

# Zur Kenntnis toxischer Phlorrhizinwirkungen nach Experimenten an der partiell ausgeschalteten Leber (Ecksche Fistel).

Zugleich ein Beitrag zur Frage der Bildungsstätte des Harnstoffes.

Mitgeteilt von

**P. Erdélyi** (Budapest).<sup>1)</sup>

(Aus der Medizinischen Klinik Heidelberg.)

(Der Redaktion zugegangen am 16. Februar 1914.)

Vor kurzem haben Fischler und Kossow<sup>2)</sup> über die Einwirkungen des Phlorrhizins auf die Leber des Eckschen Fistelhundes berichtet. Eine spezifische Beeinflussung des Leberparenchyms ließ sich daraus erweisen, daß die Leber des Hungertieres unter den Verhältnissen der Eckschen Fistel weniger Acetonkörper produzierte, als die Leber normaler Hungertiere, oder Lebern von Hunden mit sog. umgekehrter Eckscher Fistel, d. h. Lebern, bei denen die Gesamtmenge des Blutes der Vena cava inf. ebenfalls durch das Organ geleitet wurde. Man erreicht dies dadurch, daß man nach Anlegung der Cava-Portaanastomose die Vena cava oberhalb der Anastomose unterbindet, wonach das Cava-Blut seinen Weg durch die Leber nehmen muß. Es ist klar, daß eine solche Versuchsanordnung unter der Voraussetzung einer erheblichen Blutstromüberlastung der Leber arbeitet, die aber glatt und ohne Störung geleistet wird, da nirgends Zeichen von Stauung auftreten. Im Moment der Unterbindung der Vena cava sieht man eine Anschwellung und stärkere Rötung der Leber eintreten, ohne daß später an den Hinterextremitäten Zeichen von Stauung beobachtet werden können. Auch das

<sup>1)</sup> Auf Wunsch von Prof. Fischler, der in absehbarer Zeit an der Publikation verhindert ist, teile ich die gemeinsam begonnene Arbeit mit.

<sup>2)</sup> Fischler und Kossow, Vorläufige Mitteilung über den Ort der Acetonkörperbildung usw., Deutsch. Archiv f. klin. Med., Bd. 111, 1013. S. 479.

sonstige auffallend günstige Befinden der Tiere nach der Operation zeigt mit Sicherheit, daß die Veränderung des Blutstromes keine irgend wahrnehmbaren mechanischen Folgen hinterläßt. Man darf daher ohne Zweifel als wesentliches Moment eine vermehrte Blutdurchströmung der Leber annehmen und die auftretenden Veränderungen darauf beziehen.

Man sieht nun gerade an solchen Tieren unter Hunger und Phlorrhizineinwirkung eine excessive Steigerung der Acetonkörperproduktion. Aus diesen Versuchsergebnissen wird man ableiten müssen, daß die stärkere oder schwächere Einschaltung der Leber in die Blutbahn, oder mit anderen Worten ihre größere oder geringere Beteiligung am Stoffwechsel, maßgebend für die Vermehrung oder Verminderung der Acetonkörperbildung ist, der Leber also unbedenklich die vorwiegende, ja vielleicht alleinige Hervorbringung dieser Körper zugeschrieben werden muß (eine Anschauung, die sich mit den Versuchsergebnissen Embdens und seiner Mitarbeiter an der überlebenden Leber deckt), weiter aber daß man sich fragen muß, ob nicht eine spezifische Einwirkung des Phlorrhizins auf sie besteht. Wenn man bedenkt, daß beim Hunde offenbar nicht die gleichen Bedingungen für die regelmäßige Ausscheidung der Acetonkörper bestehen, wie beim Menschen, so ist obige Frage noch berechtigter.

Offenbar ist Hunger + Phlorrhizin die einzig sichere Methode, um beim Hunde Acidosis zu erzeugen. Sonstige ketogenen Momente, wie Fieber oder Pankreasextirpation, wirken bei ihm nicht regelmäßig in dieser Richtung, ebensowenig der Hunger allein, der beim Menschen vollkommen genügt, sicher Acidosis hervorzubringen.

Diese Überlegungen führen also zu der Annahme, daß die diabetische, febrile oder Hunger-Störung allein nicht das Maßgebende für das Auftreten der Acetonkörper im Hundeorganismus ist. Dabei muß man sich allerdings klar sein, daß man sie damit nicht ohne weiteres ausschalten darf. Immerhin gewinnt damit die Annahme einer direkten Einwirkung des Phlorrhizins auf die Leber an Wahrscheinlichkeit. Unter diesen Umständen muß man sich fragen, ob sich nicht ein



anatomisches Substrat als Ausdruck der Leberbeeinflussung finden läßt.

Die so interessanten Versuche Rosenfelds<sup>1)</sup> haben einen gewissen Aufschluß in dieser Frage gebracht, da er regelmäßig das Auftreten einer schweren Leberverfettung beim phlorrhizinierten Hunde fand. Weiter daß diese Verfettung abhängig war vom Ernährungsmodus, da Kohlenhydrate oder Stoffe, die in Kohlenhydrate umgewandelt werden können, imstande sind, die Verfettung zu verhindern. Von sonstigen charakteristischen Leberveränderungen ist nichts weiteres bekannt.

Sicher ist aber, daß hochgradige vorherige oder auch gleichzeitige Zerstörung des Leberparenchyms dem Auftreten der Glykosurie nicht hinderlich ist, woraus man folgern muß, daß die Glykosurie als solche von dem Leberzustand nicht beeinflußt wird. (Ray, Mc. Dermott, Lusk,<sup>2)</sup> Frank und Isaak<sup>3)</sup>, Fr. Pick<sup>4)</sup>.)

Wir glauben, daß es nötig ist, diese Tatsachen besonders zu betonen und den Prozeß Phlorrhizin-Leber gesondert davon zu betrachten. Die Bindung Niere-Phlorrhizin-Zucker-ausscheidung ist ein für sich bestehender Komplex von offenbar größter Regelmäßigkeit und Unabhängigkeit.

Kehren wir aber zu den Beziehungen Leber-Phlorrhizin zurück, so bleibt vor allem die interessante Tatsache der Leberverfettung unter Kohlenhydratmangel. Daß die Verfettung einen ausgesprochen degenerativen Charakter hat, ist trotz ihrer Entstehung durch Transport des Fettes von außen, also aus den Fettlagern, äußerst wahrscheinlich. Darf man doch überhaupt annehmen, daß dieser Modus bei der degenerativen

<sup>1)</sup> Rosenfeld, Über Fettwanderung usw., Ergebnisse d. Physiologie, Bd. 1 und 2.

<sup>2)</sup> Ray, Mc Dermott and Lusk, On metabolism during a combination of phosphorous poisoning and phlorrhizin diabetes, Amer. Journ. of Physiol., Bd. 3, S. 129, 1899.

<sup>3)</sup> Frank und Isaak, Über das Wesen des gestörten Stoffwechsels bei P-Vergiftung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 64, 1911.

<sup>4)</sup> Pick, Versuche über funktionelle Ausschaltung der Leber usw., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 32, S. 382.

Verfettung mindestens der häufigste, wenn nicht der einzig mögliche ist. Dies beweist am besten das Fehlen der Verfettung — trotz schwerster Degeneration — bei Fehlen der Zirkulation, was an der isolierten Verfettung des Infarkttrandes und ihrem Fehlen im Infarktinneren von Fischler<sup>1)</sup> zuerst abgeleitet wurde.

Es erhebt sich die Frage, ob noch andere Momente, welche auf eine spezielle Störung der Leber hinweisen, aufgefunden werden können.

Hier müssen wir des eigentümlichen Symptomenkomplexes gedenken, den schon v. Mering<sup>2)</sup> bei einem seiner Tiere beschrieben hat und der nach ihm in Coma-ähnlichen Erscheinungsformen sich äußert. v. Mering glaubte sich um so mehr zu einer solchen Auffassung berechtigt, als er die Anwesenheit von  $\beta$ -Oxybuttersäure im Harn nachgewiesen hatte. Es unterliegt keinem Zweifel, daß unter der Wirkung von Phlorrhizininjektionen gar nicht so selten diese toxischen Symptome auftreten und namentlich leicht bei Hungertieren. Merkwürdigerweise haben spätere Untersucher kein großes Gewicht auf diese Zustände gelegt, sodaß die darüber vorhandene Literatur minimal ist. Halsey<sup>3)</sup> berichtet als einer der ersten über solche Zustände und führt sie auf eine Verunreinigung des Präparates zurück. Auch Lusk<sup>4)</sup> ist dieser Ansicht und rät, das Präparat, welches solche Eigenschaften habe, wegzutun.

Spätere Untersucher haben sich nicht mehr mit diesen Symptomen abgegeben. Auch in der neuesten Zusammenfassung über Phlorrhizinglykosurie von Lusk<sup>4)</sup> in den Ergebnissen der Physiologie ist nichts weiteres darüber erwähnt.

Für uns hatten diese, wie wir alsbald sehen werden, mit einiger Sicherheit und Regelmäßigkeit auftretenden In-

<sup>1)</sup> Fischler, Über den Fettgehalt in Niereninfarkten, Virchows Archiv, Bd. 170, 1902.

