

# **Über toxische Zustände bei Phlorhizinanwendung und ihre Beziehung zur völligen Kohlehydratverarmung des Organismus und zur Leber.**

Von

**Fritz Burghold.**

Mit einer Kurvenzeichnung im Text.

(Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.)

Der Redaktion zugegangen am 16. Februar 1914.)

In der vorstehenden Abhandlung ist auf einen eigentümlichen Intoxikationszustand bei phlorhizinierten Hunden hingewiesen, der in der bisherigen Phlorhizinliteratur merkwürdigerweise fast ganz vernachlässigt worden ist. Nur v. Mering berichtet einmal über diesen Zustand und bringt ihn zum Koma diabeticum in Beziehung, da er  $\beta$ -Oxybuttersäure im Harn fand. Sonst findet man in der Literatur außer einer Bemerkung von Halsey und Lusk, die den Intoxikationszustand auf Verunreinigung des Präparates zurückführen, keine weiteren Angaben.

Im hiesigen Laboratorium wurde die Untersuchung dieses Zustandes geradezu dringend, als man es unternahm, die bekannte Fleischintoxikation der Eck-Hunde durch Eiweißzerfall hervorzurufen, wie er durch den Einfluß des Phlorhizins beim Hungertier eintritt. Ließ man die Hunde hungern und gab ihnen gleichzeitig Phlorhizin, so konnte man fast regelmäßig eine Intoxikation beobachten, deren Symptome in der vorangehenden Arbeit ausführlich geschildert worden sind. Man könnte zunächst an eine Intoxikation denken, die an die durch die Operation geschaffenen Verhältnisse gebunden sei, aber schon v. Merings Beobachtung, die an einem Normaltier geschah, und auch weitere Beobachtungen dieser Art zeigen,

daß ihr der Normalhund ebenso ausgesetzt sein kann — aber was besonders betont sei — erst sehr viel später und schwerer. Also man hat nicht eine spezifische Krankheitserscheinung des Eckhundes vor sich, sondern einen Zustand, der durch die Ecksche Operation begünstigt wird. Die Ecksche Operation bedeutet eine partielle Ausschaltung der Leberfunktion. Die Begünstigung der Intoxikation kann nun eine reine Insuffizienzerscheinung der partiell ausgeschalteten Leber sein, die durch Degenerationsvorgänge noch erleichtert werden kann, worauf die histologischen Befunde hinweisen. Man findet die Leberzellen an Protoplasma verarmt und teilweise auch Kerndegenerationen. Auffällig ist ferner ein starker Fettgehalt der Leber.

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß die Fettleber immer sehr arm an Glykogen ist. Dieser Umstand und die niedrigen Blutzuckerwerte, die bei dem Intoxikationszustande beobachtet wurden, legten eine Untersuchung der Glykogenverhältnisse nahe.

Die Versuche wurden an Eckhunden ausgeführt. Sie wurden auf vollkommenen Hunger gesetzt bei gestatteter Flüssigkeitszufuhr und bekamen gleich am ersten Tage 1 g Phlorhizin in ca. 10 ccm Olivenöl subcutan injiziert. Diese Applikationsweise sichert eine lange Dauer der Phlorhizinwirkung. Durch die Versuchsanordnung sind verschiedene Faktoren gegeben, welche für sich einen Einfluß auf die Glykogenverhältnisse des Körpers ausüben.

1. Verwenden wir Eckhunde, also Tiere mit partiell ausgeschalteter Leber.
2. Stehen diese Tiere unter dem Einfluß des Hungers.
3. Unter dem Einfluß des Phlorhizins.

Über die Glykogenverhältnisse bei Eckhunden liegen einzig die Versuche von de Filippi vor. Er fand, daß seine Tiere nach ihrem relativen Gewicht und Gehalt an Glykogen eine Leber darbieten, welche der Leber von Tieren im Inanitionszustand entspricht. Hingegen weist das Muskelsystem ganz normale Glykogenmengen auf. Diese Angaben lassen vermuten, daß auch bei unseren Versuchen ein geringer Glykogengehalt der Leber zu erwarten ist. Andererseits kann man daraus keinen

Schluß auf die glykogenbildende Fähigkeit der Leber machen. Die Leber stellt ein Depot für das Glykogen dar, welches nicht zähe seinen Bestand festhält, sondern ihn an die zuckerbedürftigen Muskeln weiter gibt.

