

# Über den Ursprung und die Bedeutung des amyolytischen Blutterments.

Von  
**Kurt Moeckel und Franz Rost.**

(Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses zu Wiesbaden.)  
(Der Redaktion zugegangen am 8. Juli 1910.)

Der Nachweis von Zucker und amyolytischem Ferment im Blute durch Magendie im Jahre 1846,<sup>1)</sup> die Auffindung des Glykogens durch Cl. Bernard im Jahre 1857<sup>2)</sup> und die des diastatischen Leberfermentes durch v. Wittich im Jahre 1873<sup>3)</sup> sind die großen Entdeckungen auf dem Gebiete des Kohlenhydratstoffwechsels gewesen, von denen die exakte Diabetesforschung ihren Ausgang nahm. Gegenüber Angriffen mannigfacher Art vermochte Cl. Bernard erfolgreich die beiden Teile seiner Lehre zu verteidigen, einmal, daß in der Leber Zucker aus Glykogen entsteht, sodann, daß die Zuckerbildung in der Leber durch ein diastatisches Enzym vermittelt wird.

Neuere Forscher, wie Bang und seine Mitarbeiter,<sup>4)</sup> Wohlgemuth<sup>5)</sup> und Zegla<sup>6)</sup> haben den Prozeß der Diastasewirkung in der Leber unter verschiedenen Bedingungen quantitativ untersucht und festgestellt, daß ein gesteigerter Glykogenumsatz in der Leber in vielen Fällen, z. B. im Hunger, beim Nackenschlag, bei Strychninvergiftung mit dem Auftreten vermehrter Fermentmengen in diesem Organ Hand in Hand geht. Soweit besteht erfreuliche Klarheit über die Leberdiastase. Es fragt sich nur, ob das Ferment eingewandertes Blut- oder Lymphferment ist oder ob es von der Leber selbst gebildet wird, je nach Bedürfnis in größerer oder

<sup>1)</sup> Compt. rend., Bd. XXIII, S. 189 (1846).

<sup>2)</sup> Gazette médicale, 28. März 1857.

<sup>3)</sup> Pflügers Archiv, Bd. VII, S. 28 (1873).

<sup>4)</sup> Hofmeisters Beiträge, Bd. IX, S. 408 (1907), Bd. X, S. 1. 312 und 320 (1907).

<sup>5)</sup> Biochem. Zeitschr., Bd. IX, S. 29 (1908).

<sup>6)</sup> Biochem. Zeitschr., Bd. XVI, S. 111 (1909).

geringerer Menge. Die erste Auffassung, die von Tiegel,<sup>1)</sup> Duboury,<sup>2)</sup> Röhmann,<sup>3)</sup> Bial,<sup>4)</sup> Neumeister<sup>5)</sup> und Schlesinger<sup>6)</sup> vertreten wird, hat manches Bestechende, doch stehen ihr anderseits gewichtige Bedenken entgegen. v. Wittich,<sup>7)</sup> der Entdecker der Leberdiastase, vermochte noch nach unendlich häufigem Auswaschen der Leber mit Wasser Diastase in derselben nachzuweisen, und daß für die diastatische Wirkung des Organs die etwa trotz des Auswaschens noch zurückgebliebenen Reste Lymphe nicht verantwortlich gemacht werden können, ergibt sich aus vergleichenden Diastasebestimmungen Picks<sup>8)</sup> im Blut und in der Leber, wonach dieses Organ in bezug auf seinen momentanen Fermentgehalt dem Blut weit überlegen war. Die Auffassung Bials hält auch Pflüger für nicht begründet, denn er sagt auf Seite 380 seines Buches «Das Glykogen» (II. Aufl.):

«Weil im Blutserum ein Ferment vorkommt, das ähnlich wie das Leberferment wirkt, kann man nicht folgern, daß das Leberferment eingewandertes Blutferment sei. Es könnte ja ebensogut das Blutferment ausgewandertes Leberferment sein. Der Ort, wo die Enzyme entstehen, sind die lebendigen Zellen, besonders die der Drüsen. Wie wir uns die Diastase der Speicheldrüsen und des Pankreas in den Zellen der letzteren gebildet denken, so werden wir die Leberdiastase als Produkt der Leberzelle betrachten.»

Besser fundiert ist unseres Erachtens die andere Auffassung vom Wesen der Diastasewirkung in der Leber, daß also die Zellen dieses Organs das Ferment produzieren; sie ist in neuerer Zeit namentlich von Bang,<sup>9)</sup> Wohlgemuth<sup>10)</sup> und Zegla<sup>11)</sup> vertreten worden. Wir schließen uns auf Grund unserer Untersuchungen dieser letzteren Auffassung an, und es fragt sich dann nur noch, wo das gebildete Ferment bleibt, ob es in der Leber selbst wieder vernichtet oder an das Blut ausgeschieden wird. Denn wie wir schon sahen, enthält das Blut ein der Leber ganz analoges Enzym, auf das wir vor Erörterung der Frage nach dem Verbleib der Leberdiastase etwas näher eingehen müssen.

Während nun jetzt über die Bedeutung des amylolytischen

<sup>1)</sup> Pflügers Archiv, Bd. VI, S. 391 (1872).

<sup>2)</sup> Recherche sur l'amylase de l'urine, Thèse de Paris 1889.

<sup>3)</sup> Röhmann u. Bial, Pflügers Archiv, Bd. LV, S. 419 (1893).

<sup>4)</sup> Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiolog. Abt.), 1901, S. 255.

<sup>5)</sup> Neumeister, Lehrbuch d. Physiologie, 2. Aufl., 1897, S. 132.

<sup>6)</sup> Deutsche med. Wochenschrift, Bd. XXXIV, S. 593 (1908).

<sup>7)</sup> Pflügers Archiv, Bd. VII, S. 28, 1873.

<sup>8)</sup> Hofmeisters Beiträge, Bd. III, S. 163 (1903).

<sup>9)</sup> Siehe oben.

<sup>10)</sup> Biochem. Zeitschr., Bd. XXI (1909).

<sup>11)</sup> Ebenda, Bd. XVI, S. 111 (1909).

Leberfermentes eine erfreuliche Klarheit herrscht, ist über die Rolle, die der Diastase des Blutes im tierischen Organismus zukommt, nur wenig bekannt. Wir wissen nicht mit Sicherheit, aus welchen Quellen die Diastase fließt, wir wissen wenig über die Ausscheidungsverhältnisse und wir haben keine Kenntnis davon, ob das Ferment noch gewisse Funktionen im Haushalt des Organismus zu erfüllen hat, oder ob es ein Abfallsprodukt der Organe ist, das, zu den Nieren gelangt, mit dem Harn ausgeschieden wird.

Hier mußten unsere Untersuchungen einsetzen. Es galt zunächst festzustellen, aus welchen Organen oder Zellen die Diastase des Blutes stammt; denn das dürfte jetzt ganz allgemein anerkannt werden, daß sie ein Zellprodukt ist. Man konnte erwarten, daß man durch experimentelle Beeinflussung verschiedener Organe Rückschlüsse auf den Ort der Entstehung dieses Enzyms würde machen können. Ferner war die Ausscheidung dieses Fermentes zu studieren, und schließlich versuchten wir, ob wir durch eine Reihe von Experimenten, die sich um unsere beiden Grundfragen gruppieren, der Lösung der Frage nach der physiologischen Bedeutung des Enzyms etwas näher kommen können.

Die Geschichte der Blutdiastaseforschung hat in letzter Zeit von Wohlgemuth in einer Arbeit über die Blutdiastase<sup>1)</sup> eine ausführliche Bearbeitung erfahren. Wir begnügen uns deshalb hier mit diesem Hinweis. Nur in bezug auf die Herkunft der Diastase, die uns in den folgenden Kapiteln hauptsächlich beschäftigen wird, möchten wir einleitend einige Worte vorausschicken.

Magendie bereits, der Entdecker der Blutdiastase, glaubte durch seine Versuche mit intravenöser Injektion von Stärke und Glykogen nachgewiesen zu haben, daß die Diastase bereits im strömenden Blute wirksam ist und nicht erst beim Schlagen des Blutes außerhalb des Körpers sich bildet. Andere Autoren nach ihm suchten die Frage zu entscheiden, ob das diastatische Vermögen dem Plasma oder den geformten Bestandteilen des Blutes zukommt. Daß die roten Blutkörperchen an dem diastatischen Prozeß unbeteiligt sind, geht einmal aus den Versuchen von Lépine und Barral<sup>2)</sup> und von Bial<sup>3)</sup> hervor, wurde aber auch von Röhmann<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr., Bd. XXI, S. 381 (1909).

<sup>2)</sup> Compt. rend., Bd. CXIII, S. 729 (1891).

<sup>3)</sup> Pflügers Archiv, Bd. LII, S. 137 (1892).

<sup>4)</sup> Pflügers Archiv, Bd. LII, S. 157 (1892).

direkt dadurch bewiesen, daß die Lymphe, die ja frei von roten Blutkörperchen ist, diastatisch wirkt. Es handelte sich sonach nur noch um die Frage, ob vielleicht die Leukocyten Stärke und Glykogen durch Diastase zu spalten vermögen. Ein Versuch von Castellini und Paracca,<sup>1)</sup> wonach die Hämodiastase im Serum, das längere Zeit mit dem Blutkoagulum in Berührung war, vermehrt ist, könnte vermuten lassen, daß die Leukocyten dieses Plus geliefert hätten. Doch konnte diesen Versuch der italienischen Autoren Wohlgemuth<sup>2)</sup> nicht bestätigen. Nun behauptet in neuester Zeit Haberlandt,<sup>3)</sup> mit einer mikroskopischen Methode eine deutliche Zunahme des Diastasewertes in dem Serum, das er in Berührung mit dem Koagulum ließ, gefunden zu haben und schließt aus diesem und aus seinen sonstigen Versuchen, daß das diastatische Ferment des Blutes wenigstens teilweise leukocyitären Ursprungs sei.

Außer den Leukocyten, auf die wir nicht weiter eingehen wollen, kommen von den Organen des Körpers als Diastaselieferanten in erster Linie die Speicheldrüsen und das Pankreas in Frage. Daß die Speicheldrüsen ein einigermaßen erhebliches Kontingent zur Blutdiastase stellen, ist nach den Versuchen Schlesingers<sup>4)</sup> unwahrscheinlich, dagegen herrscht darüber ziemliche Übereinstimmung, daß das Pankreas wohl einen Teil der Blutdiastase liefert. Trotzdem sind noch eine ganze Reihe von Fragen bezüglich des Verhältnisses von Pankreas zur Blutdiastase unklar: wir werden deshalb in einem besonderen Abschnitte darauf zurückkommen und unsere eigenen Versuche berichten.

Viel umstritten ist die Frage, ob die Leber als Quelle für die Diastase gelten kann. Wir gingen ja davon aus, zu fragen, wo die in der Leber gebildete Diastase verbliebe, und mußten die Möglichkeit ins Auge fassen, daß sie vielleicht ins Blut ausgeschieden würde. Allerdings ist über diese Frage noch gar keine Einigkeit unter den Autoren erzielt. So steht Bang,<sup>5)</sup> dem das Konstantbleiben der Menge der Blutdiastase aufgefallen ist unter Einflüssen, die in der Leber große Schwankungen des Fermentgehaltes hervorrufen, auf dem Standpunkte, daß das

<sup>1)</sup> Malys Jahresber., Bd. XXIV, S. 159 (1894).

<sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr., Bd. XXI, S. 381 (1909).

<sup>3)</sup> Pflügers Archiv, Bd. CXXXII, S. 175 (1910).

<sup>4)</sup> 25. Kongr. f. innere Med., S. 505 (1908).

<sup>5)</sup> Hofmeisters Beitr., Bd. X, S. 1 (1907).

Leberenzym nichts mit der Blutdiastase zu tun hat. Auch wir haben uns in einigen Versuchen, in denen die Leber sicher erhöhte Fermentmengen produzierte, davon überzeugen müssen, daß die Blutdiastase unbeeinflusst war. Trotzdem sind wir auf Grund eines direkten Beweises, den wir in einem der folgenden Abschnitte erbringen werden, zu der Anschauung gelangt, daß die Leber Diastase an das Blut abgibt. Wir wollen auch an dieser Stelle daran erinnern, daß die Leber dasjenige Organ ist, in dem die stärkste Maltasewirkung stattfindet. Es liegt nahe, anzunehmen, daß die Maltase des Blutes, wenn nicht ausschließlich, so doch zum großen Teile aus der Leber stammt. Und wenn Maltase aus der Leber auswandert, warum soll es die Diastase nicht tun?

Wenn man ein Tier entblutet und die einzelnen Organe von den zuführenden Gefäßen aus mit physiologischer Kochsalzlösung durchströmt, bis alles Blut ausgespült ist, so erweisen sich außer der Leber auch zahlreiche andere Organe, besonders die Nieren, aber auch die Muskulatur als diastasehaltig. In Analogie mit der Leber könnte man daraus entnehmen, daß alle die Diastase selbst bereiten. Es scheint in der Tat, daß alle die Organe als Diastaseproduzenten in Frage kommen, die Glykogen beherbergen. Doch wäre es wünschenswert, daß für jedes einzelne dieser Organe weitere Beweise hierfür erbracht würden.

### *Methoden.*

Wenn man die in der Literatur beschriebenen Methoden zur Bestimmung der diastatischen Wirkung näher betrachtet, so sieht man, daß zwei Prinzipien mit einander konkurrieren. Während die einen Autoren den durch die Enzymwirkung entstehenden reduzierenden Zucker bestimmen, suchen die anderen den Punkt festzustellen, bei dem ein gewisses Quantum Stärke vollkommen gespalten und als solche nicht mehr nachweisbar ist.

Nach einigen orientierenden Versuchen gestaltete sich unsere Methode folgendermaßen:

20 ccm einer 2%igen Lösung von löslicher Stärke,<sup>1)</sup> 1 ccm einer

<sup>1)</sup> Darstellung einer 2%igen Lösung von löslicher Stärke: 800 ccm destilliertes Wasser werden in einer Porzellanschale mit einem starken

10%igen alkoholischen Thymollösung und 0,5 bis 5 ccm Serum — je nach dem Gehalt an Amylase — werden in einem Meßkölbchen von 100 ccm gemischt. Das Kölbchen wird dann verkorkt und auf 24 Stunden in den Brutschrank von 37° gestellt. Nach dem Herausnehmen fügt man, um das Eiweiß zusammen mit dem größten Teil der Stärke niederzuschlagen, ein Gemisch von 10 ccm Ferrum oxydatum dialysatum und 40 ccm Wasser hinzu. Die vollständige Ausflockung der Kolloide wird durch ein erbsengroßes Stück Seignettesalz bewirkt. Nachdem alles mit destilliertem Wasser auf 100 ccm gebracht worden ist, läßt man noch ca. 2 Minuten stehen, schüttelt auch wohl noch einige Male durch, worauf man durch ein Faltenfilter in einen Erlenmeyer-Kolben filtriert. In 20 ccm des klaren Filtrates wird, nachdem man sich überzeugt hat, daß alles Eiweiß entfernt ist, der Zucker nach der Methode von Bertrand<sup>1)</sup> bestimmt. Im Resultat werden Milligramme reduzierten Kupfers angegeben. Im folgenden haben wir der Kürze halber ein Symbol eingeführt, dessen Bedeutung ohne weiteres folgendes Beispiel erhellt:

$$3 \text{ ccm} \longrightarrow 57 \text{ mg.}$$

Es bedeutet, daß im Versuch 3 ccm Blutserum verarbeitet wurden und dabei 20 ccm des Filtrates nach Bertrand titriert, eine Reduktion entsprechend 57 mg Kupfer ergaben.

Bei Werten gegen 100 mg ist Vorsicht geboten, weil hier die Grenze der aus der Stärke abspaltbaren Zuckermenge bald erreicht ist.

