

# **Die Fesselungshyperglykämie und Fesselungsglykosurie des Kaninchens.**

Von

**Dr. E. Hirsch und Dr. H. Reinbach.**

(Aus dem biochemischen Institut der Akademie für praktische Medizin in Düsseldorf.  
Vorstand: Professor Johannes Müller.)

(Der Redaktion zugegangen am 23. Juli 1913.)

Im Verlauf von Untersuchungen über den intermediären Stoffwechsel, die im hiesigen Institut im Gange sind, ergab sich die Notwendigkeit, die Schwankungen des Blutzucker-gehaltes unter dem Einfluß physiologischer Variablen genauer zu studieren. Als die erste Aufgabe erschien es, festzustellen, ob nicht schon verhältnismäßig einfache Manipulationen am Versuchstier auf den Blutzuckergehalt einwirken. Denn beständen solche Einflüsse, so würden offenbar Veränderungen des Zuckergehaltes, die sich nach irgendwelchen anderen experimentellen Maßnahmen einstellen, nicht mit Sicherheit auf eben diese Maßnahmen als ihre Ursache bezogen werden können.

Wir haben uns sehr bald überzeugt, wie notwendig diese methodologische Vorarbeit war. Denn aus den unten mitzuteilenden Versuchen wird sich ergeben, daß die Mehrzahl der in der physiologischen und pharmakologischen Literatur existierenden Angaben über den Einfluß chemischer Substanzen auf den Blutzuckergehalt dringend einer Nachprüfung bedürfen, weil man, die eben angedeutete Fehlermöglichkeit nicht berücksichtigend, einfach nach dem beliebten Schema post hoc, ergo propter hoc geschlossen hat.

Unsere Untersuchungen erstreckten sich zunächst auf das Kaninchen, weil wir in ihm ein besonders geeignetes Versuchsobjekt zu finden hofften. Etwas dem an Katzen von Böhm und Hoffmann gefundenen Fesselungsdiabetes Analoges ist ja für das Kaninchen bisher nicht bekannt. Ja, Bang bemerkt in seinem Buch «Der Blutzucker» (Wiesbaden 1913)

ausdrücklich: «Im Gegensatz hierzu (nämlich zur Fesselungshyperglykämie und Glykosurie der Katzen) ist es bemerkenswert, daß auf einen Operationstisch gefesselte Kaninchen keine Hyperglykämie oder Glykosurie bekommen, trotzdem sie oft ihre Furcht deutlich kundgeben und vor Abkühlung geschützt lange Zeit gefesselt werden können.»

Bevor wir auf die Versuche näher eingehen, soll erwähnt sein, daß zur Serienuntersuchung des Blutzuckers die Mikromethode von Bang verwendet wurde. Wir hatten die Methode, die nach den genauen Angaben des Autors ausgeführt wurde, in vielen Vorversuchen geprüft und sie für unsere Zwecke vollkommen ausreichend gefunden. Bemerket sei, daß die Methode peinlichst genau nach Vorschrift von J. Bang durchgeführt werden muß, wobei auf alle Fehlerquellen streng Rücksicht zu nehmen ist.

Die größten Vorzüge der Methode sind: Möglichkeit, infolge des geringen Blutbedarfes zahlreiche Blutzuckerbestimmungen an ein und demselben Tier in lang ausgedehnten Versuchen auszuführen, sowie Leichtigkeit und Schnelligkeit in der Durchführung der Analyse.

Es wurde zuerst eine große Reihe Traubenzuckerlösungen von bekanntem Titer mit der Mikromethode geprüft, die immer befriedigende Resultate ergab; hierauf wurden mehrere Untersuchungen von Menschen- und Rinderblut mit der Bangschen Methode vorgenommen; zur Kontrolle der mit der Mikromethode erhaltenen Resultate wurden von denselben Blutproben je 40 ccm nach Michaelis und Rona enteiweißt und im Filtrat der Blutzucker nach Bertrand bestimmt.

Hierbei ergab sich z. B.:

Menschenblut: Bertrand

I. 0,12 ‰

II. 0,11 ‰

Mittel: 0,115 ‰

Mikromethode

0,125 ‰ als Mittel

aus 4 Analysen.

Mindestens 3 kleine Tropfen Blut wurden auf dicke 2.5 cm bis 3 cm lange, 1 cm breite Löschpapierstreifen aufgesaugt, welche durch Auskochen gereinigt und auf Abwesenheit von Jod bindenden Substanzen geprüft waren.

Mit der aufgesaugten Blutmenge sind wir im allgemeinen höher gegangen, als Bang vorschreibt, bei geringem Blutzuckergehalt verwendeten wir mindestens 150 mg Blut, unter Umständen selbst noch mehr. Gewogen wurde in der Regel auf einer gewöhnlichen kurzarmigen Analysenwage von Sartorius, mit der die Wägung in rund 2 Minuten beendet wird. Die Verdunstungsverluste sind dabei so gering, daß sie billig vernachlässigt werden können. Auf genaue Einhaltung der Kochdauer von 2 Minuten und auf eine konstante Flammhöhe muß ganz besonders gesehen werden.