Überblickt man die Resultate der Glykogenbestimmungen bei Hungertieren, so findet man, daß selbst nach einer sehr langen Dauer des Hungers immer noch Glykogen im Körper vorhanden ist. Voraussetzung bei diesen Bestimmungen ist, daß eine exakte quantitative Methode verwendet wird. Das Wort «glykogenfrei» ist ja von Pflüger einer strengen Kritik unterzogen worden, und manche Anschauung über Glykogenfreiheit hat sich als Ergebnis von Versuchsfehlern erwiesen. Ganz abgesehen davon ist der Ausdruck Glykogenfreiheit ein sehr relativer Begriff. Es können momentan geringe Glykogenmengen vorhanden sein, ohne daß eine Glykogenerschöpfung des Organismus vorliegt. Es sei hier an die regeneratorische Glykogenproduktion im Hunger erinnert, die doch beweist, daß das Glykogen ein Stoff ist, dessen Verlust der Körper mit allen Mitteln zu verhüten sucht. Eine charakteristische Eigenschaft des Blutes liegt in der Bewahrung einer möglichst konstanten Zusammensetzung. Die Glykogenregeneration im Hunger dient der Erhaltung des Blutzuckers. Das Blut zieht mit aller Zähigkeit den Zucker an sich. Erst aus dem Sinken des Blutzuckers kann man auf die jeweilige Bildung und die absoluten Mengenverhältnisse des Glykogens schließen. Bierry und Fandard haben kürzlich wieder die Glykogenfunde selbst bei länger andauerndem Hunger bestätigt.

Die Frage Phlorhizin und Glykogenhaushalt des Organismus ist zurzeit nicht ganz klar gestellt, da man über das wahre Wesen des Phlorhizindiabetes noch nicht zu einer Einigung gekommen ist. So viel steht aber fest, daß es sich nicht, wie beim Diabetes mellitus, um eine Glykosurie infolge von Hyperglykämie handelt, die ja einen verstärkten Glykogenumsatz auch in der Leber zur Voraussetzung hat.

Glykogenbildende Funktion der Leber und renale Zuckerausscheidung scheinen nicht direkt in Beziehung zu stehen. Auf diese Relation komme ich weiter unten noch einmal zurück.

Die Versuche, welche sich auf Tiere erstrecken, die hungern und mit Phlorhizin vergiftet sind, zeigen, daß bei Verwendung der Pflügerschen Bestimmungsmethode selbst nach längerer Zeit der Glykogenvorrat nicht erschöpft gefunden wurde. Weiter untenstehende Tabellen werden die Wirkung der einzelnen Faktoren der Versuchsanordnung auf die Glykogenverhältnisse verdeutlichen.

Wie schon oben erwähnt, ließen wir die Tiere hungern und injizierten ihnen gleich am ersten Tage 1 g Phlorhizin in ca. 10 ccm Öl suspendiert subcutan. Es wurden jeden Tag die ausgeschiedenen Zuckermengen nach Bertrand bestimmt, ebenso besonders bei den 3 letzten Versuchen täglich die Blutzuckerhöhe nach Bertrand in der Modifikation von Frank und Möckel. Die Tötung der Tiere geschah durch Chloroform und zwar einmal im vollkommen entwickelten Intoxikationszustand, sonst im Beginn des komatösen Zustandes, wenn die Pupillenreaktion erlosch. Zur Glykogenbestimmung wurde die abgekürzte Pflügersche Methode benutzt. Der Zuckergehalt der am Ende gewonnenen Lösung wurde nach Bertrand bestimmt. Es sei besonders betont, daß durch Arbeitsteilung die Zeit von der Tötung bis zum Einbringen in die Kalilauge aufs möglichste beschränkt wurde und höchstens ca. 5 Minuten betrug. Die Filtrierung wurde durch Zentrifugierung ersetzt; um möglichst genau zu verfahren, wurde die Flüssigkeit über dem auszentrifugierten Bodensatz filtriert und die Filter ausgekocht.

Bevor ich die Resultate wiedergebe, seien zur besseren Orientierung der Glykogenverhältnisse unter den verschiedenen Bedingungen einige Werte tabellarisch wiedergegeben, die den Arbeiten Pflügers, Bierry und Fandards, Külz', Prausnitz' und v. Merings entnommen sind und als Vergleichswerte gelten sollen.

### Glykogenehalt bei Hunger.

| Zeit der Karenz<br>Tage | Glykogen der Leber<br>% | Glykogen der Muskeln<br>% |                       |
|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|
| 28                      | 4,43                    | 0,1465                    | Pflüger               |
| 38                      | —                       | 0,018                     |                       |
| 28                      | 1,48                    | 0,15                      | Bierry und<br>Fandard |

## Hunger und Phlorhizin.

| Zeit der<br>Karenz<br>Tage | Karenz<br>+ Phlorhizin<br>Tage | Glykogen der<br>Leber<br>% | Glykogen der<br>Muskeln<br>% |             |
|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------|
| 4                          | 7                              | 1,55                       | —                            | } Kütz      |
| 2                          | 5                              | 0,14                       | —                            |             |
| 4                          | 4                              | 0,83                       | —                            |             |
| —                          | 12                             | Spuren                     | 0,3                          | } Prausnitz |
| —                          | 8                              | 0,1125                     | 0,202                        |             |
| 7                          | 9                              | 0,057                      | 0,198                        |             |
| 6                          | 1                              | 0,33                       | 0,35                         | v. Mering   |

## Eigene Versuche.

Glykogenbestimmungen bei Eck-Hunden zur Zeit der Phlorhizinintoxikation.