<sup>2)</sup> v. Mering, Über Diabetes, Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 14 u. 16, 1888—1889.

<sup>3)</sup> Halsey, Über Phlorrhizindiabetes bei Hunden, Sitzungsberichte, Marburg 1899, S. 102.

<sup>4)</sup> Lusk, Phlorrhizinglykosurie, Ergebn. d. Physiol., Bd. 12, 1, 1912.



toxikationszustände deshalb ein so großes Interesse, als wir zuerst an Fleischintoxikation unter der Wirkung stärkeren Eiweißzerfalles durch die Vermittelung des Phlorrhizins dachten. Immer schon war es das Bestreben Fischlers, ohne Fleischfütterung beim Eck-Hunde eine Fleischintoxikation zu erzielen, worüber vor kurzem ja berichtet wurde.<sup>1)</sup> Das Phlorrhizin schien dafür wegen seiner eiweißabbauenden Wirkung besonders geeignet. Nun reagierte alsbald ein Eck-Hund in der angegebenen Weise, weshalb wir unmittelbar an Fleischintoxikation dachten. Erst als ein nicht operiertes Tier in ganz der gleichen Weise erkrankte und weil zugleich das Krankheitsbild der phlorrhizinvergifteten Eck-Tiere nicht ganz mit dem Bilde der Fleischintoxikation übereinstimmte, wurde ein sicherer Unterschied zwischen den beiden Möglichkeiten Fleischintoxikation—Phlorrhizinintoxikation auffindbar. Wir dürfen hier vielleicht das Krankheitsbild als solches schildern, damit es dauernd festgelegt ist.

Ob Eck-Tier oder nicht, scheint Voraussetzung für den Eintritt starker Hunger zu sein, da uns bis jetzt nur am Hungerhund die Hervorrufung der Phlorrhizinintoxikation gelang. Der Eintritt der Intoxikation geschieht meist ganz plötzlich. Tiere, die bis dahin vollkommen wohl erschienen, fallen um mit Krämpfen, die typisch epileptischen Charakter zeigen. Nach Ablauf eines solchen nur wenige Minuten dauernden Krampfanfalles kann das Tier wieder vollkommen normal erscheinen. Nicht selten bleibt aber eine Veränderung der Gemütsart übrig, die Tiere sind nicht mehr zutunlich oder sie beißen wirklich. Häufiger sind sie aber normal. Es besteht eine Neigung zum Geifern. Läßt man solche Tiere aus dem Käfig, so zeigen sie weder Ataxie noch Amaurose, die bei Fleischintoxikation, wenn sie zu Krämpfen geführt hat, stets nachweisbar ist. Auch sind Tiere mit Fleischintoxikation stets geistig verändert, vollkommen stumpf, oder leicht benommen. Hierin besteht ein sicherer Unterschied zwischen

<sup>1)</sup> Fischler und Bardach, Über Phosphorvergiftung am Hunde mit partieller Leberausschaltung, Diese Zeitschrift, Bd. 78, 1912.

Fleisch- und Phlorrhizinintoxikation. Bei weiterem Fortschreiten der letzteren häufen sich die Krampfanfälle, es kommt zu einem Status epilepticus mit Bewußtseinstäubung oder Verlust und endlich zum Coma und Tod. Die schwereren Zustände endigen stets mit dem Tode. In fast allen Fällen hatten die Tiere Abgang von festem, später dünnflüssigem teerartigem Kote, der sicher die Blutreaktionen gibt. Die Dauer des ganzen Zustandes beträgt wenige Stunden bis 1—2 Tage. Hört man bei Beginn der Erscheinungen mit der Injektion von Phlorrhizin auf, so können die Tiere manchmal gerettet werden.

Bei der Obduktion zeigte sich stets ein sehr regelmäßiger Befund. Die Leber war normal groß oder vergrößert, was bei Eckschen Tieren auffallen muß, da sie fast stets verkleinerte Lebern haben. Die Leber hatte ein ganz typisches Aussehen, zentral weiß, peripher normal rötlich. Die Gallenblase war stets stark gefüllt und enthielt nie Zucker, der übrige Inhalt wie gewöhnlich. Das Duodenum und die nächst tieferen Darmabschnitte waren stets mit starken parenchymatösen Blutungen durchsetzt. An den übrigen Organen speziell auch an den Nieren ließ sich makroskopisch ein pathologischer Befund nicht erheben, auch nicht am Gehirn, das einigemale mituntersucht wurde.

Mikroskopisch zeigte sich die Leber in ihren zentralen Partien stark degeneriert und mit besonders großen Mengen von Fett erfüllt, die peripheren Stellen zeigten aber nur geringe oder gar keine Fettansammlung. Eine Degeneration der Zellen, die in der Mitte lagen, ließ sich mit Sicherheit erweisen. Es bestand ganz ausgedehnter Protoplasmaschwund, zur Zellnekrose aber ist es anscheinend nirgends gekommen.

Die Fettfärbung ergab nun eine außerordentlich starke Ansammlung von Fett in den zentralgelegenen Leberzellen, so daß ihre Struktur oft ganz verschwunden erschien. Nach Entfernung des Fettes durch Alkoholäther waren die Zellen wie leer. Der Kern aber war erhalten, wenn es auch schien, daß sein Chromatin abgenommen habe.

In der Peripherie ließ die Fettfärbung nur wenige und kleine Fettkörnchen erkennen.



Wir haben nun die von Fischler<sup>1)</sup> angegebene Färbung auf Fettsäuren versucht. In der Mehrzahl der Fälle ist es uns auch ohne weiteres geglückt, die zentralen Fettanteile mit dieser Färbung geschwärzt zu erhalten, namentlich dann, wenn die Kupferimprägnierung längere Zeit gedauert hatte. Wir weisen besonders darauf hin, daß nur in der Kälte gekupfert und angefärbt wurde, nicht im Brutschrank, da wir nach neueren Erfahrungen diesen Modus für den einzig richtigen halten müssen. Es schien also der Nachweis von Fettsäure sicher zu sein. Aber was uns in früheren Untersuchungen nicht passiert ist, war hier die Regel, die Färbung blaßte in 1—3 Tagen fast völlig ab, auch bei Glycerineinschluß, nicht nur bei Kanadabalsameinbettung. Warum der Hämatoxylinkupferlack hier wieder verschwand, haben wir nicht eruieren können. Es muß dies einer besonderen Untersuchung vorbehalten bleiben. Wenn auch mit einiger Reserve, so möchten wir doch aus den Befunden der temporären Fettsäurefärbung den Schluß auf das Vorhandensein freier Fettsäurekomponenten machen. Jedenfalls ist uns früher in keinem Falle eine so ausgeprägte und starke Schwarzfärbung speziell von Fettteilen bekannt geworden, wie in diesen Fällen, so daß sie ohne weiteres als etwas Besonderes imponieren.

Was diese Fettbefunde von denen bei normalen Tieren unterscheidet, ist ihre andere Anordnung. Bei der Phlorrhizineinwirkung auf normale Tiere ist der ganze Acinus verfettet, wenn auch hier eine geringe Bevorzugung des Acinuszentrums gelegentlich zu finden ist. Bei Eck-Tieren besteht aber eine exquisite Bevorzugung der Mitte der Leberläppchen in äußerst scharfer Lokalisation. Die Einwirkung auf die Einzelzelle ist dort auch eine viel intensivere als bei normalen Tieren.

Außer diesen Veränderungen konnten wir mit großer Regelmäßigkeit parenchymatöse Blutungen im oberen Darmabschnitt finden. Sie gehören offenbar zu den regelmäßigsten Zeichen der toxischen Wirkung des Phlorrhizins bei Eck-Tieren. Das Epithel ist in geringem Grade abgeschilfert, leukocytäre In-

<sup>1)</sup> Fischler, Über die Unterscheidung von Neutralfetten, Fettsäuren und Seifen im Gewebe, Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anatomie. Bd. 15, S. 913, 1904.

filtrate fanden wir nicht. In den Nieren ist mikroskopisch eine leichte parenchymatöse Degeneration vereinzelter Epithelien der Schleife nachweisbar.

Zweifellos sind unter den beobachteten Veränderungen die in der Leber die stärksten und beanspruchen schon deshalb unser größtes Interesse. Man darf darin ruhig einen sehr wichtigen Hinweis auf das Vorhandensein von Einwirkungen auf die Leber selbst erblicken.

Kommt dann noch hinzu, daß das klinische Bild ebenfalls auf die Leber hinweist, was nach den Schilderungen des Krankheitsverlaufes und seinen Analogien mit anderen toxischen Leberwirkungen doch der Fall ist, so scheint es uns kaum zweifelhaft, daß eine andere Auffassung als die bisherige für die geschilderten Wirkungen des Phlorrhizins notwendig wird.

Dafür spricht vor allem, daß es einer gewissen Zeit bedarf, bis sich diese Zustände entwickeln. Es muß offenbar die Leber in erheblicher Weise verändert werden. Man darf aber nicht annehmen, daß das Phlorrhizin als solches die besprochene Wirkung habe, sonst müßte man sie mit steigenden Dosen sofort erzielen können. Das ist nicht der Fall und wir werden sehen, daß auch relativ sehr geringe Dosen des Glykosides dieselbe Wirkung hervorbringen können.