Zur Abhaltung des Luftsauerstoffes wurde folgende Einrichtung benützt. Ein das Jenenser Kölbchen verschließender, durchbohrter Gummistopfen trug ein einige Zentimeter langes Glasröhrchen, welches mit einem Gummischlauch armiert war. 5 Sekunden vor Ablauf der Kochdauer wird der Gummischlauch nahe seinem oberen Ende mit den Fingern abgeklemmt und mit einem Glasstab verschlossen. Die Existenz eines hohen Vakuums gibt sich durch lang anhaltendes Kochen während der Abkühlung in Eiswasser zu erkennen. Nach erfolgter Abkühlung wird der Gummischlauch wieder mit der Hand abgeklemmt, jetzt das Glasstäbchen entfernt und an seiner Stelle die Gasableitungsröhre eines schon vorher in Gang gesetzten Kohlensäure-Entwicklungsapparates eingesetzt. Man läßt in das Vakuum  $\text{CO}_2$  langsam einströmen, lüftet nunmehr den Stopfen soweit, daß die in Hundertstel Kubikzentimeter eingeteilte Pipette eingeführt werden kann, und titriert unter fortgesetztem Einleiten von  $\text{CO}_2$ . Unterläßt man, den Apparat einige Zeit vor dem Einleiten der  $\text{CO}_2$  in Gang zu setzen, so kann bereits die im Apparat und in der Zuleitungsröhre vorhandene Luftmenge genügen, das Resultat empfindlich zu stören.

Gleich die ersten am Kaninchen angestellten Versuche zeigten, daß bloßes Aufbinden und Fesseln auf dem Operationstisch und geringfügige Eingriffe, wie Freilegung der Carotis und Einbinden einer Kanüle unter den schonendsten Maßnahmen eine bedeutende Hyperglykämie, selbst Glykosurie hervorriefen.

Bemerkt sei, daß die Nummern der Versuche Nummern des Laboratoriums-Journals bedeuten.

Der Harn wurde qualitativ nach Fehling untersucht, quantitativ durch Gärung mit Lohnsteins Präzisions-Gärungs-Saccharometer.

Im folgenden seien die Versuche angeführt, in welchen Fesselung allein Hyperglykämie, jedoch ohne Glykosurie zur Folge hatte.

Versuch V. Weibliches Kaninchen, 2300 g. 7. VI. 13.

	Blutzucker in %. Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abgepreßten Harn
12 <sup>20</sup> Blutentnahme am nicht gefesselten Tier aus der Ohrvene . . . . .	0,13	0
12 <sup>30</sup> Tier gefesselt		
12 <sup>40</sup> Carotis frei präpariert		
12 <sup>42</sup> Blutentnahme aus der Carotis . . . . .	0,27	0
11 <sup>5</sup> Blutentnahme aus der Carotis . . . . .	0,35	0

Bemerkung. Der Versuch wird aus äußeren Gründen frühzeitig abgebrochen.

Es ist anzunehmen, daß bei weiterer Fortsetzung des Versuches Zucker im Harn aufgetreten wäre.

Versuch VI. Weibliches Kaninchen, 2900 g. 9. VI. 13.

Außentemperatur 19°.

	Blutzucker in % Mittel- wert aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal
5 <sup>00</sup> Blutentnahme aus der Ohrvene durch Stich. Tier nicht gefesselt . . . . .	0,12	0	
5 <sup>10</sup> Tier gefesselt			
5 <sup>12</sup> Blutentnahme aus der Ohrvene . . . . .	0,14	0	
5 <sup>35</sup> » » » » . . . . .	0,20	0	36,4°
6 <sup>10</sup> » » » » . . . . .	0,21	0	36,7°
7 <sup>50</sup> » » » » . . . . .	0,22	0	
9 <sup>20</sup> » » » » . . . . .	0,18	0	36,5°

Bemerkung. Fesselungshyperglykämie ohne Glykosurie.

Versuch VII. Weibliches Kaninchen, 2800 g. 10. VI. 13.  
 Außentemperatur 19°.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal
330 Blutentnahme aus der Ohrvene durch Stich, vor der Fesselung . . . . .	0,12	0	37,4°
335 Tier ohne Erregung gefesselt			
342 Blutentnahme aus Ohrvene . . . . .	0,13	0	.
420 „ „ „ „ . . . . .	0,15	0	37,0°
520 „ „ „ „ . . . . .	0,17	0	36,8°
626 „ „ „ „ . . . . .	0,21	0	.

Bemerkung. Fesselung mit Hyperglykämie.

Versuch VIII. Weibliches Kaninchen, 2800 g. 11. VI. 13.  
 Außentemperatur 18,5°.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im Harn abgepreßt	Tempe- ratur rectal
330 Blutentnahme aus der Ohrvene durch Stich. Tier noch nicht gefesselt . .	0,15	0	38°
340 Tier ruhig aufgebunden. Hierauf mittels Tücher und öfters gewechselter Wärmeflasche vor Abkühlung ge- schützt.			
350 Blutentnahme aus der Ohrvene . .	0,19	0	.
420 Blutentnahme aus Ohrvene . . . . .	0,20	0	38,1°
500 „ „ „ „ . . . . .	0,17	0	38,1°
540 „ „ „ „ . . . . .	0,17	0	38,1°
622 „ „ „ „ . . . . .	0,18	0	37,8°

Bemerkung. Trotz Schutz vor Abkühlung Hyperglykämie.

Versuch IX. 3200 g schweres Kaninchen, Weibchen. 12. VI. 13.