| Bemerkungen  | Leber<br>g | Muskeln<br>g | Herz<br>g | Er-<br>nährungs-<br>zustand | Zeit vom<br>Versuchs-<br>anfang<br>bis zum Koma |
|--|------------|--------------|-----------|-----------------------------|---|
| Hund Nr. 197, im voll ent-<br>wickelten Koma getötet . | 0          | 0            | 0,134     | gut                         | 5 Tage  |
| Hund Nr. 225, 13200 g, im<br>Krampfanfall getötet . .  | 0,01       | 0,05         | 0,23      | —                           | 7 >   |
| Hund Nr. 229, 10200 g, bei<br>eintretend. Koma getötet | 0,03       | 0,01         | 0,21      | mittelmäßig                 | 5 >   |
| Hund Nr. 203, 6500 g, bei<br>eintretend. Koma getötet  | 0,02       | 0,06         | 0,20      | gut ernährt                 | 6 >   |
| Hund Nr. 196, 10600 g, bei<br>eintretend. Koma getötet | 0,01       | 0,008        | 0,26      | —                           | 5 >   |
| Hund Nr. 234, 16500 g, im<br>Krampfanfall getötet . .  | 0,015      | 0,009        | 0,22      | schlecht<br>ernährt         | 3 >   |

Vergleicht man die letzte Tabelle, welche die Glykogen-Werte bei meiner Versuchsanordnung wiedergibt, mit den beiden vorhergehenden Tabellen, und berücksichtigt man die kurze Hungerzeit von 3—7 Tagen, so muß man diese Werte als sozusagen verschwindende bezeichnen und kann schon hieraus den Schluß ziehen, daß dieser auffallend niedrige Glykogenehalt bei der Wichtigkeit des Glykogens als Zell-nährstoff nicht ohne schädigenden Einfluß auf den Organismus

bleiben kann. Pflüger macht in seinem Werk über das Glykogen darauf aufmerksam, daß der Glykogengehalt der Leber und Muskeln außerordentlichen Schwankungen unterworfen ist. Die oben angeführten Tabellen lassen solche Unterschiede deutlich erkennen.

Die Glykogenbestimmungen geben immer nur ein Momentbild aus dem Glykogenbestand dieser Organe wieder. Einmal findet man in den Muskeln mehr Glykogen als in der Leber, ein andermal ergibt sich das umgekehrte Verhalten. Die heutige Anschauung ist ja die, daß die Leber ein Glykogendepot ist, und wenn man sich die Leber als solches vorstellt, darf es nicht wunderlich erscheinen, daß solche Schwankungen auftreten. Als echtes Depot muß sich die Leber möglichst reaktiv gegenüber den Bedürfnissen ihrer Abnehmer verhalten. Sie darf nicht Glykogen zurückhalten, auch bei reichlicher Zuckerezuführung, wenn die Muskeln dessen bedürfen. So darf es nicht wundernehmen, daß die Hungerleber bei Zuckerezufuhr nicht sofort Glykogen bildet, wie Külz und andere beobachteten. Das beruht wahrscheinlich nicht auf einer Unfähigkeit der Leber, Glykogen in diesem Zustand festzuhalten, sondern es ist so zu erklären, daß die größere Bedürftigkeit der übrigen Organe, vor allem sei an das Herz gedacht, befriedigt wird. Es sei an dieser Stelle noch einmal auf de Filippis Befunde bei Hunden mit Eckscher Fistel hingewiesen. Die Hunde haben bei reichlicher Zuckerezufuhr eine Hungerleber, während der Glykogengehalt der Muskeln dem reichlich ernährter Normalhunde entspricht. Er leitet daraus für das Normaltier ab, daß die Muskeln ihr eigenes Glykogen direkt aus dem Zucker darstellen, der entweder der Spaltung des Leberglykogens oder dem Verdauungstraktus entstammt, nachdem er die Leber durchströmt hat und diese nicht imstande ist, ihn ganz aufzuhalten, sei es, daß die Zuckermenge zu groß ist, oder daß die Leber selbst schon mit Glykogen überladen ist. Man hat sich das Verhalten des Glykogens beim Eck-Hund vielleicht so zu denken, daß die Muskeln inklusive Herz ihr Glykogenbedürfnis befriedigen — vielleicht auch über das notwendige Maß hinaus, wie Versuche ergeben

haben — und die Leber auf dem Wege der Arteria hepatica den Restzucker deponiert.

Phlorhizin und Hunger stellen ungeheure Forderungen an den Organismus, besonders in bezug auf das Glykogen. Wir haben bei unserer Versuchsanordnung eine durch Phlorhizin verstärkte Karenz vor uns, welche direkt eine Erschöpfung des Organismus zunächst an seinem Glykogenmaterial und dann, weil ja dieses sich verausgabte, an seinen zuckerbildungsfähigen Hilfstruppen veranlaßt. So erklärt sich vielleicht auch die auffällige Konstanz der bei unserem Versuch gefundenen Glykogenmengen, obwohl die Dauer des Hungers eine verschiedene war (3—7 Tage). Die Tiere wurden eben in dem Moment getötet, in dem sie sich in bezug auf ihr Glykogen in gleichen Verhältnissen befanden. Diese gleichen Verhältnisse sind in der fast völligen Verarmung des Organismus an dieser Substanz gegeben.