Vor allem scheint uns daraus aber auch hervorzugehen, daß man nicht noch andere Wirkungen des Phlorrhizins heranziehen muß, so solche auf das Zentralnervensystem. Wenn es sich um eine toxische Beimengung zu einzelnen Präparaten handelte, so wäre nicht verständlich, warum einmal eine große, das andere Mal eine kleine Dosis dieselbe Wirkung hervorbringen. Wir haben, um uns vor solchen Zufälligkeiten zu schützen, mit drei verschiedenen Präparaten gearbeitet und mit allen dreien die toxische Wirkung unter gewissen Umständen erhalten, worauf später noch näher eingegangen wird. Wenn man alle diese Gründe abwägt, so muß man zu dem Schlusse kommen, daß es sich um sekundäre Einwirkungen durch Veränderung der Leber handelt. Wie sind diese nun zu erklären?

Sofort ist darauf hinzuweisen, daß die Ecksche Fistel hier insofern nicht die Hauptrolle spielen kann, als wir und



andere Untersucher auch bei nicht operierten Tieren das Krankheitsbild auftreten sahen. Immerhin muß es auffallen, daß bei Eck-Tieren die toxische Einwirkung des Phlorrhizins viel leichter zu erreichen ist. Wenn es uns auch nicht gelungen ist, in jedem Falle bei den operierten Tieren die Intoxikation zu erzielen, so doch in einem sehr hohen Prozentsatz (ca. 80). Als eine Vorbedingung haben wir jedenfalls den Hungerzustand zu betrachten. Eigens dazu durchgeführte Untersuchungen zeigten uns, daß bei ausreichender Fütterung der Tiere die Phlorrhizinwirkung offenbar nie toxisch werden kann. In der allerdings spärlichen Literatur ist auch sonst darüber nichts mitgeteilt. Es fragt sich, ob auf Grund dieser Überlegungen eine Möglichkeit eines Verständnisses der Vorgänge sich eröffnet.

Hält man daran fest, daß die Grundwirkung des Phlorrhizins darauf beruht, daß die Verwertung des Zuckers notleidet, so wird es nicht unrichtig sein, von diesem Gesichtspunkt aus den ganzen Vorgang näher zu betrachten.

Wir sind daher so vorgegangen, daß wir dem Blutzuckergehalt unser Augenmerk zuwendeten.

Nach allem, was wir über Leber und Blutzucker wissen, nimmt sie dabei eine dominierende Stellung ein. Vielleicht wird er überhaupt dauernd von ihr geregelt. Am deutlichsten manifestiert sich eine Beeinflussung beim Zuckerstich, bei dem eine Hyperglykämie durch Ausschüttung des Leberglykogens entsteht, die ausbleibt, wenn kein Glykogen vorhanden ist. Die Möglichkeit einer Überschwemmung des Blutes mit Zucker kann also jedenfalls von der Leber geleistet werden. In gleichem Sinne sprechen Versuche von Frank und Isaac,<sup>1)</sup> die bei Leberdegeneration durch Phosphorvergiftung nach Adrenalininjektion keine Glykosurie auftreten sahen.

Hier hätten wir noch besonders der Versuche von Michaud<sup>2)</sup> zu gedenken, der bei Tieren mit Eckscher Fistel nach Adrenalininjektion ebenfalls in der Regel keine Er-

<sup>1)</sup> Frank und Isaac, s. o.

<sup>2)</sup> Michaud, Über den Kohlenhydratstoffwechsel bei Hunden mit Eckscher Fistel, Verhandlungen d. Kongr. f. innere Med., 1911, Bd. 28, S. 561.

höhung des Blutzuckers fand und dies mit der partiellen Ausschaltung des Hauptglykogendepots — der Leber — in Zusammenhang bringt. Michaud stellte auch fest, daß beim Eckschen Hunde der Blutzuckergehalt sich in normalen Grenzen bewegt. Er verwendete zu seinen Bestimmungen die Knappsche Methode mit Enteiweißung nach Schenk.

Wir kamen bei einer großen Reihe von Blutzuckerbestimmungen nach Bertrands Methode in der Modifikation von Franck und Moeckel zu dem Resultate, daß der Blutzuckergehalt des Eckschen Hundes schon in der Norm meist herabgesetzt ist. Unter 35 untersuchten Ecktieren hatten nur 15 ganz normale Werte von 0,09—0,1<sup>o</sup>/<sub>10</sub>. Alle Tiere waren bei vollem Wohlbefinden und mit gemischter, allerdings, wie es beim Eckhunde nötig ist, geringer Fleischnahrung und vorwiegender Kohlenhydratzufuhr, ernährt. Die Mehrzahl der Tiere ließ Werte um 0,06—0,08 erkennen. Man sollte erwarten, daß der Eck-Hund unter diesen Bedingungen einen erhöhten Blutzuckergehalt habe, da ja Zucker ohne Vermittelung der Leber in den Kreislauf gelangt. Aber wie an anderer Stelle von Fischler schon dargelegt ist, ist die Leber für den gewöhnlichen Zuckerstoffwechsel offenbarnicht unumgänglich. Ecktiere, welche hungerten, zeigten Werte von 0,05—0,06.

Bei unseren Ecktieren, welche hungerten und gleichzeitig Phlorrhizin erhielten, tritt aber sofort ein anderes Verhalten auf. Der Blutzuckergehalt fällt alsbald und erreicht sehr niedere Werte von 0,03 und weniger in kurzer Zeit, wie sich aus den beigegebenen Tabellen ersehen läßt. Was aber das Allermerkwürdigste ist, man findet unter Umständen gar keinen Zucker mehr im Blutserum. Nicht nur einmal haben wir diesen Befund erhoben, nein wiederholt, und dann fast regelmäßig auch die schweren, nur als toxisch zu deutenden Zustände gesehen, die wir oben beschrieben haben. Diese Koinzidenz ist eine so auffällige, daß man an ein zufälliges Zusammentreffen nicht mehr glauben kann, sondern einen ursächlichen Zusammenhang vermuten muß. Daß der Blutzuckergehalt sinkt, ist ja bei Phlorrhizingaben selbstverständlich. Daß er aber in so exzessiver Weise heruntergeht und schließlich ganz



verschwindet, ist bisher nicht beobachtet. Nun kommt dieser Zustand offenbar besonders leicht beim Tier mit partiell ausgeschalteter Leber vor, da wir ihn beim Hunger-Ecktier fast stets erreichten. Es darf also wohl ungezwungen angenommen werden, daß die partielle Leberausschaltung für die Unmöglichkeit des Aufrechterhaltens des Blutzuckergehaltes verantwortlich zu machen ist, oder mit anderen Worten, daß die Leber bei normaler Funktion einen regulatorischen Einfluß auf den Blutzuckergehalt hat. Im Zusammenhang mit den oben mitgeteilten Tatsachen spricht der Ausfall unserer Versuche eine noch zwingendere Sprache.

Ganz anders liegt die Frage, ob die beobachteten toxischen Zustände in eine Abhängigkeit von der Leberveränderung oder etwa nur vom Schwund des Blutzuckers zu bringen sind. Dies muß sich experimentell feststellen lassen.

Dazu war es vor allem nötig, zu zeigen, daß die Verminderung des Blutzuckers auf einem Schwund der Quellen des Blutzuckers überhaupt beruht, daß also auch die Glykogenbildung notgelitten hat und daß es sich dabei um einen annähernd vollständigen Glykogenmangel handelt. Damit würde zweifellos die toxische Wirkung des Phlorrhizins mit dem Schwund der Kohlenhydrate des Körpers in einen nahen Zusammenhang gebracht werden können. In der folgenden Arbeit ist der Nachweis dafür geführt, daß tatsächlich eine enorme Glykogenverarmung unter Hunger und Phlorrhizinwirkung statt hat, sowie die toxischen Wirkungen beginnen. Vorher ist davon nichts zu finden, obgleich natürlich auch da die Glykogenwerte nieder sind. In diesem Zusammenhang scheint es daher gar nicht mehr zweifelhaft, daß die Kohlenhydratverarmung die Ursache der auftretenden toxischen Zustände ist.

Mit dieser Feststellung verliert sich manche Schwierigkeit in der Auffassung der toxischen Wirkung des Phlorrhizins, so vor allem die, daß es mit sehr verschiedenen Dosen des Glykosides gelingt, sie hervorzubringen. Wählt man die Applikationsart nach Coolen, also subcutane Injektion von 1,0 g Phlorrhizin in Öl, so kann man genau so gut die toxische Wirkung erhalten wie bei mehrtägiger Injektion von 2,0 g und

mehr pro Tag, also einer vielfach größeren Dosis. Läge die toxische Wirkung im Phlorrhizin selbst, so wäre dies schwer verständlich. Aber wenn man bedenkt, daß die Applikationsart nach Coolen fast ebenso sicher die Ausfuhr großer Zuckermengen garantiert wie die tägliche mehrmalige Injektion, womit die Zuckerverarmung in derselben Weise stattfinden kann, so versteht man vollkommen das anscheinende Paradoxon, daß kleine und große Mengen des Präparates gleich toxisch wirken können. Vor allem verstehen wir aber, daß der Hunger eine Vorbedingung für das Auftreten der Intoxikation zu sein scheint. Weiter verstehen wir, warum bei einer partiell ausgeschalteten Leber die toxischen Wirkungen viel leichter auftreten. Die Bedeutung der Leber für den richtigen Ablauf des intermediären Stoffwechsels könnte kaum schöner demonstriert werden. Liegt sie nicht mehr voll im Blutstrom, so muß auch ihre zuckerabspaltende Fähigkeit notleiden, der Intoxikation ist Tür und Tor geöffnet.

