¹⁾ Hoppe-Seylers Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Bearbeitet von Thierfelder, 7. Auflage, S. 443.

8. Tag: 161 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 4 ccm Harn = 2,5% = 4,0 g Zucker.

Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin.

9. Tag: 140 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 4,6 ccm Harn = 2,2% = 3,1 g Zucker.

Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin.

10 Tag: 172 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 4,8 ccm Harn = 2,1% = 3,6 g Zucker.

Zur leichteren Übersicht sind die Ergebnisse dieses Versuches in folgender Tabelle verzeichnet. Die injizierten Dosen von Phloridzin und Pankreaspräparat sind den Tagen zugeschrieben, an denen Harn, der unter ihrer Wirkung sezerniert war, gesammelt und untersucht worden war.

Tabelle I.

Tag	Dosis von Phloridzin	Dosis vom Pankreaspräparat	Gesamtmenge des Zuckers in Grammen	Prozent Zucker
1.	0	0	0	0
2.	0,5	0	2,8	4,0
3.	0,5	0	2,8	4,5
4.	0,5	0	3,6	6,7
5.	0,5	0,3	2,3	3,3
6.	0,5	0,3	1,95	2,6
7.	0,5	0,3	2,24	1,25
8.	0,5	0	4,0	2,5
9.	0,5	0	3,1	2,2
10.	0,5	0	3,6	2,1

Nimmt man die Summen der einzelnen Perioden von je drei Tagen, so findet man für die

1. Periode: 9,2 g Zucker

2. Periode: 6,49

3. Periode: 10,7

Der Unterschied ist unzweideutig. In der 2. Periode, über die sich die Wirksamkeit des Pankreaspräparates erstreckt, ist erheblich viel weniger Zucker ausgeschieden worden, als in den beiden anderen. Bemerkenswert ist, wie an jedem ersten Tag der neuen Periode gegen den vorhergehenden Tag der Unterschied in der Zuckerausscheidung besonders deutlich zum Ausdruck kommt. Am letzten Tage der 1. Periode wurden 3,6 g ausgeschieden, am folgenden Tag, dem ersten unter der Einwirkung des Pankreaspräparates, nur 2,3 g. Noch deutlicher ist der Übergang von der 2. zur 3. Periode gekennzeichnet. Am letzten Tage, der unter der Einwirkung des Pankreaspräparates steht, wird 2,4 g Zucker ausgeschieden. Am darauffolgenden Tage schnellt der Wert sogleich in die Höhe, es erscheinen 4,0 g Zucker im Harn.

Ferner ist zu bemerken, daß in den ersten drei Tagen der Phloridzinwirkung der Prozentgehalt des Harns an Zucker sehr viel höher als an den übrigen Tagen ist. Ein deutlicher Unterschied zwischen der 2. und 3. Periode besteht in dieser Hinsicht nicht (im Durchschnitt 2,38 bzw. 2,26), trotzdem die absoluten Mengen so große Verschiedenheiten aufweisen. (6,5 bzw. 10,0 g.)

Versuch Nr. 14.

Kaninchen von 2240 g.

1. Tag: Harn zuckerfrei: 50 g Mohrrüben, 20 g Hafer, 0,5 g Phloridzin, 0,3 g Pankreaspräparat.

2. Tag: 70 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 4,5 ccm Harn = 2,2% = 1,54 g Zucker.

Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin, 0,3 g Pankreaspräparat.

3. Tag: 80 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 2,5 ccm Harn = 4,0% = 3,2 g Zucker.

Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin, 0,3 g Pankreaspräparat.

4. Tag: 75 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 2,8 ccm Harn = 3,6% = 2,7 g Zucker.

Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin.

5. Tag: 83 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 2,2 ccm Harn = 4,5% = 3,7 g Zucker.

Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin.

6. Tag: 106 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 2,2 ccm Harn = 4,5% = 4,77 g Zucker.

Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin.

7. Tag: 85 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 2,2 ccm Harn = 4,5% = 3,8 g Zucker.

Die Ergebnisse dieses Versuches sind in derselben Weise wie bei dem vorhergehenden Versuch in eine Tabelle eingetragen.