Ich glaube, man geht nicht fehl, wenn man bei dem Eintritt des Komas, zu welcher Zeit ja meine Bestimmungen ausgeführt wurden, eine fast vollkommene Glykogenliquidation annimmt. Eine Stütze findet diese Behauptung in dem Verhalten des Blutzuckers, dessen Verhältnisse besonders bei den letzten Versuchstieren gut übersehbar sind.

Für den Phlorhizindiabetes ist eine Hypoglykämie typisch. Zur besseren Illustrierung der Blutzuckerverhältnisse seien wieder vergleichende Tabellen angeführt, die den Einfluß der verschiedenen Faktoren der Versuchsanordnung auf den Blutzucker wiedergeben.

Der Blutzuckergehalt des Eck-Hundes ist ungefähr normal, 0,1—0,09.

### Blutzucker bei Karenz.

Nach Bierry und Fandard.

|             |                       |       |
|-------------|-----------------------|-------|
| Hund 29 kg. | Vor dem Versuch       | 0,08% |
|             | Nach 14tägiger Karenz | 0,13% |
|             | „ 24 „                | 0,04% |

### Blutzucker bei Phlorhizin und Nahrung.

Versuche von Schlesinger und Czyhlarz.

Bei 22 Bestimmungen an 7 Phlorhizinhunden lagen die Werte zwischen 0,06—0,14%. Es wurde niemals eine Zunahme beobachtet.

**Eigener Versuch.**

Normalhund bei Hunger und Phlorhizin.

Blutzucker vor dem Versuch 0,09%. — Der Hund bekommt am 16. I. 1 g Phlorhizin in Olivenöl suspendiert subcutan und hungert.

Blutzucker am 17. I. 0,072% 1. Hungertag

» » 18. I. 0,060% 2. »

» » 19. I. 0,080% 3. »

» » 20. I. 0,07% 4. »

» » 21. I. 0,045% 5. »

» » 22. I. 0,072% 6. »

» » 23. I. 0,10% 7. »

» » 24. I. 0,072% 8. »

Zuckerausscheidung läßt nach,  
bekommt wieder 1 g Phlorhizin.

Im Urin noch Zucker.

**Eigene Versuche.**

Blutzucker und Harnzucker bei phlorhizinierten Eck-Hunden.

Hund Nr. 229 bekommt am 6. XII. Phlorhizin und hungert seitdem.

| Tag     | Urinmenge<br>ccm | Zucker |       | Blutzucker |        |
|---------|------------------|--------|-------|------------|--------|
|         |                  | %      | g     | früh       | nachm. |
| 7. XII. | 255              | 3,2    | 8,16  | —          | —      |
| 8.      | 400              | 3,7    | 15,08 | 0,09       | 0,07   |
| 9.      | 360              | 4,57   | 16,45 | 0,07       | —      |
| 10.     | 560              | 4,7    | 26,32 | 0,04       | —      |
| 11.     | 570              | 4,1    | 23,37 | 0,00       | —      |
|         |                  |        | 89,38 |            |        |

Der Hund ist am 11. XII. 12 früh sehr hinfällig; Stuhlgang stark bluthaltig, 11 $\frac{1}{4}$  Uhr wird Blut entnommen. Bertrand-Bestimmung ergibt nur Eigenreduktion. Pupillenreaktion erloschen. Der Hund wird getötet.

Sektion ergibt Fistel in Ordnung, starke Darmschleimhautblutungen.

Hund 303 bekommt am 6. XII. 13 1 g Phlorhizin und hungert seitdem.

| Tag     | Urinmenge<br>ccm | Zucker |       | Blutzucker<br>% |   |
|---------|------------------|--------|-------|-----------------|---|
|         |                  | %      | g     |                 |   |
| 7. XII. | 85               | 6,2    | 5,27  | 0,03            |   |
| 8.      | 460              | 3,9    | 18,03 | 0,09            |   |
| 9.      | 310              | 2,54   | 7,87  | 0,056           |   |
| 10.     | 220              | 0,256  | 0,56  | 0,05*)          | *) Hatte früh wieder<br>1,0 g Phlorhizin<br>bekommen. |
| 11.     | 510              | 2,1    | 10,71 | 0,02            |   |
| 12.     | 310              | 5,3    | 16,58 | 0,00            |   |
|         |                  |        | 59,02 |                 |   |



Gewicht am 8. XII. 6,600 g, am 11. XII. 5,200 g. Blutzucker am 12. XII. früh auf 0 gesunken. Während das Tier sonst sehr lebhaft war, wurde es an diesem Tage früh morgens auffallend ruhig, Krämpfe waren aber noch nicht eingetreten, als es getötet wurde. Die Sektion ergab den Eindruck eines sehr gesunden Tieres. Die Organe hatten ein anämisches Aussehen. Die Darmschleimhaut zeigte die typischen Blutungen. Die Fistel war vollkommen in Ordnung.