Eine Reihe weiterer Gründe spricht aber für eine besondere Beteiligung der Leber. Da ist vor allen Dingen die verstärkte Urobilinurie anzuführen. Es ist ja klar, daß der Eck-Hund stets Urobilinurie haben muß, da der Portalblutstrom, der ja stets Urobilin und Urobilinogen vom Darm mit sich führt, unter Umgehung der Leber in die Blutbahn geht, die Leber also ihre normale Funktion des Herausfangens dieser Körper aus dem Blutstrom nicht mehr so vollkommen ausführen kann, wie unter normalen Zirkulationsverhältnissen, da sie nur vom Blut der Art. hepatica durchflossen ist, also ungenügend. (Das ist übrigens auch ein Beweis dafür, daß die Blutversorgung der Leber mit dem Leberarterienblut allein eben nicht genügt, die normalen Funktionen voll aufrecht zu erhalten.) Immerhin ist die Urobilin- und Urobilinogenurie des Eck-Hundes, wenn er sich sonst wohl befindet nie sehr erheblich, wenn auch stets nachweisbar.

Wir ersehen aus diesem Verhalten, daß das, was Fischler<sup>1)</sup> vor Jahren über die Bedeutung der Leber für das Entstehen der

---

<sup>1)</sup> Fischler, Das Urobilin, Hab.-Schrift Leipzig 1906.



Urobilinurie experimentell begründet hat, von neuem sich bestätigt: die Reabsorption von Urobilin ist um so geringer, je weniger funktionell leistungsfähig die Leber ist. Denn wenn die Leber des Eck-Hundes neue Schädlichkeiten treffen, so sehen wir eine bedeutende Verstärkung der Urobilinurie. Auch bei den mitgeteilten Phlorrhizinversuchen trifft dies vollkommen zu. An den letzten Tagen tritt eine enorme Urobilinurie, bei einigen Fällen mehr, bei den anderen weniger hervor, was wir nur mit einer Schädigung der Leber zu erklären vermögen.

So zeigt sich, daß das Organ viel weniger die Fähigkeit hat, die resorbierten Abbauprodukte des Bilirubins wieder zu verwerten und daß die Urobilinurie eben ein eklatanter Ausdruck dafür ist. Mithin darf hierin ein Gradmesser für die Schädigung der Leber zu finden sein. Also auch hier der Hinweis auf die Leber.

Noch eine andere Beobachtung wies auf die Leber, das ist das Verhalten des Harnstoffes. Untersuchungen des Harnstoffgehaltes bei Eckscher Fistel hat Fischler schon lange ausgeführt.

Es wurde dabei die Methode von Folin angewendet, die exakt ausgeführt sehr zuverlässige Werte ergibt. Von den Vorschriften Folins möchten wir nur hervorheben, daß sowohl die Erwärmung der Platte, auf der der Erlenmeyer-Kolben steht, sehr gleichmäßig zu erfolgen hat, als auch der Aufsatz groß und weit genug ist. Mit diesen Dingen steht und fällt die Methode. Leider versagt sie aber vollkommen bei zuckerhaltigem Urin. Dieser schäumt so sehr, daß ein Überkochen unvermeidlich ist, auch wenn man mit größter Vorsicht im Paraffinbad erhitzt und somit jede Temperaturschwankung ausgleicht. Ein Ersatz des Folinischen Aufsatzes durch einen Kühler läßt gleichfalls im Stich, da dann nicht die nötige Temperatur von  $150^{\circ}$  zu erzielen ist.

Somit waren wir für unsere weiteren Bestimmungen auf andere Methoden angewiesen. Wir benutzten zunächst die von Henriques und Gammeltoft<sup>1)</sup> angegebene Methodik, die nach Ausfällung des  $\text{NH}_3$  und der übrigen N-haltigen Produkte mit Phosphorwolframsäure den Harnstoff bei  $150^{\circ}$  im Autoklaven spaltet und den gebildeten  $\text{NH}_3$  dann bestimmt. Wir sind der Überzeugung, daß man auf diese Weise sehr genaue Resultate erhält. Das zeigen vor allem Doppelbestimmungen, die

<sup>1)</sup> Henriques und Gammeltoft. Einige Bemerkungen über Harnstoffbestimmung im Harn, Skand. Arch. f. Phys., Bd. 25, 1911, S. 153.

mit der größten Genauigkeit übereinstimmen, wenn man genügend lange Luft durchleitet. Es wäre außerordentlich auffallend, wenn, was der Methode ja vorgeworfen wird, falls wirklich ungenügende Spaltungen des Harnstoffes vorkämen, sie sich nicht an Differenzen in beiden Glasröhrchen bemerkbar machen würden. In keinen der sehr zahlreichen Bestimmungen, worüber wir verfügen, hat sich etwas derartiges bemerkbar gemacht. Wir empfehlen daher die Methodik auf das angelegentlichste. Es ist natürlich dafür Sorge zu tragen, daß die Ausfällungen vollständige sind. Weiter sei bemerkt, daß bei den zuckerhaltigen Harnen die quantitative Überführung der gebildeten Karamelniederschläge nur gut durch Auflösung in NaOH-Lauge möglich ist und daß wir empfehlen, für die Luftaustreibung des  $\text{NH}_3$  bei dieser Bestimmung NaOH-Lauge anzuwenden. Da wirklich alle anderen N-haltigen Produkte entfernt sind, so hat diese Modifikation, nach der wir die letzten unserer Experimente durchgeführt haben, ja auch keine Bedenken. Auch führt sie etwas rascher zum Ziel als die Luftdurchleitung unter Sodazusatz. Die anderen theoretischen Bedenken, welche der Phosphorwolframsäurefällung noch entgegenstehen, wollen wir und können wir hier nicht entkräften. Sie beruhen bekanntlich darauf, daß man ein Mitreißen von Harnstoff unter gewissen Bedingungen fürchtet.

Wir glaubten diese Bedenken dadurch umgehen zu können, daß wir den Harnstoff gleichzeitig noch nach einer anderen Methode bestimmten, von der diese Befürchtung sicher nicht besteht, nämlich der Mörner-Sjöqvistschen in der Modifikation nach Spiro.<sup>1)</sup> Nach allem, was darüber bekannt ist, wird durch die äther-alkoholisch-barytalkalische Fällung Harnstoff sicher nicht gefällt, aber vielleicht auch noch der eine oder andere N-haltige Körper nicht, so daß eher mit zu hohen N-Zahlen für die Harnstoffbestimmung zu rechnen ist als mit zu geringen. Wenn man also in dem einen Fall (Methode Henriques-Gammeltoft) vielleicht zu geringe N-Werte als Harnstoff findet, in dem anderen (Methode Mörner-Sjöqvist-Spiro) zu hohe, so ist zu erwarten, daß eine Kombination der Methoden vor ernstlichen Fehlern bewahren wird. Große gleichlautende Ausschläge beider Methoden werden aber in die Beurteilung der Vorgänge der Harnstoffbildung eine Sicherheit bringen, wie man sie eben fordern muß, falls die Schlüsse bindend sein sollen.

Die Bestimmung des Harnstoffes nach beiden Methoden ergibt für die Spirosche Methode durchschnittlich 5–10% höhere Werte als für die Henriques-Gammeltoftsche. Nur selten sind die Werte nahezu gleich, gelegentlich erhielten wir auch nach Spiro etwas niedrigere Werte als nach H.-G.

<sup>1)</sup> Spiro, Zur Methodik der  $\text{NH}_3$ - und Harnstoffbestimmung im Harn, Hofmeisters Beiträge, Bd. IX, S. 481, 1907.



Tabelle Nr. I. — Hund Nr. 109: — Eck-Hund.