In Versuchen, wo infolge eines Eingriffes eine starke Hippurglykämie eintrat, setzten wir außer unserem Versuch: Serum + 20 ccm Stärkelösung, noch Serum + 20 ccm aqua destillata an und bestimmten dann auch in diesem Gemisch den Zucker. Der in diesem blinden Versuch gefundene Kupferwert wurde von dem im eigentlichen Versuch gefundenen Wert abgezogen, z. B.

$$\text{Diastase } 5 \text{ ccm} \longrightarrow 72 - 5 = 67 \text{ mg.}$$

Unsere Methode scheint trotz ihrer großen Exaktheit einen

---

Brenner bis zum beginnenden Sieden erhitzt. Inzwischen macht man in einer kleinen Schale eine Aufschwemmung von 20 g löslicher Stärke — wir benutzten das Präparat Amylum solubile der Firma Merck — in ca. 100 ccm kalten Wassers. Diese läßt man dann langsam unter Umrühren in das erhitzte Wasser einfließen, worauf man noch ca. 2 Minuten erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung auf 1000 ccm gebracht, eventuell durch Watte filtriert und unter Toluol aufbewahrt.

<sup>1)</sup> Bull. de la Soc. chim. de France, Bd. XXXV, S. 1285 (1906): s. auch Grube, Quant. Zuckerbest. mit Hilfe der Kupfermethoden, in Abderhalden, Lehrbuch der biochem. Arbeitsmethoden.

grundlegenden Fehler zu haben, auf den Wohlgemuth<sup>1)</sup> besonders aufmerksam macht. Blut enthält bekanntlich in sehr wechselnder Menge ein glykolytisches Ferment, das nach den neueren Ansichten erst mit dem Tode auftritt und jedenfalls nicht die von Lépine<sup>2)</sup> behauptete Beziehung zum Diabetes hat. In der Regel ist dieses Ferment nur in ganz geringen Mengen im Blute vorhanden und bedarf zu seiner Wirkung der Durchleitung von Luft oder wenigstens reichlicher Sauerstoffanwesenheit. Da es aber nach der Arbeit von Kraus (lit. cit.) in sehr wechselnder Menge auftritt, ein Verhalten, für das man einen ersichtlichen Grund nicht hat finden können, so dürfte es doch durch Zersetzung des gebildeten Traubenzuckers Fehler bei Untersuchungen über das diastatische Vermögen des Blutes bedingen. Nun ist aber von Lépine und Barral (l. c.) und von Arthus (l. c.) festgestellt worden, daß dieses glykolytische Ferment an die Blutkörperchen und zwar besonders die weißen gebunden ist, während nur unter ganz besonderen Bedingungen in vitro ein Übertritt in das Serum stattfindet, z. B. bei starkem Zerfall der weißen Blutkörperchen. Wenn man aber, wie wir es auch stets getan haben, das Blut sofort zentrifugiert, findet ein Übertritt des Fermentes in das Serum nicht statt,<sup>3)</sup> was

<sup>1)</sup> Wohlgemuth, Untersuchungen über Diastase, Biochem. Zeitschrift, Bd. XXI, S. 384.

<sup>2)</sup> cf. Lépine, Le diabète et les lésions du Pancreas, Revue de Médec., 1892, Bd. XII, I, S. 402, II, S. 481.

Lépine et Barral, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, 1891, Bd. CXIII, S. 1014; Bd. CX, S. 742 u. 1314; 1890, Bd. CXII, S. 146, 411, 604 u. 1185; Bd. CXX, S. 139.

Dieselben, Sur la question du Ferment glycol., Compt. rend. de la Soc. Biol., 1891, Bd. XLIII, S. 271.

Arthus. Sur le ferment glycolytique, Compt. rend. de la Soc. Biol., 1891, Bd. XLIII, S. 65 ff.

Arthand et Butte, Rech. sur le déterminisme du diabète panc. exp., Compt. rend. de la Soc. Biol., Bd. XLII, 1890, S. 59.

Kraus, Zeitschrift für klin. Med., Bd. XXI, 1892, S. 315.

<sup>3)</sup> Lépine et Barral, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, Bd. CXII, S. 411; le sérum ne possède pas pouvoir glycol. bien sensible.

Fischer und Niebel, Sitzungsber. d. Berl. Akad., 1896, Bd. I, S. 73. Rohrzucker und Milchzucker werden durch Serum nicht angegriffen.

wir in einigen Kontrollversuchen feststellen konnten. Als Beispiel diene nur folgender

### Versuch Nr. 1.

Kölbchen 1 enthält 20 ccm Wasser + 1 ccm alkoholischer Thymollösung + 5 ccm Kaninchenserum. Nach 24 stündigem Stehen im Brutschrank wird enteigweiß, auf 100 ccm aufgefüllt, 20 ccm des Filtrates nach Bertrand titriert.

Verbraucht: 0,25 ccm Permanganatlösung, entsprechend 2,5 mg Cu.

Kölbchen 2 enthält 20 ccm einer Glykoselösung + 1 ccm alkoholischer Thymollösung + 5 ccm Kaninchenserum. Weitere Behandlung wie Kölbchen 1.

Verbraucht: 4,3 ccm Permanganatlösung, entsprechend 43 mg Cu.

Kölbchen 3 enthält 20 ccm derselben Glykoselösung + 1 ccm alkoholische Thymollösung + 5 ccm Wasser. Weitere Behandlung wie Kölbchen 1.

Verbraucht: 4,1 ccm Permanganatlösung, entsprechend 41 mg Cu.

Wert 1 von Wert 2 abgezogen ergibt fast ohne Differenz Wert 3.

Die Behauptung von Bendix und Bickel,<sup>1)</sup> daß das im Blute und in den Geweben vorhandene Alkali glykolytisch wirkt, ist von Michaelis und Rona<sup>2)</sup> in einer kürzlich erschienenen Arbeit durch exakte Versuche widerlegt worden,<sup>3)</sup> kommt also hier auch nicht in Betracht. Eine uns interessierende Beobachtung machten Lépine und Barral<sup>4)</sup> bei ihren Untersuchungen, daß nämlich der Zuckergehalt des Serums sich beim Stehen im Brutschrank vermehrt, was die beiden Autoren auf eine Umwandlung des Glykogens des Blutserums durch das

<sup>1)</sup> Deutsche med. Wochenschrift, 1902, Bd. I, S. 3.

<sup>2)</sup> Michaelis und Rona, Beiträge zur Frage der Glykolyse, Biochem. Zeitschrift, Bd. XXIII, 1910, S. 364.

<sup>3)</sup> Cf. auch Lépine, Zur Lehre von der Glykolyse, Deutsche med. Wochenschrift, 1902, S. 57.

<sup>4)</sup> l. c. Compt. rend. de la Soc. de Biol., Bd. XLIII, S. 271.

diastatische Ferment zurückführen.<sup>1)</sup> Bei Verwendung von Gesamtblut trat eine Vermehrung des Zuckers wegen gleichzeitiger Glykolyse nicht ein. Diese Beobachtung hat insofern für uns Interesse, als wir danach doch eine Methode, die die durch Blutserum reduzierte Substanz bestimmt, für genauer halten müssen, als eine, die die unzersetzt bleibende Stärke mißt. Denn wieviel Glykogen in dem Serum vorhanden ist, weiß man nicht; das wechselt mit dem Ernährungszustande des Tieres und aus anderen Gründen. Wenn man nun bei diastatischen Versuchen die unzersetzte Stärke mißt, entgeht einem die Menge Ferment, die zur Zersetzung von im Serum vorhandenem Glykogen verwendet wird, was entschieden einen Fehler bedingt. Wir gehen nun natürlich nicht so weit, daß wir den so entstehenden Fehler als so bedeutend erachten, daß er den Wert der Methode herabdrückt. In beiden Arten der Untersuchung wird mit Fehlern gearbeitet, das läßt sich nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse über Diastase nicht vermeiden. Man muß deshalb bei der Verwertung der Resultate auch die Fehler-«Grenzen» berücksichtigen, und da wir beim Vergleich der Resultate beider Methoden finden, daß sie innerhalb der Fehlergrenzen ganz gut übereinstimmen, so wird man sie auch im großen und ganzen als gleichwertig bezeichnen können. Die letzten Zeilen hatten nur den Zweck, die Darstellung Wohlgemuths über die Fehler aller Methoden, die die reduzierende Substanz, nicht die verbleibende Stärke bestimmen, etwas zu korrigieren.

In einigen Versuchen haben wir neben den Bestimmungen des diastatischen Fermentes solche der Maltase ausgeführt. Wir verfahren dann in Anlehnung an eine von Kusumoto<sup>2)</sup> angegebene Methode folgendermaßen:

In ein Meßkölbchen von 50 ccm wurden 5 ccm einer 10<sup>0</sup> oigen, unter Erwärmen hergestellten Lösung von Maltose, 0,2 ccm Toluol und 5 ccm des zu prüfenden Serums gebracht, das Kölbchen verkorkt und auf 24 Stunden in den Brutofen von 37<sup>0</sup> gestellt. Dann wurden 10 ccm

<sup>1)</sup> Anderer Ansicht ist Arthus, Archives de physiol., Bd. XXIII, 1891, S. 425; Bd. XXIV, 1892, S. 337 ff.

<sup>2)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. XIV, S. 217 (1908).

Ferrum oxydatum dialysatum, mit Wasser verdünnt, hinzugefügt, dazu ein erbsengroßer Krystall von Seignettesalz. Nach dem Umschütteln wurde auf 50 ccm mit Wasser aufgefüllt, gemischt, filtriert und das Filtrat polarisiert. Eine 1%ige Maltoselösung dreht im 2 dm-Rohr  $+ 2^{\circ} 45'$ , eine 1%ige Traubenzuckerlösung  $+ 1^{\circ} 3'$ . Zwischen diesen Zahlen liegen die beobachteten Werte.

Zur Bestimmung des Blutzuckers endlich bedienten wir uns des von dem einen von uns in Gemeinschaft mit Frank<sup>1)</sup> angegebenen einfachen Verfahrens.

Die Verwendung von alkoholischer Thymollösung garantiert in allen Versuchen Sterilität, wovon wir uns durch häufige bakteriologische Untersuchungen überzeugen konnten.

### *Einfluß des Aderlasses auf den Diastasegehalt des Blutes.*

Der Aderlaß stellt nach Nishi<sup>2)</sup> einen Reiz dar, der direkt auf die Leber einwirkt. Das bewies dieser Autor dadurch, daß er sowohl nach doppelseitiger Splanchnikotomie als nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation eine Steigerung des Blutzuckers nach Blutentnahme konstatierte.

Es war nun für uns einerseits von theoretischen Gesichtspunkten aus von Interesse, zu studieren, wie sich die Blutdiastase nach Aderlässen verhält, andererseits waren einige Versuche in dieser Richtung deshalb unerläßlich, weil ja alle unsere weiteren Versuche mit Aderlässen verbunden waren, und wir den Einfluß dieses Faktors kennen mußten, um die Ergebnisse dieser Experimente richtig zu deuten.

Wir untersuchten zunächst einmal den Einfluß kleinerer Aderlässe, die wiederholt in größeren Intervallen gemacht wurden, sodann erzeugten wir auch durch einen einmaligen großen Aderlaß eine regelrechte Aderlaßhyperglykämie und stellten dessen Einfluß auf den Diastasegehalt des Blutes fest.

#### Versuch Nr. 2.

Kaninchen von 3450 g wird um 12 Uhr mittags zum ersten Male zur Ader gelassen. 30 ccm.

Diastase: 5 ccm  $\longrightarrow 45 - 3 = 42$  mg Cu.

3 Uhr nachm. wieder Aderlaß von 30 ccm.

Diastase: 5 ccm  $\longrightarrow 46,5 - 2 = 44,5$  mg Cu.

<sup>1)</sup> Moeckel und Frank, Diese Zeitschrift, Bd. LXV, S. 323 (1910).

<sup>2)</sup> Arch. f. experim. Pathol., Bd. LXI, H. 2 u. 3 (1909).

6 Uhr nachm. dritter Aderlaß von 30 ccm.

Diastase: 5 ccm  $\longrightarrow$  47 — 2 = 45 mg Cu.

Versuch Nr. 3.

Kaninchen von 2900 g. Aderlaß von 40 ccm:

Diastase: 5 ccm  $\longrightarrow$  48 — 3,5 = 44,5 mg Cu.

Diastase nach  $\frac{1}{2}$  Stunde:

5 ccm  $\longrightarrow$  50 — 6,5 = 43,5 mg Cu.

Versuch Nr. 4.

Kaninchen von 3100 g. Aderlaß von 45 ccm. Nach 7 Minuten zweiter Aderlaß.

Diastase beim ersten Aderlaß:

5 ccm  $\longrightarrow$  43 — 2 = 41 mg Cu.

Diastase beim zweiten Aderlaß:

5 ccm  $\longrightarrow$  46,5 — 6 = 40,5 mg Cu.

Blutzucker (im Gesamtblut) = 0,19%.

Versuch Nr. 5.

Kaninchen von 2830 g. Aderlaß von 65 ccm.

Diastase: 5 ccm  $\longrightarrow$  44,8 mg Cu.

Nach zwei Tagen wiederum Aderlaß.

Diastase: 5 ccm  $\longrightarrow$  51,8 mg Cu.

Wie aus diesen Daten hervorgeht, sind die Differenzen der Diastasewerte in den einzelnen Versuchen, vielleicht mit Ausnahme des letzten, in dem ein Zeitraum von 2 Tagen zwischen den Aderlässen liegt, so gering, daß für unsere weiteren Versuche eine Berücksichtigung der Aderlaßwirkung nicht in Frage zu kommen braucht.

#### *Über den Diastasegehalt des Blutes bei verschiedenen Tieren.*

Allen Forschern, die sich mit der Blutdiastase bei verschiedenen Tierspezies beschäftigt haben, ist der große Unterschied in der Quantität dieses Fermentes bei den einzelnen Arten aufgefallen.<sup>1)</sup> Sehr konstant ist dagegen der Diastase-

<sup>1)</sup> Cavazzani, Arch. per le scienze mediche, Bd. XVIII, Fasc. II, Nr. 6 (1893).

Carlson und Luckhardt, Americ. Journ. of Physiol., Bd. XXIII, S. 148 (1908).

Wohlgemuth, Biochem. Zeitschrift, Bd. XXI, S. 381 (1909).

Löwi, Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Förderung der gesamten Naturwissenschaften in Marburg, 1904.

gehalten bei verschiedenen Individuen derselben Spezies: größeren Schwankungen begegnen wir nur beim Menschen,<sup>1)</sup> von dem Bial<sup>2)</sup> zuerst angegeben hat, daß der Diastasegehalt im Blute auffallend gering sei.

Die Untersuchungen über die Sera verschiedener Tierarten knüpfen sich hauptsächlich an die Namen Cavazzani,<sup>3)</sup> Sellier,<sup>4)</sup> Löwi,<sup>5)</sup> Wohlgemuth<sup>6)</sup> u. a.

Zunächst stellte es sich heraus, daß keine Beziehung besteht zwischen dem Gehalt des Blutes an Diastase und der natürlichen Nahrung der betreffenden Spezies. So ist beispielsweise der Diastasegehalt bei dem fleischfressenden Hund ähnlich hoch wie bei dem omnivoren Schwein und bei beiden außerordentlich viel höher als bei den pflanzenfressenden Spezies: Rind, Schaf, Kaninchen; andererseits sind die körnerfressenden Vögel auch wieder durch einen hohen Gehalt an Blutdiastase ausgezeichnet. Cavazzani führt diese Unterschiede auf die Verschiedenheit im Verdauungsvermögen der einzelnen Spezies zurück, wie uns scheint, mit Recht.

Wir haben uns deshalb in der Literatur umgesehen, ob wohl vergleichende Untersuchungen über das diastatische Vermögen der hauptsächlichsten Drüsen ausgeführt sind, und haben auch Angaben darüber gefunden. So hat Wachsmann unter Grützner<sup>7)</sup> vergleichende Versuche mit den Pankreasdrüsen verschiedener Tierarten angestellt, die alle in gleicher Weise mit Glycerin extrahiert waren. Er fand, daß von allen Tieren das Schwein die höchsten Werte an diastatischem Ferment aufwies, dann folgten Ratte, Kaninchen, Rind, Hammel und schließlich Katze, das ist aber auch so ungefähr die Reihenfolge, wie wir sie nach unseren Versuchen bei der Blutdiastase beobachten.

Auch bezüglich der diastatischen Wirkung der Leber ist gezeigt worden,<sup>8)</sup> daß sie in der Regel weniger bedeutend bei

<sup>1)</sup> s. Wohlgemuth, Verh. d. Ges. deutscher Naturforscher und Ärzte, 1907.

Schlesinger, Deutsche med. Wochenschr., Febr. 1908.

<sup>2)</sup> Archiv f. d. ges. Physiol., Bd. LII, S. 137 (1892).

<sup>3)</sup> l. cit.

