

## XLVII.

Aus der II. med. Klinik zu Berlin.

### Ueber die Ursache der Zuckerausscheidung im Pankreas-Diabetes der Hunde.

Von

Dr. F. Heinsheimer.

---

Die für die Theorie des Diabetes mellitus überaus wichtige Frage, ob überhaupt und in welchem Grade die Verwerthung des Zuckers im diabetischen Stoffwechsel gestört sei, kann keineswegs als erledigt gelten. Zwei Meinungen stehen sich hier unvermittelt gegenüber: Nach der einen ist die Oxydation des Traubenzuckers im Diabetes mellitus mehr oder weniger vollständig, je nach der Schwere des Falles, gehemmt; die Folge dieses Minderverbrauchs von Zucker ist die diabetische Glykosurie. Nach der anderen Auffassung ist die Fähigkeit der Zellen, den Zucker zu verbrennen, keineswegs gemindert; der Zucker fliesst nur deshalb ungenützt durch die Nieren ab, weil er in übermässiger, den Bedarf überschreitender Menge in den Säften circulirt. Nicht mangelhafte Verwerthung in Folge gehemmter Oxydationskraft, sondern Ueberproduction von Zucker wäre demnach das Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung.

Zur Stütze der letzteren Auffassung verweist man unter Anderem meist auf die durch Muskelarbeit hervorgerufene Verminderung der Glykosurie beim Diabetiker, welche zahlenmässig zuerst von Külz nachgewiesen wurde. Külz erwähnt aber auch, dass diese Wirkung der Muskelarbeit keineswegs constant ist, und dass sie nicht nur von Fall zu Fall, sondern auch im einzelnen Fall zu verschiedenen Zeiten ganz verschieden ausfällt. Dies ist auch in neueren Arbeiten bestätigt, in denen sich weiter aber noch gezeigt hat, dass in manchen Fällen von Diabetes die Glykosurie bei Muskelarbeit steigt. Zur Bewerthung dieser Thatsachen für die vorliegende Frage muss zunächst berücksichtigt werden, dass das zeitliche Verhältniss der Nahrungsaufnahme zur Muskelarbeit für die Wirkung der letzteren von Wichtigkeit ist. Es kann der zur Zeit der Muskelthätigkeit in den Säften im Uebermaasse kreisende Zucker aufgebraucht sein; in der folgenden Ruheperiode versiegt die Zuckerausscheidung nicht, weil durch erneute Nahrungsaufnahme wieder Zucker gebildet

wird. Andererseits spricht der Umstand, dass die Zuckerausscheidung von der Muskelarbeit unbeeinflusst bleibt, nicht ohne Weiteres für verminderte Verwerthung des Zuckers. Zur Würdigung dieses Punktes ist zu berücksichtigen, dass nicht nur Kohlehydrate, sondern auch Eiweiss und Fett zur Deckung des Energieverbrauchs bei der Muskelarbeit herangezogen werden. Nach Pflüger wird sogar in allererster Reihe Eiweiss dafür verwendet. Man könnte sich nun vorstellen, dass in den Fällen von Diabetes, wo der Einfluss der Muskelarbeit sich nicht in einer Herabsetzung der Glykosurie äussert, das in der Nahrung aufgenommene Eiweiss allein zur Deckung des Energiebedarfs ausreichte. Dann würde selbstverständlich der im Uebermaass vorhandene Zucker ausgeschieden werden. Meines Wissens ist auf diesen Punkt bei den bisherigen Untersuchungen nicht geachtet. Es erscheint deshalb im Hinblick auf die vorliegende Frage aussichtsreich, Versuche über den Einfluss der Muskelarbeit auf die Zuckerausscheidung in der Weise anzustellen, dass man Arbeit verrichten lässt, deren calorischer Werth den der zugeführten Nahrung und des kreisenden Zuckers übertrifft. Alsdann muss, falls es sich im Diabetes nur um eine Ueberproduction von Zucker und nicht um gestörte Verwerthung desselben handelt, die Glykosurie versiegen.

