

Ueber die Acetonurie bei Phloridzinvergiftung.

Von

Dr. med. **H. Chr. Geelmuyden.**

(Aus dem physiologischen Institut der Universität in Christiania.)

(Der Redaction zugegangen am 5. November 1898.)

Bekanntlich verhalten sich unsere gewöhnlichen warmblütigen Versuchsthiere, Kaninchen und Hunde, in der Beziehung anders wie Menschen, dass sie bei Hunger kein Aceton ausscheiden. Acetonurie scheint bei diesen Thieren nur als Begleiterscheinung bei Glycosurie, wie bei Pancreasdiabetes und bei Phloridzinglycosurie, aufzutreten. Während solcher Zustände kann der Harn sowohl Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure als Aceton enthalten. Für die Phloridzinglycosurie ist dies von v. Mering¹⁾ nachgewiesen.

Es war nun meine Absicht, bei einer solchen künstlich hervorgerufenen Acetonurie Untersuchungen über den Bildungs-ort und die Bildungsweise des Acetons und verwandter Substanzen anzustellen, namentlich solche Untersuchungen, welche vivisectorische Eingriffe nothwendig machen, wie z. B. Untersuchungen über den Acetongehalt des Blutes und verschiedener Organe. Die Phloridzinglycosurie schien mir für solche Zwecke günstigere Versuchsbedingungen zu bieten als der Pancreasdiabetes. Die Phloridzinglycosurie lässt sich nämlich jederzeit mit grosser Leichtigkeit hervorrufen und schwindet nach dem Aufhören der Vergiftung, ohne, wie es scheint, den Thieren

¹⁾ v. Mering. Ueber Diabetes mellitus. II. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI. S. 431—446.

dauernden Schaden beizufügen, weshalb auch, wenn es notwendig erscheint, mit einem und demselben Thiere mehrere Versuche angestellt und verglichen werden können.

In den folgenden Zeilen soll kurz über vorläufige, orientirende Versuche über die Entstehung und den Verlauf der Acetonurie bei Phloridzinglycosurie berichtet werden. Ich habe an phloridzinvergifteten Hunden dieselben Ernährungsversuche wiederholt, welche ich früher an Menschen¹⁾ anstellte, dabei durchgehends ganz ähnliche Erfahrungen gemacht und noch neue hinzugefügt.

Als Versuchsthierde kamen ausschliesslich Hunde zur Verwendung. Kaninchen sterben zu leicht bei Phloridzinvergiftung. Es ist nur der Acetongehalt des Harns bestimmt worden. Der früher von mir²⁾ beschriebene Respirationsapparat ist bei Versuchen mit Hunden kaum verwendbar. Ich hoffte trotz fehlender Bestimmung des Acetons in der Athemluft doch vergleichbare Resultate erlangen zu können, wenn nur bei den verschiedenen zu vergleichenden Versuchen soweit möglich alle Versuchsbedingungen gleich gehalten wurden, eine Forderung, die doch nicht immer leicht zu erfüllen gewesen ist. Namentlich ist es mit Schwierigkeiten verbunden, die Harnmenge bei den verschiedenen Versuchen mit demselben Thiere gleich zu halten, was von Wichtigkeit ist, um einen Einfluss derselben auf die Acetonausscheidung auszuschliessen.

Das Aceton wurde durch die Messinger-Huppert'sche Methode bestimmt, der Zucker durch Polarisation mit dem Soleil-Ventske'schen Polarimeter, zuweilen nebenbei auch durch Titiren mit der Knapp'schen Lösung. Die letzteren Bestimmungen fielen gewöhnlich einige Zehntelprocent höher aus als die Bestimmungen durch Polarisation.

¹⁾ Ueber Aceton als Stoffwechselprodukt. Diese Zeitschrift, Bd. XXIII, S. 431.

²⁾ l. c. Die hier mitgetheilten Versuche waren schon weit vorgeschritten, als die Abhandlungen von Schwartz und Müller über Aceton erschienen in Schmiedeberg's Archiv (Bd. XL, S. 168 und 351). Ich habe die Methode von Schwartz (Absorption des Acetons durch Wasser) mit sehr günstigem Resultat nachgeprüft.

