II. Aus dem Laboratorium der III. medicinischen Universitätsklinik in Berlin.

(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Senator.)

Zur Frage des „Nierendiabetes“.)

Von Dr. Paul Friedrich Richter, Assistenten der Klinik.

In der Geschichte des Diabetes zeigt sich, wie auch sonst so vielfach in der Medicin, die Erscheinung, dass alte, längst vergangene Anschauungen nach Jahrhunderten wieder zu Ehren gelangen. Das gilt besonders von den Beziehungen zwischen Nieren und Glykosurie. Galen hielt den Diabetes für eine Erkrankung der Nieren (*ἡμοὶ δὲ δοκοῦσιν οἱ νεφροὶ πιπνιδέναι*). Die Nieren verlieren nach ihm die Kraft, den Urin festzuhalten, und fast 1½ Jahrtausend ist diese Lehre die maassgebende gewesen. Aetius von Amida, Paulus von Aegina und andere sehen das Wesen des Diabetes bald in einer mehr activen Thätigkeit der Niere, in einer „vermehrten Anziehungskraft derselben für den Urin“, bald in einer Schädigung derselben, in einer verminderten Fähigkeit, den Urin zurückzuhalten. Erst als im 16. Jahrhundert zum ersten Mal der jüdische Arzt Zacutus Lusitanus den Sitz der Krankheit in den Magen verlegt, beginnt die Ansicht, die den Nieren eine vorherrschende Rolle beimisst, in den Hintergrund zu treten, und dies umsomehr, nachdem zuerst Theophrastus Paracelsus mit genialem Scharfblick den Satz aufgestellt hat: Der Diabetes ist keine lokale Erkrankung, er ist ein Allgemeinleiden, „wobei sich im Urin eine grosse krankhafte Veränderung zeigt.“ Mit Thomas Willis' grosser Entdeckung, dass der Zucker dieser krankhafte Stoff ist und dass er, bevor er in den Urin übertritt, sich im Blut findet, dass der Diabetes zunächst also eine Erkrankung des Blutes ist, wendet sich vollends die Betrachtung von den Nieren ab, und nur ganz vereinzelt tauchen noch Forscher auf, welche diesem Organe eine grössere ätiologische Bedeutung zugestehen wollen. Zu diesen gehört z. B. Cowley (um die Mitte des 18. Jahrhunderts), der den Diabetes wieder für eine Nierenerkrankung hält. Er sieht eine Bestätigung dieser Ansicht in der angeblichen Thatsache, dass die Sectionsbefunde bei Diabetischen hauptsächlich in Nierenveränderungen bestehen. Aber seine Anschauung findet allgemeinen und energischen Widerspruch. Erst die neueste Zeit fängt wieder an, der Thätigkeit der Nieren bei dem Zustandekommen des Diabetes einige Aufmerksamkeit zu schenken. Ein so verdienter Diabetesforscher wie Dickinson rechnet die Zuckerharnruhr direkt zu den Nierenerkrankungen, und überdies eröffnet die interessante Entdeckung der Phloridzinglykosurie zum ersten Mal einen experimentellen Einblick in das Entstehen einer Zuckerausscheidung, bei welcher der primäre Angriffspunkt in der That in den Nieren liegt. Vor kurzem ist in diesem Kreise von klinischen Gesichtspunkten aus Klempnerer dafür eingetreten, eine renale Form des Diabetes anzunehmen, und wenn auch seine Darlegungen Widerspruch gefunden haben, wenn auch die experimentelle Grundlage seiner Anschauungen²⁾ bekämpft wurde, so gebührt ihm jedenfalls das Verdienst, die Aufmerksamkeit auf Fälle von Diabetes gelenkt zu haben, die von dem gewöhnlichen Schema: Glykosurie als Folge von Hyperglykämie abweichen, bei denen eine primäre Nierenerkrankung das

ursächliche Moment zu sein scheint, Fälle, wie sie seither von einzelnen Autoren beschrieben worden sind.

Gemeinsam ist diesen Fällen die ursprüngliche Schädigung der Niere, die anscheinend der Glykosurie vorausging; indessen lässt sich nicht leugnen, dass gerade in diesen klinischen Beispielen eine Reihe von Momenten zusammenwirkt, welche eine einheitliche Deutung zu erschweren geeignet sind; von ihnen wird weiter unten die Rede sein.

Will man die Beziehungen zwischen Niere und Glykosurie kennen lernen, so erscheint es bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse doch noch geboten, zunächst das Experiment zu Rathe zu ziehen, das Thierexperiment, das ja gerade bezüglich der Pathogenese des Diabetes Aufschlüsse gegeben hat, wie kaum bei irgend einer anderen Erkrankung.