<sup>4)</sup> Compt. rend. de la Soc. Biol., Bd. LVI, S. 261.

<sup>5)</sup> l. cit.

<sup>6)</sup> l. cit.

<sup>7)</sup> Grützner, Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. XCI, S. 195 (1902).

<sup>8)</sup> Pugliese und Domenichini, Arch. Farmacol., Bd. XII, Heft 4 (1907).

Tieren ist, deren Serum eine geringere Wirkung auf Stärke und Glykogen ausübt. Diese Angaben lassen sich bei Erörterung der Frage nach dem Ursprung der Blutdiastase mit verwenden.

Wir geben im folgenden eine Übersicht über die Diastasewerte bei verschiedenen Tierarten. Die Reihenfolge entspricht dem Diastasegehalt. Die Zahlen sind meist das Mittel aus mehreren Versuchen.

Mensch	5 ccm	→	30 mg Cu.
Kaninchen	5 »	→	45 » »
Hammel	5 »	→	55 » »
Ziege	5 »	→	70 » »
Rind	5 »	→	84 » »
Katze	1 »	→	44 » »
Meerschweinchen	1 »	→	45 » »
Hund	1 »	→	80 » »
Schwein	1 »	→	103 » »

Diesen quantitativen Verhältnissen im Blutserum entspricht keineswegs die Ausscheidung im Urin. Doch wollen wir auf diese Verhältnisse erst in einem späteren Kapitel eingehen.

#### *Diastasegehalt in verschiedenen Gefäßgebieten.*

In betreff des Diastasegehaltes in den verschiedenen Gefäßgebieten begegnen wir, wie fast überall in der Literatur über die Blutdiastase, recht widersprechenden Angaben. Wir hielten es infolgedessen nicht für überflüssig, noch einige Versuche in dieser Richtung anzustellen, hofften wir doch, aus deren Resultaten Aufschlüsse über die Quelle der Blutdiastase zu erhalten.

Cavazzani,<sup>1)</sup> der als erster den Diastasegehalt in den verschiedenen Gefäßgebieten verglich, behauptet, daß das diastatische Vermögen im Blut der Vena portarum viel bedeutender sein kann als in dem Blut aus anderen Venen oder aus den Arterien. Schlesinger<sup>2)</sup> fand in dem Blut der Vena pancreatica in 3 von 5 Fällen ein doppelt und dreifach so starkes amylytisches Vermögen, wie im Darmvenenblut und Gesamt-

<sup>1)</sup> Arch. per le scienze med., Bd. XVIII, Nr. 6 (1893).

<sup>2)</sup> Verhandl. d. 25. Kongr. f. innere Medizin, 1908, S. 501.

blut. Bei Anregung der äußeren Sekretion des Pankreas durch Injektion verdünnter Salzsäure ins Duodenum konnte er keine Steigerung des Fermentgehaltes des Pankreasvenenblutes hervorrufen, ebensowenig nach subcutaner Injektion von Adrenalin. Carlson und Luckhardt<sup>1)</sup> konstatierten in 5, teils an Hunden, teils an Katzen, vorgenommenen Versuchen in 2 Fällen einen geringen Unterschied zugunsten der Lebervene, in den übrigen 3 einen solchen zugunsten der Pfortader.

Bei allen diesen Versuchen sind große Schwierigkeiten in der technischen Ausführung zu überwinden; der kleinste Fehler, etwa Verletzung des Pankreas, läßt das ganze Resultat wertlos werden, wie besonders Ehrmann und Wohlgemuth<sup>2)</sup> zeigen konnten, die mit allen Kautelen an die Versuche herangegangen sind und feststellen konnten, daß auch unter den verschiedensten Ernährungsbedingungen die Pankreasvene in ihrem Blut nicht mehr Diastase enthält als irgend ein anderes peripheres Gefäß.

Diese Frage war damit für uns erledigt und es blieb uns nur die Untersuchung darüber, ob sich im allgemeinen in den großen Arterien und Venen mit besonderer Berücksichtigung der vena port. Abweichungen der Diastasenwerte von einander finden würden. Wir gingen stets so vor, daß wir in Äther resp. Morphin-Äthernarkose das Blut aus den einzelnen Gefäßen entnahmen, sofort schlugen, zentrifugierten und das Serum dann verarbeiteten.

#### Versuch Nr. 6 am Hund:

Diastase im Serum der

Vena femoralis:	0,5 ccm	→	62 mg
Vena portarum:	0,5 »	→	60 »
Vena cava inf.:	0,5 »	→	59 »
Art. carotis:	0,5 »	→	62 »

#### Versuch Nr. 7 am Hund:

(Sehr elendes Tier, das wegen eines Traumas nicht viel Nahrung zu sich genommen hatte; Magen leer, im Darm etwas harter Kot.)

Vena jugul.:	0,5 ccm	→	47 mg
Vena portarum:	0,5 »	→	49 »

<sup>1)</sup> Americ. Journal of Physiology, Bd. XXXII, S. 148 (1908).

<sup>2)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. XXI, S. 423, 1909.

Versuch Nr. 8. am Kaninchen:

Vena jugul.:	5 ccm	→	43 mg Cu,
Vena portarum:	5	→	42
Vena hepat.:	5	→	42,5
Art. femoralis:	5	→	43

Die Zahlen differieren, wie man sieht, nur wenig oder gar nicht. Also sprechen auch diese Versuche dagegen, daß das Pfortaderblut reicher an Diastase ist, als das Blut in anderen Gefäßgebieten. Es folgt ferner daraus, daß es für unsere Versuche gleichgültig sein konnte, ob wir das Blut aus Arterien oder Venen entnahmen.

Wir möchten im Anschluß hieran noch kurz die Diastaseverhältnisse im mütterlichen und fötalen Blute streifen.

Bials<sup>1)</sup> und Cavazzanis<sup>2)</sup> auf diese Frage gerichteten Versuche hatten ergeben, daß das diastatische Vermögen im fötalen Blut und im Blut von neugeborenen Tieren und Menschen sehr gering ist oder ganz fehlen kann, während im Blut der Mutter beträchtliche Fermentmengen enthalten sind. Cavazzani hatte aus seinen Versuchen geschlossen, daß von der Mutter kein diastatisches Ferment zum Fötus geht. In neuerer Zeit hat nun Wohlgemuth<sup>3)</sup> eine Anzahl Bestimmungen des amylolytischen Vermögens im Nabelschnurblut bei Gebärenden vorgenommen und sehr schwankende Resultate erhalten, darunter Werte von Null. Wohlgemuth glaubte dadurch die Angabe Cavazzanis von der Undurchlässigkeit der Placenta widerlegt zu haben. Da er jedoch in Wirklichkeit fötales Blut untersucht hat, so können wir uns seiner Ansicht nicht anschließen.

Wir haben selbst einmal das Blut eines drei Tage alten Hündchens untersucht und einen wesentlich geringeren Wert für die Diastase in demselben erhalten, als im mütterlichen Blut.

Diastase im mütterlichen Blut:

1 ccm → 92 mg Cu.

Diastase im Blut des jungen Tieres:

1 ccm → 38 mg Cu.

Die Leber und die Nieren des Tieres erwiesen sich als recht diastasereich, während das Pankreas offenbar arm daran

<sup>1)</sup> Pflügers Archiv, Bd. LIII, S. 156 (1893).

<sup>2)</sup> Malys Jahresber., Bd. XXIV, S. 396 (1894).

<sup>3)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. IX, S. 10 (1908).

war. Wir haben aus diesem Versuch den Eindruck gewonnen, daß sich in der bekanntlich sehr glykogenreichen Leber des Neugeborenen sehr lebhaft enzymatische Prozesse abspielen und daß wohl aus ihr die Hauptmenge des amylolytischen Fermentes beim saugenden Tier stammt. Der Fötus bezieht demnach wohl keine Diastase von der Mutter, sondern bereitet sie sich selbst. Die Placenta ist also für die Diastase wahrscheinlich undurchlässig.

*Einfluß der Körpertemperatur auf den Diastasegehalt des Blutes.*

Zu der Gruppe künstlich erzeugter Glykosurien, bei denen Glykogen in der Leber schwindet und dafür Zucker im Blut erscheint, haben wir wohl auch den Kältediabetes zu rechnen. Es fragte sich, wie dabei die Blutdiastase sich verhält.

Wir gingen bei unseren Versuchen so vor, daß wir die Tiere — es wurden nur Kaninchen zu diesem Zweck verwendet — in ein Bad von 30° brachten, das wir durch hineingebrachte Eisstücke langsam mehr und mehr abkühlten. Von Zeit zu Zeit wurde die Temperatur im Rectum gemessen. Wenn sie hinreichend tief gesunken war, wurden die Tiere aus dem Bad herausgenommen, kurz abgerieben und aus der Jugularis entblutet.

Versuch Nr. 9.

Kaninchen von 1800 g wird im Verlauf einer halben Stunde von 38° auf 22° abgekühlt, dann durch Entbluten getötet.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  41 — 1 = 40 mg Cu.

» nachher: 50 — 0,7 = 43 mg Cu.

Blutzucker beim zweiten Aderlaß im Plasma = 0,37 %.

Versuch Nr. 10.

Kaninchen von 2500 g wird von 38,5° auf 26° abgekühlt.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  45 — 1 = 44 mg Cu.

» nachher: 5 »  $\longrightarrow$  51,5 — 5 = 46,5 » »

Blutzucker im Gesamtblut: 0,17 %.

Versuch Nr. 11.

Kaninchen von 2400 g wird von 38,5° auf 25° abgekühlt:

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  48 mg Cu.

nachher: 5 »  $\longrightarrow$  60 - 7 = 53 mg Cu.

Blutzucker im Plasma: 0,33<sup>o</sup>/<sub>o</sub>.

Wenn es uns gestattet ist, aus diesen drei Versuchen ein Urteil abzuleiten, so können wir es dahin abgeben, daß unter dem Einfluß der Kälte die Blutdiastase eine geringe Zunahme erfahren kann. Jedoch ist dieselbe keineswegs regelmäßig und es bleibt unklar, worauf sie zurückzuführen ist. Ebensogut wie aus der Leber, kann in diesem Falle infolge des ständigen Zitterns des Tieres Diastase aus dem Muskel in das Blut gelangen. Jedoch sind das alles unbewiesene Hypothesen.

Wir hatten die Absicht, auch über das Verhalten der Blutdiastase bei überhitzten Tieren und im Fieber Untersuchungen auszuführen, als die Arbeit von Schirokauer<sup>1)</sup> «Über den Einfluß der Körpertemperatur auf die Diastase» erschien, die solche Versuche überflüssig machte. Schirokauer hat nachgewiesen, daß die Diastase des Blutes und der Leber im Fieber keine bemerkenswerte Veränderung gegen die Norm erfährt. Eine Ausnahme machten vielleicht die mit Heuinfus zur Hervorrufung des Fiebers behandelten Tiere, die eine geringe Herabsetzung, jedoch nur im Blut, zeigten.

#### *Der Diastasegehalt des Blutes bei verschiedener Ernährung und im Hunger.*

Daß das Pankreas unter dem Einfluß verschiedener Ernährung verschieden große Mengen Amylase in den Darm absondert, ist seit den Versuchen älterer Autoren genügend bekannt. Fütterung mit Fleisch und Fett vermindert die Menge der secernierten Amylase, während die Darreichung von stärke-reicher Kost den entgegengesetzten Effekt hat. Es erhebt sich die Frage, ob auch der Blutdiastasegehalt durch diese verschieden starke Sekretionstätigkeit der Bauchspeicheldrüse bei verschiedener Ernährung beeinflusst wird.

Zur Beantwortung dieser Frage haben Carlson und Luckhardt,<sup>2)</sup> Wohlgemuth<sup>3)</sup> und Schlesinger<sup>4)</sup> eine Anzahl Versuche ausgeführt.

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. klin. Medizin, Bd. LXX, S. 103 (1910).

<sup>2)</sup> Americ. Journal of Physiology, Bd. XXIII, S. 162 (1908).

<sup>3)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. XXI, S. 381 (1909).

<sup>4)</sup> Deutsch. med. Wochenschrift, Bd. XXXIV, S. 593 (1908).

Carlson und Luckhardt experimentierten an Hunden, Katzen und Hühnern. Sie fütterten einen Teil der Tiere ausschließlich mit Brot und Vegetabilien, den anderen Teil mit Fleisch. Es zeigte sich kein Unterschied. Ebenso wenig konnten Wohlgemuth und Schlesinger in Versuchen am Hunde einen Unterschied bei verschiedenem Ernährungsregime feststellen.

Diese Versuche beweisen die Unabhängigkeit des Gehaltes des Blutes an Amylase von der Lebhaftigkeit der Pankreassekretion und sprechen zugleich dafür, daß, wie wir später noch ausführlich zeigen werden, die Resorption der Diastase vom Darm aus, wenn sie überhaupt vorhanden, nicht erheblich sein kann.

Da also die Ergebnisse Wohlgemuths, Schlesingers und der amerikanischen Autoren, die zudem mit verschiedenen Methoden gewonnen sind, in guter Übereinstimmung miteinander stehen, so konnten wir davon absehen eigene Experimente in dieser Richtung anzustellen. Wir wenden uns deshalb zu dem zweiten Teil unseres speziellen Themas, dem Verhalten der Blutdiastase im Hunger.

Aus den Versuchen von Bang und seinen Mitarbeitern<sup>1)</sup> geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß die Leber von hungernen Kaninchen eine weit größere Fermentmenge besitzt, als die gut genährter Tiere.

Die Hungerperioden brauchten dabei nur kurz zu sein, ein bis zwei Tage, trotzdem betragen die Unterschiede durchschnittlich ca. 100%.

Nun ist bekanntlich die Leber im Hungerzustand meist arm oder ganz frei an Glykogen: es fehlt also derjenige Stoff, auf den das Ferment einwirken soll. Zur Erklärung dieser Tatsache, daß bei Anwesenheit von wenig Leberglykogen viel Ferment vorhanden ist und umgekehrt, geht Bang vom Blutzucker aus und folgert, daß, wenn viel Glykogen in der Leber vorhanden ist, es nur geringer Fermentmengen bedarf, um daraus den nötigen Blutzucker zu bilden. Umgekehrt ist im Hungerzustand viel Ferment nötig, um aus dem verminderten Glykogen noch genügend Zucker zu bilden.

Dieser Standpunkt ist vom Prinzip des Massenwirkungsgesetzes betrachtet ohne weiteres einleuchtend.

Auch über die Ausscheidung der Diastase im Urin bei nüchternen und bei Hungertieren sind eine Anzahl von Versuchen angestellt worden, und zwar von Wohlgemuth.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Hofmeisters Beitr., Bd. IX, S. 408 (1907).

<sup>2)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. XXI, S. 432 (1909).

Er konstatierte bei Kaninchen und Hunden, daß die nüchternen Tiere prozentualiter mehr Diastase im Urin hatten als die gefütterten. Noch deutlicher war dieser Unterschied bei Tieren, die mehrere Tage hungerten. Ähnlich sind die Verhältnisse beim Menschen.

Wenn wir nun die Ergebnisse der Versuche über den Fermentgehalt der Leber und des Urins zusammenhalten, so gewinnen wir die Vorstellung, daß im Hunger eine kräftige und kontinuierliche Bildung von Diastase in der Leber stattfindet, daß dieses Enzym, nachdem es seine Aufgabe, die Umbildung des Glykogens, erledigt hat, in das Blut übertritt und weiter mit dem Harn ausgeschieden wird. Wir müßten also dieser Annahme entsprechend im Blut eine Vermehrung des diastatischen Fermentes im Hunger antreffen. Wir können uns eine Erörterung darüber sparen, daß die im Urin auftretende Diastase nicht aus dem Blut, sondern aus der Niere stamme. Es erscheint unwahrscheinlich, daß die Niere aus sich selbst heraus im Hunger mehr, bei guter Ernährung weniger Diastase produziert.

Auffallenderweise konnte nun aber Wohlgemuth<sup>1)</sup> beim Hunde in längeren Hungerperioden keine Änderung der Blutdiastase feststellen. Dieser Widerspruch veranlaßte uns, noch einige Versuche über den Diastasegehalt des Blutes im Hunger auszuführen, und zwar ließen wir unsere Versuchstiere zunächst kürzere Zeit hungern, weil ja nachgewiesenermaßen die Hauptmengen des vorhandenen Glykogens in den ersten Hungertagen schwinden.