Die in Folgendem mitgetheilten Versuche sind an einem Hunde angestellt, bei dem am 3. Juli 1905 von Dr. Mohr das Pankreas unter Erhaltung der Arteria und Vena pancreatica entfernt wurde. Trotzdem das Thier schwanger war, was zuerst übersehen wurde, überstand es die Pankreasexstirpation ausgezeichnet. Am 9. und 12. Juli gebär es acht Junge, die gleich nach der Geburt starben. Die Glykosurie war anfänglich bei ausschliesslicher Fleischnahrung gering; drei Wochen nach der Operation stellte sich ein schwerer Diabetes ein, der erst am 3. October zum Tode führte. Der Hund war bis auf die letzten Tage ausserordentlich lebhaft und leistungsfähig. Das Gewicht des Thieres betrug am 13. August 5630 g. Vom 15. bis 30. August erhielt der Hund täglich 500 g Fleisch; die Zuckerausscheidung betrug an den einzelnen Tagen vom 19. Aug. ab: 18,9 g, 13,8 g, 15,6 g, 20,0 g, 20,4 g, 33,6 g, 30,5 g, 19,0 g, 16,0 g, 23,0 g; die tägliche mittlere Zuckerausscheidung also 21,1 g. Vom 30. Aug. ab wird der Hund täglich mit 100 g Sanatogen gefüttert, einem sich von der Nutrose nur durch den Gehalt von 4,5 pCt. Glycerinphosphorsäure unterscheidenden Eiweisspulver, das dem Thier mit ca. 5—600 g Wasser verrührt und mit 1—2 g Pankreatin versetzt, täglich zu bestimmter Stunde (früh 9 Uhr) gegeben wurde. Das Thier frass die Nahrung im Laufe von 24 Stunden völlig auf: die Hauptmasse im Laufe der ersten Stunden, den Rest meist bis Abend desselben Tages; öfters wurde der letzte Rest erst in der Frühe des folgenden Tages verzehrt; falls auch in 24 Stunden nicht die ganze Nahrung aufgezehrt war, wurde sie mit der des folgenden Tages vereinigt. Aus diesen Umständen erklärt sich die ungleichmässige N-Ausscheidung, die in der folgenden Tabelle zu Tage tritt. Nach einer sechstägigen Vorperiode wurde vom 5. September ab der Hund täglich auf die Tretbahn geführt, wo er Steigarbeit verrichten musste. Die Grösse der hierbei

geleisteten Arbeit wurde in der von Zuntz<sup>1)</sup> angegebenen Weise berechnet. Sie betrug in den ersten drei Tagen 27 165 mkg; vom 8. ab wurde sie auf 62 620 mkg erhöht. Um diese für das kleine Thier ausserordentliche Arbeit zu ermöglichen, und um den Factor der Nahrungsaufnahme für die Zuckerausscheidung auszuschalten, musste der Hund mehrmals im Laufe des Tages in der angegebenen Weise im Tret-rad laufen.

Tabelle I.

Datum	Nahrung	Harn- menge cem	Zucker-Aus- scheidung pro Tag	Stickstoff- Ausscheidung pro Tag	
30. 8.	100 g Sanatogen = 13,41 g N	1000	28,0	17,6	Vorperiode
31. 8.	"	620	18,9	8,9	
1. 9.	"	800	23,2	14,0	
2. 9.	"	700	18,2	12,5	
3. 9.	"	700	18,2	11,1	
4. 9.	"	800	32,0	10,7	Arbeitsperiode Koth trocken 26,32 g = 2,1 g N (0,3 g pro die), 1,17 g Fett (0,17 g pro die)
5. 9.	"	1010	30,4	22,1	
6. 9.	"	1100	21,0	10,73	
7. 9.	"	880	13,2	9,68	
8. 9.	"	760	11,4	9,31	
9. 9.	"	760	15,8	16,1	
10. 9.	"	620	15,5	9,86	
11. 9.	Hungertag	730	16,1	10,92	
4. 10.	200 g Fleisch = 6,65 g N	350	18,9	—	
5. 10.	"	310	9,8	—	
6. 10.	"	300	8,9	—	

Tabelle II.

