

III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber Harnsecretion und Glykosurie nach Vergiftung mit Protocurarin und Curarin.

Von

Dr. med. K. Morishima.

(Mit 1 Abbildung.)

Seitdem Claude Bernard 1855 zuerst über das Auftreten von Zucker im Harn curarisirter Thiere (Hunde und Kaninchen) berichtete, ist die Curareglykosurie von zahlreichen Forschern und an verschiedenen Thieren beobachtet, und von mehreren derselben der Versuch gemacht worden, die Ursache dieser Abnormität experimentell aufzudecken. Wie die nachstehende kurze Zusammenstellung der Litteratur ergibt, sind die von den verschiedenen Beobachtern erhaltenen Resultate sowohl hinsichtlich der thatsächlichen Ergebnisse, als auch in Bezug auf die aus letzteren gezogenen Schlussfolgerungen sehr verschiedene gewesen. Es lag sehr nahe, eine Ursache dieser abweichenden Befunde in der Verschiedenheit der Curaresorten zu vermuthen, und es erschien daher wünschenswerth, die jetzt zugänglichen reinen Curarine auch nach dieser Richtung hin etwas eingehender zu studiren.

Die Untersuchungen, welche ich zu diesem Zwecke, einem Vorschlage von Prof. Boehm folgend, unternahm, erstreckten sich vorwiegend auf Frösche (Temporarien und Esculenten), bei welchem leichter als bei Warmblütern, grössere Versuchsreihen ausführbar sind. Ausserdem regte auch die schon lange bekannte Thatsache, dass bei Fröschen während der Curarewirkung häufig enorme Mengen von Harn sich in der Blase anhäufen, die Frage an, wie sich überhaupt die Vorgänge der Nierenthätigkeit unter dem Einfluss des Curarins gestalten, und ob die hier zu Tage tretenden Erscheinungen in einem erkennbaren Zusammenhang mit der Glykosurie stehen. Eine kleinere

Versuchsreihe habe ich an Kaninchen angestellt, möchte aber der Mittheilung meiner Beobachtungen eine kurze Uebersicht der Litteratur über die Curareglykosurie voranschicken.

Cl. Bernard¹⁾ hat 2 Hunde und 2 Kaninchen mit subcutan gegebenem Curare vergiftet und jedesmal deutliche Glykosurie constatirt. Nach ihm soll der Zuckergehalt des Blutes stark vermehrt sein, bevor noch Zucker im Harn auftritt. Die Leber eines direct nach der eingetretenen Erholung durch Verblutung getödteten Kaninchens gab ein opalisirendes, zuckerreiches Dekokt. Er sah ferner, dass die Unterbrechung der künstlichen Athmung die Secretion von Drüsen, wie Speichel-, Thränendrüsen und Nieren, welche sonst bei Curarevergiftung stark vermehrt wurde, deutlich herabsetzte. Ein analoges Verhalten zeigte die Zuckerausscheidung durch den Harn.

Cl. Bernard glaubte also, dass diese Glykosurie von einer vermehrten Zuckerproduction der Leber abhängig sei, welche, wie andere drüsige Organe, durch die Curarewirkung in eine gesteigerte Thätigkeit gesetzt werden soll.

An einem Kaninchen mit durchschnittenen Vagis konnte er ebenfalls Glykosurie nachweisen.

Cl. Bernard's Angaben über das Zustandekommen des Curarediabetes konnte Schiff²⁾ nicht bestätigen; nach ihm ist diese Glykosurie nur die Folge der Behinderung der Athmung.

Winogradoff³⁾, der die Bernard'sche Angabe in vollem Maasse bestätigte, gelangte zu dem Schlusse, dass der Diabetes infolge von Curarevergiftung nicht durch gesteigerte Zuckerproduction in der Leber, sondern durch veränderte Bedingungen des Zuckerverbrauches im Organismus zu erklären ist. Den verminderten Zuckerverbrauch glaubte er durch die Muskellähmung erklären zu können, konnte aber diese Annahme nicht durch das Experiment beweisen.

Bei entleberten Fröschen und Kaninchen konnte Winogradoff keine Glykosurie nach Curarevergiftung constatiren. Das Ausbleiben der Glykosurie in den Versuchen, welche an Winterfröschen im December angestellt wurden, erklärte er mit den Worten: „dass, wenn bei Fröschen die Leber nicht fähig ist, Zucker zu bilden, auch nach Curarevergiftung kein Diabetes eintritt“, und stützte diese Ansicht

1) Cl. Bernard, *Leçons de physiologie expérimentale*. Paris 1855. T. I. S. 363.

2) Schiff, *Untersuchung über die Zuckerbildung in der Leber*. Würzburg 1858. Citirt nach Hermann's *Handbuch*. Bd. V. S. 393.

3) Winogradoff, *Beiträge zur Lehre von Diabetes mellitus*. Virchow's *Archiv* Bd. XXVII. S. 533. 1863.

durch die Beobachtung, dass er im alkoholischen Extract der Leber solcher Thiere keinen Zucker fand.

Durch eine andere Versuchsreihe an Kaninchen constatirte Winogradoff, dass beim Curarediabetes die Quantität des Glykogens und des Zuckers in der Leber nicht vergrößert ist, und dass die Umwandlung des Glykogens in Zucker nicht beschleunigt wird.

Im Nachtrag seiner Arbeit (S. 572) sucht er noch durch einen Versuch zu beweisen, dass die Ursache der Abwesenheit von Zucker in der Leber von Winterfröschen nicht das Fehlen von Ferment in den Lebern, wie Schiff glaubt, sondern die der Fermentation ungünstigen Verhältnisse, die niedrige umgebende Temperatur, ist.

Nach Saikowsky¹⁾ werden Kaninchen gewöhnlich 10, 15 bis 20 Minuten nach der Einspritzung des „Curarins“ sehr stark diabetisch, ihr Blut und ihre Leber enthält eine sehr beträchtliche Menge von Zucker. Aber solche Thiere, welche 2—3 Tage täglich mit „Curarin“ vergiftet und immer stark diabetisch wurden und dann mit sehr kleinen Dosen Arsensäure im Laufe von 3—4 Tagen vergiftet wurden, wobei die Leber sicher glykogenfrei werden musste, bekamen durch Curare trotz der ausserordentlich heftigen Vergiftungserscheinung niemals Glykosurie.

Saikowsky konnte seine Versuchsthiere ohne künstliche Athmung 6—8 Stunden lebend erhalten, indem er durch zeitweise Ligatur des Fusses oberhalb der Injectionsstelle des Giftes die Resorption des Curare regulirte.

Tieffenbach²⁾ suchte die Ursache der Glykosurie nach Curare, ebenso wie Schiff, in der Kohlensäurevergiftung.

Dock³⁾ hat in 3 Versuchen an Kaninchen, welche nach einer 4—6 tägigen Hungerzeit mit Curare subcutan vergiftet und mehrere Stunden lang durch künstliche Respiration am Leben erhalten wurden, jedesmal etwa nach 4 Stunden auftretende Glykosurie gesehen. Weil

1) Saikowsky, Zur Diabetesfrage. Centralblatt für die medicin. Wissenschaften. 1865. S. 769.