Datum 1912	Vol.	Reaktion	Gesamt-N		Harnstoff-N (Folin)		Ammoniak-N		Harnsäure (Folin)		Purin-N	Futter
			g	%	g	%	g	%	g	%		
9. V.	780	alkalisch	8,38		6,406	76,6	0,734	8,8	—	—	—	Stallkost
10.	330	„	2,86		2,009	70,2	0,499	17,5	0,0619	—	—	„
11.	270	„	2,76		2,269	82,2	0,199	7,2	0,0852	—	—	„
12.	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	„
13.	630	alkalisch	12,48		10,517	84,8	0,784	6,3	0,0219	—	—	„
14.	160	„	4,39		3,536	80,6	0,314	7,1	0,1259	2,9	—	„
15.	360	„	7,23		6,391	88,4	0,259	5,9	0,1880	2,6	—	„
16.	350	„	6,13		4,120	75,3	0,416	6,8	0,1672	2,7	—	„
17.	340	„	8,66		6,231	72,0	0,589	6,8	0,2140	2,5	—	„
18.	340	„	12,88		10,004	78,5	0,610	4,7	0,1372	1,0	—	„
19.	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	„
20.	470	alkalisch	8,83		7,164	81,2	0,556	6,3	0,2651	3,0	—	„
21.	330	„	9,00		9,000	—	0,546	6,1	0,1605	1,8	—	„
22.	800	„	7,33		5,266	78,8	0,534	7,3	0,2796	3,8	—	„
23.	440	„	9,30		8,472	—	0,297	3,2	0,2380	2,6	—	„
24.	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	„
25.	550	alkalisch	10,28		9,251	90,0	0,849	8,3	0,2021	2,0	—	„
26.	600	„	14,23		10,931	76,9	0,739	5,1	0,2160	1,5	—	„
27.	230	„	4,84		3,958	81,8	0,382	7,9	0,1288	2,7	—	„
28.	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	„
29.	680	alkalisch	4,73		4,000	84,6	0,180	3,8	0,0849	2,4	—	„
30.	680	„	10,15		9,306	91,7	0,514	5,1	0,3500	3,5	—	„
31.	290	„	5,16		4,418	85,5	0,392	7,6	0,1200	2,3	—	„

Datum 1912	Vol.	Reaktion	Gesamt-N		Harnstoff-N (Folin)		Ammoniak-N		Harnsäure (Folin)		Purin- N	Futter
			g	%	g	%	g	%	g	%		
1. VI.	620	alkalisch	14,28	87,4	12,453	—	0,847	5,9	0,3181	2,2	—	Stallkost
2.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.	800	alkalisch	3,36	77,9	2,609	—	0,457	13,6	0,0968	2,9	—	—
4.	630	—	14,61	89,4	13,062	—	0,758	5,2	0,4490	3,1	—	—
5.	650	—	12,64	93,9	11,867	—	0,583	4,6	0,2390	1,9	—	—
6.	450	—	9,45	83,3	7,865	—	0,535	5,7	0,3300	3,5	—	—
7.	460	—	8,70	86,7	7,545	—	0,755	8,7	0,1891	2,2	—	—
8.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9.	700	alkalisch	13,32	86,9	11,586	—	0,934	7,0	0,5420	4,1	—	—
10.	300	—	5,21	85,9	4,478	—	0,392	7,5	0,2247	4,3	—	—
11.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.	450	alkalisch	7,93	86,5	6,851	—	0,459	5,8	0,2661	3,4	—	—
13.	240	—	5,91	—	—	—	0,344	5,8	0,1871	3,2	—	—
14.	290	—	4,33	—	—	—	0,265	6,1	0,1368	3,2	—	—
15.	220	—	2,24	70,4	1,577	—	0,395	17,6	0,1003	4,5	—	—
16.	500	—	8,57	85,7	7,348	—	0,322	3,8	0,3190	3,7	—	—
17.	420	—	7,57	78,2	5,911	—	0,433	5,7	0,2399	3,2	—	—
18.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19.	1010	alkalisch	18,18	88,5	16,080	—	1,180	6,5	0,4160	2,3	—	—
20.	500	—	13,28	87,9	11,643	—	0,747	5,6	0,3200	2,4	—	—
21.	240	—	5,39	82,8	4,456	—	0,434	8,1	0,0848	1,6	—	—
22.	1290	—	12,61	79,0	9,971	—	1,659	13,1	0,3169	2,5	—	—
23.	580	—	9,57	85,4	8,161	—	0,679	7,1	0,3790	4,0	—	—
24.	780	—	7,04	82,9	5,826	—	0,324	4,6	0,2839	4,0	—	—
25.	400	—	5,51	75,9	4,178	—	0,302	5,5	0,1945	3,5	—	—
26.	400	—	5,64	—	—	—	0,269	4,8	0,1176	2,1	—	—
27.	400	—	4,88	79,8	3,894	—	0,581	11,9	0,1351	2,8	—	—



Tabelle Nr. II. — Hund Nr. 145 (Eck), der der Phlorrhizinintoxikation nicht unterliegt (sehr fettes Tier).

(Harnstoff relativ hoch! — Methode Henriques-Gammeltoft.)

Datum	Menge ccm	Reakt.	Ges.-N g	Harnstoff		H <sub>3</sub> N		Sacch.		Alb. wicht kg	Ge- wicht kg	Phlorrhiz. %	Blut- zucker ‰	Bemerkungen
				Ges. g	‰ d. g. N	Ges. g	‰ d. g. N	Ges. g	‰					
8./II.	250	stark alkal.	4,312	2,870	65	0,782	18	—	—	—	13,5	—	—	500 g Fleisch + 500 ccm Milch desgl.
9.	650	„	4,932	3,276	65	1,707	34,0	—	—	—	—	—	—	„
10.	580	„	2,923	1,705	58,6	0,279	9,9	—	—	—	12,4	2 × 0,75	0,06	Hunger (ikter. Harn)
11.	350	„	2,470	1,200	50	0,535	22,0	3,0	10,5	—	12,4	2 × 0,75	—	desgl.
12.	1200	„	11,928	6,770	56,2	3,474	29,0	3,0	36,0	—	11,7	2 × 0,75	—	„
13.	770	„	10,112	6,575	64,5	3,105	31,0	4,0	30,8	—	11,6	2 × 0,75	—	„
14.	650	„	9,736	6,370	65	3,942	33,0	4,0	26,0	—	11,3	2 × 0,75	—	„
15.	500	schw. alkal.	9,828	6,160	62,2	0,650	7,0	6,2	31,0	—	11,0	2 × 0,75	—	„
16.	840	„	14,159	10,231	72,5	0,823	6,0	4,8	40,3	—	10,5	1 × 0,75	—	„
17.	500	sauer	8,204	5,670	68,3	0,515	6,0	4,2	20,1	—	10,3	2 × 0,75	—	„
18.	590	schw. alkal.	11,002	8,012	72,7	0,581	5,2	4,5	26,6	—	9,8	2 × 0,75	—	„
19.	350	sauer	7,272	5,194	81	0,508	7,0	5,2	18,2	—	9,6	2 × 0,75	—	„
20.	310	„	6,658	4,210	63,4	0,463	6,2	4,9	15,2	—	9,2	2 × 0,75	—	500 g Fleisch + 500 ccm Milch Früh morgens Exitus in schwerer Fleischintoxikation.
21./II.	420	schw. alkal.	7,832	5,586	71,5	0,508	6,0	4,3	18,1	—	9,2	2 × 0,75	—	„

Hund Nr. 162 (Normal). (Harnstoffwerte bleiben relativ hoch, Methode H.-G.)

10./II.	70	alkal.	1,102	0,862	77,5	0,059	5,5	—	—	—	7,0	—	—	Hunger seit 8./II.
11.	130	„	3,043	1,911	63,6	0,130	4,3	—	—	—	6,8	—	—	„
12.	80	„	1,917	1,434	75,0	0,082	0,4	—	—	—	6,5	—	—	„
13.	ø	—	kein Urin	—	—	—	—	—	—	—	6,4	—	—	„
14.	80	alkal.	1,886	1,602	85,0	0,075	0,4	—	—	—	6,3	—	—	„
15.	ø	—	kein Urin	—	—	—	—	—	—	—	6,2	—	—	„
16.	90	alkal.	1,600	1,184	74,0	0,075	0,4	—	—	—	6,1	—	—	„
17.	250	„	3,115	2,380	79,0	0,279	9,0	—	—	—	5,9	—	—	„
18. II.	150	„	1,571	1,023	64,0	0,116	7,0	—	—	—	5,9	—	—	„

2 g H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> + 200 ccm H<sub>2</sub>O  
desgl.

Tabelle Nr. III. — Hund Nr. 127 (Eck). Harnstoff nach Henriques-Gammeltoft.