In mehreren Versuchen wurde der Harnstickstoff — durch Kjeldahl's Methode — bestimmt, wesentlich um möglicher Weise ins Klare zu bringen, ob bei Phloridzinglycosurie mehr Zucker ausgeschieden wird, als aus dem zersetzten Eiweiss gebildet sein kann, inwieweit also Zucker aus Fett im thierischen Organismus entstehen kann. Dass dies der Fall sein soll, ist in jüngster Zeit von Contejean¹⁾ behauptet worden, worüber später.

Das von mir benutzte Phloridzinpräparat²⁾ hat sich als ein besonders kräftig wirkendes bewährt. Die gewöhnlich vorgeschriebene Dose von 1 gr. pro Kilogramm Thiergewicht zeigte sich nämlich viel zu gross. Bei Versuchen mit so grossen Dosen per os — in kleinen Stücken Rinderdarm eingeschlossen — erbrachen die Thiere nach kurzer Zeit Alles, und bei subcutaner Einspritzung von ähnlichen Dosen in alkoholischer Lösung bekamen sie eine durch viele Tage dauernde starke Glycosurie

bis über 100 gr. Zucker im Tagesharn. Ein Thier ist auch gestorben nach der Einverleibung einer solchen Dose. Ich verwende deshalb jetzt nur kleine Dosen, 0,04—0,05 gr. pro Kilogramm Thier täglich in 15%iger alkoholischer Lösung subcutan eingespritzt. Darnach scheiden die Thiere grosse Mengen Zucker durch den Harn aus, Hunde von 10—13 kg. Körpergewicht bis über 60 gr. in 24 Stunden.

Die Versuche sind Hunger- und Fütterungsversuche. Die Hungerversuche sind durchgehends nach folgendem Schema ausgeführt: Die Thiere hungerten erst 2 Tage und bekamen dann während 3—4 Tagen jeden Morgen eine Dose Phloridzin.

Ich habe Alles in Allem ca. 50 Versuche gemacht, welche meistens gut übereinstimmende Resultate lieferten. Nur einzelne Versuche fallen etwas aus der Reihe, wahrscheinlich wegen mangelhafter Gleichheit der Versuchsbedingungen.

Ein Theil dieser Versuche wird zur Zeit wiederholt und zwar mit Bestimmung des Acetons auch in der Athemluft. Bis die Resultate derselben vorliegen, wird auf eine

¹⁾ Contejean: L'excretion azotée dans le diabète de la phloridzine. C. R. soc. biol. 48. 344—347.

²⁾ von Merck bezogen.

ausführlichere Veröffentlichung aller Zahlenergebnisse verzichtet.

Bei einem hungernden Hunde ruft Phloridzinvergiftung regelmässig eine bedeutende Glycosurie und Acetonurie hervor. Bei Hunden von 10—13 kg. Körpergewicht habe ich bis 36 gr. Zucker und 440 mgr. Aceton im Tagesharn gefunden. Verschiedene Thiere reagiren aber, was die Acetonausscheidung anbelangt, etwas verschieden. Bei ungefähr gleicher Glycosurie liefern einige mehr, andere weniger Aceton.

Bei Thieren, welche mit eiweiss- oder kohlenhydrathaltigem Futter ernährt werden, ist die Acetonurie bei mittelgrossen Phloridzindosen unerheblich. Ein Hund lieferte bei Fleischfütterung bei einer einmaligen Dose von 5,65 gr. Phloridzin während der nachfolgenden 5 Tage 362,5 gr. Zucker und 187 mgr. Aceton, bei Hunger und 4,93 gr. Phloridzin 127,5 gr. Zucker und 2249 mgr. Aceton. Ein anderer Hund lieferte bei Fütterung mit Milch und Brot bei einer Dose von 3,57 gr. Phloridzin während 3 Tagen 140 gr. Zucker, aber nur 5—7 mgr. Aceton täglich. Besonders scheinen also die Kohlenhydrate bei mit Phloridzin vergifteten Hunden — wie bei nicht vergifteten Menschen — im Besitz eines grossen Vermögens. Acetonurie zu verhindern.