2) Tieffenbach, Glykogene Funktion der Leber. Dissert. Königsberg 1869. Citirt nach Wittich, Diabetes Mellitus in Hermann's Handbuch Bd. V. S. 393.

Wittich selbst hat die Versuche Tieffenbach's vielfach wiederholt und gesehen, dass, solange die künstliche Respiration unterhalten blieb, das Thier niemals diabetisch wurde, dass hingegen bei Sistirung der Athembewegung die Symptome der CO₂-Intoxication und als solches auch die Glykosurie hervorgerufen wurden, eine Ansicht, welche offenbar der Bernard'schen entgegengesetzt ist.

3) Dock, Einfluss der Curarevergiftung auf die Glykogenbildung in der Leber. Pflüger's Archiv Bd. V. S. 581. 1872.

die Leber in allen 3 Fällen, selbst nach Injection von Zucker in den Magen, stets glykogenfrei blieb, gelangte er zu dem Schlusse, dass „es ausser der Leber noch andere Orte im Organismus geben muss, in welchen einerseits Zucker in irgend welcher Form aufgespeichert werden kann, und aus denen andererseits wieder unter Umständen Zucker hervorgeht“. Nach ihm bewirkt also die Curarevergiftung auch noch nach mehrtägigem Hungern, bei glykogenfreier Leber, Zuckergehalt des Harnes. Die Zuckerquelle vermuthet er im Muskelglykogen.

Dieser Meinung ganz entgegen behauptete Luchsinger¹⁾, dass bei sicher glykogenfreier Leber Curare keinen Diabetes macht. Er meint, dass der Harnzucker in den Versuchen Dock's noch von Restglykogen der Leber abstammen konnte, wo nach ihm gerade das Glykogen am längsten sich hält. Sein Kaninchen mit 5 Hungertagen wurde noch durch Curare diabetisch, während eines nach sechstägigem Hungern und ein anderes nach 3 Hungertagen und darauffolgendem Zuckerstich, der noch wirksam war, keine Spur von Zucker im Harn zeigten.

Penzoldt und Fleischer²⁾ haben zwei curarisirte Hunde beide abwechselnd in apnoischen und in dyspnoischen Zustand gesetzt. Da in dem einen Versuche mit Apnoë die Glykosurie ausblieb, so gelangen sie zu der Schlussfolgerung: „Eine länger dauernde Curarevergiftung erzeugt bekanntlich Glykosurie. Bei gleichmässiger Fleischfütterung und vollständiger Apnoë des Thieres kann diese Folge auch ausbleiben“ (S. 262).

Zuntz³⁾ hat, von der Meinung ausgehend, dass der Curarediabetes nicht durch Curarewirkung an sich, sondern durch mit den Versuchen verbundene accessorische Schädlichkeiten — als solche nannte er: Reizung von sensiblen Nerven, Störung des Kreislaufes durch Anwendung schlechter Curaresorten, namentlich aber durch ungeeignete künstliche Ventilation, vielleicht auch durch starke Abkühlung der Versuchtsthiere, zeitweilig auftretender Sauerstoffmangel — verursacht werde, mehrere Kaninchen mehrere Stunden lang bei regelmässiger Ventilation in Curarelähmung erhalten und dabei für Constantbleiben der Körpertemperatur gesorgt. Dabei fand er den Harn vollkommen

1) Luchsinger, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. Dissert. Zürich 1875. S. 84.

2) Penzoldt und Fleischer, Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Stoffwechsels u. s. w. Virchow's Archiv Bd. LXXXVII. S. 241. 1882.

3) Zuntz, Ueber die Benutzung curarisirter Thiere zu Stoffwechseluntersuchungen. Du Bois-Reymond's Archiv. 1884. S. 380.

zuckerfrei und die Harnmenge weder vermehrt noch vermindert. Als aber in einem Versuche die Ventilation durch Wasser, welches sich in der Expirationsleitung in grösserer Menge condensirt hatte, gestört wurde, fand sich zuckerhaltiger Harn.

Dem entgegen beobachtete Gaglio¹⁾ das regelmässige Auftreten von Glykosurie bei Kaninchen und Hunden nach Verabreichung selbst verhältnissmässig kleiner stomachischer Curaredosen, welche die quergestreifte Musculatur noch nicht schädigten.

Langendorff²⁾ hat bei Fröschen durch Curarevergiftung auftretende Glykosurie gesehen, welche aber nicht selten ausblieb. Die Frösche, die durch Curare nicht diabetisch gemacht werden konnten, zeigten noch nach Strychninvergiftung eine Glykosurie. Er beobachtete aber auch Fälle, welche sich ganz umgekehrt verhielten. Er meinte deshalb, dass der Mechanismus der Glykosurie bei den beiden Vergiftungsweisen ein verschiedener ist.

Diese Meinung hat er in einer späteren Arbeit³⁾ zu beweisen gesucht. — Während die Leber der Frösche nach Strychnindiabetes sich verkleinerte, erwies sich die Leber beim Curarediabetes als voluminös und schwer und hatte hohen Glykogengehalt; während nach Entleberung der Strychnindiabetes nicht auftrat, sah er bei fünf entleberten Fröschen bei Curarevergiftung Glykosurie. (Die Versuche wurden bei ziemlich niedriger Umgebungstemperatur gemacht.) Er fand ferner in den Muskeln entleberter, mit Curare vergifteter Frösche nach Ablauf der Glykosurie noch kleine, aber deutliche Glykogenreste. Er schloss daraus, dass die Ursache der Glykosurie nicht in der Leber zu suchen sei.

Eine Bemerkung Langendorff's möchte ich noch anführen. Er sagt nämlich: „Gleiche Dosen gleich frischer Lösungen einer und derselben Sorte sind zuweilen bei dem einen Frosch wirksam, bei dem anderen nicht. Alte Lösungen, obwohl sie ihre lähmenden Eigenschaften vollkommen bewahrt haben, lassen die Glykosurie öfters vermissen wie frisch bereitete“ (S. 139 Fussnote).

Tillie⁴⁾, der im hiesigen Institut zuerst genauer die Wirkungen des chemisch reinen Curarins studirt hat, stellt fest, dass nach kleineren

1) Gaglio, Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre. Bd. XIII. Heft 4 und 5. 1885.

2) Langendorff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. Du Bois-Reymond's Archiv. 1886. Suppl.-Band. S. 269.

3) Derselbe, Der Curarediabetes. Ebenda 1887. S. 138.

4) Tillie, Ueber die Wirkungen des Curare und seiner Alkaloide. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVII. S. 1. 1890.

und mittleren Curarindosen periodenweise Zucker in dem reichlich secernirten Harn auftrat.