Datum	Menge ccm	Reakt.	Ges.- N g	Harnstoff		H <sub>3</sub> N		Sacch.		Alb.	Gewicht kg	Phlorrhiz.	Blut- zucker %	Bemerkungen
				Ges. g	% d.g.N	Ges. g	% d.g.N	Ges. g	%					
1./XI.	570	alkal.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,081	
2.	500	"	3,038	—	0,294	9,63	—	—	—	—	—	—	—	
3.	740	"	2,590	2,383	88,8	0,352	12,1	—	—	—	8,0	—	—	
4.	900	"	3,016	1,764	57,9	0,277	9,32	—	—	—	8,8?	1 × 0,75	0,04	Von Mittag an Hunger.
5.	740	"	—	2,072	—	0,215	—	6,22	0,84	—	7,8	2 × 0,75	—	"
6.	180	"	2,127	1,111	52,1	0,215	10,3	11,07	6,15	—	7,5	—	0,03	"
7.	160	"	3,450	2,195(?)	61,4	0,185	5,5	13,76	8,6	—	7,3	1 × 0,75	0,00	" Mittags 3 Uhr leichte Intox.
8.	210	amph.	3,476	2,675	71,2	0,249	6,67	11,55	5,5	—	7,0	1 × 0,75	—	"
9.	150	schw. sauer	4,179	2,709	64,8	0,267	6,46	9,15	6,1	—	7,0	1 × 0,75	—	"
10.	1430	desgl.	4,565	2,603	57,0	0,296	6,56	4,29	0,3	—	6,9	—	—	Normaltag, Fütterung.
30./XI.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Seit gestern 500 g Fleisch + 500 ccm Milch.
1./XII.	550	alkal.	8,224	4,158	50,5	0,536	6,3	—	—	—	7,15	—	—	Abweichen. 20 Tr. Opium. Hunger.
2.	540	"	8,014	4,914	62	0,469	6	—	—	—	7,00	3 × 0,5	0,02	Hunger.
3.	250	"	4,949	3,360	68	0,416	8,3	10,38	4,15	—	7,1	3 × 0,5	—	" Temp.
4.	490	"	3,842	2,538	66	0,173	4,5	33,32	6,8	—	7,2	3 × 0,5	0,05	" 38,8°
5.	500	"	4,564	3,500	55,5	0,266	5,3	35,5	7,1	—	7,0	2 × 0,5	—	" 38,2°
6.	170	"	3,960	1,404	56,4	0,335	8,0	13,9	8,2	—	6,7	1 × 0,75	0,02	" 38,0° nachm. 5u. 10 Uhr ton. v. l. Krämpfe.
7.	260	"	5,242	4,004	76,5	0,331	6,3	23,9	9,2	—	6,5	2 × 0,75	—	" 37,9° Besser.
8.	250	"	5,166	3,605	71,0	0,373	5,3	18,00	7,2	—	6,3	2 × 0,75	0,00	"
9.	200	"	1,982	—	—	0,103	5,0	6,0	3,0	—	6,0	1 × 0,75	0,02	" 36,5° 6 Uhr nachm. Chloroform. (Agonie)



Tabelle III. — Hund Nr. 132 (Eck). Harnstoff nach Henriques-Gammeltoft.

Datum	Menge ccm	Reakt.	Ges.-N g	Harnstoff		H <sub>2</sub> N		Sacch.		Alb. wicht kg	Ge- wicht kg	Phlorrhiz.	Blut- zucker ‰	
				Ges. g	d. g. N ‰	Ges. g	d. g. N ‰	Ges. g	‰					
1./XI.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,048	
2.	670	alkal.	3,902	—	—	0,557	14,3	—	—	—	—	—	—	
3.	300	„	2,673?	1,974	73,85	0,220	8,25	—	—	12,9	—	—	—	
4.	620	„	4,548?	1,649	36,3(?)	0,642	14,0	—	—	12,9	1 × 0,75	—	0,030	Von Mittag an Hunger.
5.	610	„	—	1,879	—	0,577	—	6,71	1,1	12,3	2 × 0,75	—	—	„
6.	670	„	5,012	4,315	86,2	0,660	13,15	21,04	3,14	12,3	1 × 0,75	—	0,026	„
7.	1150	„	8,018	3,703?	39,1(?)	0,631	7,87	14,95	1,3	12,0	1 × 0,75	—	0,034	„
8.	430	amph.	5,105	3,191	60,6	0,414	8,0	12,9	3,0	11,75	1 × 0,75	—	—	„
9.	1509	„	8,064	6,720	75,7	0,621	7,7	11,25	0,75	11,15	1 × 0,75	—	—	„
10.	1770	„	8,574	3,717	50,6	0,704	8,1	10,62	0,60	11,00	—	—	—	Normaltag, Fütterung.
30./XI.	430	alkal.	4,515	3,775	84,6	0,383	8,9	—	—	10,3	—	—	—	Seit gestern 500 g Fleisch + 500 ccm Milch.
1./XII.	1240	„	14,444	7,291	50,5	0,903	6,2	—	—	10,2	—	—	—	Desgl.
2.	1080	„	11,449	7,409	65	0,992	9,0	—	—	9,0	3 × 0,5	—	0,00	Hunger.
3.	520	„	7,411	4,441	60	0,810	11,0	20,8	4,0	8,8	3 × 0,5	—	0,00	Temp.
4.	390	„	7,688	4,914	64	0,719	9,3	21,06	5,4	8,5	3 × 0,5	—	—	38,5
5.	200	„	3,332	1,862	56	0,306	9,0	8,4	4,2	8,1	1 × 0,5	—	—	34,5 (Kollaps)
6.	230	„	2,795	1,771	65,5	0,209	7,3	6,4	2,8	—	—	—	—	5 Uhr nachm., Exitus.

Tabelle Nr. IV. — I. Versuch.

Eck-Hund Nr. 209, ist gut genährt, die Intoxikation gelingt nicht, die Harnstoffzahlen bleiben hoch!

Datum	Menge ccm	Reakt.	Ges.-N g	Harnstoff			NH <sub>3</sub>		Zucker		Futter	Gew.	Bemerkungen
				Spiro g	H.-G. g	Sp. %	H.-G. %	g	%	%			
10./X.	560	alkal.	—	—	—	—	—	0,115	—	—	Hunger	—	Hunger
11.	270	„	2,774	2,373	—	82	—	0,212	7,4	—	„	—	„
12.	440	„	4,093	3,332	—	82,5	—	0,295	8,2	—	„	—	„
13.	525	„	4,277	4,057	—	94	—	0,262	6,15	—	„	—	„
14.	870	„	4,872	3,787	—	78	—	0,508	10,4	—	Stallkost	—	Stallkost
15.	835	„	6,475	4,998	—	76,5	—	1,128	17,3	—	„	—	„
16.	360	„	2,346	2,013	1,974	87	82,5	0,208	9	—	Hunger	—	Phlorrhizin 1,0 g subcutan in Öl 6 Uhr p. m. Hunger
17.	435	„	3,743	3,330	3,197	89	84	0,255	6,8	Spur Spur	„	—	„
18.	1490	sauer	8,197	7,996	7,306	97,5	89,0	0,628	7,7	2,4	35,8	—	„
19.	1200	„	6,921	6,133	5,964	88,5	85,5	0,554	8	1,8	21,6	—	„
20.	1190	„	8,313	7,886	6,997	94	84	0,509	6	1,74	20,7	—	„
21.	1465	„	6,503	5,841	5,332	89,5	81,5	0,518	8,0	0,30	4,4	—	„
22.	730	amph.	6,244	5,308	3,968	85,5	64	0,323	5,2	0,32	2,3	—	Stallkost
23.	505	alkal.	3,683	3,503	3,269	95	89	0,159	4,3	0,25	1,2	—	„

Erhält heute Stallkost, da Intoxikation nicht eintritt



Tabelle Nr. V. — Hund Nr. 213. — I. Versuch.

Datum	Menge ccm	Reakt.	Ges.-N g	Harnstoff			NH <sub>3</sub>		Zucker		Gew. kg	Futter	Bemerkungen	
				Spiro g	Henr. g	Sp. %	H. %	g	%	g				%
22./IX.	530	alkal.	2,226	—	—	—	—	0,192	8,6	15,9	3,0	9,500	Hunger	Phlorrhizin 1,0 am 21./X.
23.	800	„	4,880	—	—	—	—	0,687	14	26,0	3,25	8,600	„	
24.	830	„	8,947	6,507	6,535	75	73	0,864	10	29,05	3,5	8,250	„	
25.	395	„	5,214	3,953	3,790	75	71	1,119	21,3	17,77	4,5	7,850	„	Phlorrhizin 0,5.
26.	595	„	7,080	6,819	6,018	97	86	1,085	15,3	22,12	3,75	7,600	„	
27.	590	„	6,260	5,531	4,986	90	79,5	1,064	17,0	16,52	2,8	7,300	„	Blutzucker 0,06%.
28.	305	„	2,897	2,306	2,490	79	86	0,570	19,7	7,63	2,5	7,100	„	
29.	700	„	4,130	3,047	2,790	73	66	0,667	16,0	2,45	0,35	6,900	Stallkost	
30.	210	„	3,454	—	—	—	—	0,491	14,2	0	0	—	—	

## II. Versuch.

18./X.	1105	alkal.	4,114	3,094	2,902	75	70,5	0,854	27,6	0	0	9,200	Stallkost	Blutzucker 0,062%.
19.	165	„	1,178	0,896	0,842	76,5	71,6	0,232	20,0	10,4	3,75	9,000	Hunger	Phlorrhizin 1,0. 10 Uhr vorm.
20.	325	„	3,731	2,724	2,548	73,0	68	1,024	27,0	28,43	4,37	8,800	„	Blutzucker 0,023%.
21.	350	„	4,762	1,701	1,470	32,2	28	0,660	14,0	7,70	2,2	8,300	„	Phlorrhizin 1,0. 11 Uhr vorm. Blutzucker 0,01%.
22.	715	sauer	10,819	5,522	4,239	51,5	39,2	0,012	0,1	25,5	3,0	8,000	—	Blutzucker 0,036%.
23.	225	alkal.	3,415	2,988	2,394	88	70,0	0,415	12,0	11,9	5,3	7,700	—	„ 0,042%.
24.	180	„	3,453	2,530	2,278	73,5	66,0	0,610	17,0	10,35	5,75	7,500	—	Phlorrhizin 1,0. 12 Uhr mitt.
25.	285	„	4,731	4,021	3,910	84,0	81,5	0,835	17,0	15,4	5,4	7,200	—	Blutzucker 0,042%.
26.	270	„	5,448	4,683	3,940	86,0	72,5	0,674	12,0	11,0	4,1	7,000	—	„ 0,063%.
27.	390	Urin mit diarrhöischem Stuhl verunreinigt.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7,200	Futter Fleisch, Milch	

Tabelle Nr. VI. — Hund Nr. 209. — Der Harnstoff sinkt progressiv ab, NH<sub>3</sub> steigt nicht an.