A priori kann man sich die Beziehungen zwischen Niere und Zuckerausscheidung in zweierlei Form denken: Es könnte sich einmal um eine specifische, active Leistung der Niere, eine Zuckerabspaltung aus dem Blute, oder vielleicht auch um eine wirkliche Secretion handeln. Andererseits könnte die Niere nur passiv geschädigt sein, das Nierenfilter wäre durchgängiger für den Zucker des Blutes, als unter gewöhnlichen Verhältnissen, der Uebertritt des Zuckers in den Harn, dem die gesunde Niere Widerstand entgegensetzt, wäre gegenüber der Norm erleichtert.

Was die erste der erwähnten Möglichkeiten betrifft, so scheint dieselbe beim Phloridzindiabetes vorzuliegen. Phloridzin ist ein Glykosid, das beim Kochen in Phloretinsäure und Phlorose, ein der Dextrose nahestehendes Monosaccharid, zerfällt.

Naunyn und Minkowski nehmen nun an, dass das Phloridzin durch die Nieren in seine Componenten zerlegt werde, dass das freiwerdende Phloretin sich immer von neuem im Organismus mit Zucker paare, der stets wieder in der Niere gespalten würde. Wenigstens hilft diese Hypothese über die Schwierigkeit hinweg, welche der gewöhnlichen Annahme, dass das Phloridzin die Nieren schädige und ihren secretorischen Apparat für Zucker durchlässiger mache, entgegensteht. Denn, wie Naunyn mit Recht hervorhebt, ist eine schädigende Wirkung des Phloridzins auf das Nierenparenchym durch nichts erwiesen. Sonst wäre es unerklärlich, warum Zucker, auch bei lange fortgesetzter Phloridzinwirkung, nur solange ausgeschieden wird, wie das Mittel im Organismus kreist. Und es müssten ferner doch irgend welche makroskopischen und mikroskopischen Nierenveränderungen durch Phloridzin verursacht werden, was nicht der Fall ist.

Entschliesst man sich nun zu der Naunyn-Minkowski'schen Hypothese oder glaubt man mit Cremer, dem die Theorie wegen des Missverhältnisses der kleinen Mengen Phloridzins zu den grossen ausgeschiedenen Zuckermengen bedenklich erscheint, dass es sich bei der Phloridzinglykosurie um eine „echte Secretion des Zuckers durch die Nierenzellen“ handelt, — jedenfalls stellt die Phloridzinglykosurie wohl ein einzelnes, interessantes experimentelles Beispiel für eine Zuckerausscheidung dar, deren Angriffspunkt in den Nieren liegt, aber nichts deutet darauf hin, dass dieses Beispiel etwa verallgemeinert werden könnte und dass etwas ähnliches bei der Pathogenese des Diabetes eine Rolle spielte. Es handelt sich eben um einen, von einem bestimmten Körper ausgeübten und mit der Eliminirung desselben wegfallenden specifischen Nierenreiz, für welchen es ein Analogon bisher nicht giebt.

Wie steht es nun mit der zweiten Möglichkeit, dass nämlich das Nierenfilter, rein passiv, für den Blutzucker durchlässiger ist als in der Norm?

Zunächst sind es einige Erwägungen allgemeiner Natur, die auf diesen Punkt die Aufmerksamkeit lenken müssen. Unbestrittenmaassen ist die Niere dasjenige Organ, das stets für eine gewisse Regulation des Blutzuckers sorgt, und darum, wenn das Blut aus irgend einem Grunde hyperglykämisch geworden ist, Zucker in den Harn übertreten lässt. Aber, bei welchem Punkt diese Regulation einsetzt, ist unbestimmt; es besteht durchaus kein Parallelismus zwischen Hyperglykämie und Glykosurie. Untersuchungen von Seegen und von Pavy haben gezeigt, dass im Diabetes dem niedrigeren Blutzuckergehalt keineswegs die geringere Zuckerausscheidung im Harn entspricht — oder umgekehrt. Es kann weiterhin der Blutzucker bei weitem die Norm überschreiten, ohne dass dies nothwendiger Weise zu einer Glykosurie führt, wie die schönen Versuche von Kausch¹⁾ lehren.

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie 1897.

¹⁾ Nach einem Vortrage, gehalten im Verein für innere Medicin am 10. Juli 1899.

²⁾ Die von Achard und Delamare neuerdings veröffentlichten Versuche bestätigen übrigens in wichtigen Punkten den von Klempnerer behaupteten Unterschied in der Phloridzinwirkung bei gesunden und kranken Nieren.