Araki¹⁾ hat in 3 Versuchen, die an Hunden mit Curare bei künstlicher Athmung angestellt wurden, nur einmal Glykosurie gesehen. In zwei anderen Fällen fehlte trotz hohen Zuckergehaltes des Blutes die Glykosurie. Bei Fröschen fand er im Mischharn von mehreren Fröschen „bedeutende Mengen“ von Zucker. Die Froschversuche wurden im November ausgeführt.

Araki erklärte diese Glykosurie, wie bei der CO- und anderer Vergiftung, als die Folge des Sauerstoffmangels, wodurch die Glykose nebst Milchsäure veranlasst würden, aus den Organen in das Blut und von da in den Harn überzugehen.

Sauer²⁾ hat im Zuntz'schen Laboratorium die Angabe Gaglio's einer genaueren Controle unterzogen und gesehen, dass selbst nach verhältnissmässig grossen Stomachicaldosen von Curare, so lange das Allgemeinbefinden des Thieres nicht gestört ist, Glykosurie niemals eintritt. Bei grösseren Dosen, sei es per os oder per anum, sah er nur in solchen Fällen Glykosurie, bei welchen die Thiere nach eingetretener Curarelähmung längere Zeit bei ungenügender Ventilation sich selbst überlassen blieben.

Er bestätigte damit wieder die Zuntz'sche Meinung und gelangte zu der Ansicht, dass das Curare, das Gaglio zu seinen Versuchen anwandte, neben dem specifischen Alkaloide vielleicht einen Giftstoff enthielt, welcher Diabetes erzeugt.

Wir sehen also aus dem Vorstehenden, dass die Glykosurie von den verschiedenen Autoren weder an Kaltblütern, noch an Warmblütern sicher und constant durch die Curarevergiftung hervorgerufen werden konnte, und dass das Ausbleiben derselben von ihnen verschieden erklärt wird. Besonders bemerkenswerth ist die Angabe von Langendorff, der bei entlebten Fröschen Curarediabetes auftreten sah, im Gegensatz zu Saikowsky und Luchsinger, die den Glykogengehalt der Leber als eine nothwendige Vorbedingung für das Zustandekommen des Curarediabetes ansehen. Andere Autoren, wie Schiff, Tieffenbach, Zuntz und Sauer, glauben, dass nicht das Curare an sich, sondern anderweitige, mit den Experimenten verbundene Schädlichkeiten, wie besonders mangel-

1) Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure u. s. w. Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. XV. S. 359. 1891.

2) Sauer, Ueber den sogenannten Curarediabetes u. s. w. Pflüger's Archiv Bd. XLIX. S. 423. 1891.

hafte Athmung, mechanische Insulte und dergleichen die wahre Ursache der Glykosurie seien.

Die früheren Autoren haben, abgesehen von Tillie, nur mit rohem Curare operirt. Meine Versuche sind mit Curarin und Protocurarin¹⁾ ausgeführt.

Die kleinste Dosis, durch welche vollständige Lähmung aller quergestreiften Muskeln der Frösche erreicht wird, beträgt bei Curarin 0,00000028 g und bei Protocurarinchlorid 0,00000012 g per Gramm Gewicht der Thiere. Ich bezeichne im Nachfolgenden diese Dosis als Normaldosis (unten in den Tabellen N. D.).

Für das Kaninchen beträgt die kleinste tödtliche Gabe bei subcutaner Application für Curarin 0,0034 g pro 1 kg Körpergewicht, während bei Protocurarinchlorid 0,0024 g pro 1 Kilo schon das Thier zum Tode führen können.

1. Versuche an Fröschen.

Aldehoff²⁾ hat, um die 24stündige Harnmenge von Fröschen ohne Verlust zu erhalten, die Haut um den Anus mit einer Ligatur abgebunden, die 24 Stunden liegen blieb. Er konnte die Gangrän der eingeschnürten Hautfalte dadurch verhindern, dass er einen dicken, weichen Faden wählte.

In meinen Versuchen, wo die Thiere durch Curare ganz gelähmt waren, und die Blase beim Abhalten äusseren Druckes sich spontan nicht entleert, waren solche Eingriffe nicht nöthig. Die Blase der Frösche ist bekanntlich im Verhältniss des Körpers der Thiere von colossaler Capacität; so konnte ich z. B. einer Esculenta von 55 g Körpergewicht 10,3 cem Harn und einer Temporaria von 48 g Körpergewicht 9,5 cem Harn, also etwa 20 Proc. des Körpergewichtes auf einmal durch Katheter entnehmen. Es ist also Harnverlust nicht zu befürchten, wenn man ein- bis zweimal täglich die Blase katheterisirt.

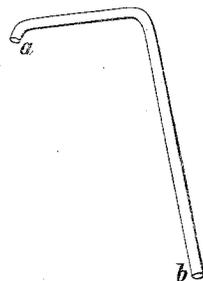
Bei den ersten Versuchen blieb der Katheter während der ganzen Versuchsdauer in der Blase des gelähmten Thieres liegen und liess den Harn in einen kleinen tarirten Behälter abtropfen. Da aber die Blasenwand oder Schleimflocken besonders im Zustande der

1) Boehm, Das amerikanische Pfeilgift Curare in chem. und physiol. Beziehung. II. Theil. S. 8 und 30. 1897.

2) Aldehoff, Tritt auch bei Kaltblütern nach Pankreasextirpation Diabetes mellitus auf? Zeitschrift f. Biologie Bd. XXVIII. S. 303. 1891.

Anurie manchmal zur Verstopfung des Katheters führten, so katheterisirte ich in späteren Versuchen täglich ein bis mehrere Male.

Die Katheterisation ist bei Fröschen mit etwas Uebung nicht schwer. Als Katheter wird ein nach beistehender Figur gebogenes Glasröhrchen benutzt. Man geht mit einem Ende a von dem Anus durch die Cloake in der Mittellinie bis zur Spina pelvis, richtet dann die Spitze nach der Ventralseite und gelangt so durch den kurzen, ziemlich weiten Blasenhalss direct in die Blase. Man wähle eher einen dicken Katheter, als zu dünnen, zur Vermeidung der Verstopfung desselben durch Schleimflocken. Wenn man das Ende b tief bringt, so wird der Harn durch Heberwirkung vollständig entleert, vollständiger und sauberer, als es durch Ausdrücken der Blase geschehen kann.



$\frac{1}{2}$ natürl. Grösse.

Zunächst wurden die Frösche mit verschiedenen Dosen Protocurarinchlorid vergiftet und die Verhältnisse der Harn- und Zuckerausscheidung beobachtet. Die Lähmung war je nach der Dosis $\frac{3}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der subcutanen Injection eine vollständige. Die Blase wurde vor der Wägung des Thieres durch Katheter entleert. Auf Zucker wurde durch die Trommer'sche Probe untersucht. In einigen Fällen bei reichlicher Harnmenge konnte der Zuckergehalt durch den Polarisationsapparat bestimmt werden. Um das Austrocknen zu vermeiden, wurden die Frösche auf feuchter Unterlage gehalten.

Die Resultate sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt, welcher noch folgende Bemerkungen voranzuschicken sind.