	Zucker	Stickstoff (im Harn)
In der I. Periode (Ruheperiode) vom 30. VIII. bis 4. IX. schied der Hund bei täglicher Einnahme von 100 g Sanatogen (= 13,41 g N) im Tagesdurchschnitt aus . . . . .	23,15 g	12,47 g
In der II. Periode (Arbeitsperiode) vom 5. IX. bis 11. IX. schied der Hund bei der gleichen Nahrung und einer täglichen Durchschnitts-Muskelarbeit von 27 165 bzw. 62 620 mkg im Tagesdurchschnitt aus . . . . .	17,6 "	12,64 "
In einer III. Periode (Arbeitsperiode) vom 5. bis 6. X. schied der Hund, der vorher bei Ruhe und täglicher Fleisch-Nahrung von 200 g (= 6,65 g N) . . . . .	18,0 "	5,13 "
ausgeschieden hatte, nunmehr bei derselben Nahrung und durchschnittlicher Tagesarbeit von 22 625 mkg aus dem Harn aus . . . . .	9,35 "	3,45 "

Die Zuckerbestimmungen wurden auf polarimetrischem Wege, die N-Bestimmungen nach Kjeldahl ausgeführt. In der Zeit vom 6. bis 11. September wurde der Koth des Hundes gesammelt und auf N und

1) Pflüger's Archiv. Bd. 68. S. 196. Vergl. auch Johannes Frentzel, Ibidem. S. 212 ff.

Fett analysirt. Der N-Gehalt des Sanatogens wurde nach Kjeldahl ermittelt; er beträgt 13,41 g pCt.; für den Fettgehalt wurde der für Nutrose = 6,1 pCt. angenommen; ausserdem als Fett noch die Glycerinphosphorsäure in Rechnung gesetzt, und die tägliche Fettaufnahme auf 11 g veranschlagt. Der N-Gehalt des Pankreatin (Rhenania) wurde vernachlässigt.

Wie bereits erwähnt, ist die tägliche N-Ausscheidung sehr wechselnd, was mit der zeitlich ungleichmässigen Nahrungsaufnahme zusammenhängen mag. Als tägliche mittlere N-Ausscheidung ergibt sich vom 30. 8. bis 4. 9. 12,47 g. Der Koth wurde in dieser Periode nicht untersucht; man wird jedoch, ohne einen Fehler zu begehen, für ihn den Werth aus der II. Arbeitsperiode einsetzen dürfen. Hier sind täglich 0,3 g N und 0,17 g Fett ausgeschieden worden. Die Gesamt-N-Bilanz in der I. Periode beträgt sodann: Einnahme 80,46 g N, Ausgabe 76,6 g, am Körper 3,4 g. In der Arbeitsperiode ist zunächst zu bemerken, dass am 11. 9. der Hund hungerte, um dadurch einen Ausgleich der N-Ausscheidung herbeizuführen, die wieder in Folge der ungleichmässigen zeitlichen Nahrungsaufnahme von Tag zu Tag sehr schwankt. Die tägliche mittlere N-Ausscheidung beträgt dann 12,64 g. Im Koth sind im Ganzen 2,1 g N und 1,79 g Fett ausgeschieden worden. Die Gesamtbilanz beträgt: 80,4 g Einnahme, 90,6 g Ausgabe an N = —10,2 g. In der Arbeitsperiode hat der Hund 10,2 g N verloren. Auch das Körpergewicht sinkt in der Arbeitsperiode. Während in der Zeit vom 30. 8. bis 4. 9. das Gewicht des Thieres nur unwesentlich schwankte: von 4850 bis 4800 g, sank es in der Arbeitsperiode um 500 g.

Was nun die Zuckerausscheidung betrifft, so sehen wir auch hier erhebliche tägliche Schwankungen, die zweifellos ebenfalls mit den Nahrungsaufnahmen zusammenhängen. Die mittlere tägliche Zuckerausscheidung in der I. Periode beträgt 23,1 g, in der II. (Arbeits-)Periode 17,6 g. Die Verminderung beträgt also 5,5 g.

In welchem Verhältniss steht nun diese Verminderung der Glykosurie zur Grösse der Arbeitsleistung?