Tabelle II.

Tag	Dosis von Phloridzin	Dosis vom Pankreaspräparat	Gesamtmenge des Zuckers in Grammen	Zucker in Prozenten
1.	0	0	0	0
2.	0,5	0,3	1,54	2,2
3.	0,5	0,3	3,2	4,0
4.	0,5	0,3	2,7	3,6
5.	0,5	0	3,7	4,5
6.	0,5	0	4,77	4,5
7.	0,5	0	3,83	4,5

Die Gesamtmenge des Zuckers bei gleichzeitiger Wirkung von Phloridzin und Pankreaspräparat beträgt 7,44 g, in der 2. Periode ohne Pankreaspräparat 12,3 g. Der Prozentgehalt an Zucker im Harn betrug in der 1. Periode durchschnittlich 3,3, in der zweiten 4,5.

Versuch Nr. 15.

Kaninchen von 2320 g.

1. Tag: Harn zuckerfrei: 50 g Mohrrüben, 20 g Hafer, 0,5 g Phloridzin, 0,3 g Pankreaspräparat.

2. Tag: 75 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 5 ccm Harn = 2,0% = 1,5 g Zucker.

Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin, 0,3 g Pankreaspräparat.

3. Tag: 83 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 3,4 ccm Harn = 2,9% = 2,4 g Zucker.

Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin, 0,3 g Pankreaspräparat.

4. Tag: 71 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 2,9 ccm Harn = 3,4% = 2,4 g Zucker.

Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin.

5. Tag: 75 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 2,5 ccm Harn = 4,0% = 3,0 g Zucker.

Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin.

6. Tag: 96 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 2,6 ccm Harn = 3,8% = 3,6 g Zucker.

Futter wie tags vorher. 0,5 g Phloridzin.

7. Tag: 90 ccm Harn, 20 ccm Fehlingscher Lösung verbrauchen 2,6 ccm Harn = 3,8% = 3,4 g Zucker.

Die Ergebnisse dieses Versuches sind in folgende Tabelle eingetragen.

Tabelle III.

Tag	Dosis von Phloridzin	Dosis vom Pankreaspräparat	Gesamtmenge des Zuckers in Grammen	Zucker in Prozenten
1.	0	0	0	0
2.	0,5	0,3	1,5	2,0
3.	0,5	0,3	2,4	2,9
4.	0,5	0,3	2,4	3,4
5.	0,5	0	3,0	4,0
6.	0,5	0	3,6	3,8
7.	0,5	0	3,4	3,8

Die Summe der in der 1. Periode ausgeschiedenen Zuckermengen beträgt 6,3 g, die der 2. Periode 10,0 g. Die Prozente Zucker betragen für die 1. Periode im Durchschnitt 2,77, für die 2. 3,87.

Das Gesamtergebnis meiner Versuche an Phloridzintieren darf wohl ohne Zaudern in dem Urteil zusammengefaßt werden, daß mein Pankreasstoff die Zuckerausscheidung merklich herabgesetzt hat. Eine solche Wirkung durch einen beliebigen Stoff konnte verschiedenen Ursachen zugeschrieben werden, die noch zu diskutieren wären. Daß sie aber durch meine Substanz, die eine Zuckerzersetzung außerhalb des tierischen Organismus zu beschleunigen imstande ist, anders als durch eine ähnliche Wirkung auf die animale Zuckerzersetzung in Kraft tritt, das wäre doch eine sehr gezwungene Annahme.

Ich habe ferner einige Versuche an Kaninchen mit Adrenalinglykosurie ausgeführt. Diese Glykosurie ist zuerst von Blum¹⁾ und dann von Zuelzer,²⁾ Metzger,³⁾ Herter und Wakemann⁴⁾ und anderen Autoren studiert worden. Auf die divergierenden Meinungen über das Zustandekommen dieser Glykosurie liegt für mich kein Grund vor, hier näher einzugehen. Blum glaubte pathologische Veränderungen in der Leber als Ursache betrachten zu dürfen, Herter und Wakemann wollten die Erscheinung von einer direkten Wirkung auf das Pankreas ableiten. In der Adrenalinglykosurie ist der Zuckergehalt des Blutes erhöht.