Hund Nr. 234 bekam am 13. XII. Phlorhizin. Das Tier war stark abgemagert. Gewicht 12,500 g.

| Tag      | Urinmenge<br>ccm | Zucker |       | Blutzucker<br>% |
|----------|------------------|--------|-------|-----------------|
|          |                  | %      | g     |                 |
| 14. XII. | 940              | 3,2    | 30,08 | 0,05            |
| 15.      | 460              | 6,7    | 30,82 | 0,00            |
|          |                  |        | 60,90 |                 |

Der Hund bekam am Nachmittag des 15. XII. Krämpfe. Blutzuckerbestimmung ergab nur Eigenreduktion. Das Tier wurde sofort getötet. Die Sektion ergab vollkommen fettfreie Organe und Fehlen des Unterhautfettes, ferner die typischen Darmschleimhautblutungen. Die Fistel war in Ordnung.

Die Tabelle von Bierry und Fandard läßt ersehen, daß der Hunger schon eine Verminderung des Blutzuckers bewirkt. Im Anfang desselben bleibt er konstant, solange der deponierte Glykogenvorrat ausreicht, dann aber sinkt er ab. Vor gänzlichem Schwinden schützt ihn der eintretende Eiweißzerfall und der dadurch gebildete Zucker.

Für das Verhalten des Blutzuckers bei Phlorhizindiabetes sind vor allem die Arbeiten von Erlandsen und Bang wichtig. Trotz der enormen Zuckerausscheidungen gibt das Blut nicht seinen gesamten Zucker ab. Bangs Untersuchungen beweisen, daß dieses Verhalten auf einem kompensatorischen Glykogenumsatz in der Leber beruht. Die Leber produziert Zucker, welcher den Blutzuckergehalt unterhält, was aber nach Erlandsen eine sekundäre Regulierungserscheinung ist, da sich diese Zuckerproduktion nicht zu der vom Aderlaß bewirkten Zuckerproduktion addiert.

Bei den oben erwähnten inkonstanten Glykogenverhältnissen ist der Blutzucker das einzige Mittel, welches uns einen Einblick in die zurzeit herrschenden Glykogenverhältnisse er-

laubt. Bei unserer Untersuchung erreicht der Blutzucker Werte, welche unter 0,02% herabgingen, und beim Eintritt des Komas gab die Bertrandsche Methode nur noch Eigenreduktion, ein Zeichen der enormen Glykogenverarmung des Organismus. Selbst die Depots, welche den Blutzuckergehalt — der ja ebenso wie die Kaliumkonzentration innerhalb gewisser Grenzen mit großer Zähigkeit festgehalten wird — sonst aufrecht erhalten, versagen. Nach Bang ist es die Leber nicht allein, welche den Blutzucker bildet, da zwar die Leberexstirpation ein Sinken des Blutzuckergehaltes mit sich bringt, aber doch nicht sein Verschwinden veranlaßt. Diese Erscheinung muß man sich durch sekundäre Depots erklären. Diese sind noch nicht exakt nachgewiesen. Aber da nächst der Leber die Muskeln die glykogenreichsten Organe des Organismus sind, so könnte man sie, teleologisch betrachtet, als sekundäre Depots ansehen. Wenn sie das Glykogen zu ihrer Funktion auch notwendig brauchen, so wäre es nicht ganz von der Hand zu weisen — da sie, wie andere Versuche gezeigt haben, Glykogen über das augenblickliche Bedürfnis enthalten können —, daß sie Zucker an das Blut abgeben, um die Funktion lebenswichtigerer Organe aufrecht zu erhalten, z. B. die des Herzens. Daß das Herz notwendig Glykogen braucht, ergibt sich aus dem zähen Festhalten des Glykogens, wie es auch in meinen Bestimmungen zum Ausdruck kommt, eine Erscheinung, die ihr Analogon in der ungleichen Gewichtsabnahme der Organe im Hunger hat.

Sind auch solche sekundäre Depots vorhanden, so ergibt doch die Tatsache, daß bei normalen Hunden bei Hunger mit Phlorhizin nicht diese abnormen Blutzuckerwerte auftreten, unzweifelhaft, daß der Eck-Hund anderen Verhältnissen unterliegt. Also ist der Schluß berechtigt, daß die partielle Leberausschaltung mit dem Blutzuckerbefund in Zusammenhang steht. Es müssen Verhältnisse vorliegen, in denen die sekundären Glykogendepots ihre Fähigkeit, zur Aufrechterhaltung der Blutzuckerhöhe beizutragen, verlieren. Und das kann man sich so erklären, daß dieser Beitrag zum Blutzucker von den Hilfsdepots nur erfolgen kann auf dem Wege z. B. für die Muskeln, Muskelglykogen, Zucker, Blut-