Datum	Menge ccm	Reakt.	Ges.-N g	Harnstoff			NH <sub>3</sub>		Zucker		Gewicht kg	Futter	
				Spiro g	Henr. g	Spiro %	Henr. %	g	%	g			%
19./XI.	395	alkal.	7,358	6,287	5,668	85,5	77	0,684	9	—	—	14,500	Stallkost
20.	340	"	5,236	4,079	3,427	78,0	65,5	0,554	10,5	—	—	—	Hunger
21.	270	"	3,801	2,808	2,513	74,0	66,0	0,328	8,6	—	—	14,200	—
22.	705	"	4,135	3,550	3,440	86,0	83,5	0,396	9,5	14,8	2,1	—	—
23.	1215	"	7,102	5,808	5,649	82,0	79,5	0,666	9,4	19,45	1,6	14,000	—
24.	1440	"	7,439	5,362	4,687	72,5	63,0	0,540	7,3	17,3	1,2	13,800	—
25.	850	"	4,950	3,403	2,915	68,5	59,0	0,401	6,9	12,75	1,5	—	Hunger
26.	Spuren für quantitative Bestimmungen nicht ausreichend.												

Hund Nr. 234. — Tier sehr schlecht genährt, Harnstoff sinkt sofort. NH<sub>3</sub> bleibt gleich.

12./XII.	165	sauer	2,013	1,526	1,386	76	69	0,084	2,4	—	—	—	Hunger
13.	940	"	8,843	4,956	4,470	56	50	0,572	6,5	30,08	3,2	12,650	"
14.	460	"	11,076	7,599	6,726	68	60,5	0,430	3,9	30,82	6,7	12,500	"
15.	65	"	1,48	1,07	—	67,5	—	0,03	2,0	—	—	—	"

Tier getötet wegen Beginn der Intoxikat. früh morgens.  
Blutzucker 0,05%.  
0,00%.



Tabelle Nr. VII. -- Hund Nr. 229. -- Box-Schnauzer.

Datum	Menge ccm	Reakt.	Ges.-N		Harnstoff			NH <sub>3</sub>		Zucker		Gew. kg	Futter	Bemerkungen	Blutzucker		
			g	%	Spiro g	Henr. g	Sp. %	H. %	g	%	g				%	früh	mittags
4./XII.	255	alkal.	7,953		6,261	5,577	79	71	0,415	5,2	—	—	Normal	—	—	—	
5.	420	„	9,589		6,595	6,673	69	69	0,335	3,5	—	—	Hunger	—	0,09	—	
6.	255	„	4,198		3,092	2,856	72	68	0,180	4,7	—	—	—	Phlorrhizin 1,0 in Öl	—	—	
7.	400	„	8,712		6,188	6,048	71	69	0,389	4,3	8,16	3,2	—	—	—	—	
8.	360	„	8,270		6,249	5,796	75	70	0,390	4,7	14,8	3,7	9,200	—	—	—	
9.	560	„	14,559		11,028	11,250	75	77	0,678	2,1	16,5	4,37	—	—	—	0,07	
10.	510	„	13,972		10,061	9,246	71,5	66	0,652	2,1	26,3	4,7	—	—	—	0,04	
11.	195	„	4,900		3,399	2,150	69	46	0,246	4,9	23,37	4,1	—	11 Übr früh Tier ganz hinfällig, wird getötet	—	0,00!	—

Der Harnstoff geht progressiv nach beiden Bestimmungsarten herab, der NH<sub>3</sub>-Gehalt bleibt gleich, sinkt zum Schluß sogar ab.

## Hund Nr. 138 (Eck). -- Harnstoff nach Henriques-Gammeltoft.

Datum	Menge ccm	Reakt.	Ges.-N g	Harnstoff		H <sub>2</sub> N		Sacch.		Alb. kg	Gewicht kg	Phlorrhiz.	Blut- zucker %	Bemerkungen
				Ges. g	% d.g.N	Ges. g	% d.g.N	Ges. g	%					
27./I.	630	alkal.	2,119	1,499	71	0,208	9,5	—	—	—	11,6	—	—	Seit gestern 500 g Fleisch + 500 ccm Milch
28.	230	„	3,909	3,059	77	0,314	8,0	—	—	—	11,1	—	0,07	500 „ + 500 „
29.	400	„	3,965	2,632	66,4	0,282	7,1	—	—	—	11,5	2 × 0,75	—	Hunger
30.	450	„	2,747	1,701	60,2	0,325	12,0	16,65	3,7	—	11,2	2 × 0,75	—	„
31.	950	„	9,177	6,118	66,6	0,665	6,0	31,35	3,3	—	10,9	2 × 0,75	0,01	„
1./II.	650	„	14,196	2,466	17,6	0,269	1,8	18,2	2,8	—	—	—	—	Intox. Krämpfe. Stirbt trotz 10 g NallCO <sub>3</sub> . Exitus.

Tabelle Nr. VIII. — Eck-Hund Nr. 196.

Datum	Menge ccm	Reakt.	Ges.-N g	Harnstoff		NH <sub>3</sub>		Zucker		Nahrung	Gewicht kg
				Spiro g	Henr. %	Spiro g	Henr. %	g	%		
10./X.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Hunger	6,300
11.	320	alkal.	2,378	1,615	68	—	0,267	11	—	—	6,100
12.	405	sauer	4,762	3,582	75	66,5	0,383	8	11,13	2,75	6,000
13.	140	amph.	2,066	1,544	74	66,0	0,136	6,5	3,22	2,3	5,800
14.	420	alkal.	6,997	4,807	68	63,0	0,515	7,4	10,08	2,4	—
15.	165	—	3,501	2,930	84	74	0,234	6,7	6,76	4,1	5,400

Urin ikterisch,  
sehr viel Urobilin.  
Stark ikterisch. Wird koma-  
tös, hat aber keine Krämpfe.  
Harnstoff bleibt gleich.

Tabelle Nr. IX. — Eck-Hund Nr. 197.

Der Harnstoff sinkt auf niederste Werte, nach beiden Methoden, der NH<sub>3</sub>-Gehalt bleibt gleich.

Datum	Menge ccm	Reakt.	Ges.-N g	Harnstoff		NH <sub>3</sub>		Zucker		Nahrung	Gewicht kg	Bemerkungen	Blut- zucker
				Spiro g	Henr. %	Spiro g	Henr. %	g	%				
5./X.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Hunger	7,700	—	0,08
6.	1095	alkal.	2,437	1,173	47,6	51,5	0,778	32,0	0	—	7,400	1,0 Phlorrhizin.	—
7.	415	—	6,359	3,783	59,5	60	0,230	3,6	16,8	4,05	7,100	—	—
8.	320	—	5,894	3,351	58,0	55,5	0,267	4,5	11,5	3,6	6,950	Intoxikation beginnt mit schweren Krämpfen.	0,00
9.	700	—	13,014	2,203	17	14,7	0,382	2,9	10,5	1,5	—	Exitus im Koma.	0,00



Die Tabellen geben darüber Auskunft, daß wir bei den letzten Tieren mit beiden Methoden dieselbe Herabsetzung der Harnstoffmenge konstatieren konnten, wie früher bei alleiniger Bestimmung nach H. und G. Nach dem Gesagten dürfte dieser Ausfall der Experimente keinen Zweifel an der Richtigkeit der früheren Beobachtungen mehr zulassen, die Harnstoffbildung ist gegen Ende der Phlorrhizinwirkung vermindert und zwar oft recht beträchtlich. Es entzieht sich einstweilen unserer Kenntnis, warum diese Verminderung einmal stark, das andere Mal weniger stark ist. Weiter muß auch sofort auffallen, daß nach einer dem Versuchsbeginn kurz folgenden Senkung der Harnstoffwerte ein Ansteigen gleichzeitig mit dem Anwachsen des Gesamt-N statthat. Weiter zeigen die Tiere, welche nicht spontan gestorben sind, sondern bei Beginn der ersten Krämpfe getötet wurden, nie so niedere Werte für Harnstoff, als die ersteren. Also erst gegen Ende der Phlorrhizineinwirkung tritt diese extreme Harnstoffverminderung ein. Es werden Werte erreicht, die 14—17% des Gesamt-N betragen, Werte, die in dieser Geringe bisher nie gefunden wurden.