	Blutzucker in ‰ Mittel aus 3 Analysen	Zucker im katheteri- sierten Harn	Tempe- ratur rectal gemessen
355 Blutentnahme aus der Ohrvene durch Stich. Tier nicht gefesselt . . . . .	0,13	o	—
410 Ohne Benützung des Kopfhalters ge- fesselt. Gegen Wärmeverlust durch Tücher und Wärmeflasche geschützt.			
415 Blutentnahme aus Ohrvene, Tier sehr aufgeregt . . . . .	0,17	—	39°
443 Blutentnahme aus Schnitt in die Ohrvene . . . . .	0,23	o	38,7°
514 Blutentnahme aus Ohrvene . . . . .	0,27	o	38,8°
550 » » » » . . . . .	0,18	—	39,2°
635 » » » » . . . . .	0,17	o	39,2°

Bemerkung. Der Kopfhalter wurde in dem Versuch weggelassen, um eventuellen Vagusdruck durch den fest anliegenden Kopf- und Nackenhalter auszuschalten.

Obwohl eine Abkühlung in dem Versuch überhaupt nicht stattfand, tritt durch Fesselung eine erhebliche Hyperglykämie ein.

Im folgenden seien 2 Versuche angeführt, bei denen es durch Fesselung, bzw. durch Fesselung und Freilegung der Carotis zu einer solchen Steigerung des Blutzuckergehaltes kam, daß Zucker im Harn auftrat.

Versuch X. Weibliches Kaninchen, 2500 g. 13. VI. 13.

Außentemperatur 17°.

	Blutzucker in ‰ Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal gemessen
425 Blutentnahme aus der Ohrvene durch Stich. Tier nicht gefesselt . . . . .	0,17	o	37,9°
430 Gefesselt, vor Abkühlung durch Tücher und Wärmeflasche geschützt			
435 Blutentnahme aus der Ohrvene . . . . .	0,19	o	36,5°
510 » » » » . . . . .	0,24		36,2°

Tier ruhig.

## Fortsetzung.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal gemessen
605 Blutentnahme aus Ohrvene . . .	0,31	.	35,6°
630 Zucker im Harn . . . . .	.	+ 4,7%	.
640 Blutentnahme aus Ohrvene . . .	0,30	+	.
805 " " " . . . . .	0,33	720 3,5%	.
920 " " " . . . . .	0,30	807 7,8%	.
1025 " " " . . . . .	0,23	920 4,8%	.
		955 +	
		1020 +	
		1030 +	

Nächsten Tag 11<sup>00</sup> morgens Harn abgepreßt: kein Zucker.

Bemerkung. Dieser Versuch erscheint besonders deshalb interessant, weil Fesselung allein Steigerung des Blutzuckers bis 0,33% und starke Glykosurie bewirkte.

### Versuch XI. Weibliches Kaninchen, 2400 g. 17. VI. 13.

Außentemperatur 18°. Das Tier wurde überhaupt nicht aufgebunden. Bei der Blutentnahme wurde das Tier ruhig mit der Hand gehalten, in der Zwischenzeit konnte es frei umherlaufen.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal gemessen
445 Blutentnahme durch Stich in die Ohrvene . . . . .	0,11	.	37,8°
515 Blutentnahme aus Ohrvene . . . .	0,12	o	.
545 " " " . . . . .	0,14	.	37,2°
615 " " " . . . . .	0,16	o	.
700 Tier sehr erregt.			
715 Blutentnahme aus Ohrvene . . . .	0,13	.	37,3°
755 " " " . . . . .	0,17	o	37,4°

Bemerkung. Der vorstehende Versuch beweist, daß auch ohne Fesselung, schon durch die mit der schonendsten Blutentnahme aus dem Ohr verbundene psychische Erregung Hyperglykämie hervorgerufen wird; denn die während des Versuchs eingetretene Abkühlung ist doch wohl zu gering, um die ziemlich erhebliche Blutzuckerzunahme zu erklären.

## Versuch XII. 18. VI. 13.

(Das Tier des Versuches XI (weibl. Kaninchen, 2400 g) wurde wieder benützt, jedoch in Fesselung.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal
415 Blutentnahme aus der Ohrvene durch Stich. Tier ist nicht gefesselt, verhält sich ruhig . . .	0,15	0	
435 Tier ohne Erregung aufgespannt. Jugularis und Carotis werden freipräpariert, in beide eine Kanüle eingebunden.			
500 Blutentnahme aus Jugularis . . .	0,27	0	37,4°
545 » » » . . .	0,40		
550 Zucker im Harn . . . . .		6,2 %	36,7°
625 Blutentnahme aus Jugularis . . .	0,40	+	36,2°
725 » » » . . .	0,42	6 %	35,0°
900 » » Carotis . . .	0,34	+	
1000 » » » . . .	0,34	+	
1040 » » » . . .	0,32	+	

Bemerkungen. In der ganzen seit 5<sup>40</sup> ausgeschiedenen Harnmenge (25 ccm) sind 6,25 % Zucker. Es sei besonders auf die direkt nach der Fesselung und Operation auftretende, kolossale Steigerung des Blutzuckers hingewiesen. Wie die Temperaturmessung zeigt, ist in den seit der Fesselung verstrichenen 25 Minuten die Temperatur fast normal geblieben.

In den beiden folgenden Versuchen wollten wir mittels subcutaner Morphiuminjektionen die durch das Aufbinden bedingte Nervenerregung ausschalten; mit welchem Erfolg auf den Blutzuckergehalt, ergibt sich aus den Versuchen.

## Versuch XIII. Weibliches Kaninchen, 2070 g. 19. VI. 13.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal gemessen
400 Tier nicht gefesselt. Blutentnahme durch Stich in die Ohrvene . . .	0,16	0	
405 Morphium subcutan. Beider Injektion ist das Tier etwas aufgeregt. Tier wird nachher gefesselt.			