zucker. Das Muskelglykogen rührt nun, wie oben dargelegt worden ist, entweder vom Leberglykogen her oder direkt vom Zucker, welcher die Leber passiert hat, ohne erst deponiert zu werden. Treten aber Verhältnisse wie im Hungerzustand ein, wo schließlich das aus primärem Zucker gebildete Glykogen schwindet, so wird der Zuckerbedarf durch den Übergang von Eiweiß in Zucker gedeckt. Die Muskeln können jetzt ihren Glykogenbedarf nicht so unmittelbar decken wie früher, es muß erst an einem anderen Ort die Eiweiß-Zucker-Verwandlung eintreten, und dann kann aus dem entstandenen Zucker das Muskelglykogen gebildet werden. Die Muskeln sind also bei diesen Verhältnissen in ihrer direkt glykogenbildenden Fähigkeit beeinträchtigt, und das wird sich auch bei ihrer Zuckerbeisteuer zum Blutzucker bemerkbar machen.

Warum tritt nun aber gerade bei dem Eck-Hund diese starke Blutzuckerabnahme auf? Ist nicht vielleicht, da bei ihm die Leber partiell ausgeschaltet ist, daran zu denken, daß der zweite Modus der Glykogenbildung aus Eiweiß mit diesem Organe irgendwie im Zusammenhang steht?

Einer solchen Anschauung scheinen die Arbeiten von Pick und Frank und Isaak entgegenzustehen. Pick zerstörte die Leber partiell durch Säureinfusion und setzte die Tiere der Phlorhizinvergiftung aus. Da trotzdem die Zuckerausscheidung bestehen blieb, schloß er daraus, daß es fraglich sei, ob in Fällen, in denen die Zuckerbildung auf Kosten von zerfallendem Gewebematerial erfolgt, wie beim Phlorhizin-Diabetes, der Leber eine wichtige Aufgabe zugeteilt sei. Ebenso kamen Frank und Isaak durch die Beobachtung, daß trotz Phosphorvergiftung die Zuckerausscheidung noch bestehen bleibt, zu dem Schluß, daß diese Zuckerausscheidung nicht an die glykogenbildende Funktion der Leber geknüpft sei. Um unsere Versuchsergebnisse und die obiger Autoren vereinigen zu können, bedenke man folgendes: Die renale Zuckerausscheidung im Phlorhizindiabetes verläuft ganz unabhängig von der glykogenbildenden Fähigkeit der Leber. Sie ist, wie verschiedene Versuche gezeigt haben, scheinbar mit einer synthetischen Fähigkeit der Nieren verknüpft, und dann kann es nicht wunder-

nehmen, wenn bei partieller Leberschädigung die Zuckerausscheidung nicht sinkt. Ein indirekter Zusammenhang besteht nur durch sekundäre kompensatorische Zuckerbildung aus Eiweiß in der Leber.

Daß nun der Eintritt des Komas mit dem starken Absinken des Blutzuckers übereinstimmt, legte die Schlußfolgerung nahe, die starke Glykogenverarmung des Körpers mit dem Koma in kausalen Zusammenhang zu bringen und dann weiterhin der starken Zuckerverarmung durch intravenöse Traubenzuckerinjektion abzuhelpfen.

Dieser Versuch wurde an Hund Nr. 209 unternommen. Er bekam am 22. XI. 1,5 g Phlorhizin subcutan. Das Blut hatte am Nachmittag des 24. XI. 0,02% Zucker, am 25. XI. bekommt der Hund nachmittags zwischen 4 und 5 Uhr heftige Krämpfe, welche nur durch kurze Pausen unterbrochen sind. Die Krämpfe gleichen vollkommen den epileptischen und sind von starker Salivation begleitet. Um  $\frac{1}{2}$  6 Uhr bekommt der Hund 260 ccm einer einprozentigen Traubenzuckerlösung injiziert. Kurze Zeit darnach werden die Krämpfe merklich schwächer und beschränken sich schließlich auf Hals und Kopf, es besteht nur leichter Opisthotonus. 8 Uhr abends ist der Hund klar und krampffrei. Um 9 Uhr traten wieder Krämpfe ein, welche sich alsbald verstärkten und bei der Injektion von ungefähr 450 ccm einer 5%igen Traubenzuckerlösung noch andauern. Um  $\frac{1}{4}$  11 Uhr fand ich den Hund wieder vollkommen ruhig vor. Am Morgen des 26. XI. hat der Hund starke Salivation, aber keine Krämpfe. Er bekommt mittels Schlundsonde Milch, die Salivation hört auf. Blutzucker 0,08%. Der Hund wird stark dyspnoisch.