Bei sehr grossen Dosen (Einzeldose von 10 gr. bei einem 19 kg. schweren Hunde) scheint die Acetonurie bedeutend zu bleiben, selbst wenn die Thiere ernährt werden.

Im Hinblick auf die oben erwähnten Versuche über die alimentäre Acetonurie bei Menschen schien es von Interesse, zu untersuchen, in wie weit Fett in der Nahrung bei phloridzinvergifteten Hunden die Acetonurie verhindert oder steigert. Der Umstand, dass Hunde bei Phloridzinvergiftung nur selten Fett vertragen, sondern unverdaut erbrechen oder als Excremente ausscheiden, ist Schuld daran, dass ich nur über ein paar

Versuche mit ausschliesslicher Fettfütterung bei einem phloridzinvergifteten Hunde verfüge. In dem einen hat das Fett Rindertalg — die Acetonurie ganz verhindert, in dem anderen ist dieselbe gegenüber der Hungeracetonurie etwas herabgesetzt.

In Anbetracht dessen, dass Menschen bei Hunger und bei Ernährung mit Fleisch und Kohlenhydraten sich sonst, was die Acetonurie anbelangt, wie phloridzinvergiftete Hunde verhalten, ist die Erfahrung etwas auffallend, dass Fett die Acetonurie bei den letzteren verhindern kann. Bei Menschen scheint nämlich häufig das entgegengesetzte statt zu finden. Ich habe in der oben citirten Abhandlung¹⁾ angedeutet, dass das wechselnde Verhalten der Acetonurie nach Fettfütterung bei Menschen möglicher Weise seinen Grund darin haben konnte, dass als Fettzusatz zur Nahrung Butter verwendet wurde und dass die Steigerung der Acetonurie von dem Gehalt der Butter an flüchtigen Fettsäuren bewirkt sein konnte.

Von dieser Vermuthung geleitet, habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt, bei welchen phloridzinvergiftete Hunde eine mit Natron neutralisirte Lösung von Buttersäure, theils durch Sonde in den Magen, theils unter die Haut eingespritzt bekamen. Es zeigte sich, dass die Buttersäure — in Gaben von ca. 2 gr. — in den Magen hineingebracht bei sonst gleichen Verhältnissen die Acetonurie vermehrt, unter die Haut gebracht dagegen nicht oder nur in geringem Grade. Ein 9 kg. schwerer, phloridzinvergifteter Hund schied z. B. bei Hunger während zweier Versuchstage zusammen 154 mgr. Aceton und 31,5 gr. Zucker in 420 ccm.²⁾ Harn aus. In einem Parallelversuch wurden 2,2 gr. Buttersäure in den Magen hineingebracht. Während der entsprechenden zwei Versuchstage wurden hier 554 mgr. Aceton und 34,4 gr. Zucker in 730 ccm. Harn ausgeschieden. Die Acetonmenge ist in dem letzten Versuch 259%, die Harnmenge bloss 74% höher als in dem Hungerversuch.

1) l. c. S. 472.

2) Der Harn wurde täglich mit Katheter entleert.

Bei subcutaner Application der Buttersäure wurden bloss 234 mgr. Aceton durch den Harn ausgeschieden. Die Harnmenge betrug in diesem Versuch 410 ccm. und die Zuckermenge 39,5 gr.

Aehnliche Resultate zeigen Versuche mit 3 anderen Hunden.

Es ist ausdrücklich hervorzuheben, dass die Buttersäure bei nicht vergifteten Hunden keine Acetonurie erzeugt.

Da die Vermehrung der ausgeschiedenen Acetonmenge durch Buttersäuregaben relativ grösser ist als die Vermehrung der Harnmenge (die Buttersäure scheint schwach diuretisch zu wirken) und da die Zuckerausscheidung sich ungefähr gleich bleibt, so scheint die gesteigerte Acetonurie direkt durch die Buttersäure hervorgerufen zu sein, nicht indirekt als Folge der Vermehrung der Zucker- oder Harnmenge.