Zu Versuch Nr. 8—13 und 15 dienten solche Frösche, die 3 bis 6 Tage lang mit Froschmuskel gefüttert wurden.

Um zu erfahren, ob die Einspritzung von physiologischer Kochsalzlösung in den Lymphsack einen deutlichen Einfluss auf die Diurese und auf die Zuckerausscheidung ausübt, wurden in Versuch Nr. 9 und 13 zwei-, resp. dreimal je 4 ccm physiologische Kochsalzlösung in den drei ersten Versuchstagen subcutan gegeben.

Die Zahlen für die Harnmenge geben diejenige Menge an, welche von der Injection, resp. vom letzten Mittag bis zum Mittag des angegebenen Tages gesammelt wurde. Nur in Versuch Nr. 3—5 wurden die Frösche während der Lähmung nicht katheterisirt, sondern der Harn wurde erst beim Eintritt der Erholung durch Eröffnung der Blase entnommen.

Tabelle I.

Nummer	Art, Geschlecht, Gewicht des Frosches	Dosis, Zeit der Injection, Zeit der Erholung	Harn			
			Datum	Menge in cem	Zucker	
1	Esc. männl. 41 g	1 N. D. Inj. X. 19. 10 h. Erh. X. 21. 4 h.	X. 20.	0	}	0
			X. 21.	1,2		
2	Esc. männl. 42 g	1 ^{1/2} N. D. Inj. X. 19. 10 h. Erh. X. 21. 12 h.	X. 20.	0,5	}	0
			X. 21.	2,0		
3	Esc. männl. 51 g	1 N. D. Inj. X. 21. 10 h. Erh. X. 22. 9 h.	X. 22.	0,7		0
4	Esc. männl. 54 g	2 N. D. Inj. X. 21. 10 h. Erh. X. 24. 9 h.	X. 24.	1,0		0
5	Esc. männl. 46 g	3 N. D. Inj. X. 21. 10 h. Erh. X. 26. 9 h.	X. 26.	1,8		0
6	Esc. männl. 74 g	2 N. D. Inj. X. 22. 10 h. Erh. X. 27.	X. 22.	0,5	}	0
			X. 23.	0,2		
			X. 24.	3,1		
			X. 25.	3,8		
			X. 26.	2,2		
			X. 27.	1,0		
7	Esc. männl. 58 g	3 N. D. Inj. X. 24. 11 h. Erh. X. 28. 6 h.	X. 25.	0,2	}	0 deutlich stark 0
			X. 26.	1,3		
			X. 27.	1,3		
			X. 28.	3,8		
8	Esc. männl. 45 g	3 N. D. Inj. X. 28. 10 h. Erh. X. 31. 10 h.	X. 29.	0,8	}	0 Spur 0
			X. 30.	2,2		
			X. 31.	2,0		
9 ¹⁾	Esc. weibl. 66 g	2 N. D. Inj. X. 28. 10 h. Erh. X. 31. 3 h.	X. 29.	0,3	}	0
			X. 30.	2,7		
			X. 31.	2,0		
10	Temp. männl. 44 g	3 N. D. Inj. XI. 1. 10 h. Erh. XI. 4. 9 h.	XI. 2.	0	}	0
			XI. 3.	2,0		
11 ²⁾	Temp. weibl. 78 g	2 N. D. Inj. XI. 1. 10 h. Erh. XI. 3. 3 h.	XI. 2.	0,2	}	0 stark
			XI. 3.	4,7		
12	Esc. männl. 55 g	3 N. D. Inj. XI. 1. 12 h. Erh. XI. 8. 9 h.	XI. 2.	0	}	0
			XI. 3.	0,3		
			XI. 4.	3,5		
			XI. 5.	12,5		
			XI. 6.	14,1		
			XI. 7.	12,0		

1) Kochsalzlösung injicirt: X. 29. 9 h. 4 cem; X. 30. 12 h. 4 cem.

2) Der XI. 3 3 h. entnommene Harn enthält nicht mehr Zucker.

Tabelle I (Fortsetzung).

Nummer	Art, Geschlecht, Gewicht des Frosches	Dosis, Zeit der Injection, Zeit der Erholung	Harn			
			Datum	Menge in ccm	Zucker	
13 ¹⁾	Esc. männl. 43 g	3 N. D. Inj. XI. 1. 12 h. Erh. XI. 7. 5 h.	XI. 2.	0	}	0
			XI. 3.	1,8		
			XI. 4.	3,5		
			XI. 5.	6,5		
			XI. 6.	7,5		
			XI. 7.	7,5		
			14 ²⁾	Esc. weibl. 60 g		
XI. 6.	9,9					
XI. 7.	5,0					
XI. 8.	5,5					
15	Temp. männl. 46 g	3 N. D. Inj. XI. 4. 12 h. Erh. XI. 7. 9 h.	XI. 5.	1,2	}	deutlich stark 0
			XI. 6.	4,2		
			XI. 7.	3,5		
16	Esc. weibl. 63 g	4 N. D. Inj. XI. 4. 12 h. Erh. XI. 8. 9 h.	XI. 5.	1,9	}	0
			XI. 6.	9,4		
			XI. 7.	8,0		
			XI. 8.	9,5		
17	Esc. männl. 49 g	5 N. D. Inj. XI. 5. 11 h. Erh. XI. 8. 9 h.	XI. 6.	2,1	}	0
			XI. 7.	6,2		
			XI. 8.	5,0		
18	Esc. männl. 42 g	5 N. D. Inj. XI. 8. 11 h. Erh. XI. 11. 9 h.	XI. 9.	3,8	}	0
			XI. 10.	6,0		
			XI. 11.	6,0		
19 ³⁾	Esc. weibl. 71 g	4 N. D. Inj. XI. 11. 5 h. Erh. XI. 14. 1 h.	XI. 12.	1,2	}	0 deutlich deutlich
			XI. 13.	1,7		
			XI. 14.	3,3		

Eine zweite Versuchsreihe stellte ich mit Curarin an. Es wurden je 8 Esculenten und Temporarien mit der fünffachen Normaldosis vergiftet. Die Resultate geben die nachstehenden Tabellen an.

Tabelle II.

Rana esculenta. 5 N. D. Vergiftung: XI. 15. 12 h.
Vollständige Lähmung $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach der Injection.

Nummer	Geschlecht, Gewicht des Frosches	Zeit der Erholung	Harn			
			Datum	Menge in ccm	Zucker	
20	männl. 44 g	XI. 22.	XI. 16.	2,5	}	0
			XI. 17.	3,5		
			XI. 18.	4,3		
			XI. 19.	3,5		
			XI. 20.	2,7		
			XI. 21.	3,0		
			XI. 22.	1,5		

- 1) Kochsalzlösung injicirt: XI. 1. 3 h. 4 ccm, XI. 2. 1 h. 4 ccm, XI. 1. 10 h. 4 ccm.
- 2) Der 4 Stunden nach der Injection entnommene Harn zeigte schon deutliche Zuckerreaction.
- 3) Der XI. 14. 2 h. entnommene Harn enthielt keinen Zucker.