Zu meinen Versuchen bediente ich mich der *Solutio Adrenalini hydrochlorici* (Takamine) von Parke, Davis und Co. London. Diese hat die Zusammensetzung

Adrenalini hydrochlorici	0,1
Natr. chlorati	0,7
Chloretoni	0,5
Aquae dest.	100,0.

¹⁾ F. Blum, Über Nebennierendiabetes: Deutsches Archiv für klin. Medizin, 1901, Bd. LXXI, und Weitere Mitteilungen zum Nebennierendiabetes, Pflügers Archiv, Bd. XC (1902), S. 617.

²⁾ Zuelzer, Zur Frage des Nebennierendiabetes, Berl. klin. Wochenschrift, 1901, Nr. 48.

³⁾ Metzger, Zur Lehre vom Nebennierendiabetes, Münch. med. Wochenschr., 1902, Nr. 12.

⁴⁾ C. A. Herter und J. Wakemann, Über Adrenalinglycosurie: Virchows Archiv, Bd. CLXIX (1901), S. 479.

Die Anordnung der Versuche war dieselbe wie in den mit Phloridzin. Nur wurde der Zucker im Harn nicht durch Titrierung, sondern durch Zirkumpolarisation ermittelt.

Versuch Nr. 16.

Kaninchen von 2350 g.

1. Tag: Harn zuckerfrei. 50 g Mohrrüben, 20 g Hafer. 1 ccm Adrenalinlösung (= 0,001 Adrenalin) subcutan.
2. Tag: 80 ccm Harn mit $= 0,8 \text{ g} = 1,0\%$ Zucker. Futter wie tags vorher. 1 ccm Adrenalinlösung subcutan. 0,2 g Pankreaspräparat subcutan.
3. Tag: 48 ccm Harn mit $0,3\% = 0,144 \text{ g}$ Zucker. Futter wie tags vorher. 1 ccm Adrenalinlösung.
4. Tag: 85 ccm Harn mit $0,8\% = 0,68 \text{ g}$ Zucker.

Versuch Nr. 17.

Kaninchen von 2405 g.

1. Tag: Harn zuckerfrei. 50 g Mohrrüben. 20 g Hafer. 1 ccm Adrenalinlösung subcutan.
2. Tag: 45 ccm Harn mit $1,2\% = 0,54 \text{ g}$ Zucker. Futter wie tags vorher. 1 ccm Adrenalinlösung, 0,2 g Pankreaspräparat subcutan.
3. Tag: 45 ccm Harn mit $0,1\% = 0,05 \text{ g}$ Zucker. Futter wie tags vorher. 1 ccm Adrenalinlösung subcutan.
4. Tag: 200 ccm Harn mit $0,4\% = 0,8 \text{ g}$ Zucker.

Versuch Nr. 18.

Zwei Kaninchen: A. 2000 g, B. 1750 g.

1. Tag: Der Harn beider Tiere zuckerfrei. Jedes Tier bekommt als Futter 50 g Mohrrüben und 20 g Hafer. Jedes 1 ccm Adrenalinlösung subcutan.
2. Tag: A. 120 ccm Harn mit $1,2\% = 1,44 \text{ g}$ Zucker. B. 179 ccm Harn mit $1,2\% = 2,15 \text{ g}$ Zucker. Futter wie tags vorher. Jedes Tier 1 ccm Adrenalinlösung subcutan, B. außerdem 0,3 Pankreaspräparat subcutan.
3. Tag: A. 49 ccm Harn mit $1,0\% = 0,49 \text{ g}$ Zucker.

B. 70 ccm Harn. Er zeigt gar keine Rechtsdrehung, sondern 0,2° Linksdrehung. Er reduziert auch nicht Fehlingsche Lösung.

Tabelle IV.