## Fortsetzung.

	Blutzucker in ‰ Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal gemessen
4 <sup>30</sup> 0,01 g Morphium subcutan.			
4 <sup>50</sup> Blutentnahme aus Ohrvene, Tier schläft fest. reagiert auf Hautreize nicht . . . . .	0,16	o	.
5 <sup>35</sup> 0,01 g Morphium subcutan.			
5 <sup>36</sup> Blutentnahme aus Ohrvene. Tier schläft weiter fest . . . . .	0,18	o	.
6 <sup>10</sup> Blutentnahme aus Ohrvene. Tier fängt an, munter zu werden . . .	0,21	o	.

Bemerkung. Tier geht am nächsten Tag nach Injektion von 0,01 g Morphium zugrunde.

Versuch XV. Weibliches Kaninchen, 3100 g. 23. VI. 13.  
Aufentemperatur 18°.

	Blutzucker in ‰ Mittel aus 3 Analysen	Zucker im katheteri- sierten Harn	Tempe- ratur rectal
3 <sup>55</sup> Blutentnahme aus der Ohrvene. Tier nicht gefesselt . . . . .	0,13	o	.
4 <sup>00</sup> 0,02 g Morphium subcutan.			
4 <sup>20</sup> 0,01 » » » Tier noch munter.			
5 <sup>35</sup> Blut aus der Ohrvene. 0,01 g Morphium subcutan. Tier etwas erregt . . . .	0,13	.	.
6 <sup>00</sup> Tier taumelt, kann nicht mehr richtig laufen.			
6 <sup>10</sup> Tier schläft ruhig, wird aufgespannt, wehrt sich dabei nicht . . . . .	.	o	39°
6 <sup>15</sup> Blutentnahme aus Ohrvene . . . .	0,19	.	.
7 <sup>25</sup> Carotis freipräpariert und Kanüle eingebunden. Tier schläft tief . .	.	.	38,4°
7 <sup>30</sup> Blut aus der Carotis . . . . .	0,36	o	.
8 <sup>15</sup> » » » » . . . . .	0,42	.	38,0°
8 <sup>20</sup> Zucker im Harn . . . . .	.	+	.
9 <sup>30</sup> Blut aus der Carotis . . . . .	0,37	+	.
10 <sup>10</sup> » » » » . . . . .	0,34	+	.

Im Gesamtharn (22 ccm), seit Auftreten von Zucker = 4,5 ‰ Zucker.

Bemerkung. Tier ging am nächsten Tag 3<sup>00</sup> p. m. spontan zu-  
grunde. Im Harn war kein Zucker mehr gefunden worden.

Aus dem Versuch geht hervor, daß die Morphinwirkung als solche, wenn  
überhaupt, nur eine ganz geringfügige Steigerung des Blutzuckers bewirkt hat.

Weiterhin sollte geprüft werden, ob durch vollständige Äthernarkose ein, wie wir glauben, durch Fesselung und Präparation der Carotis bedingter Erregungszustand derart gehemmt werden könnte, daß Hyperglykämie, bezw. Glykosurie nicht auftritt. Der Einfluß des Äthers auf den Blutzucker ergibt sich aus den Versuchen.

Bemerkt sei, daß wir uns der gewöhnlichen Äthertropfnarkose bedienen. Ein Trichter, in dessen Öffnung etwas äthergetränkte Watte gelegt war, wurde mittels Stativ über dem Kopf des Kaninchens befestigt und je nach Bedarf Äther nachgetropft. Hierbei wurde darauf Rücksicht genommen, daß zwar immer genügend frische Luft zuströmen konnte, daß aber andererseits das Versuchstier sich ständig im tiefen Schlaf befand.

### Versuch XX. Männliches Kaninchen, 2500 g. 1. VII. 13.

Äthernarkose ohne Fesselung und ohne Freilegung der Carotis.

	Blutzucker in ‰ Mittel aus 3 Analysen	Zucker im kathete- risierten Harn	Tempe- ratur rectal
10 <sup>55</sup> Blutentnahme aus der Ohrvene durch Stich vor der Narkose . .	0,14	o	.
11 <sup>05</sup> Tier im tiefen Schlaf.			
11 <sup>15</sup> Blut aus der Ohrvene . . . . .	0,13	o	.
12 <sup>20</sup> » » » » . . . . .	0,14	o	.
100 » » » » . . . . .	0,17	o	.
Es wird die Narkose abgebrochen.			
2 Stunden später ist das Tier wieder munter.			

Bemerkung. Die Äthernarkose als solche hat also überhaupt keine Steigerung des Blutzuckers bewirkt, denn wie der Versuch XI zeigt, wird durch die Erregung bei der Blutentnahme auch ohne Narkose genau so hohe Hyperglykämie erzeugt, wie im vorstehenden Versuch mit Narkose.

## Versuch XXIII. Weibliches Kaninchen, 2400 g. 7. VII. 13.

Äthernarkose, Fesselung, ohne Freilegung der Carotis.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal
420 Blutentnahme aus der Ohrvene. Tier nicht gefesselt . . . . .	0,12	0	.
425 Beginn der Äthernarkose. Tier zu Beginn der Narkose sehr aufgeregt, wehrt sich, zappelt usw.			
445 Tier wird im tiefen Narkoseschlaf aufgebunden.			
450 Blut aus der Ohrvene . . . . .	0,19	0	.
530 Zucker im Harn.		+	.
535 Blutentnahme aus Ohrvene . . . .	0,28	+	.
605 „ „ „ . . . . .	0,34	+	.
640 „ „ „ . . . . .	0,42	+	.