Nach diesen Erfahrungen scheinen die Resultate der Versuche über die alimentäre Acetonurie bei Menschen am leichtesten in folgender Weise erklärlich: In der Butter finden sich sowohl höhere wie niedrigere Fette. Die ersteren vermindern die Acetonurie bei kohlenhydratfreier Nahrung, die letzteren steigern dieselbe. Bei den Versuchen mit Menschen ist bald das erste und bald das letzte Moment am meisten wirksam gewesen, vielleicht je nach dem Gehalt der Butter an flüchtigen fetten Säuren.¹⁾

Die Ergebnisse der Versuche mit Buttersäure finden ein merkliches Analogon in den Versuchen von Schwartz. Derselbe fand, dass β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure die Acetonurie bei Pancreasdiabetes vermehrten, wenn sie in den Magen gegeben wurden, bei gesunden, hungernden Hunden dagegen vollständig verbrannten, ohne Acetonurie zu erzeugen. Aehnliche Verhältnisse fand auch Minkowski bei diabetischen Menschen.

^{1) l. c.}

Es wurde oben erwähnt, dass die N-Bestimmung im Harn wesentlich den Zweck verfolgte, ins Klare zu bringen, inwieweit bei Phloridzinglycosurie mehr Zucker ausgeschieden wird, als von dem zersetzten Eiweiss gebildet werden kann. Ist dies der Fall, so wird die Möglichkeit einer Zuckerbildung aus Fett nahegelegt. Contejean,¹⁾ welcher ähnliche Versuche anstellte, hat bei der Berechnung derselben einen von Chauveau aufgestellten Coefficienten benutzt, nach welchem 1 gr. N im Harn 2,86 gr. aus Eiweiss gebildetem Zucker entsprechen sollte. Er findet, dass bei seinen Versuchen Zucker aus Fett entstanden sein muss. Der von ihm angenommene Coefficient ist doch offenbar zu klein. Damit eine solche Berechnung eine Zuckerbildung aus Fett beweisen soll, muss von der Voraussetzung ausgegangen werden, dass aller C, welcher vom zersetzten Eiweiss her stammt und nicht in N-haltigen Verbindungen im Harn ausgeschieden wird, im Organismus in Form von Zucker existirt hat. In Folge einer von Zuntz²⁾ auf Grundlage der Rubner'schen Stoffwechselversuche angestellten Berechnung fallen auf 15,21³⁾ gr. N im Harn 39,23 gr. C, welche vom Eiweiss her stammen und zu CO₂ oxydirt werden. Nimmt man an, dass diese ganze C-Menge den Weg durch Zuckermoleküle nimmt, so soll 1 gr. N im Harn 6,45 gr. Zucker entsprechen können. Im Falle sich nun mehr als 6,45 gr. Zucker per Gramm N im Harn finden, so kann der Ueberschuss entweder von Kohlenhydratresten, welche im Organismus aus der Periode vor dem Eintreten der Glycosurie zurückgeblieben sind, oder von einer Metamorphose von Fett herrühren. Um darzuthun, dass die letztere wirklich stattgefunden hat, soll also bewiesen werden, dass der Harn mehr Zucker enthält, als dem übrig gebliebenen Kohlenhydratrest und der grösstmöglichen aus Eiweiss gebildeten Zuckermenge zusammen entspricht.

¹⁾ l. c.

²⁾ Zuntz. Stoffverbrauch des Hundes bei Muskelarbeit. Pflüger's Archiv Bd. 68, S. 203.

³⁾ 15,16 gr. im Verhältniss $\frac{15,45}{15,40}$ cfr. Zuntz l. c.

Bei meinen Versuchen¹⁾ wurde nur ein einziges Mal in einem Tagesharn eine Zuckermenge gefunden, welche eben 6,45 mal grösser als die in demselben Harn enthaltene N-Menge war, und dies zwar am ersten Phloridzintage, an welchem noch ziemlich grosse Mengen Kohlenhydrate im Körper zurückgeblieben sein müssen. Sonst fällt in sämtlichen Versuchen die Zuckermenge viel niedriger aus als die von dem N berechnete Menge. Einen Beweis einer Zuckerbildung aus Fett liefern die Versuche also nicht.

1) Contejean's Abhandlung war mir im Original nicht zugänglich, weshalb ich seine Versuche mit meinem Coefficienten nicht nachrechnen konnte.