Kausch fand bei Gänsen und Enten, bei denen durch Pankreasexstirpation ein Diabetes erzeugt worden war, dass der Blutzucker in einzelnen Fällen den fünffachen Werth des normalen und darüber betrug, ohne dass Zucker im Harn erschien. Der Diabetes verrieth sich in der überwiegenden Mehrzahl der Versuche wohl durch eine Hyperglykämie, aber ohne gleichzeitige Glykosurie.

Es liefern diese Kausch'schen Experimente eine Bestätigung der bereits von Thiel¹⁾ gemachten Erfahrung, dass die Vogelnieren für Zucker viel schwerer durchgängig ist, als die des Säugethieres. Thiel gelang es durch die verschiedenartigsten Eingriffe, die, wie die Piquüre, wie die Application einer Reihe von Stoffen, beim Säugethier mit Leichtigkeit zu Zuckerausscheidung im Harn führen, in der Mehrzahl der Versuche nicht, an Vögeln eine nennenswerthe Glykosurie zu erzeugen. Nun brauchte man ja allerdings für diese Fälle nicht eine Zurückhaltung des Zuckers von Seiten der Niere als Ursache des negativen Resultates anzunehmen. Hier ist der Verbrauch der Kohlehydrate nicht geschädigt; es könnte sich um eine Art regulatorisch vermehrter Oxydation des Zuckers handeln, so dass trotz erhöhter Zuckerproduktion doch stets nur die normalen Zuckermengen die Niere passieren. In der That ist auch Minkowski geneigt, die intensive Oxydationsfähigkeit, durch welche sich der Vogelorganismus gegenüber dem des Säugethieres auszeichnet, für das Ausbleiben der Glykosurie verantwortlich zu machen.

Aber in den Versuchen von Kausch liegen die Verhältnisse doch anders. Wollte man selbst die Thatsache, die Kausch erwähnt, dass es bei normalen Vögeln (Enten) auch durch sehr grosse Gaben Zucker nicht gelingt, eine Glykosurie zu erzeugen, in dem Minkowski'schen Sinne deuten, so versagt diese Erklärung doch gegenüber den des Pankreas beraubten Thieren. Hier handelt es sich um eine schwere Störung der Zuckerassimilation, hier häuft sich nachgewiesenermassen der Zucker zu ganz enormen Mengen im Blute an: trotzdem lässt die Niere in der überwiegenden Mehrzahl der Versuche, selbst bei den hochgradigsten Fällen von Hyperglykämie, Zucker nicht hindurch. Kausch selbst lässt daher die Möglichkeit offen, dass die Undurchlässigkeit der Niere für das Ausbleiben der Glykosurie die entscheidende Rolle spiele.

Die Nieren können also den Durchtritt von Zucker erschweren; können sie ihn unter Umständen auch begünstigen, resp. erleichtern? Ein Factum, das für diese Möglichkeit sprach, schien in dem von Jacoby gefundenen, sogenannten Nierendiabetes vorzuliegen. Jacoby zeigte, dass bei Kaninchen unter dem Einflusse von Coffeinpräparaten ein Uebertritt von Zucker in den Harn stattfindet, und er zog den Schluss, dass die gesteigerte Nierensecretion die Ursache dieser Zuckerausscheidung sei. Indessen konnte ich selbst nachweisen, dass diese Coffeinglykosurie nur die Folge einer vorübergehenden Hyperglykämie ist, dass auch bei ihr, wie bei der grossen Gruppe anderer, sogenannter hepatogener Glykosurien ein zuckerreicheres Blut als normal an die Niere herantritt und dass auch hier wie sonst die Niere nur ihre gewöhnliche regulatorische Thätigkeit ausübt, das Blut von seinem über Gebühr gesteigerten Zuckergehalt zu befreien. Ein besonderes „renales“ Element liegt für diese Art experimenteller Glykosurie sicherlich nicht vor.

Aber wenn auch bisher kein exacter Beweis dafür geliefert ist, gehört, rein theoretisch betrachtet, die Steigerung der Durchlässigkeit der Niere für den Blutzucker nicht zu den Unmöglichkeiten. Wenn die gesunde Niere bei einem bestimmten Procentsatz des Blutes an Zucker denselben zurückhält, bei einer nicht gerade erheblichen Steigerung desselben ihn dagegen durchtreten lässt, so wäre nicht abzusehen, warum die pathologisch afficirte Niere sich nicht anders verhalten könnte, warum sie nicht bei einem Zuckergehalte, der der Norm entspräche oder dieselbe nur unwesentlich überstiege, den Uebertritt von Glykose in den Harn zulassen sollte. Mit anderen Worten, will man das Vorkommen eines „Nierendiabetes“ oder, besser gesagt, einer Glykosurie, bei der der Zustand der Niere von erheblicher Bedeutung ist, experimentell erweisen, so muss man prüfen, ob Veränderungen des Nierenparenchyms dem Auftreten einer Glykosurie vorausgehen, die unter anderen Umständen vielleicht nicht zu Stande käme, ob anatomisch nachweisbare Läsionen der Niere die Ursache für eine Zuckerausscheidung

abgeben können. Dieser Frage soll im Folgenden näher getreten werden.