Harnmenge seit Auftreten von Zucker 35 ccm.

Zuckergehalt 2,5%.

Kein Aceton.

Bemerkung. Der abnorm hohe Zuckergehalt in diesem Fall erklärt sich wohl durch die ungewöhnlich große Erregung des Tieres.

## Versuch XXIV. Weibliches Kaninchen, 2400 g. 10. VII. 13.

Dasselbe Tier wurde im Versuch XXIII verwendet.

Fesselung, Äthernarkose, ohne Freilegung der Carotis.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal
320 Blutentnahme mit Stich aus der Ohrvene. Tier munter, noch nicht gefesselt . . . . .	0,15	0	38,8°
330 Fesselung.			
345 Blutentnahme aus Ohrvene . . . .	0,14	0	38,2°
420 „ „ „ . . . . .	0,15	.	37,7°
510 „ „ „ . . . . .	0,17	0	37,4°
530 Äthernarkose.			
550 Blutentnahme aus Ohrvene . . . .	0,20	0	37,5°
625 „ „ „ . . . . .	0,24	0	37,2°
705 „ „ „ . . . . .	0,25	0	36,5°
740 „ „ „ . . . . .	.	0	.

Versuch XXII. Weibliches Kaninchen, 2700 g. 4. VII. 13.  
Fesselung, Narkose. Präparation der Carotis.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal
920 Blutentnahme aus der Ohrvene vor der Fesselung . . . . .	0,10	o	37,6°
930 gefesselt.			
945 Blutentnahme aus Ohrvene . . .	0,13	o	36,7°
1020 » » » . . .	0,14	o	.
1100 » » » . . .	0,16	o	36,0°
1150 » » » . . .	0,14	o	36,2°
115 » » » . . .	0,13	o	36,2°
325 » » » . . .	0,14	o	36,4°
330 Beginn der Äthernarkose.			
415 Blutentnahme aus der Ohrvene .	0,15	o	35,5°
450 » » » . . .	0,20	o	.
455 Carotis freigelegt.			
500 Blutentnahme aus Carotis . . . .	0,20	o	35,2°
605 » » » . . . .	0,20	o	.
650 » » » . . . .	0,22	o	35,1°
755 » » » . . . .	0,19	o	34,5°
915 » » » . . . .	0,22	o	34,0°

Versuch XXV. (Tier von Versuch XXIII und XXIV.)  
Weibchen, 2400 g. 11. VII. 13.  
Fesselung, Äthernarkose, Freilegung der Carotis.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal
450 Blutentnahme aus der Ohrvene durch Stich vor der Fesselung . .	0,12	o	.
500 Tier ruhig aufgebunden . . . . .	.	.	39,2°
530 Blutentnahme aus Ohrvene . . .	0,18	o	38,4°
600 » » » . . . .	0,18	o	38,0°
610 Äthernarkose.			
630 Tier schläft tief.			
635 Blutentnahme aus Ohrvene . . .	0,23	o	.
720 » » » . . . .	0,22	o	.
925 Freilegung der Carotis, Einbinden einer Kanüle . . . . .	.	o	37°
930 Blutentnahme aus der Carotis . .	0,22	o	.
1000 » » » . . . .	0,20	.	.
Tier schläft fest.			
1030 Blutentnahme aus der Carotis . .	0,19	o	36,9°

**Versuch XXI. Männliches Kaninchen, 2500 g. 1. VII. 13.**

Tier vom Versuch XX, bei dem Narkose allein, ohne Fesselung geringe Hyperglykämie bewirkte.

Fesselung, Äthernarkose, Freilegung der Carotis.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im katheteri- sierten Harn	Tempe- ratur rectal gemessen
855 Blutentnahme aus der Ohrvene vor der Fesselung . . . . .	0,10	—	36,6°
Hierauf Fesselung, Äthernarkose, Freilegung der Carotis und Ein- binden einer Kanüle.			
930 Operation beendet, Tier schläft tief, vor Abkühlg. durch Tüchergeschützt.			
932 Blutentnahme aus der Carotis . .	0,29	—	.
1005 » » » » . . . . .	0,37	—	35,5°
1030 Zucker im Harn . . . . .		+	35,3°
1045 Blutentnahme aus Carotis, Tier schläft tief . . . . .	0,39	+	.
1115 Blutentnahme aus Carotis . . . .	0,44	+	.
1145 » » » » . . . . .	0,48	+	34,5°
Tier im tiefen Schlaf.			
125 Blutentnahme aus Carotis . . . .	0,53	+	33,0°
Gesamtharn seit 1030 = 32 ccm. — 4,20% Zucker.			

**Versuch XVIII. Weibliches Kaninchen, 2500 g. 30. VI. 13.**

Narkose mit Äther, Fesselung, Freilegung der Carotis.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im abge- preßten Harn	Tempe- ratur rectal gemessen
250 Blutentnahme aus der Ohrvene durch Stich . . . . .	0,12	o	36°
Hierauf Narkose. Nachdem das Tier tief schläft, wird es auf den Operationstisch gespannt.			
305 Blutentnahme aus Ohrvene . . . . .	0,16	o	.
315 In tiefer Narkose Carotis freigelegt, eine Kanüle eingeführt.		—	
320 Blut aus Carotis . . . . .	0,23	.	35,5°
355 Zucker im Harn . . . . .	.	+	.
405 Blutentnahme aus Carotis . . . . .	0,32	+	34,0°
440 » » » » . . . . .	0,35	.	33,5°
510 » » » » . . . . .	0,37	+	33,5°
530 . . . . .	.	.	32,0°

Bemerkung. Die tiefen Temperaturen wurden mit gewöhnlichen Thermometern gemessen.