Kaninchen	2. Tag nur Adrenalin		3. Tag Adrenalin und Pankreaspräparat		4. Tag nur Adrenalin	
	Zucker in g	Zucker in ‰	Zucker in g	Zucker in ‰	Zucker in g	Zucker in ‰
16	0,8	1	0,144	0,3	0,68	0,8
17	0,54	1,2	0,05	0,1	0,8	0,4
18 A	1,44	1,2	0,49	1,0		
18 B	2,15	1,2	0	0		

In allen Adrenalinversuchen sieht man die Zuckerausscheidung durch meine Pankreassubstanz herabgesetzt werden. Freilich kann der Zuckergehalt des Harnes auch bei gleichbleibender Adrenalinosis zurückgehen, wie dies deutlich im Versuch 18 A zu erkennen ist. Hier sank der Zuckergehalt von 1,44 auf 0,49 g. Die Möglichkeit so starken Absinkens der ausgeschiedenen Zuckermenge (fast auf ein Drittel) bei successiver Injektion gleicher Adrenalinosen ist bei weiteren Versuchen dieser Art im Auge zu behalten.

Der Gedankengang, der zur Auffindung der in dieser Abhandlung beschriebenen Erscheinungen geführt hat, liegt abseits von einem Gebiet, das mannigfach umstrittene Tatsachen und Meinungen umschließt, dem der Glykolyse. Darunter verstand man zuerst das allmähliche Verschwinden des Zuckers im Blut, das dem Kreislauf des lebenden Tieres entzogen war. Manche Autoren waren anfänglich der Meinung, daß es sich dabei um die Tätigkeit von Mikroorganismen handelte. In vielen Einzelfällen der Untersuchung ist dies gewiß der Fall gewesen. Aber heute darf die Existenz glykolytischer Enzyme im Blut und Organsäften als erwiesen gelten. Wie aber die Glykolyse, die

Wirkung der wahrscheinlich doch von einander verschiedenen glykolytischen Enzyme, verläuft, welche Art von Zuckerzersetzung dabei in Betracht kommt, das ist in keinem einzigen Falle in klarer Weise ermittelt. Ob die glykolytischen Prozesse auf Spaltungen des Zuckers (und welchen?) oder auf Oxydationen beruhen, ist nicht entschieden. Meistens hat man die glykolytischen Enzyme als besondere Gruppe der oxydierenden (Oxydasen) angesehen, deren spezifische Wirkungen selbst noch in mehr als einer Hinsicht der Aufklärung bedürfen.

Nun hat zuerst Lépine¹⁾ die innere Sekretion des Pankreas, seine Funktion im intermediären Zuckerstoffwechsel in Zusammenhang mit dem glykolytischen Enzym des Blutes gebracht. Lépine glaubte gefunden zu haben, daß die glykolytische Kraft im Blute pankreasberaubter Hunde herabgesetzt sei, und schloß daraus, daß das glykolytische Enzym des Blutes im Pankreas gebildet wurde. Diese Anschauung darf als widerlegt bezeichnet werden.²⁾

Dann haben fast gleichzeitig die rätselhafte Funktion des Pankreas mit den Erscheinungen der Glykolyse in Beziehung gesetzt Rahel Hirsch³⁾ und Cohnheim.⁴⁾ Die erstere beschrieb Beobachtungen, wonach die bei der Autolyse der Leber stattfindende Glykolyse durch gleichzeitigen Zusatz von Pankreasbestandteilen beschleunigt wurde. Cohnheim suchte das Gleiche für das glykolytische Ferment des Muskels zu beweisen. Auch diese Angaben von Rahel Hirsch und Cohnheim haben den sorgfältigen Nachprüfungen von Claus und Embden⁵⁾ nicht standgehalten.

¹⁾ Vgl. Naunyn, *Der Diabetes melitus*, 2. Auflage (1906), S. 114 und 115.

²⁾ Vgl. Minkowsk, *l. c.*, S. 175.

³⁾ Rahel Hirsch, *Ein Beitrag zur Glykolyse*, Inaug.-Dissertation Straßburg 1903. — Über glykolytische Wirkung der Leber, Hofmeisters Beiträge, Bd. IV (1904), S. 535.

⁴⁾ O. Cohnheim, *Die Kohlehydratverbrennung in den Muskeln und ihre Beeinflussung durch das Pankreas*, I. Diese Zeitschrift, Bd. XXXIX (1903), S. 336; II. *Ibid.*, Bd. XLII (1904), S. 401; III. *Ibid.*, Bd. XLIII (1904/5), S. 547; IV. Bd. XLVII (1906), S. 253.