Tabelle II (Fortsetzung).

Nummer	Geschlecht, Gewicht des Frosches	Zeit der Erholung	Harn			
			Datum	Menge in com	Zucker	
21	männl. 71 g	XI. 20.	XI. 16.	3,0	}	
			XI. 17.	4,5		0
			XI. 18.	5,5		
			XI. 19.	6,0		
			XI. 20.	4,2		
22	männl. 111 g	XI. 23.	XI. 16.	2,3	}	
			XI. 17.	3,5		stark
			XI. 18.	6,8		0,5 Proc.
			XI. 19.	7,0		0,4 =
			XI. 20.	4,0		0,3 =
			XI. 21.	6,0		Spur
			XI. 22.	8,5		0
			XI. 23.	5,0		0
23	männl. 45 g	XI. 20.	XI. 16.	1,3	}	
			XI. 17.	2,8		0
			XI. 18.	2,5		
			XI. 19.	3,1		
			XI. 20.	1,5		
24	weibl. 74 g	XI. 26.	XI. 16.	1,0	}	
			XI. 17.	2,5		0
			XI. 18.	4,5		
			XI. 19.	3,0		
			XI. 20.	1,5		
			XI. 21.	2,0		
			XI. 22.	2,5		
			XI. 23.	3,0		
			XI. 24.	5,0		
			XI. 25.	3,5		
			XI. 26.	4,0		
25	weibl. 124 g	XI. 21.	XI. 16.	2,5	}	
			XI. 17.	4,5		0
			XI. 18.	14,0		
			XI. 19.	8,0		
			XI. 20.	4,2		
26	weibl. 100 g	XI. 25.	XI. 16.	0,7	}	
			XI. 17.	2,8		0
			XI. 18.	7,0		
			XI. 19.	6,5		
			XI. 20.	4,5		
			XI. 21.	6,0		
			XI. 22.	5,0		
			XI. 23.	6,5		
			XI. 24.	5,5		
			XI. 25.	5,0		
27	weibl. 38 g	XI. 20.	XI. 16.	0,7	}	
			XI. 17.	2,5		0
			XI. 18.	6,6		
			XI. 19.	6,0		
			XI. 20.	4,0		

Tabelle III.

Rana temporaria. 5 N. D. Injection: XI. 16. 12 h.
Vollständige Lähmung 15—30 Minuten nach Injection.

Nummer	Geschlecht, Gewicht des Frosches	Zeit der Erholung	Harn		
			Datum	Menge in cem	Zucker
28	männl. 49 g	XI. 20.	XI. 17.	0,8	deutlich
			XI. 18.	2,0	Spur
			XI. 19.	3,5	Spur
			XI. 20.	2,8	0
29	männl. 63 g	XI. 20.	XI. 17.	1,7	Spur
			XI. 18.	11,0	0,15 Proc.
			XI. 19.	8,7	deutlich
			XI. 20.	3,0	0
30	männl. 48 g	XI. 19.	XI. 17.	1,5	} 0
			XI. 18.	3,5	
			XI. 19.	2,8	
31	männl. 42 g	XI. 20.	XI. 17.	0,6	} 0
			XI. 18.	2,0	
			XI. 19.	2,5	
			XI. 20.	2,0	
32	weibl. 68 g	XI. 20.	XI. 17.	0,5	} 0
			XI. 18.	3,1	
			XI. 19.	9,0	
			XI. 20.	3,5	
33	weibl. 77 g	XI. 20.	XI. 17.	0,4	} 0
			XI. 18.	0,8	
			XI. 19.	1,7	
			XI. 20.	4,0	
34	weibl. 41 g	XI. 20.	XI. 17.	0,5	} 0
			XI. 18.	1,3	
			XI. 19.	2,5	
			XI. 20.	3,0	
35	weibl. 62 g	XI. 20.	XI. 17.	0,3	} 0
			XI. 18.	0,6	
			XI. 19.	1,5	
			XI. 20.	1,5	

Aus diesen 3 Tabellen sieht man also, dass die Glykosurie sowohl bei Protocurarin-, als auch bei Curarinvergiftung keine constante Erscheinung ist. Sie ist in allen 35 Versuchen nur neunmal aufgetreten. Die Häufigkeit der Glykosurie bei Protocurarin war 6:19 und bei Curarin 3:16, so dass also kein deutlicher Unterschied hinsichtlich der beiden Alkaloide zu bemerken ist. Die Häufigkeit der Glykosurie bei Esculenten betrug 5:24, bei Temporarien 4:11.

Bei der Vergiftung mit 2—5 Normaldosen ist die Glykosurie ohne merkbaren Unterschied der Häufigkeit aufgetreten. Kleinere

Dosis als 2 Normaldosen hat niemals die Glykosurie zur Folge gehabt (Tabelle I. 1—3). Die beiden Versuche mit subcutaner Injektion von physiologischer Kochsalzlösung zeigen, dass dieselbe weder auf Glykosurie, noch auf Harnmenge einen merkbaren Einfluss ausübt (Tabelle I. 9 und 13).

Die Glykosurie kann schon ziemlich früh erscheinen — 4 Stunden nach der Vergiftung (Tabelle I. 14) — und bis kurz vor dem Eintritt der Erholung, ja sogar etwas nach dem Wiederauftreten der Reflexbewegungen dauern, aber niemals blieb sie bei der totalen Erholung bestehen. Die Menge des ausgeschiedenen Zuckers betrug in einem Falle über 0,07 g im Laufe der 6 Tage (Tabelle II. 22) und in einem anderen Falle ca. 0,05 g in 4 Tagen (Tabelle I. 14).

Als constante Erscheinung sehen wir im Beginne der Vergiftung eine Herabsetzung der Harnsecretion, die manchmal sogar zur gänzlichen Anurie führen kann. In den späteren Stadien der Vergiftung tritt deutliche Polyurie auf, die aber, wie aus der Tabelle ersichtlich, mit der Glykosurie nichts zu thun hat, da sie auch bei völligem Ausbleiben von Zucker im Harn auftritt.

Nach Aldehoff (l. c.) schwankt die 24stündliche Harnmenge bei normalen Fröschen zwischen $\frac{1}{2}$ —11 ccm. Um über die Harnmengen, welche von normalen Winterfröschen unter den bei meinen Versuchen obwaltenden äusseren Bedingungen täglich abgesondert werden, Aufschluss zu erhalten, habe ich einige Versuche angestellt, wobei nicht gefesselte Frösche in enge Kästchen, die spontane Bewegung ziemlich gut verhinderten, in normale Körperstellung gebracht wurden, so dass der Harn mittels des ständig in der Blase liegenden Katheters ohne Verlust im Messgefäss gesammelt werden konnte. Ich erhielt so 1—2 ccm Harn täglich. Bei vergifteten Fröschen habe ich, wie aus den Tabellen ersichtlich, in späteren Stadien der Vergiftung nicht selten eine Steigerung bis über 10 ccm bemerken können (Tabelle I. 12, Tabelle II. 25, Tabelle III. 29). Auf die Frage der Harnsecretion kommen wir später noch zurück.