#### Versuch Nr. 12.

Kaninchen von 3200 g hat am 1. Versuchstag Diastase:

5 ccm → 53 mg Cu.

Wird 2 Tage gut gefüttert; danach Diastase:

5 ccm → 50 mg Cu.

Dann 4 Hungertage, danach Diastase:

5 ccm → 50 mg Cu.

#### Versuch Nr. 13.

Parallelversuch zum vorigen.

<sup>1)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. XXI, S. 381 (1909).

Kaninchen von 3400 g hat zu Beginn des Versuches  
Diastase: 5 ccm  $\longrightarrow$  53 mg Cu.

Nach 2 Tagen mit reichlicher Ernährung  
Diastase: 5 ccm  $\longrightarrow$  49 mg Cu.

Nach 4 Hungertagen:

Diastase: 5 ccm  $\longrightarrow$  50 mg Cu.

Diese Versuche wurden während der heißen Jahreszeit angestellt. Nun hat bekanntlich Gürber<sup>1)</sup> ermittelt, daß Kaninchen im Sommer weniger Glykogen ablagern, als im Winter. Angenommen nun, daß die Diastasebildung und demnach auch die Diastasekonzentration in der Leber eine obere Grenze hat, die dann erreicht ist, wenn der größte Teil des Leberglykogens geschwunden ist, so können wir bei Tieren, die bereits glykogenarm in den Versuch kommen, im Verlauf der Hungerperiode keine weitere Zunahme der Diastase im Blut erwarten. Wir verfügen noch über einen Versuch am hungernden Kaninchen, der zur Winterszeit angestellt ist, und in dem sich tatsächlich eine geringe Zunahme der Blutdiastase während des Hungerns herausstellte.

#### Versuch Nr. 14.

Kaninchen von 3480 g hungert vom 4. XI. 09 bis 11. XI. 09.

Zu Beginn des Versuchs Diastase:

5 ccm  $\longrightarrow$  37,8 mg Cu.

Am 8. XI:

5 ccm  $\longrightarrow$  39,5 mg Cu.

Am 11. XI:

5 ccm  $\longrightarrow$  42,5 mg Cu.

Einen weiteren Versuch haben wir an einem Hund angestellt, hier haben wir außer der Diastase auch die Maltase des Blutserums bestimmt.

#### Versuch Nr. 15.

Hund von 7,5 kg, gut genährt und lebhaft, hungert vom 27. V. bis 2. VI. 10, also 7 Tage.

<sup>1)</sup> Sitzungsber. der phys.-med. Gesellschaft zu Würzburg, 1895, S. 17.

Datum . . . . .	27./V.	29. V.	1./VI.	3./VI.
Diastase . . . . .	73	78	80	80
Maltase . . . . .	1,50°	1,37°	1,29°	1,25°

In diesem Versuch zeigt sich eine auffallende Tendenz der Zunahme nicht nur der Diastase, sondern auch der Maltase. Wie voreilig es jedoch wäre, nunmehr die Zunahme der Blutdiastase im Hunger als verbürgt hinzustellen, lehrt wiederum folgender Versuch an einem Hunde:

#### Versuch Nr. 16.

Dachshund von 8 kg hungert vom 3./VI. bis 19./VI. 1910.

Datum . . . . .	3./VI.	5./VI.	7./VI.	9./VI.	13./VI.	19./VI.
Diastase . . . . .	72,5	59	62,5	51	55	52
Maltase . . . . .	1,52°	1,90°	1,93°	1,95°	2,05°	2,12°

Hier sind ganz unregelmäßige Schwankungen vorhanden. Ganz unverständlich ist der plötzliche Diastaseabfall am sechsten Hungertage.

Bei einem dritten Hunde endlich konnten wir wieder eine Zunahme der Diastasemenge konstatieren.

#### Versuch Nr. 17.

Kleiner Hund von 4,5 kg hungert vom 21./V. bis 23./V.

Diastase zu Beginn des Versuches

0,5 ccm  $\longrightarrow$  48 mg Cu.

Diastase am dritten Hungertage

0,5 ccm  $\longrightarrow$  55,5 mg Cu.

Wir hielten es nach dem Ausfall dieser Versuche für dringend erforderlich, weitere Experimente in dieser Richtung an auf Glykogen gemästeten Hunden vorzunehmen. Leider konnten wir aus äußeren Gründen unser Vorhaben nicht ausführen und mußten diesen Teil unserer Arbeit ungeschlossen lassen. Wir begnügen uns deshalb damit, darauf hinzuweisen, daß in der Mehrzahl unserer Versuche eine Tendenz zum Steigen des amylolytischen Blutfermentes vorhanden war. Kurz hin-

weisen möchten wir hier noch auf die Tatsache, die auch Schirokauer<sup>1)</sup> aufgefallen ist, daß gleich nach dem Kauf ohne vorherige Fütterung in den Versuch genommene Tiere fast immer einen hohen Blutdiastasetiter haben: das würde sich also, um es zu wiederholen, so erklären, daß wir in der Leber wenig Glykogen haben. Dementsprechend viel Leber- und damit viel Blutdiastase.

*Die Wirkung in den Körper eingeführter Diastase.*

Bevor wir zu Versuchen schritten, durch die wir den Diastasegehalt des Blutes durch Eingriffe aller Art zu beeinflussen suchten, kam es uns darauf an, festzustellen, welche Folgen eine Steigerung des Diastasegehaltes des Blutes an und für sich für das Versuchstier hat, namentlich auch ob sich erhöhte Glykogeneinschmelzung mit Änderung der Blutzuckerwerte nachweisen läßt. Nach den Angaben von Loeper und Ficai (Arch. de méd. exp., Bd. XIX, S. 722, 1907), auf die wir gelegentlich der Ausscheidung der Diastase noch näher eingehen werden, soll vermehrte Blutamylase zu Störungen mannigfacher Art im Körper führen können. Wir führten zu diesem Zweck dem Kaninchen Diastase auf den verschiedensten Wegen zu und zwar sahen wir wegen der giftigen Eigenschaften von Pankreasextrakten davon ab, ein Pankreaspräparat zu injizieren. Da wir aber doch gern eine tierische Diastase verwenden wollten, so wählten wir Schweineserum, das, wie wir gesehen haben, ja außerordentlich stark, etwa 20 mal so stark saccharifiziert, wie Kaninchen Serum. Es ist zwar auch giftig, wird aber, vorsichtig und in nicht zu großen Dosen injiziert, ganz gut vom Kaninchen vertragen.

Es wurde den Tieren subcutan, intraperitoneal, intravenös, per os und per rectum beigebracht.

Versuch Nr. 18.

Kaninchen von 3100 g erhält 30 ccm Schweineserum subcutan. Nach 3 Stunden Aderlaß.

Diastase vorher:	5 ccm	→	45 mg Cu,
» nach 3 Stunden:	5	» →	45 » »

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. klin. Medizin, Bd. LXX, S. 103 (1910).

Versuch Nr. 19.

Kaninchen von 2800 g erhält 25 ccm Schweineserum subcutan. Nach 5 Stunden Aderlaß.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  48 mg Cu,  
 nach 5 Stunden: 5 „  $\longrightarrow$  47 „

Versuch Nr. 20.

Kaninchen von 2000 g erhält 10 ccm Schweineserum subcutan. Nach 3 Stunden Aderlaß.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  48 mg Cu,  
 nach 3 Stunden: 5 „  $\longrightarrow$  47 „

Blutzucker im Plasma = 0,12%, also normaler Wert.

Versuch Nr. 21.

Kaninchen von 1800 g erhält 10 ccm Schweineserum intraperitoneal.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  36 mg Cu,  
 nach 1 Stunde: 5 „  $\longrightarrow$  50 „

Blutzucker nach 1 Stunde 0,12%, also normaler Wert.

Versuch Nr. 22.

Kaninchen von 2000 g erhält 5 ccm Schweineserum intravenös.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  31 mg Cu,  
 nach 1/4 Stunde: 5 „  $\longrightarrow$  72 „

Blutzucker im Plasma nach 1/4 Stunde = 0,11%, also normal.

Versuch Nr. 23.

Kaninchen von 3400 g erhält 10 ccm Schweineserum intravenös.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  44 mg Cu,  
 nach 15 Minuten: 5 „  $\longrightarrow$  70 „  
 „ 3 Stunden: 5 „  $\longrightarrow$  48 „  
 „ 6 „ 5 „  $\longrightarrow$  41,5 „  
 „ 9 „ 5 „  $\longrightarrow$  43,0 „  
 „ 20 „ 5 „  $\longrightarrow$  41,5 „

Versuch Nr. 24.

Kaninchen von 3500 g erhält 50 ccm Schweineserum

vom Reduktionswerte 1 ccm  $\longrightarrow$  95 mg Cu mit der Schlundsonde in den Magen.

Diastase vorher:	5 ccm	$\longrightarrow$	46 mg Cu,
"    nach 3 Stunden:	5 "	$\longrightarrow$	46,5 " "
"    "    7 "	5 "	$\longrightarrow$	46 " "

#### Versuch Nr. 25.

Kaninchen von 2900 g erhält 30 ccm Schweineserum als Klysma.

Diastase vorher:	5 ccm	$\longrightarrow$	47 mg Cu,
"    nach 2 Stunden:	5 "	$\longrightarrow$	47,5 " "

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, vermag die per os, per rectum und subcutan zugeführte Diastase den Fermentgehalt des Serums in keiner Weise zu beeinflussen, eine Zunahme findet nur statt, wenn man das Enzym intravenös oder intraperitoneal verabreicht. Von diesem Anwachsen des amylolytischen Fermentes bleibt der Zuckergehalt im Blute unbeeinflusst. Indes wollen wir einen Versuch nicht unerwähnt lassen, in dem eine intraperitoneale Einspritzung von Schweineserum doch zu einer Hyperglykämie führte:

#### Versuch Nr. 26.

Kaninchen von 4700 g erhält 15 ccm Schweineserum intraperitoneal. Starke Chokwirkung, Unruhe, Dyspnoë, Cyanose, Pulsbeschleunigung. Später erholt sich das Tier wieder.

Diastase vorher:	5 ccm	$\longrightarrow$	43 mg Cu,
"    nach 1½ Stunden:	5 "	$\longrightarrow$	8,9 " "

Blutzucker im Plasma nach 1½ Stunden 0,29%.

In diesem Versuche, in dem es zum Unterschied von den anderen zu einem starken peritonealen Chok kam, handelt es sich nach unserer Ansicht um eine dyspnoëtogene Hyperglykämie, die mit der Steigerung der Diastasemengen im Blute nichts zu tun hat, und wir glauben trotzdem nach unseren Versuchen die Behauptung aufstellen zu dürfen, daß eine Steigerung des Diastasegehaltes des Blutes an sich keine Einschmelzung von Glykogen und damit Hyperglykämie hervorruft. Es ist wohl nur die in den Leberzellen selbst entstandene, endogene Diastase, die das Glykogen anzugreifen vermag. Zum mindesten

haben wir dies durch unsere Versuche für die artfremde Diastase bewiesen. Wenn wir aber unsere Resultate in Beziehung setzen zu den Beobachtungen, die Schlesinger<sup>1)</sup> an Kaninchen mit unterbundenem Ductus Wirsungianus machte, so sind wir auch berechtigt, die allgemeineren Schlüsse über Einschmelzung des Leberglykogens, wie wir sie soeben angegeben haben, aus unseren Versuchen zu ziehen. Genannter Autor sagt: «Systematische Untersuchungen des diastatischen Fermentes im Blute der Tiere dieser Versuchsreihe ergaben, daß eine Beziehung zwischen der Größe des Fermentes und der Glykosurie in keiner Weise zu erbringen ist. Denn die Glykosurie fehlte regelmäßig gerade während der ersten Tage nach der Unterbindung, wo das diastatische Ferment außerordentlich gesteigert war. Umgekehrt wurden gerade während der Perioden höchster Zuckerausscheidung und weiterhin wieder normale Fermentwerte bestimmt.»

Ob es sich in den Versuchen mit Injektion von Pankreasextrakt, über die Loeper und Ficaï<sup>2)</sup> berichten, und in denen es zu Glykogeneinschmelzung und Glykosurie kam, ebenfalls um die Folgen eines Choks handelte, müssen wir vorderhand dahingestellt sein lassen. Wir halten es für möglich, denn die verderbliche Wirkung injizierten rohen Pankreassaftes ist ja hinlänglich bekannt.

*Wie erwähnt, bekamen wir nur bei intravenöser oder intraperitonealer Darreichung der Diastase eine Steigerung derselben im Blute.* Daß die per os in Versuch Nr. 24 verabreichte ungeheure Fermentmenge keinen Einfluß auf die Konzentration der Blutdiastase ausübte, ist nicht weiter auffallend, da wir ja wissen, daß das amylolytische Ferment im Magen durch die Einwirkung der freien Salzsäure unwirksam gemacht wird.

Auffallender ist es schon, daß die per rectum applizierte Diastase sich ebenfalls nicht im Blut bemerkbar macht, während doch bekanntlich sonst Eiweiß, wenn auch nur in geringen Mengen, vom Dickdarm aus resorbiert wird. Es folgt daraus, daß auch diejenigen Diastasemengen, die sich normalerweise im Inhalt des Dickdarms stets finden, die vom Pankreas stammen und sich auf dem Wege der Ausscheidung befinden, wohl nicht

<sup>1)</sup> Verhandlungen des 25. Kongresses für innere Medizin, 1908, S. 505.

<sup>2)</sup> Arch. de méd. expérim., Bd. XIX, S. 722 (1907).

in erheblichem Grade resorbiert werden und also keine Quelle für die Blutdiastase abgeben.

Besonders verwunderlich ist es aber, daß die nach subkutaner Injektion von Schweineserum zugeführten erheblichen Diastasemengen in keinem einzigen Falle eine Zunahme des Fermentes im Blute der Versuchstiere bewirkt haben. Es fragt sich, wo die Diastase geblieben ist. Hier konnten nur Diastasebestimmungen im Urin Aufschluß geben. Wir haben deshalb den folgenden Versuch angestellt.

#### Versuch Nr. 27.

Großes Kaninchen erhält 40 ccm Schweineserum subkutan. In den einzelnen Harnportionen der beiden vorhergehenden Tage entsprach die Diastasemenge, in je 5 ccm Harn bestimmt: 1) 37 mg, 2) 40 mg, 3) 45 mg, 4) 45 mg Cu. Die letzte Portion war kurz vor der Injektion gelassen worden. 15 Stunden nach derselben wurden ca. 60 ccm Urin entleert mit einem Diastasegehalt entsprechend 42 mg Cu.

Wir sehen, daß auch der Urin keine Zunahme der Diastase aufwies.

An der Methode lag das nicht etwa; denn wir konnten uns durch einen weiteren Versuch überzeugen, daß schon 3 ccm Schweineserum, zu 100 ccm Urin hinzugefügt, einen deutlichen Ausschlag gaben:

Diastase	{	vor dem Zusatz: 5 ccm	→	25 mg Cu.
		nach „ „ 5 „	→	35 „ „

*Es muß also in diesem Fall die Diastase irgendwo im Körper unwirksam gemacht worden sein, ehe sie in den Kreislauf gelangt. Am nächsten liegt es, dem Unterhautzellgewebe diese Funktion zuzuschreiben, denn dorthin hatten wir ja das Serum gespritzt. Wenn aber das Unterhautzellgewebe Diastase vernichten kann, die man direkt in seine Maschen eingespritzt hat, so ist nicht einzusehen, warum es nicht auch Diastase, die schon im Kreislauf war, nach vorhergegangener Resorption zur Zerstörung bringen könnte. Übertragen wir diese Befunde auch auf art-eigene Diastase, so würden sich aus dieser Überlegung wichtige Folgerungen ergeben. So müßten wir, den Urin betreffend,*

schließen, daß er nur einen Teil der Diastase enthält, die im Kreislauf gewesen ist. Ferner lassen sich hier Betrachtungen über die thyreoidektomierte Ziege Wohlgemuths<sup>1)</sup> anreihen, deren Diastasetiter auf den achten Teil des normalen Wertes zurückgegangen war. Diese Erscheinung fände ihre Erklärung in einer gesteigerten Zerstörung bzw. Bindung von Diastase in dem hyperplastischen Unterhautzellgewebe des Tieres, von dem Wohlgemuth ja angibt, daß es stark gedunsen gewesen ist. Ob ein Teil der nach Extirpation der Schilddrüse beobachteten Störungen des Kohlehydratstoffwechsels auf dieses Sinken der Blutdiastase in letzter Linie zurückzuführen ist, müßten weitere Versuche zeigen. Vielleicht bietet sich hier ein ergiebiges Feld für weitere Forschungen.