⁵⁾ Richard Claus und Gustav Embden, *Pankreas und Glykolyse*, Hofmeisters Beiträge, Bd. VI (1905), S. 214 und 343.

Ein besonderes Interesse beansprucht die Angabe Stoklasas,¹⁾ daß in den Preßsäften von Pankreas, Leber, Muskeln und Lungen ein Enzym enthalten sei, das Zucker unter Bildung von Alkohol und Kohlensäure zerlege. Zwar haben eine Reihe von Autoren²⁾ die Versuche Stoklasas nicht bestätigen können. Andererseits hat Feinschmidt³⁾ in ähnlichen Versuchen die Bildung von Alkohol nachgewiesen. Die Menge des Alkohols war aber so gering und befand sich nicht in der von der Theorie geforderten Proportion zu der gleichzeitig gebildeten Kohlensäure, daß Feinschmidt selbst darin eine Übereinstimmung mit Stoklasa nicht erblicken wollte. Mir scheint es aber doch richtiger, anzunehmen, daß wenn überhaupt (mit sicherem Ausschluß von Mikroorganismen) Alkohol entstanden ist, dieses Ergebnis den Resultaten Stoklasas sich merklich nähert. Nach Lage der Dinge dürfte es am angemessensten sein, ein endgültiges Urteil über die Angaben Stoklasas vorläufig in der Schwebe zu lassen.

Ich selbst habe die alkoholische Gärung lediglich als Reagens zur Auffindung meiner Pankreasstoffe benützt, war aber nicht der Meinung, daß in ihr ein normaler Vorgang der intermediären Zuckerzersetzung im Tierleib erblickt werden müßte. Sie diente mir sozusagen nur als Paradigma einer leicht zu

¹⁾ Julius Stoklasa, Über die anaerobe Atmung der Tierorgane und über die Isolierung eines Gärungsenzyms. Zentralbl. f. Physiologie, Bd. XVI (1903), S. 652 und 712. und Bd. XVII (1904), S. 465. — Alkoholische Gärung im Tierorganismus und die Isolierung gärungserregender Enzyme aus Tiergeweben, Pfügers Archiv, Bd. CI (1904), S. 311. — J. Stoklasa und F. Czerny, Isolierung des die anaerobe Atmung der Zelle der höher organisierten Pflanzen und Tiere bewirkenden Enzyms, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXXVI (1903), S. 622. — J. Stoklasa, Die glykolytischen Enzyme im tierischen Gewebe, Deutsche med. Wochenschr., 1904, S. 198.

²⁾ Julius Arnheim und Adolf Rosenbaum, Ein Beitrag zur Frage der Zuckerzerstörung im Tierkörper durch Fermentwirkung (Glykolyse), Diese Zeitschrift, Bd. XL (1903/4), S. 220. — Georg Landsberg, Über den Alkoholgehalt tierischer Organe, Ibid., Bd. XLI (1904) S. 505. — Ferner französische Autoren: Mazé, Mazé et Perrier, Portier, Annales de l'Institut Pasteur, Bd. XVIII (1904).

³⁾ J. Feinschmidt, Über das zuckerzerstörende Ferment in den Organen, Hofmeisters Beitr., Bd. IV (1904), S. 511.

bewerkstelligen Form der Zuckerspaltung, deren Energie sich rasch überblicken ließ. Die Wirkung meiner Pankreasbestandteile auf andere Zuckerzersetzen ist noch nicht geprüft worden. Sollte sich im Verlauf fortgesetzter Studien zeigen, daß meine beiden Pankreaskatalysatoren (was ich selbst nicht vermuten möchte) die alkoholische Gärung ausschließlich oder im Vergleich zu anderen Erscheinungen der Zuckerzersetzung in bevorzugtem Maße beeinflussen, so wird man darin eine Aufforderung erblicken müssen, die Angaben Stoklasas mit größerem Vertrauen auf ihre Richtigkeit zu beurteilen, als dies bisher geschehen ist.