Um zu bestimmen, ob an einmal durch Curare diabetisch gewordenen Fröschen, d. h. an solchen Fröschen, die eine Disposition zum Diabetes haben, noch einmal nach neuer Vergiftung Glykosurie auftritt, oder ob etwa durch die einmalige Glykosurie die Zuckerquelle erschöpft ist, wurden 4 Frösche, die schon einmal Diabetes gegeben hatten, zum zweiten Male vergiftet. Einer derselben, der auch bei der 2. Vergiftung noch diabetisch wurde, wurde noch ein drittes Mal vergiftet. Die Resultate waren Folgende.

Tabelle IV.

Nummer	Vergiftung	Harn			
		Datum	Menge in cem	Zucker	
11	XI. 8. 11 h. zweite Vergiftung mit 3 N. D. Protocurarin XI. 11. 9 h. Erholung	XI. 9.	5,0	deutlich	
		XI. 10.	6,2	0	
		XI. 11.	8,0	0	
11	XI. 11. 1 h. dritte Vergiftung mit 3 N. D. Protocurarin XI. 14. 10 h. Erholung	XI. 12.	3,9	}	
		XI. 13.	8,0		0
		XI. 14.	7,0		
19	XI. 14. 6 h. zweite Vergiftung mit 4 N. D. Protocurarin XI. 18. 9 h. Erholung	XI. 15.	1,1	}	
		XI. 16.	7,0		0
		XI. 17.	10,0		
28	XI. 22. 12 h. zweite Vergiftung mit 4 N. D. Curarin XI. 28. 12 h. Erholung	XI. 23.	0	}	
		XI. 24.	0,3		
		XI. 25.	1,5		0
		XI. 26.	4,0		
		XI. 27.	2,0		
		XI. 28.	2,5		
29	XI. 22. 12 h. zweite Vergiftung mit 4 N. D. Curarin XI. 28. 12 h. Erholung	XI. 23.	0,8	}	
		XI. 24.	1,5		
		XI. 25.	4,7		0
		XI. 26.	6,0		
		XI. 27.	4,0		
		XI. 28.	4,0		

Aus dieser Tabelle sieht man also, dass die Glykosurie in der zweiten Vergiftung bei einem Frosch nur im ersten Vergiftungstag und bei drei übrigen überhaupt nicht auftrat. Bei dem Frosch, der in der zweiten Vergiftung diabetisch wurde, wirkte eine dritte Vergiftung nicht mehr. Diese Thatsachen lassen vielleicht mit einiger Wahrscheinlichkeit den Schluss auf Erschöpfung der Zuckerquelle zu.

Bei der grossen Inconstanz des Auftretens der Glykosurie war sehr wenig Aussicht vorhanden, auf dem Wege des Experimentes etwas Sichereres über die Ursachen derselben und ihres Ausbleibens in Erfahrung zu bringen. Trotzdem habe ich eine Anzahl von Versuchen angestellt, um den Glykogengehalt der Leber und Muskeln von Thieren, welche Zucker ausschieden, und solchen, bei denen es nicht der Fall war, zu studiren.

Ich bestimmte zunächst das Leberglykogen der Frösche von beiden angegebenen Fällen. Zur Controle wurde auch der Glykogengehalt der nicht durch Curare vergifteten Leber bestimmt. Die Glykogenbestimmung geschah nach der bekannten Brücke'schen Methode. Von der Anwendung von Kali beim Zerkothen der Leber habe ich Abstand genommen, nachdem ich mich durch mehrere Con-

trolversuche überzeugt hatte, dass die gut zerkleinerten und viermal mit reinem Wasser ausgekochten Lebern bei nachträglicher Kalibehandlung keine Spuren von Glykogen mehr lieferten.

Tabelle V.

Frosch		Gewicht des Frosches	Gewicht der Leber	Verhältnis d. Lebergewicht zum Körpergewicht	Glykogen ¹⁾	
Nummer	Bemerkung				Ge- wicht in g	Proc. der Leber
11	Temp. weibl. { 1. Vergiftung: Glykosurie 2. = = 3. = keine Glykos.	78	1,7	1:46	0,2315	13,61
14	Esc. weibl. 1. Vergiftung: Glykosurie	60	2,2	1:28	0,1496	6,80
19	Esc. weibl. { 1. Vergiftung: Glykosurie 2. = keine Glykos.	71	4,1	1:17	0,6125	14,94
16	Esc. weibl. Vergiftet. Keine Glykosurie.	63	2,1	1:30	0,1080	5,14
18	Esc. männl. = = =	42	0,8	1:52	0,0525	6,56
	Normalfrosch 1 Esc. weibl.	54	2,8	1:19	0,5148	18,38
	= 2 = =	70	3,3	1:21	0,4567	13,84
	= 3 = männl.	53	1,0	1:53	0,0341	3,41
	= 4 = weibl.	67	2,3	1:29	0,2208	9,60
	= 5 = männl.	50	2,4	1:21	0,1306	5,44

Ueber den Glykogenehalt der Froschleber existiren mehrere Angaben. Die Froschleber enthält in den ersten Wintermonaten regelmässig sehr grosse Menge Glykogen²⁾ und wird selbst durch mehrere Wochen dauernde Carenz nicht glykogenfrei. Aldehoff³⁾ hat bei einem Frosch nach achtwöchentlichem Hungern noch 11 Proc. Leberglykogen gefunden.

Aus meinen Versuchen ist die merkwürdige Thatsache zu sehen, dass Thiere mit einem Gehalt an Leberglykogen von 5—6 Proc. des Lebergewichtes keine Glykosurie gaben, während andererseits Thiere, die ein- oder zweimal glykosurisch waren, noch einen Gehalt von 13—14 Proc. Leberglykogen hatten. In dem Punkt konnte ich also

1) Der Aschegehalt wurde nicht jedesmal bestimmt und in der Tabelle nicht berücksichtigt. Bei 2 Bestimmungen betrug er 3,24 Proc., resp. 4,32 Proc.

2) Vgl. Luchsinger, l. c. S. 18 und Barfurth, Vergleichend-histochem. Untersuchungen über das Glykogen. Archiv f. mikroskop. Anatomie Bd. XXV. S. 273. 1885.

3) Aldehoff, Ueber den Einfluss der Carenz u. s. w. Zeitschrift f. Biologie Bd. XXV. S. 142. 1889.

vollständig die Angabe von Langendorff bestätigen, der mikroskopisch einen hohen Glykogengehalt bei Curarelebern festgestellt hat.