#### *Einfluß des Pankreas auf den Diastasegehalt des Blutes.*

Um den Einfluß des Pankreas auf den Diastasegehalt des Blutes festzustellen, sind a priori zwei Wege gegeben, einerseits die Anregung der Tätigkeit dieses Organes durch Stoffe, die notorisch in diesem Sinne einwirken, andererseits die Ausschaltung des Organs auf operativem Wege.

Um die Pankreastätigkeit anzuregen, bedient sich Wohlgemuth des Sekretins, das er nach der Vorschrift von Bayliss und Starling aus Dünndarmschleimhaut gewonnen hatte. Injektionen dieses Extraktes hatten keinen nennenswerten Einfluß auf die Menge der Blutdiastase. Darreichung von Salzsäure hatte dasselbe negative Ergebnis.

Da nach v. Fürth und Schwarz<sup>2)</sup> die Anregung der Pankreastätigkeit durch Sekret zum Teil auf Rechnung des Cholingehaltes dieses Präparates zu setzen ist, haben wir einige Versuche mit reinem Cholin angestellt, die das folgende Ergebnis hätten:

#### Versuch Nr. 28.

Kaninchen von 2920 g erhält 0,4 g salzsaures Cholin subcutan. Nach 2 Stunden Aderlaß:

<sup>1)</sup> Biochem. Zeitschrift. Bd. XXI, S. 381 (1909).

<sup>2)</sup> Pflügers Archiv. Bd. CXXIV, S. 427 (1908).

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  43,8 mg,  
 nachher: 5 „  $\longrightarrow$  44,3 „

## Versuch Nr. 29.

Kaninchen von 2750 g erhält 0,1 g salzsaures Cholin intravenös. Aderlaß nach 5 Minuten und nach 1 Stunde:

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  45,5 mg,  
 nach 5 Min.: 5 „  $\longrightarrow$  44,0 „  
 1 Stde.: 5 „  $\longrightarrow$  42 „

## Versuch Nr. 30.

Kaninchen von 2850 g erhält 0,01 g salzsaures Cholin intravenös. Aderlaß nach 2 Stunden:

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  42,8 mg,  
 nach 2 Stdn.: 38,8 mg.

Diese Versuche beweisen, daß das Cholin keineswegs den Diastasegehalt des Blutes steigert. Eher ist eine leichte Abnahme zu konstatieren.

Wir sind ferner der Frage näher getreten, wie sich die Blutdiastase nach Pankreasexstirpation verhält. Neue Versuche in dieser Richtung anzustellen, war recht nötig, da die Angaben der Autoren, welche den Einfluß der Pankreasexstirpation auf den Amylasegehalt des Blutes studiert haben, nicht unerheblich von einander abweichen. Und gerade die Frage nach dem Verhalten des Blutfementes nach Pankreasexstirpation ist es ja, die uns wichtige Schlüsse auf den Ursprung der Diastase zu ziehen gestattet. Deshalb wollen wir auf sie etwas näher eingehen.

Kaufmann,<sup>1)</sup> Lépine und Barral,<sup>2)</sup> Loeper und Ficaï<sup>3)</sup> sowie Schlesinger<sup>4)</sup> fanden eine deutliche Verminderung des diastatischen Ferments im Blute nach Pankreasexstirpation, ohne allerdings genauere Angaben über deren Dauer und zeitlichen Verlauf zu machen. Carlson und Luckhardt<sup>5)</sup> machten Versuche an zwei Katzen, die nach Vornahme der Totalexstirpation des Pankreas sofort diabetisch wurden und neun Tage lebten, konnten jedoch bis zu deren Tode keine Verminderung der Blutdiastase feststellen.

<sup>1)</sup> Compt. rend. soc. biol., Bd. XLVI, S. 130 (1895).

<sup>2)</sup> Rev. de méd., 1892, S. 488.

<sup>3)</sup> Arch. de méd. exp., Bd. XIX, S. 722 (1907).

<sup>4)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1908, S. 593.

<sup>5)</sup> Americ. Journ. of Physiology, Bd. XXIII, S. 156 (1908).

Wohlgemuth, dem es früher<sup>1)</sup> nur in einem von fünf Fällen geglückt war, durch Pankreasexstirpation eine Verminderung der Blutdiastase zu erhalten, macht in seiner letzten Arbeit<sup>2)</sup> interessante Angaben über den Verlauf der Diastasekurve bei einem pankreaslosen Hunde, den er länger am Leben erhalten konnte. Danach sank die Diastase zuerst auch etwas unter die Norm, stieg dann aber wiederum an und zeigte beträchtliche, nicht recht erklärliche Schwankungen. Bei keinem der Autoren ist das diastatische Vermögen des Serums nach Pankreasexstirpation gleich Null geworden. Man kann also zweifellos sagen, daß nicht die gesamte Menge der Blutdiastase aus dem Pankreas stammt, sondern wahrscheinlich nur ein nicht einmal sehr beträchtlicher Teil. Es fragt sich nun, ob die Ausscheidung der Diastase ein Vorgang innerer Sekretion ist, oder ob das Pankreas die Diastase in den Darm ergießt und ob erst von dort aus eine Resorption stattfindet. Loeper und Ficai (l. c.) glauben letzteres und zwar deshalb, weil bei Unterbindung des duct. Wirsung, gleichfalls eine Verminderung der Diastasemenge festgestellt werden konnte. Umgekehrt fanden Lépine und Barral<sup>3)</sup> im Anschluß an Versuche von Grützner, und ebenso Langendorff,<sup>4)</sup> Schlesinger,<sup>5)</sup> Clerc und Loeper<sup>6)</sup> nach Unterbindung des ductus Wirsungianus eine Vermehrung des diastatischen Fermentes im Blute, während schließlich Wohlgemuth<sup>7)</sup> feststellen konnte, daß auf den Anstieg der Amylase ein Absinken folgte und daß sich dadurch der eigentümliche Widerspruch der Resultate erklärte. Dieser Anstieg ist nach Wohlgemuth bedingt durch Stauung, das Absinken durch Degeneration des Pankreas.

Diese Steigerung der Blutdiastase geht mit einer Zunahme der Diastase im Urin Hand in Hand<sup>8)</sup> und Wohlgemuth<sup>9)</sup> empfiehlt, nachdem er in zwei Fällen, bei denen ein Abschluß des Pankreassekrets von dem Darm klinisch sicher diagnostiziert war, außerordentlich große Diastasewerte im Urin festgestellt hat, die Untersuchung des Urins auf seinen Diastasegehalt als klinische Methode.

Um nun zu unseren eigenen Versuchen zu kommen, so verfügen wir im ganzen über 5 Fälle, 3 mit totaler und 2 mit partieller Exstirpation, alle beim Hunde. Von den total pankreatektomierten Hunden überlebten zwei die Operation um

1) Deutsche med. Wochenschr., 1908, S. 765.

2) Biochem. Zeitschr., Bd. XXI, S. 381 (1909).

3) Compt. rend. de l'Acad. d. sciences, 1891, Bd. CXIII, S. 729.

4) Arch. f. Anat. u. Physiol., 1879, S. 1.

5) Verh. d. 25. Kongresses für innere Medizin, 1908, S. 504.

6) Compt. rend. soc. biol., Bd. LXVI, S. 871, 1909.

7) Biochem. Zeitschr., Bd. XXI, S. 391, 1909.

8) Rosenberg, Inaug.-Dissert., Tübingen 1890.

9) Berl. klin. Wochenschr., 1910, Heft 3.

zwei Tage, der dritte um vier Tage. Wir lassen zunächst die Protokolle dieser 3 Versuche folgen.

#### Versuch Nr. 31.

Hunde von 9 kg. Totalexstirpation.

Vorher Diastase: 0,5 ccm  $\longrightarrow$  75 mg Cu,  
 nach 2 Tagen » : 0,5 »  $\longrightarrow$  79 » »

Das Tier hatte am Tage nach der Exstirpation Zucker im Urin. Es starb an Peritonitis.

#### Versuch Nr. 32.

Hund von 6,5 kg. Totalexstirpation, die starke Zuckerausscheidung im Gefolge hat.

Diastase vorher: 0,5 ccm  $\longrightarrow$  69 mg Cu,  
 » nach 1 Tage: 0,5 »  $\longrightarrow$  78 » »  
 » » 2 Tagen: 0,5 »  $\longrightarrow$  64 » »

† an Peritonitis.

#### Versuch Nr. 33.

Hund von 8,2 kg. Nach der Totalexstirpation starke Zuckerausscheidung.

Diastase vorher: 0,5 ccm  $\longrightarrow$  62 mg Cu,  
 » nach 4 Tagen: 0,5 »  $\longrightarrow$  46 » »

† an Peritonitis.

Aus diesen Versuchen ergibt sich ein Ansteigen der Diastase in zwei Fällen, dem aber im zweiten Falle ein Absinken folgt. Im Fall 3 zeigte sich am vierten Tage ein deutlicher Abfall. Leider wurden in der Zwischenzeit keine Bestimmungen vorgenommen.

Wir gehen nunmehr zu unseren Versuchen mit partieller Exstirpation über.

#### Versuch Nr. 34.

Einem Hund von 6 kg wird der duodenale Teil des Pankreas mit Ausnahme der dem Darm anliegenden Partie reseziert, der lienale Teil abgeschnitten, jedoch in der Bauchhöhle gelassen. Glatte Heilung, das Tier ist schon am zweiten Tage sehr munter. Kein Zucker im Urin.

Diastase vorher: 0,5 ccm  $\longrightarrow$  73 mg Cu,  
 » nach 1 Tage: 0,5 »  $\longrightarrow$  80,5 » »

Diastase	nach 2 Tagen:	0,5 ccm	→	82	mg Cu.
»	» 4 »	0,5 »	→	69	» »
»	» 6 »	0,5 »	→	66	» »
»	» 8 »	0,5 »	→	54	» »
»	» 16 »	0,5 »	→	61,5	» »
»	» 32 »	0,5 »	→	76	» »
»	» 64 »	0,5 »	→	73	» »

Zweiter Eingriff nach 64 Tagen: zahlreiche Verwachsungen; an Stelle des abgeschnittenen lienalen Teiles derber, bindegewebiger Strang. Rest des Pankreas stark vaskularisiert, wie uns schien, blutreicher als beim ersten Eingriff. Der Rest wird unter einigen Schwierigkeiten reseziert. Am nächsten Tage wird das Tier moribund vorgefunden. Geringe Menge zuckerhaltigen Urins. Blutdiastase: 0,5 ccm → 69 mg Cu.

Wir finden in diesem Versuch zunächst einen Anstieg, dann einen Abfall, später wieder einen Anstieg des Blutdiastasespiegels. Für den primären Anstieg können wir in Übereinstimmung mit Wohlgemuth, der einen ähnlichen Versuch ausgeführt hat, die Erklärung geben, daß er durch die in die Bauchhöhle secernierenden Reste des Pankreas bewirkt ist. Dann folgt, parallel mit dem Absterben des in der Bauchhöhle belassenen Stückes, ein Abfall der Diastase menge. Den späteren Anstieg erklären wir uns so, daß das dem Darm anliegende Drittel des Pankreas nach der Verstümmelung des Organes eine gesteigerte Tätigkeit entfaltet hat. Tatsächlich war die Verdauung des Tieres bis zum zweiten Eingriff eine ganz vorzügliche.

Was endlich unseren letzten Versuch anbetrifft, so hatten wir bei einem Hunde, den wir nach fast totaler Exstirpation ca. 10 Wochen am Leben erhielten, Gelegenheit, die Diastasekurve über einen längeren Zeitraum zu verfolgen.

#### Versuch Nr. 35.

Hund	von 13 kg.	Partielle Exstirpation	am 21./X. 09.
Diastase	vorher:	0,5 ccm	→ 73 mg Cu,
»	am 23./X.:	0,5 »	→ 105 » »
»	» 19./XI.:	0,5 »	→ 68 » »
»	» 7./XII.:	0,5 »	→ 49 » »

Diastase am 20. XII.:	0,5 ccm	→	45 mg Cu,
"    "    23. XII.:	0,5 "	→	44 "
"    "    1. I. 10:	0,5 "	→	42 "

† am 5. I. 10. Bei der Sektion ist vom Pankreas keine Spur mehr nachzuweisen. Leber verfettet, Därme und sonstige Organe zeigen keinerlei pathologische Veränderungen. Der Zuckergehalt des Urins hatte in diesem Versuche zeitweise Werte von 10% erreicht.

*Diese in einzelnen Versuchen recht beträchtliche Verminderung der Diastasemenge im Blut der Tiere nach Entfernung der Bauchspeicheldrüse beweist mit aller Deutlichkeit, daß ein erheblicher Teil des amylolytischen Blutfermentes pankreatischen Ursprungs ist, und aus den jetzt durch die Arbeit von Wohlgemuth geklärten Resultaten der Versuche über Unterbindung des duct. Wirsungianus kann man es für bewiesen erachten, daß ein Teil der Blutdiastase durch innere Sekretion vom Pankreas abgegeben wird. Es spricht dabei nicht gegen die Annahme der inneren Sekretion, daß Wohlgemuth den Diastasegehalt in der v. pancreatico-duod., wie oben angegeben, gegen den in der femoralis nicht vermehrt gefunden hat. Genannter Autor gibt selbst die Erklärung in der außerordentlich langsamen Sekretion, die es ja auch bewirkte, daß das diastatische Vermögen des Blutes bei Unterbindung des duct. Wirsung. nur ganz langsam ansteigt. Es fragt sich nur, ob nicht doch ein Teil der Blutdiastase vom Darm aus resorbierte Pankreasdiastase ist. Die Tatsache, daß man bei Darmverschluß vermehrte Blutdiastase gefunden haben will, beweist unseres Erachtens nach nicht die Resorption von seiten des Darmes. Denn auch bei Darmverschluß ist Stauung im Pankreas nicht auszuschalten. Und die Verminderung der Blutdiastase bei Diarrhöe bei gleichzeitig vermehrter Kotdiastase würde, selbst wenn der Anteil des Pankreas an der gesamten Fermentmenge des Serums beträchtlicher wäre, wie er tatsächlich ist, nur besagen, daß in dem Falle die innere Sekretion des Pankreas infolge vermehrter äußerer zurücktritt. Wir können also die Beweise für Resorption von Diastase vom Darm aus nicht für stichhaltig ansehen; daß sie vom Dickdarm aus nicht resorbiert wird, glauben wir*

aus unseren Versuchen mit rektaler Darreichung von Diastase entnehmen zu können. Entschieden gegen eine solche Annahme spricht vor allem, daß Wechsel der Ernährung in qualitativer und quantitativer Hinsicht so gar keinen Einfluß auf die Menge des Blutfermentes ausübt. Das müßte man, wenn die Theorie von Loeper und Ficai richtig wäre, unbedingt erwarten.

Hier möge noch ein Fall aus der Klinik Erwähnung finden, der ebenfalls die Theorie des pankreatischen Ursprungs eines Teiles der Blutdiastase zu erhärten geeignet ist. Carnot<sup>1)</sup> konstatierte bei einem Patienten mit Pankreaskrebs ohne Glykosurie eine beträchtliche Herabsetzung des amylyotischen Vermögens im Serum. Er glaubt sogar, daß die Kontrolle der diastatischen Kraft des Blutes vielleicht zur klinischen Diagnostik von Pankreasinsuffizienz dienen kann.

Von sonstigen interessanten Beziehungen zwischen Pankreas und Blutdiastase, worüber Angaben in der Literatur vorliegen, möge noch angeführt werden, daß Durchschneidung der Pankreasnerven stets von einer Zunahme der Blutdiastase begleitet ist.<sup>2)</sup>

Dafür, daß ein Teil der Blutdiastase pankreatischen Ursprungs ist, sprechen auch die Versuche von Surmont und Drucbert,<sup>3)</sup> welche bei Hunden nach subcutanen Injektionen von Antipankreasserum ein starkes Sinken des amylyotischen Vermögens des Serums ihrer Versuchstiere erzielen konnten.