Nun ist darauf hinzuweisen, daß im Hunger an sich von verschiedenen Seiten über Verminderung des Harnstoffgehaltes berichtet ist. So teilt Brugsch<sup>1)</sup> Untersuchungen an dem Hungerkünstler Succi mit, bei dem er eine Verminderung des Harnstoffes bis auf ca. 50% fand. Gleichzeitig war aber der  $\text{NH}_3$ -Gehalt bedeutend erhöht bis auf 35% des Gesamt-N. Auch E. und O. Freund<sup>2)</sup> finden eine Verminderung des Harnstoff-N, allerdings nur bis 69% (Mörner-Sjöqvist), dabei aber nur eine geringe  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung. Bönninger und Mohr<sup>3)</sup> aber fanden vermehrte  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung. In demselben Sinne spricht sich v. Noorden<sup>4)</sup> aus, dasselbe bestätigt Grafe.<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Brugsch, Der Eiweißzerfall im extremen Hunger, Zeitschrift f. exp. Path. u. Th., Bd. 1, S. 419, 1905.

<sup>2)</sup> E. und O. Freund, Beiträge zum Stoffwechsel im Hungerzustand, Wien. klin. Rundschau, 1901.

<sup>3)</sup> Bönninger und Mohr, Untersuchungen über einige Fragen des Hungerstoffwechsels, Zeitschrift f. exp. Path. u. Th., Bd. 3, S. 675, 1906.

<sup>4)</sup> v. Noorden, Handb. d. Path. d. Stoffwechsels, I, S. 517.

<sup>5)</sup> E. Grafe, Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels im protrahierten Hungerzustand, Diese Zeitschrift, Bd. 65, S. 21, 1910.

Es scheint daher nicht zweifelhaft, daß im Hunger an sich eine Herabsetzung des Harnstoffgehaltes gefunden wird, daß aber der Grund dafür in einer vermehrten Bildung von Säure und damit in vermehrter  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung besteht. Nur O. und E. Freund konnten dies nicht finden. Überdies wurden nur bei protrahiertem Hunger dieser Befund erhoben. Bei unseren Hunden tritt die Verminderung aber schon nach wenigen Tagen auf.

In diesem Zusammenhange wird es nun recht interessieren, daß bei unseren Hunden eine Vermehrung des  $\text{NH}_3$  in nennenswertem Grade nie stattfindet. Häufig bleibt der  $\text{NH}_3$ -Gehalt völlig gleich, oder er sinkt sogar ab! An sich ist ja zu erwarten, daß der  $\text{NH}_3$ -Gehalt nicht steigt, weil Tiere mit Eckscher Fistel nach den Feststellungen von Fischler und Kossow<sup>1)</sup> auch unter Hunger und Phlorrhizin keine wesentliche Acidose bekommen. Damit entfällt der Punkt, welcher nach unseren heutigen Anschauungen wohl ausschließlich die  $\text{NH}_3$ -Vermehrung bedingt. Wir lassen es einstweilen dahingestellt, ob dieses Axiom allein genügt, das Nichtanwachsen des  $\text{NH}_3$  genügend zu erklären, und behalten uns weitere Feststellungen darüber vor.

Eines läßt sich aber mit diesen in jedem Falle wiederkehrenden Befunden bestimmt sagen, daß nämlich die beobachteten Intoxikationserscheinungen nicht auf einer Acidosis beruhen, wie v. Mering, der erste Beobachter der protrahierten Hungerphlorrhizinwirkung, meinte.

Damit rollen wir aber die Frage nach dem Grunde der toxischen Wirkung des Glykosides unter Hunger von neuem auf. Nach den bisherigen Feststellungen ist das zeitliche Zusammenfallen mit dem völligen Schwund von Kohlenhydraten evident. Eine nachträgliche Zuführung von Kohlenhydrat, wie es durch Nahrung möglich ist, hält die einmal ausgebrochene schwere Intoxikation nicht mehr auf, ja auch die intravenöse Zufuhr von Dextrose nützt nichts mehr, wie die folgende Arbeit dartut. Diese Tatsachen lassen es unwahrscheinlich erscheinen, daß in dem Fehlen der Kohlenhydrate selbst die eigentliche Ursache der Intoxikation erblickt werden darf. Es spielt offenbar nur das auslösende Moment, das als Vorbedingung

<sup>1)</sup> Fischler und Kossow, s. o.



dafür aber wohl unumgänglich ist. Das besonders leichte Auftreten unter den Verhältnissen der Eckschen Fistel weist auf die große Wichtigkeit der Leber als Zentralort der Aufrechterhaltung des Kohlenhydratspiegels hin und zeigt damit am unmittelbarsten die ausschlaggebende Tätigkeit der Leber im intermediären Stoffwechsel.

Diese Überlegung führt aber im Verein mit den Beobachtungen über die Veränderungen des Harnstoffstoffwechsels zu der Vorstellung, daß in der Bildung eigenartiger Eiweißspaltprodukte oder vielleicht noch richtiger in ihrer ungenügenden Verarbeitung durch die Leber die eigentliche Ursache der Intoxikation zu suchen sein dürfte. Die Gründe, welche geeignet erscheinen, diese Vorstellungen über eine reine Vermutung zu erheben, liegen einmal in dem Ausschluß anderer Möglichkeiten (Säurevergiftung, Phlorrhizinwirkung als solche), weiter aber in der Konstatierung eines abnorm verlaufenden N-Stoffwechsels, endlich aber in der Beachtung des klinischen Bildes der Intoxikation, von dem wir schon früher sagten, daß es an Krankheitsbilder der Leberinsuffizienz erinnere. Bei der zentralen Läppchennekrose der Leber, die direkt mit Zerfall von Lebereiweiß einhergeht, hat Fischler ganz die gleichen Bilder beschrieben und sie mit dem Eiweißzerfall in Zusammenhang gebracht. Der Abgang blutiger Massen im Stuhl ist eine regelmäßige Begleiterscheinung der toxischen Phlorrhizinwirkung sowohl, wie auch der Lebernekrose (das Gesagte gilt zunächst nur vom Hunde) und hat seine bekannte Analogie in der Enteritis haemorrhagica anaphylactica, die Schittenhelm und Weichardt festgelegt haben, als Ausdruck der Störungen des Eiweißabbaues. Eine anatomische Läsion der Leber ist aber ebenfalls außer jedem Zweifel, wie eingangs dieser Mitteilung auseinandergesetzt wurde. So rundet sich die ganze Betrachtung auf die Vorstellung einer Störung des intermediären Stoffwechsels und der Möglichkeit ihrer Lokalisation in der Leber, namentlich da man von ihr weiß, daß ihr die Harnstoffproduktion in vorwiegendem Maße zukommt und sie da eben versagt. Unmittelbar interessant wäre es, wenn es gelänge, die Form, in der der N bei der starken

Verminderung des Harnstoffes erscheint, zu erkennen. Tastversuche nach dieser Richtung sind schon unternommen, Monoaminosäuren scheinen nicht wesentlich in Betracht zu kommen. (Weitere Mitteilungen über diesen Punkt sollen alsbald erscheinen und behalten wir uns vor.)

Auf einen anderen Punkt sei noch eingegangen, nämlich die Körpertemperatur der ganz oder nahezu völlig kohlenhydratfreien Tiere. Vorwiegend durch die Beobachtungen über Steigerung des Blutzuckergehaltes im Fieber veranlaßt, sah man die Möglichkeit einer Erhöhung der Körpertemperatur überhaupt an den Blutzucker gebunden. Es war in den vorliegenden Fällen von Kohlenhydratfreiheit der Tiere interessant genug, dieser Frage einiges Augenmerk zuzuwenden.

Wie Hermann Freund an anderer Stelle schon mitgeteilt hat, regulieren unsere Tiere ohne nachweisbaren Blutzuckergehalt in der Winterkälte ihre Temperatur vollkommen normal. Wichtiger erscheint aber noch die Tatsache, daß die Tiere erhebliche Temperatursteigerungen bekommen, wenn sie in Krämpfe verfallen. Wir haben Temperaturen über  $39^{\circ}$  öfter gemessen, ja sogar  $40,5^{\circ}$ . Man wird aus dem Nichtnachweisbarsein von Dextrose im Blut nicht etwa auf ihr völliges Fehlen schließen dürfen, scheiden doch alle diese Tiere erhebliche Mengen Zucker noch im Harn aus. Immerhin wird die Nachfrage nach Zucker in den Muskeln bei den allgemeinen Krämpfen eine sehr erhebliche sein, so erheblich, daß man sich vorstellen kann, daß der Muskel vielleicht auch anderes Material zu seiner Funktion heranzieht. Diese Überlegung sei erwähnt, weil in ihr vielleicht ein Fingerzeig auf die Entstehung der abnormen Spaltprodukte des N-Wechsels liegt, wofür wir den klaren Ausdruck in der Harnstoffverminderung haben.

Auf alle Fälle läßt sich aus den Beobachtungen konstatieren, daß ein Körper ohne nachweisbare Mengen von Blutzucker und bei einem Minimum von Glykogengehalt nicht nur imstande ist, die Körpertemperatur gegen starke Kälte (10 Stunden in der Winterkälte im Freien) zu halten, sondern auch noch erhebliche Fiebersteigerungen aufzubringen.