Um mich von der Reinheit des von mir dargestellten Froseherberglykogens zu überzeugen, wurde es wieder in Wasser gelöst und die Lösung mit verdünnter Salzsäure und Quecksilberjodidjodkaliumlösung versetzt. Es entstand kein Niederschlag. Nun wurden von dem durch Umfällen aschefrei gemachten Glykogen 2 Lösungen von verschiedener Concentration, eine 1 procentige und eine 0,5 procentige bereitet und mit dem Halbschattenpolarisator von Schmidt und Hänsch mittels des Rohres von 100 mm, resp. 200 mm Länge untersucht. Es wurde in beiden Fällen eine Drehung von 2° nach rechts gefunden, was nach der Formel:

$$[\alpha_j] = \frac{56,4 \cdot a \cdot p}{p}$$

worin a den abgelesenen Grad und p den Procentgehalt der Lösung bedeutet, berechnet, eine specifische Drehung von $225,6^{\circ}$ ergab. Die Zahl stimmt genau mit dem Werth, der zuerst von Boehm und Hoffmann¹⁾ angegeben und von Külz²⁾ bestätigt wurde, überein.

Ich möchte hier noch bemerken, dass die Grösse der Leber (also ihr Verhältniss zum Körpergewicht), wie wir aus Tabelle V sehen können, zu ihrem Glykogengehalt in naher Beziehung steht, eine Thatsache, die schon von Boehm und Hoffmann³⁾ bei Katzen, von Afanassiew⁴⁾ bei Hunden und von Barfurth⁵⁾ bei Kaninchen beobachtet wurde.

Winogradoff ist der Ansicht, dass das Leberglykogen im Winter nicht in Zucker überführt werden kann, nicht weil die Fermente fehlen, sondern weil die niedrige Umgebungstemperatur die Fermentation nicht zustandekommen lässt. Wenn die Ansicht richtig ist, so müssen Frösche — obgleich die bis jetzt angegebenen Versuche bei einer Zimmertemperatur von $15-18^{\circ}$ C. angestellt wurden — bei erhöhter Temperatur Glykosurie geben, denn die Frösche sind, wie Tabelle V zeigt, von hohem Glykogengehalt der Leber.

1) Boehm und Hoffmann, Ueber das Verhalten des Glykogens u. s. w. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VII. S. 492. 1877.

2) Külz, Ueber das Drehungsvermögen des Glykogens. Pflüger's Archiv Bd. XXIV. S. 85. 1881.

3) Boehm und Hoffmann, Beiträge zur Kenntniss des Kohlehydratstoffwechsels. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VIII. S. 286. 1878.

4) Afanassiew, Ueber anatomische Veränderungen der Leber u. s. w. Pflüger's Archiv Bd. XXX. S. 394. 1883.

5) Barfurth, l. c. S. 359.

Ueber die Verhältnisse der Curareglykosurie zur Umgebungstemperatur schreibt auch Zuntz¹⁾ folgendermaassen: „Sicher kommt Sauerstoffmangel bei allen Versuchen an Fröschen in Frage, bei denen nach eingetretener Lähmung die Hautdiffusion allein die Athmung besorgen muss. Milne Edwards und andere haben gezeigt, dass die Haut nur bei einer Temperatur unter 12° C. dieser Aufgabe einigermaassen genügen kann. Dementsprechend fand Winogradoff bei curarisirten Fröschen im Winter niemals, im Sommer regelmässig Diabetes.“ Also nach ihm spielt bei Fröschen der Sauerstoffmangel nur bei einer höheren Temperatur eine Rolle, die zur Glykosurie führen kann.

Dagegen hat Langendorff bei niedriger Temperatur bei entlebten Fröschen doch Diabetes gesehen.

Um den Punkt zu entscheiden, wurden 4 Frösche während der Dauer der Vergiftung wärmer (ca. 20° C.) gehalten und andere 4 Frösche in den Keller, wo die Temperatur immer unter 10° C. war, gebracht. Dazu wurden die Frösche benutzt, die bei gewöhnlicher Temperatur keine Glykosurie bekamen. Die Resultate geben folgende Tabellen.

Tabelle VI. (Warmfrösche.)
XI. 21. 5 h., Injection von 5 N. D. Curarin.

Nummer	Harn			Bemerkung	
	Datum	Menge in cem	Zucker		
23	XI. 22.	0	}	0	XI. 24. todt gefunden
	XI. 23.	0,5			
27	XI. 22.	0	}	0	XI. 24. todt gefunden
	XI. 23.	0,4			
30	XI. 22.	0	}	0	XI. 28. Wieder in Zimmertemperatur von 15—18° C. XI. 29. Erholung.
	XI. 23.	0,3			
	XI. 24.	3,0			
	XI. 25.	5,0			
	XI. 26.	9,5			
	XI. 27.	5,0			
	XI. 28.	3,3			
XI. 29.	2,0				
32	XI. 22.	0,2	}	0	XI. 28. in Zimmertemperatur von 15—18° C. XI. 29. Erholung.
	XI. 23.	0,3			
	XI. 24.	0,5			
	XI. 25.	1,5			
	XI. 26.	2,5			
	XI. 27.	4,5			
	XI. 28.	7,5			
	XI. 29.	7,0			
	XI. 30.	7,0			

1) Zuntz, l. c. S. 386.

Tabelle VII. (Kaltfrösche.)

XI. 21. 5 h. Injection von 4 N. D. Curarin.

Nummer	Harn			Bemerkung
	Datum	Menge in cem	Zucker	
21	XI. 22.	0	}	XI. 29. Tod
	XI. 23.	0,5		
	XI. 24.	0,5		
	XI. 25.	2,7		
	XI. 26.	4,0		
	XI. 27.	3,5		
	XI. 28.	1,0		
25	XI. 22.	0	}	XI. 28. in Zimmertemperatur von 15–18° C. XII. 5. Erholung.
	XI. 23.	0		
	XI. 24.	0,3		
	XI. 25.	2,0		
	XI. 26.	4,5		
	XI. 27.	3,5		
	XI. 28.	7,0		
	XI. 29.	6,5		
	XI. 30.	5,8		
	XII. 1.	6,5		
	XII. 2.	6,5		
	XII. 3.	7,0		
	XII. 4.	5,0		
XII. 5.	5,0			
31	XI. 22.	0	}	XI. 28. in Zimmertemperatur von 15–18° C. XI. 30. Erholung.
	XI. 23.	0		
	XI. 24.	0,3		
	XI. 25.	1,2		
	XI. 26.	2,0		
	XI. 27.	2,5		
	XI. 28.	3,0		
	XI. 29.	2,8		
	XI. 30.	2,0		
34	XI. 22.	0	0	XI. 28. todt gefunden.
	XI. 23.	1,0	0	
	XI. 24.	2,5	deutlich	
	XI. 25.	3,5	deutlich	
	XI. 26.	2,5	stark	
	XI. 27.	1,2	stark	

Im Gegensatz zu den Angaben von Winogradoff und Zuntz ist also bei einem Frosch, der früher keine Glykosurie gab, bei niedriger Temperatur eine deutliche, mehrtägige Glykosurie aufgetreten. Wenn ich auch die Ursache dieser Thatsache nicht angeben kann, so beweisen die Versuche doch zur Genüge, dass höhere Temperatur keine nothwendige Bedingung für das Auftreten der Glykosurie ist.