Wir müssen noch kurz auf das Verhalten der Leberdiastase nach Pankreasextirpation eingehen. Bekanntlich hat Bang,<sup>4)</sup> dessen Versuche von Zegla<sup>5)</sup> ergänzt worden sind, nachgewiesen, daß nach Extirpation des Pankreas die Leberdiastase abnimmt. Wer auf dem Boden der Ansicht steht, daß die Leberdiastase eingewandertes Blutferment ist, könnte hierin einen Beweis für seine Theorie erblicken. In der Tat hat Schlesinger<sup>6)</sup> aus den Bangschen Versuchen diesen Schluß gezogen. Wir glauben im folgenden eine Deutung des Phänomens geben zu können, die mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat. Gehen wir von normalen Verhältnissen in der Leber aus, so müssen wir annehmen, daß entsprechend dem Verbrauch des Blutzuckers im Organismus ständig eine gewisse mittlere Fermentmenge in der Leber tätig sein muß, damit eine entsprechende Neubildung von Zucker aus Glykogen stattfindet. Im Hunger, wo die Leber nur auf ihren Glykogenvorrat angewiesen ist, muß dementsprechend mehr

---

1) Compt. rend. soc. biol., Bd. LIV, S. 571 (1902).

2) Lépine und Barral, Compt. rend., Bd. CXIII, S. 729 (1891).

3) Compt. rend. soc. biol., Bd. LIV, S. 570 (1902).

4) Hofmeisters Beiträge, Bd. X, S. 320 (1907).

5) Biochem. Zeitschr., Bd. XVI, S. 111 (1909).

6) Deutsche med. Wochenschr., Bd. XXXIV, S. 593 (1908).

Ferment in Aktion treten, damit das Blut seinen Zuckergehalt aufrecht erhält. Im Pankreasdiabetes nun, wo zwar gleichfalls Glykogenarmut in der Leber besteht, jedoch wegen mangelhafter Glykogenbildung der Kreislauf mit Zucker überschwemmt ist, fehlt zum Unterschied vom Hunger der normalerweise im Sinn einer Glykogeneinschmelzung wirksame Reiz. Deshalb sinkt der Diastasegehalt der Leber zu einem abnorm niedrigen Niveau herab.

### *Einfluß des Pilocarpins auf den Diastasegehalt des Blutes.*

Im Pilocarpin haben wir ein Mittel, um die Drüsentätigkeit mächtig anzuregen. Es lag also nahe, den Einfluß dieses Alkaloides auf den Diastasegehalt des Blutes zu prüfen. In der Tat zeigt sich bereits nach kleinen Gaben Pilocarpin beim Kaninchen eine deutliche Zunahme des Fermentes, wie folgende Versuche beweisen:

#### Versuch Nr. 36.

Kaninchen von 2800 g erhält 0,005 g Pilocarpin hydrochlor. subcutan. Aderlaß aus der Ohrvene nach 15 Minuten.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  44 mg,

» nachher: 5 »  $\longrightarrow$  48 »

#### Versuch Nr. 37.

Kaninchen von 3100 g erhält 0,005 g Pilocarpin hydrochlor. subcutan; starkes Speicheln. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde Aderlaß aus der Ohrvene.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  51 mg,

» nachher: 5 »  $\longrightarrow$  55 »

Nach Ausführung dieser Versuche fanden wir eine Angabe von Achard und Clerc,<sup>1)</sup> welche durch subcutane Gaben von zehnfach größeren Dosen noch eine wesentlich größere Zunahme der Blutdiastase — in einigen Versuchen um über 50% — erzielten.

Durch Riesengaben von 0,1—0,2 g beim Hunde vermochten Doyon und seine Mitarbeiter<sup>2)</sup> eine starke Glykogenabnahme in der Leber hervorzurufen. Die damit verbundene Hyperglykämie war jedoch offenbar nicht stark genug, um Glykosurie hervorzurufen.

Eine erhebliche Steigerung der Menge der Blutdiastase konstatierten nach Pilocarpindarreichung auch Loeper und Ficaï.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Compt. rend. soc. biol., Bd. LIII, S. 709 (1901).

<sup>2)</sup> Doyon u. Kareff, Compt. rend. soc. biol., Bd. LVI, S. 111 (1904).

Doyon u. Fenestrier, ebenda, Bd. LVI, S. 191 (1904).

Doyon, Kareff u. Billet, ebenda, Bd. LVI, S. 855 (1904).

<sup>3)</sup> Arch. de méd. expérim., Bd. XIX, S. 722 (1907).

Welches Organ bezw. welche Organe unter der Wirkung des Pilocarpins diese Steigerung der Diastase im Blute bewirken, ist nicht sicher bekannt. Sehr naheliegend ist es ja, das Pankreas, das unter Pilocarpinwirkung bekanntlich auch stärker arbeitet, dafür verantwortlich zu machen. Ganz von der Hand zu weisen ist diese Annahme nicht. Aber auf Grund von folgenden Überlegungen und Versuchen kommen wir doch zu dem Resultat, daß es in diesem Fall ausnahmsweise besonders die Leber ist, die Diastase an das Blut liefert.

Ellenberger und Braun<sup>1)</sup> haben an Pferden festgestellt, daß einige Gifte, welche man für gewöhnlich nicht als Lebergifte ansieht, darunter das Pilocarpin, das histologische Bild der Leber in nachweisbarer Weise beeinflussen. Pilocarpin ruft das Bild des secernierenden Leberparenchyms hervor, während u. a. Atropin ein Bild der Untätigkeit zeigt. Auch die Tatsache, daß gleichzeitig mit der Diastase der Zucker im Blut nach Pilocarpineinspritzungen zunimmt, weist auf die Leber als Quelle der Diastase hin. Diese Annahme nun konnte eine weitere Stütze erhalten, wenn nachgewiesen wurde, daß gleichzeitig mit der Diastase auch das zweite in der Leber in reichlicher Menge enthaltene Ferment, die Maltase, in vermehrter Menge im Blut auftritt. Das ist in der Tat der Fall, wie aus folgendem Versuch hervorgeht.

Versuch Nr. 38.

Hund von 7,3 kg erhält 0,05 g Pilocarpin hydrochlor. subcutan. Sehr kräftige Wirkung: Speicheln, Erbrechen, Entleerung von Kot und Urin.

Diastase vorher: 0,5 ccm  $\longrightarrow$  60 mg Cu.

Maltase vorher: Drehung =  $1,98^{\circ}$ .

Diastase nach 1 Stunde: 0,5 ccm  $\longrightarrow$  83 mg Cu.

Maltase nach 1 Stunde: Drehung =  $1,60^{\circ}$ .

Wir glauben hiernach, daß bei der Vermehrung der Diastase im Blut nach Pilocarpindarreichung die Leber in erster Linie beteiligt ist, ein Resultat, das im Hinblick auf die Ergebnisse unserer übrigen Versuche, in denen wir die Ferment-

<sup>1)</sup> Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilkunde, Bd. XIII, H. 4-5, 1887.

produktion in der Leber beeinflussen, ohne daß sich entsprechende Änderungen des Diastasegehaltes im Blut einstellen, sehr auffallend ist. Wir sind jedoch nicht in der Lage, eine Erklärung für diese Divergenz in den Resultaten zu erbringen.

*Einfluß des Phloridzins und Phloretins auf den Diastasegehalt des Blutes.*

In den letzten Jahren ist von seiten verschiedener Autoren über Versuche berichtet worden, welche dartun, daß das Phloridzin, ebenso wie sein zuckerfreies Spaltungsprodukt, das Phloretin, den Glykogenumsatz in der Leber beeinflusst.

Bang, Ljungdahl und Bohn,<sup>1)</sup> fanden bei ihren Experimenten mit Phloridzin zwar kaum eine wesentlich vermehrte Fermentproduktion von seiten der Leber, dagegen zeigte sich eine unzweifelhafte Steigerung nach Darreichung von Phloretin. Zegla,<sup>2)</sup> der — mit Wohlgemuths Methode — Versuche in derselben Richtung anstellte, konnte diesen Unterschied in der Wirkung des Glykosids und seines Abkömmlings nicht konstatieren. Er fand vielmehr sowohl nach Phloridzininjektion — allerdings nur in zwei von drei Fällen — als nach Phloretineinwirkung Steigerung der Menge der Leberdiastase — Wohlgemuth<sup>3)</sup> schließlich fand, indem er die gleichen Phloridzindosen verwandte, wie Bang und Zegla nur in zwei von vier Fällen eine Zunahme der Diastase in der Leber und nach Phloretindarreichung nur in zwei von fünf Fällen, dagegen enthielten die Nieren in allen Fällen weit größere Diastasemengen als in der Norm. Letzteres ist gewiß ein bemerkenswertes Ergebnis. Wenn jedoch Wohlgemuth daraus eine gesteigerte Diastaseproduktion in der Phloridziniere ableitet und durch seine Versuche für erwiesen hält, so können wir dieser Auffassung nicht ohne weiteres beipflichten, ist doch auch die andere Möglichkeit gegeben, daß die unter Phloridzinwirkung stehende Niere Diastase zurückhält. Diese Frage könnte man nur durch Diastasebestimmungen im Urin entscheiden. Nehmen wir nun die Steigerung des diastatischen Ferments der Leber als gegeben an, so fragt sich nur noch, greift das Phloridzin bzw. Phloretin dieses Organ direkt an oder reflektorisch von der Niere aus. Bang und Zegla haben diese Frage offen gelassen. Hingegen lassen die Befunde von Glaessner und Pick,<sup>4)</sup> wonach

<sup>1)</sup> Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol., Bd. X, S. 316 (1907).

<sup>2)</sup> Biochem. Zeitschr., Bd. XVI, S. 111 (1909).

<sup>3)</sup> Biochem. Zeitschr., Bd. XXI, S. 460 (1909).

<sup>4)</sup> Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol., Bd. X, S. 473 (1907). Die Versuche von Glaessner und Pick sind neuerdings von Leschke (Pflügers Archiv, Bd. CXXXII, S. 319, 1910) angegriffen worden. Leschke hat nachweisen können, daß das subcutan injizierte Phloridzin nach der Nephrektomie noch nicht resorbiert worden war.

beim Phloridzindiabetes auch die Leber das Gift gebunden enthält und die Injektion des Extraktes solcher Lebern bei gesunden Tieren Glykosurie hervorruft, bereits vermuten, daß das Phloridzin die Leber direkt angreift. Deutlicher geht dies aus den Versuchen von Grube<sup>1)</sup> hervor, welcher in Durchblutungsversuchen an der Schildkrötenleber feststellte, daß bei gleichzeitiger Durchleitung von Dextrose und Phloridzin durch die Leber keine Zunahme des Glykogens stattfindet, wie es nach Dextrose allein der Fall ist, und weiter, daß das in der Leber vorhandene Glykogen unter der Einwirkung des Phloridzins abnimmt. In einer anderen Versuchsreihe<sup>2)</sup> konnte dieser Autor denselben Befund bei glykogengemästeten Hunden erheben. Auch nach Ausschaltung der Nieren trat dieser Glykogenschwund ein, merkwürdigerweise ohne Steigerung des Blutzuckers.

Wiederholt untersucht ist das Verhalten der Blutdiastase beim Phloridzindiabetes.

Lépine und Barral<sup>3)</sup> fanden 3 Stunden nach Darreichung von 0,5 g Phloridzin beim Hunde eine Vermehrung der diastatischen Kraft des Serums. Vigliani<sup>4)</sup> fand ebenfalls eine Erhöhung. Hingegen konnte Wohlgemuth<sup>5)</sup> in vielen Versuchen keinen Einfluß feststellen.

Wir haben Versuche mit Phloridzin an gutgenährten und an Hungertieren ausgeführt. Was die ersteren betrifft, so konnten wir einmal eine geringe Zunahme, ein anderes Mal keinen Unterschied feststellen.

#### Versuch Nr. 39.

Kaninchen erhält 0,3 g Phloridzin, in 30 ccm 1%iger Sodalösung gelöst, subcutan:

Diastase vorher:	2 ccm	→	15,1 mg Cu.
› nach 3 Stunden:	2 ›	→	15,1 › ›
› › 7 ›	2 ›	→	15,1 › ›

#### Versuch Nr. 40.

Kaninchen erhält 0,3 g Phloridzin subcutan.

Diastase vorher:	4 ccm	→	36,7 mg Cu.
› nach 3 Stunden:	4 ›	→	39,0 › ›

<sup>1)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. CXXVIII, S. 118 (1909).

<sup>2)</sup> Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk., 14. März 1910; s. Medizin. Klinik 1910, S. 647.

<sup>3)</sup> Compt. rend., Bd. CXIII, S. 1014 (1891).

<sup>4)</sup> Gazz. d'osped., 1904, S. 61.

<sup>5)</sup> Deutsche med. Wochenschr., 1908, S. 593; Biochem. Zeitschr., Bd. XXI, S. 381 (1909).

Nach diesen negativen Ergebnissen gingen wir zu Versuchen an hungernden Hunden über, denen wir Phloridzin verabreichten.

Seit den Untersuchungen Rosenfelds ist bekannt, daß hungernde Hunde unter der Einwirkung des Phloridzins eine Fettleber bekommen, die wieder schwindet, wenn die Tiere ernährt werden. In neuester Zeit haben sich Frank und Isaak<sup>1)</sup> in unserem Laboratorium mit den Blutzuckerverhältnissen bei solchen phloridzinierten Hungerhunden beschäftigt und festgestellt, daß bei denselben zu der Zeit, wo die Leber sich mit Fett zu beladen anfängt, der Blutzucker abnimmt und sehr niedere Werte erreichen kann. Die einfachste Erklärung, die man für dieses Phänomen zurzeit geben kann, ist wohl die, daß in der verfetteten Leber der Kohlenhydratumsatz beiseite gedrängt ist. Für uns lag es nun nahe, auch die Diastaseverhältnisse in den Bereich unserer Untersuchungen zu ziehen. Wir benutzten diese Versuchsanordnung um so lieber, als wir ja nicht in der Lage waren, den Beweis für die Beteiligung der Leber an der Produktion der Blutdiastase im Körper durch Exstirpation des Organes direkt zu erbringen, wie das beim Pankreas geschehen ist. Denn bei höheren Tieren bedeutet die Leberexstirpation einen so schweren Eingriff, daß wir schwerlich auf diese Weise unsere Frage hätten lösen können. *So haben wir in der Leberverfettung gewissermaßen einen Ersatz für die Exstirpation des Organes.*

#### Versuch Nr. 41.

Hund von 11 kg hungert vom 3./IV. bis 8./IV. 10. Vom 2. bis 4. Hungertage täglich 1,5 g Phlorizin, am 5. Tage 0,5 g Phloridzin subcutan.

Diastase vorher: 0,5 ccm  $\longrightarrow$  66 mg Cu.  
 am letzten Hungertage 0,5 ccm  $\longrightarrow$  46 mg Cu.

Am 8. IV. wird eine Pankreasexstirpation angeschlossen. Bei dieser Gelegenheit stellt sich heraus, daß die Leber deutlich verfettet ist.

Am 9. IV., also einen Tag nach der Pankreasexstirpation:

Diastase: 0,5 ccm  $\longrightarrow$  42 mg Cu.

<sup>1)</sup> 27. Kongreß f. inn. Med. 1910.

Versuch Nr. 42.

Hund von 12 kg hungert vom 8./IV. bis 11./IV. 10. Vom 9./IV. bis 11./IV. täglich 2 g Phloridzin.

Diastase am 9./IV.: 0,5 ccm  $\longrightarrow$  83 mg Cu.

» » 11./IV.: 0,5 »  $\longrightarrow$  61,5 » »

» » 12./IV.: 0,5 »  $\longrightarrow$  64 » »

Blutzucker am 10./IV.: 0,026 ‰.

» » 11./IV.: 0,04 ‰.

» » 12./IV.: 0,036 ‰.

Versuch Nr. 43.

Hund von 7,5 kg, derselbe wie in Versuch Nr. 15 hungert vom 27./V. bis 11./VI., also im ganzen 16 Tage. Vom 8. Hungertage an erhält er täglich 1 g Phloridzin subcutan.

Datum	27./V. Beginn der Hungerperiode	3./VI. 7. Hungertag
Diastase . . .	73	80
Maltase . . .	1,50°	1,25°
Blutzucker . .	—	—

Datum	5./VI. 3. Phloridzintag	7./VI.	11./VI.
Diastase . . .	73,5	68	63
Maltase . . .	1,45°	1,57°	1,85°
Blutzucker . .	—	0,045 ‰	0,045 ‰

Versuch Nr. 44.