Versuch XVI. Männliches Kaninchen, 2700 g. 26. VI. 13.  
Narkose, Fesselung, Freilegung der Carotis.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im katheteri- sierten Harn	Tempe- ratur rectal
400 Blutentnahme aus Ohrvene durch Stich, vor der Fesselung . . . . .	0,12	0	36,6°
415 Tier im tiefen Narkoseschlaf auf- gebunden.			
420 Blutentnahme aus Ohrvene . . . . .	0,13	0	
420 Carotis freigelegt, Kanüle einge- bunden.			
440 Blutentnahme aus der Carotis . .	0,18	0	36,3°
510 » » » » . .	0,20	0	36,1°
545 » » » » . .	0,22	0	35,2°
615 » » » » . .	0,23	0	33,5°
640 » » » » . .	0,25	0	33,0°
715 » » » » . .	0,26	0	33,0°

Versuch XVII. Kaninchen von Versuch XVI. 27. VI. 13.  
Männchen, 2700 g.  
Fesselung, keine Narkose, Carotis freigelegt.

	Blutzucker in % Mittel aus 3 Analysen	Zucker im katheteri- sierten Harn	Tempe- ratur rectal gemessen
345 Blutentnahme aus der Ohrvene durch Stich, vor der Fesselung . . . . .	0,15	0	37,8°
350 wird das Tier aufgebunden, es ist ziemlich ruhig			
400 Carotis wird freigelegt, eine Kanüle eingebunden.			
405 Blutentnahme aus Carotis . . . .	0,24	0	37,6°
430 » » » » . . . . .	0,29		36,3°
500 » » » » . . . . .	0,32	0	36,0°
520 Zucker im Harn . . . . .		+	
530 Blutentnahme aus der Carotis . .	0,41	+	35°
610 » » » » . .	0,47	+	34°
645 . . . . .			33°

Zur Erleichterung der Übersicht seien die Hauptergebnisse der Untersuchungen noch einmal tabellarisch zusammengefaßt.

Versuch Nr.	Fesselung	Freilegung der Halsgefäße	Narkose	Hyperglykämie bis	Glykosurie
V	+	+	.	0,35 ‰	.
VI	+	—	.	0,22 ‰	.
VII	+	—	.	0,21 ‰	.
VIII	+	—	.	0,20 ‰	.
IX	+	—	.	0,27 ‰	.
X	+	—	.	0,33 ‰	7,8 ‰
XI	—	—	.	0,17 ‰	.
XII	+	+	.	0,42 ‰	6,25 ‰
XIII	+	—	Morphium	0,21 ‰	.
XV	+	+	»	0,40 ‰	4,5 ‰
XVI	+	+	Äther	0,26 ‰	.
XVII	+	+	.	0,47 ‰	+
XVIII	+	+	Äther.	0,37 ‰	+
XX	—	—	»	0,17 ‰	.
XXI	+	+	»	0,50 ‰	4,2 ‰
XXII	+	+	»	0,22 ‰	.
XXIII	+	—	»	0,42 ‰	2,5 ‰
XXIV	+	—	»	0,25 ‰	.
XXV	+	+	»	0,23 ‰	.

Kommen wir nun auf unsere Versuche näher zurück, so zeigt sich, daß in den Versuchen VI, VII, VIII, IX bloße Fesselung auf den Operationstisch bei Blutentnahme aus der Ohrvene ohne Freilegung der Carotis eine Zunahme des Blutzuckers bis zu 0,27 ‰ zur Folge hatte. Hierbei wurde die Abkühlung berücksichtigt, die Tiere durch Bedecken mit Tüchern, bzw. durch Wärmezufuhr mittels Wärmeflasche davor geschützt. In einem der Versuche wurde auch der Nacken- und Kophalter weggelassen, um Druck auf den Vagus auszuschließen.<sup>1)</sup>

Bemerkt sei, daß die Tiere das letzte Futter mindestens

<sup>1)</sup> Während der Niederschrift der vorstehenden Arbeit erschien eine Abhandlung von Jacobsen (Biochem. Zeitschrift, Bd. 51, Heft VI), worin er ebenfalls einige Beobachtungen über Fesselungshyperglykämie mitteilte.

6—7 Stunden vor dem Versuch bekommen haben, mit Rücksicht darauf, daß bei normalen Tieren unmittelbar nach der Mahlzeit, besonders dann, wenn diese stark stärkehaltig ist, eine kurzdauernde Hyperglykämie eintritt (Bang, Der Blutzucker).

Im Versuch X hatte die Aufbindung allein, ohne daß irgendwelche anderen Manipulationen an dem Tier vorgenommen wurden, 2 Stunden nach der Fesselung eine solche Hyperglykämie zur Folge (im Mittel 0,33%), daß Zucker im Harn auftrat. Diese Glykosurie konnte noch 4 Stunden weiter verfolgt werden, dann wurde aus äußeren Gründen der Versuch abgebrochen. Der Zuckergehalt des Harns schwankte zwischen 3,5% und 7,8% (Gärung).