Der tägliche Calorienumsatz des Hundes beträgt unter der Voraussetzung, dass der Hund mit 100 g Sanatogen seinen Energiebedarf völlig bestritten hat,  $12,47 \times 25,98$  Cal. aus Eiweiss und  $10,8 \times 9,3$  Cal. aus Fett, —95,7 aus Harnzucker, im Ganzen 328,6 Cal.<sup>1)</sup> Während der Arbeitsperiode berechnet sich aus Nahrungseiweiss und Nahrungsfett —72,1 Cal. aus Harnzucker 356,7 Cal. Der calorische Werth der Arbeit beträgt vom 5.—7. (incl.) täglich 63,9 Cal. Rechnet man dazu den 24 stündigen Calorienumsatz des ruhenden Hundes aus der Vorperiode = 328,6, so ergibt sich ein Gesamtumsatz von 392,5 Cal. Es bleibt somit zwischen calorischem Werth der Nahrung und calorischem Werth der gesammten 24stündigen Ausgaben des Hundes eine Differenz von

1) Diese Zahl stimmt annähernd überein mit Zahlen, welche Dr. Mohr an diesem Hunde bei Fütterung von 400 g Fleisch (= ca. 80 g Eiweiss) welche ungefähr den gleichen Eiweissgehalt wie 100 g Sanatogen haben, in Respirationsversuchen nach Reignault-Reiset'scher Anordnung gefunden hat.

36,9 Cal. In Wirklichkeit ist die Differenz noch grösser; denn wir haben  $425 \text{ mkg} = 1 \text{ Cal.}$  angesetzt; der Nutzeffect der vom Organismus gebildeten Wärme ist aber geringer: 425 mkg sind etwa 3 Cal. gleich. Dieses Deficit ist nun im vorliegenden Falle von Körperfett gedeckt worden, obwohl noch 72,1 Cal. an Zucker zur Verfügung standen. In der Zeit vom 8.—11. ist die Arbeitsleistung noch bedeutender. Sie entspricht  $\frac{62620}{425} = 147,3 \text{ Cal.}$ , der gesammte Kraftbedarf 571,6 Cal.

Trotz des gesteigerten Bedarfs sinkt die Zuckerausscheidung nicht weiter, als dies gleich zu Beginn der Periode der Fall war.

Um das Resultat dieses Versuchs gegen den Einwand zu schützen; dass die Vertheilung der Nahrung und ihre unregelmässige Aufnahme an der Reduction der Zuckerausscheidung schuld sei, wurde an demselben Hund einige Wochen später ein neuer Versuch ins Werk gesetzt, der jedoch an der völligen Entkräftung des Thieres scheiterte.

Der inzwischen auf 3,8 kg abgemagerte Hund bekam am 4. 10. 200 g Fleisch, das er auf einmal verzehrte. Die Zuckerausscheidung betrug 18,9 g. Am 5. 10. lief der Hund wieder in der Tretbahn. Die dabei geleistete Arbeit war 27200 mkg äquivalent. Die Zuckerausscheidung sank auf 9,8 g. Am nächsten Tag erhielt der Hund wieder 200 g Fleisch auf einmal und lief wieder in der Tretbahn; doch wurden nur 18 050 mkg geleistet. Der Umsatz in der Arbeitsperiode ist um ca. 106 Cal. erhöht. Der Bedarf in der Vorperiode ist mit 200 g Fleisch wohl nicht gedeckt; nach Abzug von 77,5 Cal. aus Harnzucker bleiben ca. 112,5 Cal. zur Verfügung (200 g Fleisch = 190 Cal.). In der Arbeitsperiode vermehrt sich dieser Betrag um 37,31 bzw. 41 Cal., in 2 Tagen um 78,31 Cal. Es bleiben somit 28 bzw. 84 Cal. übrig, die nicht vom circulirenden Zucker, sondern anderweitig gedeckt wurden.

Aus beiden Beobachtungen geht somit hervor, dass beim pankreasdiabetischen Hund die Zellen in der That die Fähigkeit zum grossen Theil eingebüsst haben, den ihnen gebotenen Zucker zu zersetzen. Und es folgt daraus weiter, dass das Wesen des Pankreas-Diabetes nicht allein eine Ueberproduction von Zucker ausmacht.