Hund von 4,2 kg, elend und ohne Freßlust, hungert vom 21./V. bis 28./V. 10. Am 26./V. und 27./V. je 1 g Phloridzin subcutan.

Diastase am 21./V.: 0,5 ccm  $\longrightarrow$  48 mg Cu,

» » 23./V.: 0,5 »  $\longrightarrow$  55,5 » »

» » 25./V.: 0,5 »  $\longrightarrow$  55 » »

» » 28./V.: 0,5 »  $\longrightarrow$  57 » »

Der Hund wird am 28./V. schwer krank vorgefunden und entblutet. Leber sehr verfettet. Auffallend ist bei diesem Tier der niedrige Diastasetiter, mit dem es in den Versuch kam.

## Versuch Nr. 45.

Hund von 75 kg, hungert vom 21./VI. bis zum 27./VI. 10.  
Vom 4. bis zum 6. Hungertage täglich 2 g Phloridzin subcutan.

Datum	21./VI.	24./VI.	26./VI.	27./VI.
Diastase . . . .	88	84	65	63
Maltase . . . .	1,28°	1,45°	1,65°	1,75°

Blutzucker am 27./VI.: Spur.

Wie aus diesen Protokollen hervorgeht, vermöchten wir in vier von fünf Fällen *durch Phloridzinzugaben beim hungernden Hunde den Diastasespiegel im Blut herunterzudrücken*. Wir halten uns, gestützt durch diese Versuche und auf Grund unserer vorausgeschickten Überlegungen, *zu der Behauptung für berechtigt, daß die Leber einen Teil der Blutdiastase liefert*. Den einzig möglichen Einwand, daß die Leber unter diesen Bedingungen eben mehr Diastase aus dem Blut aufnehme, haben wir durch unsere Untersuchungen über Einspritzung von Blutdiastase bei gleichzeitigen Blutzuckerbestimmungen widerlegt. Ein solcher Übertritt findet nicht statt, vielmehr müssen wir das Umgekehrte annehmen, daß also die Leber Diastase an das Blut abgeben kann.

*Einfluß des Strychnins auf die Diastase des Blutes.*

Im Strychnin haben wir ein Mittel, um die Muskeln zu gesteigerter Tätigkeit anzuregen. Unter der Voraussetzung nun, daß wirklich ein nennenswerter Teil des diastatischen Blutferrmentes von den Muskeln gebildet würde, war zu erwarten, daß diese Fermentmengen unter der Einwirkung des Strychnins in den Kreislauf geschleudert werden würden, sei es nun, daß diese Wirkung durch einen erhöhten Umsatz im tätigen Muskel zustande käme, sei es, daß es sich um ein rein mechanisches Auspressen dabei handelt.

Unsere Versuche ergaben folgendes:

Versuch Nr. 46.

Kaninchen erhält 0,3 g Strychnin. nitr., Lösung 0,01 : 20,0, und in Abständen von 1/2 Stunde noch dreimal die gleiche Dosis, danach Krämpfe, die 1/4 Stunde mit Unterbrechung dauern.

Diastase vorher: 4 —→ 12,8 mg Cu,  
" nachher: 4 —→ 14,2 "

Versuch Nr. 47.

Kaninchen erhält 2 mg Strychnin. nitr. Nach 6 Minuten ein starker Anfall, exitus in diesem Anfall.

Diastase vorher: 4 — 20,0 mg Cu.

» nachher: 4 — 20,0 » »

Offenbar hatten die Krämpfe nicht lange genug gedauert.

Versuch Nr. 48.

Kaninchen. Strychnin nitr., Lösung 0,01 : 20  $\frac{1}{4}$  ccm, und in Abständen von  $\frac{1}{4}$  Stunde noch dreimal dieselbe Dosis. Krämpfe und leichte Zuckungen über  $\frac{1}{2}$  Stunde hinziehend, dann exitus in starkem Anfall.

Diastase vorher: 4 ccm — 13,3,

» nachher: 4 » — 17,7.

Um die Tiere, die gewöhnlich infolge des Krampfes im Bereich der Atemmuskulatur vorzeitig zugrunde gingen, möglichst lange am Leben zu erhalten und so bessere Strychninwirkung zu bekommen, unterhielten wir in den folgenden Versuchen künstliche Atmung und fanden:

Versuch Nr. 49.

Kaninchen von 2890 g erhält 1 mg Strychnin. nitric. subcutan, später in Abständen von  $\frac{1}{2}$  Stunde nochmals Dosen von je  $\frac{1}{2}$  mg. Während der Krämpfe wurde künstliche Atmung unterhalten.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  50 — 5 = 45 mg Cu,

» nach 6 Stunden: 5 »  $\longrightarrow$  58 — 7,5 = 50,5 » »

Versuch Nr. 50.

Kaninchen von 3060 g erhält 1 mg Strychnin. nitric. subcutan. Nach 1 Stunde nochmals  $\frac{1}{2}$  mg.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  49 — 2 = 47 mg Cu,

» nach 2 Stunden: 5 »  $\longrightarrow$  48,8 mg Cu.

Versuch Nr. 51.

Kaninchen von 3350 g erhält 1 mg Strychnin nitric. subcutan. Später noch zweimal je  $\frac{1}{2}$  mg. Nach 5 und nach 7 Stunden wird Blut entnommen.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  46 — 2,5 = 43,5 mg Cu,

» nach 5 Stunden: 5 »  $\longrightarrow$  49,5 — 3 = 46,5 » »

» » 7 » 5 »  $\longrightarrow$  48,5 — 1,5 = 47,0 » »

Wir finden also in unseren Versuchen bei genügend langer Dauer der Krämpfe eine Erhöhung des diastatischen Vermögens im Blut. Es würde aber verfrüht sein, daraus folgern zu wollen, daß dieses Ferment aus dem Muskel stammen muß. Einen möglichen Fehler, daß nämlich bei den Krämpfen der Kopf aufschlug und dadurch Verhältnisse wie beim «Nackenschlag» geschaffen würden, schalteten wir zwar aus. Aber bei Strychninkrämpfen findet eine derartige Erschütterung des ganzen Körpers statt, daß aus allen möglichen Organen Bestandteile — Knochenmarkszellen, Fett —, also möglicherweise auch Ferment in die freie Blutbahn geschleudert werden kann. Und dann ruft nach den Untersuchungen von Bang<sup>1)</sup> Strychnin auch eine erhöhte Diastaseproduktion in der Leber hervor, die ebenfalls einen Anteil an der vermehrten Blutdiastase haben kann, *so daß wir nicht berechtigt sind, eine Ausscheidung von Diastase des Muskels in das Blut als sicher vorhanden anzunehmen.*

#### *Einfluß des Adrenalins auf den Diastasegehalt des Blutes.*

Über den Diastasegehalt von Kaninchenlebern nach Behandlung der Tiere mit Adrenalin liegen Angaben vor von Zegla,<sup>2)</sup> sowie von Wohlgemuth und Benzur.<sup>3)</sup> Zegla fand in dem einen von zwei Versuchen einen normalen Wert für die Leberdiastase, in dem anderen eine außerordentliche Steigerung, während Wohlgemuth in vier Versuchen niemals eine Vermehrung des Fermentes beobachten konnte. Auch im Muskel und im Blut war keine Steigerung der Diastasemenge zu konstatieren, nur die Nieren wiesen eine zwar nicht beträchtliche, aber immerhin deutliche Zunahme in ihrem Diastasegehalt auf.

Wir sind auf Grund von 5 Versuchen ebenfalls zu dem Ergebnis gelangt, daß das Adrenalin keinen Einfluß auf den Diastasegehalt des Blutplasmas ausübt.

#### Versuch Nr. 52.

Kaninchen von 4100 g erhält 2 mg Suprarenin. hydrochloric. subcutan.

<sup>1)</sup> Hofmeisters Beiträge, Bd. X, S. 313.

<sup>2)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. XVI, S. 111 (1909).

<sup>3)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. XXI, S. 460 (1909).

Diastase vorher:	5 ccm	→	6,35	—	0,12	=	6,23,
› nach 1 Stunde:	5 ›	→	6,4	—	0,15	=	6,25,
› › 2 Stunden:	5 ›	→	6,72	—	0,45	=	6,27,
› › 3 ›	5 ›	→	7,10	—	0,90	=	6,20.

Hier zeigt sich eine außerordentliche Konstanz im Diastasegehalt.

#### Versuch Nr. 53.

Kaninchen von 3800 g erhält 2 mg Suprarenin. hydrochloric. subcutan.

Diastase vorher:	2 ccm	→	34,5 mg Cu,
› nach 4 Stunden:	2 ›	→	37,2 › ›

Hier wurden keine blinden Versuche angesetzt.

#### Versuch Nr. 54.

Pankreasloser Hund von 13 kg erhält 6,5 mg Adrenalin.

Diastase vorher:	0,5 ccm	→	46 mg Cu,
› nach 3 Stunden:	0,5 ›	→	46 › ›

Nach Ausführung unserer Versuche erschien eine neue Arbeit von Schirokauer und Wilenko,<sup>1)</sup> worin diese Autoren sich mit dem Problem der Wirkung des Adrenalins auf den diastatischen Prozeß in der Leber beschäftigt haben. U. a. haben sie auch vergleichende Bestimmungen im Blut der A. Carotis und der V. portarum vorgenommen. Es zeigte sich, daß weder die Diastasewerte in dem aus der A. Carotis nach der Adrenalininjektion entnommenen Blute die normalen Zahlen überstiegen, noch ein Unterschied zwischen dem Carotisblut und dem der V. portarum zu konstatieren war, sodaß die Annahme unwahrscheinlich wird, daß etwa auf dem Wege durch die Pfortader Diastase in die Leber eingeführt worden sein könnte. Auch die Lebern ihrer Versuchstiere wiesen keine deutliche Steigerung der Diastasenengen auf. Dieses Ergebnis überrascht insofern, als wir seit den Versuchen Bangs überall da, wo eine Einschmelzung von Glykogen in der Leber unter Auftreten von Zucker statthat, die Intervention des diastatischen Ferments anzunehmen geneigt sind. Können wir nunmehr nach dem Ausfall der angeführten Versuche die Annahme, daß der diastatische Prozeß in der Leber durch Adrenalin im Sinne einer gesteigerten Fermentproduktion beeinflusst würde, nicht mehr aufrecht erhalten, so bleibt noch die Erklärung, der auch die letztgenannten Autoren zuneigen, daß etwa durch physikalische Einflüsse, wie z. B. schnellere Fortschwemmung der Abbauprodukte des Glykogens, die ja bekanntermaßen dem Abbauprozess durch

<sup>1)</sup> Zeitschrift f. klin. Med., Bd. LXX, S. 257 (1910).

das diastatische Ferment hinderlich sind,<sup>1)</sup> der diastatische Prozeß eine Beschleunigung erfährt.

### *Verhalten der Blutdiastase beim menschlichen Diabetes.*

Über den Diastasegehalt von Lebern Diabetischer liegen Untersuchungen vor von Bainbridge und Beddard<sup>2)</sup> sowie von Zegla.<sup>3)</sup>

Während die ersteren Autoren keine bestimmten Angaben machen können, weil ihnen Vergleichszahlen von Gesunden fehlen, glaubt Zegla auf Grund seiner vergleichenden Bestimmungen an Lebern von diabetischen und nichtdiabetischen Leichen mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen zu können, daß beim Diabetes des Menschen keine Verminderung des Leberfermentes besteht. In Anbetracht der großen Schwierigkeiten, die Versuchen auf diesem Gebiete entgegenstehen, und der außerordentlichen Unsicherheit, mit der die Untersuchungen an den Lebern der Leichen wegen der postmortalen Veränderungen behaftet sind, können wir diesen Angaben keine besondere Bedeutung beimessen.

Für die Diastasewerte im Serum von Diabetikern fanden Achard und Clerc<sup>4)</sup> im Durchschnitt etwas niedrigere Werte als normal, was schon Lépine<sup>5)</sup> und Kaufmann<sup>6)</sup> angeben. Fünf Fälle von Diabetes, bei denen wir während des letzten Jahres den Diastasegehalt des Serums ermittelten, wiesen gleichfalls sämtlich niedrige Werte auf. Wir erhielten unter Anwendung von 5 ccm Serum die Zahlen:

1) 2,8; 2) 3,0; 3) 2,7; 4) 2,9; 5) 2,95.

Ganz neuerdings hat Wynhausen<sup>7)</sup> an einem großen Material von Diabetikern und andern Kranken Bestimmungen der Blutdiastase ausgeführt, die das Ergebnis hatten, daß der Durchschnittswert des diastatischen Fermentes im Blut von Diabetikern nur unwesentlich niedriger liegt als bei anderen Kranken. Eine Beobachtung, die letzterer Autor machte, möchten wir hier kurz hervorheben: Es zeigte im allgemeinen bei hohem Zuckergehalt des Harns die Diastase des Blutes die niedrigsten Werte: einige Male konnte entsprechend der Abnahme des Harnzuckers ein Steigen der Blutdiastase konstatiert werden. Wenn es uns gestattet

<sup>1)</sup> cf. Bial, ferner Rubner, Kraft und Stoff usw., S. 87.

<sup>2)</sup> Biochem. Journal. Bd. II, S. 89 (1906).

<sup>3)</sup> Biochem. Zeitschrift, Bd. XVI, S. 111 (1909).

<sup>4)</sup> Compt. rend. Soc. biol., 1901, 29 Juin.

<sup>5)</sup> Lépine et Barral. Compt. rend., 1891, S. 1014.

<sup>6)</sup> Compt. rend. Soc. biol., 1895, S. 130.

<sup>7)</sup> Berl. klin. Wochenschr., 1910, S. 1281.

ist, zwei Voraussetzungen zu machen. nämlich 1. daß die Leber des Diabetikers gleich der des pankreaslosen Hundes ärmer an Diastase ist als die normale Leber, und 2. daß die Leber Diastase an das Blut abgibt, so sind wir in der Lage, eine Erklärung für diese Erscheinungen zu geben. Sie entspricht der, welche wir für das Sinken des Diastasegehaltes in der Leber beim Pankreasdiabetes gefunden hatten: der diastatische Apparat der Leber pflegt normalerweise auf bereits geringe Schwankungen im Blutzuckergehalt sehr präzis zu reagieren. Beim Diabetes des Menschen nun, wo Zucker in abnorm reichlicher Menge im Blut vorhanden ist, ist keine Diastase zur Einschmelzung des Glykogens in der Leber erforderlich. Deshalb sinkt der Diastasegehalt in diesem Organ und damit auch im Blute. In dem Maße nun, als ein Patient zuckerfrei wird, kehrt auch das Vermögen der Leber, Glykogen zu bilden, wieder. Nimmt endlich auch der Blutzucker wieder normale Werte an, so treten die vorher ausgeschalteten Reize, die in geringen Schwankungen des Blutzuckergehaltes bestehen, wieder in Aktion und die Leberzelle bildet wieder mehr Diastase. Damit hebt sich aber auch der Diastasespiegel im Blut.

Es ist wünschenswert, daß diese Versuche Wynhausens noch durch weitere ergänzt werden, damit ein endgültiges Urteil in dieser Frage gewonnen werden kann.

*Einfluß der Piqûre und anderer Eingriffe am Nerrensistem auf den Amylasegehalt des Blutes.*

Seit den Untersuchungen Bangs und seiner Mitarbeiter<sup>1)</sup> können wir als erwiesen annehmen, daß bei dem im Anschluß an den Zuckerstich in der Leber sich abspielenden Prozeß das diastatische Ferment der Leberzellen in Wirksamkeit tritt. Es fragt sich nun, ob und inwieweit diese Fermentmengen, die oft nach dem Zuckerstich recht bedeutend sind, den Diastasegehalt des Blutes beeinflussen. Wir suchten diese Frage durch die folgenden Versuche zu beantworten.

Versuch Nr. 55.

Kaninchen. Piqûre.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  42 mg Cu.  
 nach  $\frac{1}{4}$  Stunde: 5  $\longrightarrow$  43

Versuch Nr. 56.

Kaninchen. Piqûre.

<sup>1)</sup> Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol., Bd. X. S. 1 (1907).

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  45 mg Cu,  
 nach  $1\frac{1}{2}$  Stunde: 5 „  $\longrightarrow$  47,5 „ „

### Versuch Nr. 57.

Kaninchen. Piqûre.