Aus unseren Versuchen ergibt sich, daß im Durchschnitt bei einem Blutzuckergehalt von 0,27% bis 0,35% Zucker im Harn erscheint. Es sei noch bemerkt, daß mit der Zuckerausscheidung eine Steigerung der Diurese verbunden war.

Im Gegensatz hierzu stieg der Blutzuckergehalt bei einem nicht aufgebundenen Kaninchen im Verlauf einer 2 $\frac{1}{2}$ stündigen Serienuntersuchung nur von 0,11% auf 0,17% (Versuch Nr. XI). Dies sind Schwankungen im Blutzuckergehalt, die wohl auf die psychischen Erregungen des Tieres gelegentlich der Blutentnahme aus den Ohrvenen durch Stich zurückzuführen sind, und die übrigens im Verhältnis zu der Blutzuckerentnahme bei bloß gefesselten Tieren nicht gering sind.

Dasselbe Tier (Nr. XII) weist im gefesselten Zustand ca. 1 Stunde nach schonender Freilegung der Carotis und Jugularis eine Zunahme des Blutzuckers von 0,15% auf 0,40% mit 6,2% Zucker im Harn auf. Auf diese hohen Blutzuckerwerte scheint doch die Freipräparierung der großen Halsgefäße von bedeutendem Einfluß zu sein; hierbei wurden die Halsnerven, besonders der Vagus in schonendster Weise behandelt und eine Reizung desselben nach Möglichkeit vermieden. Ein starkes Herabsinken der Temperatur konnte auch in Fällen beobachtet werden, bei denen es nicht zur Glykosurie kam.

Bei den beiden mit Morphinum subcutan gespritzten Tieren (Versuch XIII 0,03 g, Versuch XV 0,04 g) läßt sich ein deutlicher Einfluß des Alkaloids auf die Blutzuckerzunahme nicht feststellen.



Nach unseren früheren Erfahrungen müssen wir die Blutzuckerzunahme einzig und allein auf die Fesselung im Versuch XIII, auf Fesselung und Operation im Versuch XV zurückführen und können nur sagen, daß durch Morphin in mittleren Dosen die Fesselungshyperglykämie resp. Fesselungsglykosurie nicht verhindert werden kann. Daß die Morphinmengen genügend waren, geht daraus hervor, daß beide Tiere am nächsten Tag zugrunde gingen, was bei den übrigen Versuchen niemals der Fall war.

Die von R. Luzatto (Arch. für exper. Path. u. Pharmak., Bd. 52) behauptete Morphin-Hyperglykämie und Glykosurie erscheint nach diesen Versuchsergebnissen mehr als zweifelhaft. Eine Hyperglykämie nach geringen Morphinmengen konnte kürzlich Oppermann beim Hunde nachweisen (Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 47 u. 48, S. 590).

Solange nicht ausdrücklich nachgewiesen ist, daß wirklich ausschließlich das Morphin Ursache der Hyperglykämie war, sind auch die Versuche Oppermanns für das Bestehen einer wahren Morphinhyperglykämie und Glykosurie nicht beweisend.

Die bei den Versuchen mit Äthernarkose hervorgerufene Hyperglykämie und Glykosurie darf nicht als eine wahre Ätherhyperglykämie gedeutet werden.

So hatten wir im Versuch Nr. XX bei tiefer Äthernarkose ohne Fesselung und ohne Freilegung der Carotis eine Blutzuckerzunahme von 0,14% auf 0,17% zu verzeichnen, Werte, wie wir sie auch beim nicht gefesselten Tier ohne Narkose erhielten.

Dasselbe Tier, am nächsten Tag gefesselt, narkotisiert und operiert zeigte eine Blutzuckerzunahme von 0,11% vor der Fesselung auf 0,53 am Ende des Versuches in tiefer Narkose. Der Zuckergehalt des Harnes betrug 4,2% im Mittel.

Eine Zuckerzunahme im Blut nach Fesselung, bzw. Fesselung und Freilegung der Carotis trotz Äthernarkose konnten wir in allen unseren Versuchen nachweisen, auch dann, wenn das Tier erst im tiefsten Narkoseschlaf auf den Operationstisch gebunden wurde. Wir konnten nachweisen,

daß beim Kaninchen schon die Erregung bei Beginn der Äthernarkose und ein kurzes Exzitationsstadium in der Narkose genügte, um eine beträchtliche Steigerung des anfangs normalen Blutzuckergehaltes hervorzurufen.

Anderseits glauben wir erwiesen zu haben, daß ein durch Fesselung bzw. kleine operative Eingriffe wie Freilegung der Carotis bewirkter Nervenchoke, der als Ursache der Hyperglykämie und Glykosurie des gefesselten Tieres anzusehen ist, durch tiefe Äthernarkose nicht ausgeschaltet wird.

Jedenfalls eignet sich das Kaninchen im gefesselten Zustand nicht zu irgendwelchen Versuchen über den Blutzuckergehalt. Ob beim Hund Fesselungshyperglykämie eintritt, ist uns nicht bekannt, jedoch behalten wir uns entsprechende Versuche noch vor.

Solange alle Untersucher nicht berücksichtigt haben, daß allein die einfachsten Maßnahmen zur Untersuchung wie bloße Fesselung oder Blutentnahmen des Tieres schon genügen, um eine beträchtliche Blutzuckerzunahme hervorzurufen, müssen wir die von ihnen angeführten Resultate und die daraus hervorgehenden Schlußfolgerungen mit größter Vorsicht aufnehmen.