Um 10 Uhr erhält er nochmals durch die Schlundsonde 280 ccm einer 10%igen Zuckerlösung. Temperatur hoch, starke Dyspnoe, keine Krämpfe, keine Salivation, keine Zahnfleischblutungen, kein blutiger Stuhl, nachmittags 4 Uhr nochmals Eingabe von Milch und Zucker. Die Hälfte wird erbrochen. Abends 9 Uhr kommt der Hund ad exitum. Sektion: Herz im starken Kontraktionszustand, Magen stark gefüllt, Fistel in Ordnung, geringer Ascites, Blase wenig gefüllt, Gehirn ohne Veränderung, typische Phlorhizinleber. Trotz des letalen Ausgangs ist die Besserung nach dem ersten Krampfanfall bemerkenswert. Der Hund hatte im ganzen ca. 25 g Traubenzucker intravenös bekommen, der letzte Urin enthielt 10,5 g Zucker. Die zweite Zuckerinjektion kam zu spät, es waren wahrscheinlich schon toxische Veränderungen im Gehirn vor sich gegangen.

Der Versuch ergibt, daß zwar zeitweilig eine deutliche Besserung zu beobachten war, aber daß einer direkten kausalen Ableitung der Intoxikation von der Glykogenverarmung

Schwierigkeiten im Wege stehen. Dergleichen Erscheinungen sind nicht ohne Analogie, wie man aus dem Versagen der Alkali-therapie bei Acidosis weiß. Man wird eben auslösende Ursache und eigentliches toxisches Moment zu unterscheiden haben.

Nur soviel steht fest: man beobachtet unter der Einwirkung des Phlorhizins und des Hungers schwere Degenerationserscheinungen in der Leber. Die nächste Folge ist eine Störung in der glykogenbildenden Funktion der Leber. Daß die Funktion der Leber gestört ist, ergibt sich auch aus der gesteigerten Urobilinausscheidung und der verminderten Harnstoffbildung, worauf in der vorhergehenden Arbeit ausführlich hingewiesen wird. Beim Eck-Tier wird diese Funktionsstörung natürlich viel mehr ins Gewicht fallen. Die Folge der Funktionsstörung ist der tiefe Blutzuckergehalt. Die Glykogenarmut und das konsekutive Tiefsinken des Blutzuckerspiegels wäre sonach nicht die Ursache des Intoxikationszustandes, sondern nur eine Begleiterscheinung resp. Vorbedingung desselben.

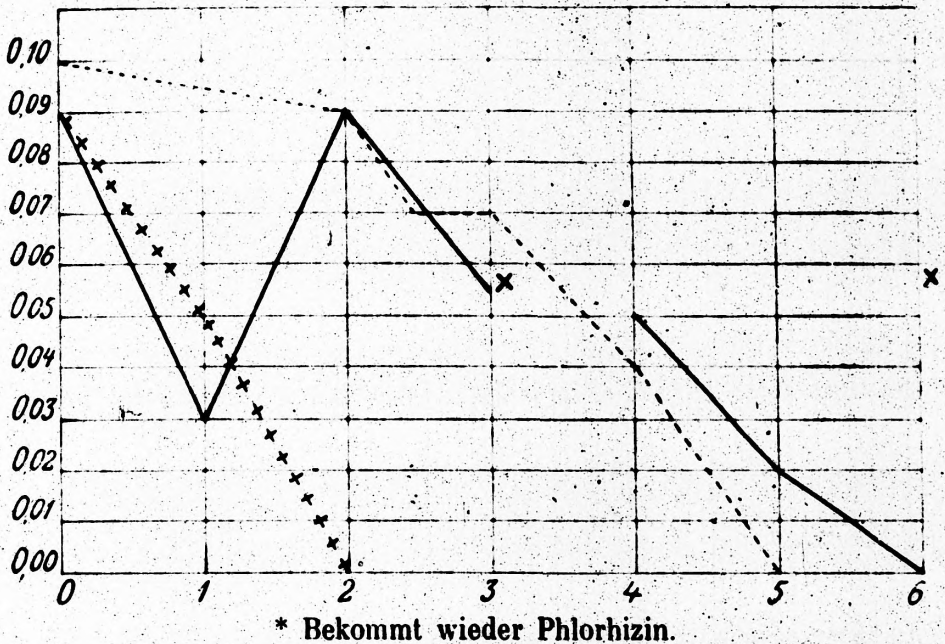
Andererseits kann man sich aber auch die Vorstellung bilden, daß die Gegenwart des Zuckers hemmend auf die Degeneration wirkt, umgekehrt sein Fehlen die Degeneration zur vollen Entwicklung gelangen läßt. Für diese Auffassung spricht, daß nach Injektion von Zucker die Zahnfleischblutungen und der blutige Stuhl, also Hauptsymptome der Intoxikation, nicht auftraten.

Eine weitere Stütze dieser Ansicht ergibt die direkte Abhängigkeit der Zeit vom Anfang des Versuches bis zum Ausbruch des Komas von dem Ernährungszustand des Tieres. Hat das Tier genügend Körpersubstanz zuzusetzen, so wirkt diese ähnlich wie die künstliche Zuckerzufuhr hemmend auf die Ausbildung des toxischen Zustandes. Umstehende Kurven veranschaulichen deutlich diese Abhängigkeit.