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  38 mg Cu,  
 nach 1 Stunde; 5 „  $\longrightarrow$  35,5 „ „

Der Diastasegehalt des Blutes blieb hiernach durch die Piqûre unbeeinflusst; gleichwohl war in allen den Versuchen eine deutliche Hyperglykämie zu konstatieren.

Ebenso wie die Piqûre führt auch der Nackenschlag zu einem erhöhten Glykogenumsatz, bezüglich zu einer vermehrten Produktion von Ferment innerhalb der Leber. Da weder Bang<sup>1)</sup> noch Schirokauer<sup>2)</sup> eine Änderung der Blutdiastase bei Nackenschlag gefunden haben, konnten wir uns Versuche in dieser Richtung sparen. Alles in allem liefert uns das Verhalten der Blutdiastase bei den beiden beschriebenen Eingriffen am Zentralnervensystem wieder einen Fall, in dem wir trotz vermehrter Leberdiastase keine vermehrte Blutdiastase haben.

Den Steigungen am zentralen Nervensystem stehen die am peripheren gegenüber.

Nach Bang handelt es sich bei dem Diabetes nach Vagusdurchschneidung und Reizung, ebenso wie bei Reizung anderer peripherer Nerven um einen Muskeldiabetes; man findet in der ersten Zeit nach dem Versuch keine gesteigerte Leberdiastase. Auch die Blutdiastase ändert sich bei derartigen Eingriffen nicht, wie Schirokauer in seiner erwähnten Arbeit ausführt. Da wir aber in der Literatur eine Angabe von zwei amerikanischen Autoren<sup>3)</sup> fanden, die nach Durchschneidung und Reizung der Vagi eine ganz leichte Zunahme der Diastase im Blut fanden, stellten auch wir noch einen Kontrollversuch an, wobei wir genau die gleichen Versuchszeiten wie die beiden Autoren einhielten. Wir durchschnitten den einen n. vagus bei

<sup>1)</sup> Hofmeisters Beiträge, Bd. X, S. 1.

<sup>2)</sup> Zeitschrift f. klin. Med., Bd. LXX, S. 103, 1910.

<sup>3)</sup> Carlson and Luckhardt, The Americ. Journal of Physiol., Bd. XXIII, 1908, S. 148.

einem Kaninchen und reizten über  $\frac{3}{4}$  Stunden hin alle 5 Minuten je  $1\frac{1}{2}$  Minuten lang das zentrale Ende. Wir fanden dann

Diastase vorher: 5 ccm  $\longrightarrow$  39,0,  
 » nachher: 5 »  $\longrightarrow$  39,8.

Also keinen Unterschied. Ob man Unterschiede im diastatischen Vermögen der Muskeln bei diesen Versuchen findet, ist nicht bekannt, für unsere Resultate auch unwesentlich, da sie uns doch keine sicheren Schlüsse auf die Quelle der Blutdiastase zu ziehen gestatten würden, selbst wenn wir die Ansichten von Bang über Muskeldiabetes als richtig annehmen wollen.

*Ausscheidungsverhältnisse der Blutdiastase.*

Die Ausscheidung des diastatischen Blutferrmentes erfolgt nach Loeper und Ficai<sup>1)</sup> hauptsächlich durch die Nieren, fast gar nicht durch den Schweiß. Deshalb ist bei Impermeabilität der Nieren eine Zunahme der Diastase im Blut zu erwarten. In der Tat haben Achard und Clerc<sup>2)</sup> ebenso wie Loeper und Ficai (s. o.) nach Unterbindung der Ureteren vermehrte Diastasemengen im Blut festgestellt. Wir verfügen über einen Fall von Nephrektomie bei einem Hunde, der die Operation 30 Stunden überlebte, und bei dem wir ebenfalls eine Zunahme der Diastase konstatieren konnten. Nur müssen wir bemerken, daß der Fall mit Darreichung von 2 g Phloridzin kompliziert war:

Versuch Nr. 58.

Einem Hunde werden in Äthernarkose beide Nieren exstierpiert. Das Tier ist nach dem Eingriff leidlich munter, wird nach etwa 20 Stunden komatös.

Diastase vorher: 0,5 ccm  $\longrightarrow$  69 mg Cu,  
 » nach 2 Stunden: 0,5 »  $\longrightarrow$  66,5 » »  
 » » 10 » 0,5 »  $\longrightarrow$  74 » »

Eine Vermehrung der Diastase im Blut ist bei schweren Nephritiden beobachtet worden.<sup>3)</sup> Auch wir konnten uns durch

<sup>1)</sup> Arch. de méd. expérim., Bd. XIX, S. 722 (1907).

<sup>2)</sup> Compt. rend. Soc. biol., 1901, S. 1077.

<sup>3)</sup> cf. Loeper und Ficai.

Bestimmungen der Diastase in einigen Fällen von menschlichen impermeablen Nephritiden überzeugen, daß der Diastasespiegel bei derartigen Zuständen steigt. Es handelte sich um Patienten, die wegen urämischer Symptome zur Ader gelassen werden mußten. Es wurden jedesmal 5 ccm Serum zum Versuch verwendet. Wir erhielten an Cu:

	im Fall 1	44,3 mg.
	» » 2	39 »
	» » 3	30,9 »
	» » 4	40 »

Diese Zahlen sind mit einer Ausnahme (Fall 3) sehr hoch.

Wir haben nun weiter diese Verhältnisse auch bei künstlicher Nephritis am Tier näher studiert und haben zu diesem Zwecke mehrere Kaninchen und einen Hund mit Urannitrat behandelt.

#### Versuch Nr. 59.

Kaninchen von 2450 g erhält am 19./X. 09 1 ccm einer  $\frac{1}{2}$  %igen Lösung von Urannitrat subcutan. Am 21./X. nochmals dieselbe Dosis. Albuminurie, Cylindrurie, Glykosurie. Tod am 24./X.

Diastase im Serum vorher:

5 ccm  $\longrightarrow$  49 — 1 mg = 48 mg Cu,

Diastase am 22./X.: 5 ccm  $\longrightarrow$  53 — 3,5 = 49,5 mg Cu.

» 24./X.: 5 »  $\longrightarrow$  55 — 3 = 52 » »

Diastase in der Ascitesflüssigkeit:

5 ccm  $\longrightarrow$  55 — 4 = 51 mg Cu.

Beachtenswert ist bei diesem Versuch, der übrigens keine sehr erhebliche Zunahme der Blutdiastase zeigt, daß die Ascitesflüssigkeit denselben Gehalt an amylolytischem Ferment hat, wie das Serum. Das Ferment scheint sich also bei Stauungszuständen in den Nieren in allen Körperregionen gleichmäßig zu verbreiten.

#### Versuch Nr. 60.

Kaninchen von 2310 g erhält am 5./X. 09 1 ccm einer  $\frac{1}{2}$  %igen Lösung von Urannitrat, am 7./X. dieselbe Dosis; reichlich Eiweiß und Zylinder, sowie Zucker im Urin. Wird am 10./X. tot vorgefunden.

Diastase vorher:

5 ccm  $\longrightarrow$  39,5 mg Cu.

Diastase in der Ascitesflüssigkeit:

5 ccm  $\longrightarrow$  66 - 10 = 50 mg Cu.

Hier war also eine recht beträchtliche Zunahme der Diastase festzustellen.

Versuch Nr. 61.

Hund von 12,5 kg erhält am 22./III. 2 ccm einer  $\frac{1}{2}\%$ igen Lösung von Urannitrat subcutan. Ebenso am 24./III. Reichlich Eiweiß und Zylinder im Urin. Im weiteren Verlauf der Krankheit, die sich über 11 Tage hinzieht, wird wiederholt Blut aus der Ohrvene entnommen, und die Diastase bestimmt.

Diastase am	22./III.:	0,5 ccm	$\longrightarrow$	64	ccm Cu.
»	»	23./III.:	0,5	»	$\longrightarrow$ 76 »
»	»	24./III.:	0,5	»	$\longrightarrow$ 74 »
»	»	25./III.:	0,5	»	$\longrightarrow$ 69 »
»	»	26./III.:	0,5	»	$\longrightarrow$ 71,5 »
»	»	29./III.:	0,5	»	$\longrightarrow$ 65 »
»	»	30./III.:	0,5	»	$\longrightarrow$ 63 »
»	»	31./III.:	0,5	»	$\longrightarrow$ 59 »
»	»	1./IV.:	0,5	»	$\longrightarrow$ 63 »

Am 23./III., dem Tage mit dem höchsten Diastaseswert, war kein Urin gelassen worden, später bestand eine ziemlich reichliche Diurese bis zum Tode. Transsudate waren bei der Sektion nicht vorhanden.

Es hat den Anschein, daß der Hund in diesem Falle nicht der Nephritis als solcher, sondern den übrigen schädlichen Wirkungen des Urans erlegen ist. Eine Stauung war wohl nur am zweiten Tage vorübergehend vorhanden.

Nach diesen Versuchen können wir sagen, daß wir unter den pathologischen Verhältnissen der Verlegung der Nierenwege vermehrte Diastasemengen im Blute finden. Für die normale Ausscheidung besagt das aber gar nichts. Denn wie wir in einem früheren Abschnitt gezeigt haben, entsprechen die quantitativen Unterschiede, die wir normalerweise bei den Blutseris der verschiedenen Tierklassen finden, keineswegs den Ausscheidungsverhältnissen im Urin.

Wir geben im folgenden eine Übersicht über diese Verhältnisse. In der einen Rubrik stehen die oben schon einmal angeführten Zahlen der Blutdiastasen, in der anderen die der durchschnittlichen Diastasemenge im Urin, die ohne Berücksichtigung der Tagesmenge gewonnen sind, also lediglich als Stichproben Gültigkeit haben.

	Serum	Urin 5 ccm
Mensch . . . . .	5 ccm — 30 mg	40
Kaninchen . . . . .	5 » — 45 »	45
Hammel . . . . .	5 » — 55 »	12
Katze . . . . .	1 » — 44 »	30
Meerschweinchen . . . . .	1 » — 45 »	54
Hund . . . . .	1 » — 80 »	36
Schwein . . . . .	1 » — 103 »	55
Ratte . . . . .	—	65

Es zeigt sich, daß die Diastasewerte hier lange nicht so weit auseinanderliegen, wie bei den Blutseris. So produziert der Mensch, der die geringsten Blutdiastasewerte aufweist, annähernd ebenso große Quantitäten Urindiastase, wie das Schwein mit seiner außerordentlich viel höheren Blutdiastasemenge, und der Hund, bei dem sich nach dem Schwein die größten Blutdiastasewerte unter den von uns untersuchten Tieren finden, scheidet zeitweise einen Urin aus, der fast ganz frei von amylolytischem Ferment ist. Das führt mit Notwendigkeit zu der Annahme, daß eben *nicht alle Diastase aus dem Körper durch den Urin entfernt wird*, auch nicht im normalen Zustand. Und wir hatten ja auch gelegentlich unserer Betrachtungen über die eingespritzte Diastase gesagt, daß man wohl mit ziemlicher Sicherheit dem Unterhautzellgewebe die Funktion zuschreiben muß, Diastase nach Resorption aus dem Kreislauf zu vernichten. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß nicht auch noch ein anderes Organ diese Aufgabe erfüllen kann.

Die Vermehrung des diastatischen Fermentes im Blute kann, wie Loeper und Ficai (l. c.) annehmen, im Blut und in den Geweben Störungen hervorrufen, mindestens die Er-

nahrung der Zellen ungünstig beeinflussen. Ganz von der Hand zu weisen ist diese Annahme ja nicht. Nur werden bei schweren parenchymatösen Nephritiden oder bei Nierenverschluß so viele eigentlich der Ausscheidung geweihte Stoffe im Körper zurückgehalten, daß es schwer hält, einen einzelnen von ihnen für die entstehenden Störungen verantwortlich zu machen. Daß eine Steigerung der Diastasemenge im Blute in dem Grade, wie sie bei Nephritiden und den künstlichen Eingriffen an den Nieren, die wir besprochen haben, eintritt, zu einer vermehrten Glykogeneinschmelzung und zu Glykosurie führen soll, möchten wir auf Grund unserer Versuche mit künstlicher Einfuhr von Diastase in den Kreislauf bezweifeln.

Auch sonst hat sich die Unabhängigkeit des Blutzuckers von der Blutdiastase genugsam im Verlauf unserer Arbeit herausgestellt.

---

Am Schluß unserer Ausführungen angelangt, möchten wir noch mit wenigen Worten auf die Frage nach der physiologischen Bedeutung der Blutdiastase eingehen. Nirgends im Verlauf unserer Arbeit haben wir einen Anhaltspunkt dafür gewonnen, daß der Blutdiastase noch eine Rolle im Haushalt des Organismus zukommt. Wir konnten zeigen, daß exzessives Steigern der Menge des diastatischen Blutfenmentes keinerlei Störungen im Körper, speziell keine Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels mit sich bringt. Eine ähnlich abschließende Antwort auf die Frage, ob auch eine starke Herabsetzung der Diastasemengen im Blut an und für sich die normalen Funktionen des Organismus beeinflusst, können wir zwar zurzeit nicht erbringen, doch liegt vorläufig kein Anlaß vor, eine solche Beeinflussung anzunehmen. Wenn wir nun Schwankungen des Diastasegehaltes im Blute begegnen, dann verdienen dieselben gewiß Interesse, denn sie sind in vielen Fällen der Ausdruck vermehrter oder verminderter fermentativer Prozesse in irgend welchen Organen des Körpers, wir brauchen aber nicht der Frage nachzugehen, welche Störungen diese Schwankungen ihrerseits bedingen. Alles in allem: die Diastase ist ein Produkt des Stoffwechsels der Zellen, das aus den Leukocyten,

dem Pankreas, der Leber und wahrscheinlich noch manchen anderen Organen in den Säftstrom gelangt, zum Teil im Körper wieder unwirksam wird, zum Teil in den Harn übergeht, und dem nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse keine Funktion im Organismus mehr zukommt.

*Um unsere Ergebnisse kurz zusammenzufassen*, so konnten wir in teilweiser Bestätigung der Resultate früherer Autoren folgendes zeigen.

1. Der Aderlaß bedingt keine Veränderungen im Amylasegehalt des Blutes.

2. Der Amylasegehalt im Blut verschiedener Spezies ist sehr verschieden. Er entspricht dem Verdauungsvermögen. Der Fermentgehalt des Urins zeigt dagegen diese großen Unterschiede nicht.

3. Das Blut aus verschiedenen Gefäßgebieten zeigt keine wesentlichen Differenzen im Amylasegehalt. Die Placenta ist für Amylase wahrscheinlich undurchlässig.

4. Unter dem Einfluß der Kälte kann der Amylasegehalt im Blut zunehmen.

5. Auch im Hunger besteht meist eine Tendenz zum Anwachsen der Diastase im Blut.

6. Tierische Diastase, die per os, per rectum und subcutan in den Körper eingeführt wird, bewirkt keine Vermehrung der Blutdiastase, eine solche ist nur nach intravenöser und intraperitonealer Einverleibung zu konstatieren. In letzterem Fall tritt keine Vermehrung des Blutzuckers ein. Die subcutan injizierte Diastase wird wahrscheinlich im Unterhautzellgewebe unwirksam.

7. Nach Exstirpation des Pankreas sinkt der Amylasegehalt des Blutes.

8. Pilocarpin bewirkt eine Zunahme nicht nur der Amylase, sondern auch der Maltase des Blutserums.

9. Phloridzin ist ohne Einfluß, nur im Anschluß an die im Hunger durch Phloridzindarreicherung erzeugte Verfettung der Leber nimmt bei Hunden die Blutdiastase ab.

10. Bei Strychninvergiftung nimmt in den meisten Fällen die Diastase des Blutes zu.

11. Adrenalin hat keinen Einfluß auf die Menge der Blutdiastase.

12. Beim menschlichen Diabetes liegen die Diastasezahlen meist etwas tiefer als in der Norm.

13. Die Piquüre und verschiedene andere Eingriffe am Nervensystem sind ohne Einfluß auf den Amylasegehalt des Blutes.

14. Die Diastase wird nur zum Teil im Urin ausgeschieden, ein großer Teil wird im Körper, wahrscheinlich im Unterhautzellgewebe, unwirksam. Bei Impermeabilität der Niere findet meist eine, wenn auch nicht sehr bedeutende Zunahme der Diastase im Körper statt.