Aus meinen Angaben ergibt sich die Thatsache, dass der Glykogengehalt der Leber in keiner nachweisbaren Beziehung zum

Curarediabetes steht. Es fragt sich nun, in welchem Verhältniss Curareglykosurie und Muskelglykogen stehen.

Aldehoff¹⁾ fand nach der Carenz von mehreren Wochen noch einen Glykogengehalt von mehreren Zehntelprocenten im Froschmuskul, und Külz²⁾ bei normalen Fröschen etwa 6—9⁰/₁₀₀ Muskelglykogen. In der nachstehenden Tabelle werden meine Befunde zusammengestellt.

Tabelle VIII.

Nummer	Frosch Bemerkung	Gewicht des benutzten Muskels	Glykogen ³⁾	
			Gewicht in g	Proc. des Muskels
11	1. Vergiftung: Glykosurie	7,8	0,1523	1,95
	2. =			
	3. = keine Glykos.			
19	1. Vergiftung: Glykosurie	6,3	0,0634	1,00
	2. = keine Glykos.			
18	Vergiftet, keine Glykosurie	4,9	0,0529	1,08
	Normalfrosch	6,4	0,0783	1,22

Zur Darstellung des Muskelglykogens wurde immer Oberschenkelmusculatur benutzt, nach dem Kochen, welches möglichst rasch geschah, mit Hilfe von etwas Sand zerrieben, mit 2 procentiger Kalilauge in der Wärme zersetzt und wie Leberglykogen weiter behandelt. Auch hier sehen wir keinen merkbaren Unterschied im Glykogengehalte zwischen den Muskeln, welche von normalen und von diabetisch gewordenen Fröschen stammten. Der Muskel des Frosches, der bei der Curarinvergiftung keine Glykosurie gab, enthielt noch über 1 Proc. Muskelglykogen.

Ich konnte ausserdem einmal in den Nieren des Frosches (Tabelle IV. 19), der nach einmaliger Glykosurie nicht mehr diabetisch wurde, Glykogen qualitativ nachweisen.

Also weder Leber-, noch Muskelglykogen ist die Quelle des nach Curarevergiftung auftretenden Harnzuckers.

Die im Anfang der Vergiftungen mit Protocurarin oder Curarin regelmässig auftretende verminderte Harnproduction, die sich bis zur Anurie steigern kann, hat ihre Ursache entweder in verminderter Wasseraufnahme oder in Veränderung der Wasserausscheidung durch

1) Aldehoff, Ueber den Einfluss der Carenz u. s. w. i. c. S. 145.

2) Külz, Bildet der Muskel selbständig Glykogen? Pflüger's Archiv Bd. XXIV. S. 68. 1881.

3) Der Aschengehalt des Muskelglykogens betrug bei einer Bestimmung 3,18 Proc.

Haut und Nieren. Näheren Aufschluss darüber geben die folgenden Zahlen, die die Gewichtsveränderung der Curarefrösche, die vor jeder Wägung katheterisirt wurden, zeigen.

Tabelle IX.

Frosch		Körpergewicht des Frosches		
Nummer	Art	vor der Vergiftung	während der Vergiftung	nach der Erholung
20	Esc.	44	48	45
22	=	111	120	108
24	=	74	82	75
25	=	124	138	109
26	=	100	126	103
31	Temp.	43	44	42
32	=	68	77	66
30	=	48	53	47

Wir sehen aus der Tabelle IX, dass das Körpergewicht in der Periode der Harnverminderung oder im Beginn der Diurese grösser ist als vor der Vergiftung. Die nicht unerhebliche Gewichtszunahme während der Vergiftung kann nicht anders als durch die Annahme erklärt werden, dass während der Lähmung eine reichliche Wasseraufnahme von der Haut des Thieres aus stattfindet. Es muss also in der Secretionsthätigkeit der Niere im ersten Stadium der Vergiftung eine starke Störung aufgetreten sein. Auch spricht für diese Annahme die Thatsache, dass die Injection von physiologischer Kochsalzlösung im Stadium der Harnverminderung keine merkbare Vermehrung der Harnmenge hervorbrachte. (Tabelle I. 9 und 13.)

Tillie¹⁾ hat gezeigt, dass das Curarin in derselben Weise auf die äusserste Peripherie der Gefässnerven wie auf diejenige der motorischen Nerven einwirkt, was sich bei Warmblütern in Blutdruckerniedrigung äussert. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Gefässlähmung auch die Ursache der verminderten Harnausscheidung sein wird. Die Gefässwirkung verschwindet bei Warmblütern viel rascher als die Muskelwirkung, und wir sehen, dass auch bei Fröschen die Periode der Harnverminderung oder Anurie lange vor dem Aufhören der Muskelwirkung beendet ist.

Die Polyurie ist daher meiner Meinung nach jedenfalls durch die Ausscheidung der während der Gefässlähmung im Körper angehäuften Wassermenge verursacht. Denn der von Anfang an auf

1) Tillie, l. c. S. 31.

trockener Unterlage liegende Frosch, der also durch die Haut nur wenig Wasser aufnehmen kann, zeigte keine Polyurie. Dass die Polyurie ganz unabhängig von der Zuckerausscheidung im Harn auftritt, ist bereits oben hervorgehoben worden.

Ungefähr mit der Zeit, wo die allgemeine Erholung eintritt, wird auch das aufgenommene Wasser allmählich ausgeführt, das Körpergewicht sinkt wieder zur Norm herab, und die Harnmenge erreicht ihren normalen Werth.

B. Versuche an Kaninchen.

Es gelingt bei genauer Abmessung der Dosis von Protocurarin oder Curarin leicht, Kaninchen für mehrere Stunden bei regelmässigem Fortgange der natürlichen Respiration im Zustande der completeen Lähmung zu erhalten. Ich konnte in einem Falle durch nachträgliche kleine Gaben von Protocurarin 5 Stunden lang dem Thiere solchen Zustand beibringen. In anderen Fällen wurden die Thiere stärker vergiftet und künstlich durch Thoraxcompression und bei noch grösseren Gaben durch Trachealcantile ordentlich ventilirt.

Es wurden solche Versuche in verschiedenen Graden im ganzen elfmal an 6 Kaninchen wiederholt, und die Glykosurie wurde nur in einem Falle beobachtet, wo das Thier gefesselt, mit grossen Dosen Protocurarin intravenös vergiftet und durch künstliche Athmung am Leben erhalten wurde.

Die Resultate meiner Versuche können folgendermaassen zusammengefasst werden:

1. Die Curareglykosurie ist eine bei Fröschen und Kaninchen keineswegs regelmässige Erscheinung.

2. Das Auftreten der Curareglykosurie steht bei Fröschen in keinerlei Beziehung zum Glykogengehalt der Leber, ebensowenig zu dem des Muskels.

3. Im Anfang der Curarevergiftung tritt bei Fröschen regelmässig eine Herabsetzung der Harnsecretion auf, die sich bis zur Anurie steigern kann; später tritt eine ausgiebige Polyurie auf, die aber von der Zuckerausscheidung ganz unabhängig ist.