Besonders fällt die oben erwähnte Abhängigkeit beim Hund 234 auf, ein großes Tier von 12500 g Gewicht, welches sich aber beim Beginn des Versuches schon in einem schlechten Ernährungszustand befand. Schon 3 Tage genügten, um seinen Glykogenbestand auf 0,01 für die Leber und 0,009 für die Muskeln herabzudrücken, während der in gutem Ernährungs-

zustand befindliche Hund 203 erst nach 7 Tagen annähernd so niedrige Glykogenwerte erreichte.

### Blutzucker — Ernährung — Zeit bis zum Koma.



\* Bekommt wieder Phlorhizin.

Abscisse: Tage; 0 Tag der Phlorhizininjektion und Anfang der Karenz.  
Ordinate: Blutzuckergehalt in Prozenten.

— — — — — Hund 203 gut ernährt.  
- - - - - > 229 mittelmäßig ernährt.  
+ + + + + > 234 schlecht ernährt.

Kurz zusammengefaßt sind die Resultate dieser Untersuchung folgende:

1. Unter Phlorhizinanwendung und Hunger sieht man toxische Zustände auftreten, besonders leicht beim Eck-Hunde.
2. Die Phlorhizinintoxikation des Eck-Hundes geht mit einer starken Kohlenhydratverarmung des Organismus einher.
3. Eine Sekundärerrscheinung ist ein abnorm tiefes Sinken, ja Verschwinden, des Blutzuckers, was voraussetzt, daß die Blutzuckerbeisteuer des Hauptdepots der Leber und der Hilfsdepots beeinträchtigt ist.
4. Die Beeinträchtigung der Leberfunktion ist eine Folge der abnormen Beanspruchung, die unter Hunger und Phlorhizin an sich herantritt und besonders bei partieller Blutableitung (Cava-Porta-Anastomose) zum Ausdruck kommt.
5. Das durch diese Momente bedingte Verschwinden des Blutzuckers ist synchron mit der Intoxikation.

6. Traubenzuckerinjektion vermag die epileptiformen Krämpfe der Intoxikation zeitweilig zu sistieren.

7. Ähnlich wie die künstliche Zufuhr von Zucker wirkt ein guter Ernährungszustand der Tiere. Die Zeit vom Anfang des Versuches bis zum Eintritt des Komas ist direkt abhängig von ihm.

#### Literatur.

- Bang, Lyungdahl und Böhm, Untersuchungen über den Glykogenumsatz in der Kaninchenleber, Hofmeisters Beitr., 1907, Bd. 10, S. 34.
- Bang, J., «Der Blutzucker», 1913.
- Biedl und Kolisch, Über Phlorhizindiabetes, Verhandl. d. 18. Kongr. f. inn. Med., 1900, Bd. 18, S. 573.
- Bierry und L. Fandard, C. r. de l'Académie des Sciences, Nr. 26, 1913. Variations de la glycémie pendant l'inanition.
- v. Czylharz, E., u. Schlesinger, Blutzuckerbestimmungen bei Phlorhizindiabetes, Wien. klin. Rundschau, 1901, Bd. 15, S. 743.
- Erlandsen, A., Untersuchungen über den Phlorhizindiabetes, Biochemische Zeitschrift, Bd. 23 u. 24, 1910.
- Frank und Isaak, Über das Wesen des ges. Stoffwechsels bei der Phosphorvergiftung, Archiv f. exper. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 64, S. 274.
- Halsey, Über den Phlorhizindiabetes bei Hunden, Sitzungsber. der Gesellschaft z. Beförd. d. gesamt. Wissensch. zu Marburg 1899, S. 102.
- Külz und Wright, Zur Kenntnis der Wirkung des Phlorhizins resp. Phloretins, Zeitschrift f. Biologie, 1890, Bd. 27, S. 181.
- de Filippi, Der Kohlehydratstoffwechsel bei Hunden mit Eckscher Fistel etc., Zeitschrift f. Biol., Bd. 49/50, 1907/08.
- Fischler und Kossow, Vorläuf. Mitteil. über den Ort der Acetonkörperbildung etc., Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 111, 1913.
- Graham Lusk, Ergebn. d. Physiol., 1913, Phlorhizinglukosurie, S. 315 bis 392.
- v. Mering, Über Diabetes mellitus, Zeitschrift f. klin. Med., 1888, Bd. 14, S. 405, und 1889, Bd. 16, S. 431.
- Moritz und Prausnitz, Studien über das Phlorhizindiabetes, Zeitschrift f. Biol., 1890, Bd. 27, S. 81.
- Pflüger, E., Das Glykogen, 1905.
- Pick, Beziehungen der Leber zum Kohlehydratstoffwechsel, Archiv für exper. Pathol., 1894, Bd. 33, S. 305.
- Zuntz, Über die Neubildung von Kohlehydraten im hungernden Organismus, Arch. f. Physiol., 1893, S. 378.