Als Entschuldigungsgrund muß allerdings gelten, daß man mit den älteren Methoden zum Nachweis des Blutzuckers die feinen Schwankungen und Steigerungen im Blutzuckergehalt nicht nachweisen konnte, ganz abgesehen davon, daß schon durch einmalige größere Blutentnahmen Hyperglykämie erzeugt werden kann (Aderlaßhyperglykämie), daß anderseits bei nicht sofort verarbeitetem Blut Glykolyse eintritt.

Luzatto konnte nicht bei allen seinen Versuchen durch Morphinum Glykosurie hervorrufen und spricht von individuellen Bedingungen, welche manchenmal das Auftreten von Glykosurie verhindern. Wir haben nachgewiesen, daß beim Kaninchen bloße Fesselung Hyperglykämie oder Hyperglykämie und Glykosurie zur Folge hatten, die von subcutanen Morphinuminjektionen ganz unbeeinflusst waren.

Bei seinen Zuckerversuchen am Hund fand Seelig (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 52), daß die im Harn ausgeschiedenen Zuckermengen zu den eingeführten in keinem

Verhältnis standen. Als Ursache vermutete er, da er eine derartige Glykosurie durch bloße experimentelle Eingriffe ausschließen zu dürfen glaubte, die gebrauchten Narkotica (Äther-Morphium). Auch er hat mit Morphinum ganz inkonstante Wirkungen erzielt, fand jedoch bei Äther stets nach mehr oder minder langer Zeit Glykosurie. Die Experimente wurden an mehreren Hunden und an 4 Kaninchen ausgeführt und in 10 Minuten bis 2 Stunden, beim Hund im Mittel in 1 Stunde nach dem Versuch Glykosurie beobachtet. Dies sind Befunde, wie wir sie beim Kaninchen auch ohne Narkose zu verzeichnen haben. Auch der Zuckergehalt des Harnes hält sich bei unseren Versuchen in den Grenzen der Seeligschen Ätherversuche.

Der einzige Fesselungsversuch ohne Narkose, den Seelig am Hunde ausführte, ist unserer Ansicht nach nicht beweisend; dieser Versuch von Seelig wurde so angestellt, daß das Tier  $2\frac{1}{2}$  Stunden ohne Narkose gefesselt blieb, während welcher Zeit im Urin kein Zucker auftrat. Nach jetzt eingeleiteter Äthernarkose traten nach einer zweiten  $\frac{1}{2}$  Stunde Spuren von Zucker im Harn auf. Es ist offenbar möglich, sogar wahrscheinlich, daß in den  $2\frac{1}{2}$  Stunden der Fesselung ohne Narkose bereits eine ziemlich hochgradige Hyperglykämie aufgetreten war, welche auch ohne Narkose die kritische Grenzkonzentration von 0,3% erreicht hätte. Der Ansicht Seeligs, daß Dyspnoe und die durch das Experiment bewirkte Abkühlung nicht die Ursache der Glykosurie sind, müssen wir auf Grund unserer Versuche zustimmen. Bemerken möchten wir noch, daß die von Seelig nach Äthernarkose gefundenen Blutzuckerwerte auffallend gering sind und zu den Zuckermengen im Harn in keinem Verhältnis stehen.

(Blutzucker 0,155%, in dem  $\frac{1}{2}$  Stunde später gelassenen Harn 8% Zucker.)

Übrigens ist auch Bang der Ansicht, daß Seeligs Blutzuckerbestimmungen unrichtig sind.

Fassen wir nun das Resultat unserer Untersuchungen zusammen, so können wir sagen, daß beim Kaninchen Fesselung und die zur Blutentnahme notwendigen Manipulationen allein

genügen, um in allen Fällen Hyperglykämie, in manchen auch Glykosurie hervorzurufen.

Der Eintritt der Glykosurie ist abhängig von dem Zuckergehalt des Blutes; bemerkenswerterweise hat sich auch in unseren Versuchen gezeigt, daß der klassische, von Cl. Bernard für die Piqûre angegebene Wert von 0,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Blutzucker tatsächlich ungefähr die untere Grenze darstellt, obwohl, wie auch schon Bang bemerkt hat, diese Zahlenangabe von Cl. Bernard ohne eigene experimentelle Grundlage ist und einfach als ein nicht verstandenes Zitat aus Lehmann in die Literatur übergang.

Alle Angaben über Zunahme des Blutzuckergehaltes nach Injektionen irgendwelcher Substanzen oder nach Narkosen sind vorläufig als unbewiesen anzusehen, solange nicht genügend berücksichtigt ist, ob nicht die Art der Versuchsvornahme (Fesselung, Blutentnahme, Aufregungszustand bei der Narkose) genügt hätte, um die gefundene Blutzuckerzunahme und Glykosurie in dem entsprechenden Versuch zu erklären.

Die nächste Aufgabe wird also sein, die in der vorliegenden Arbeit am Kaninchen angestellten Versuche am Hund zu wiederholen. Sollte sich auch für dieses Versuchstier die Existenz einer Fesselungshyperglykämie in dem beim Kaninchen gefundenen Umfang herausstellen, so würde die gesamte Forschung über den Blutzucker einer vollständigen experimentellen Neubearbeitung bedürfen.

---

Zum Schluß sprechen wir Herrn Professor J. Müller, auf dessen Veranlassung hin vorstehende Versuche unternommen wurden, für das unseren Arbeiten entgegengebrachte Interesse und die dabei gewährte Unterstützung unseren herzlichen Dank aus.

---