Von Mitteln, welche intensive Veränderungen des Nierenparenchyms zu Stande bringen und dabei gleichzeitig zu Glykosurie führen, kennen wir eines seit längerer Zeit, nämlich das Sublimat. Wenigstens ist gelegentlich von einer Reihe von Autoren angegeben worden, dass seine Anwendung theils zu experimentellen Zwecken, theils bei Vergiftungen Zuckerausscheidung zur Folge gehabt habe. Einer sehr eingehenden Studie über die Wirkung des Sublimats auf die Nieren von Korvone²⁾ entnehme ich die Angabe, dass constant bei experimenteller Vergiftung Zucker gefunden wurde von Saikowski, Rosenbach, Schröder und Graf, während allerdings andere Autoren ihn vermissten oder nur von ganz unregelmässigem Auftreten zu vermelden wussten. Speziell die beiden letztgenannten, die methodisch die Beziehung des Sublimats zur Glykosurie durchforschten, kommen zu dem Resultate, dass im allgemeinen die Glykosurie mit der Albuminurie correspondirt. Die Glykosurie erscheint wenige Stunden nach der Vergiftung, erreicht am zweiten Tage ihr Maximum und klingt nach vier bis fünf Tagen wieder ab. Sie hält sich im allgemeinen innerhalb mässiger Grenzen, der höchste beobachtete Werth betrug etwa 1 %. Bei Bestimmung des Blutzuckers wurde derselbe gar nicht oder nur unwesentlich erhöht gefunden, sodass Korvone selbst geneigt ist, bei der Sublimatglykosurie mit Rücksicht auf die mikroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen in Glomerulus und Nierenepithel den Nieren eine entscheidende Rolle zuzugestehen, wenngleich er nicht verkennt, dass auch manches dagegen spricht. Er selbst citirt die Untersuchungen von Koch; wie derselbe nachwies, ist in 24 Stunden bei acuter Sublimatvergiftung fast alles Glykogen aus der Leber geschwunden, sodass also das Sublimat in seiner Wirkung auf das Leberglykogen einer Reihe anderer toxischer Momente, die wir kennen und die ebenfalls zu Glykosurie führen, gleichstehen würde.

Ich selbst konnte in einer Reihe von Versuchen die Angabe bestätigen, dass kleine Dosen von Sublimat, intravenös beigebracht, ziemlich constant Glykosurie hervorrufen, häufig auch schon, bevor noch eine Albuminurie eingetreten war und ohne dass die Versuchsthiere irgend welche Schädigungen zeigten. Die Zuckermengen, die ich beobachtete, schwankten zwischen 0,3 und 1,2 %, die Glykosurie hielt nach einmaliger Injection ein bis zwei Tage an. Aber die Blutuntersuchung ergab doch eine so beträchtliche Steigerung des Zuckergehaltes (dreimal auf über das Doppelte, einmal um circa 60 %), dass, zusammengehalten mit den erwähnten Befunden von Koch, durchaus keine Veranlassung vorliegt, für das Zustandekommen der Sublimatglykosurie die Einwirkung auf die Nieren verantwortlich zu machen. Vielmehr handelt es sich danach auch bei dieser experimentellen Zuckerausscheidung in erster Reihe um eine Leberwirkung, und speziell der erheblich vermehrte Zuckergehalt des Blutes beweist, dass der Mechanismus dieser Zuckerausscheidung wohl kein anderer ist, als der einer grossen Reihe sogenannter toxischer Glykosurien, bei denen die verursachenden Gifte eben neben vielen anderen Organen auch das Nierenparenchym schädigen, ohne dass aber diese Schädigung für das Zustandekommen der Melliturie von Bedeutung zu sein braucht.

Ich habe nun eine grosse Anzahl von Mitteln, welche in erster Linie als Nierengifte gelten, auf ihre Eigenschaft geprüft, gleichzeitig glykosurisch zu wirken.

Eine vereinzelte Angabe über eine derartige Wirkung betraf zunächst ein sehr bekanntes, die Nieren schädigendes Agens, nämlich das Chrom. Viron giebt an, im Thierexperiment Zucker im Urin gefunden zu haben. Ich selbst habe, ebenso wie eine Anzahl anderer Autoren, die sich mit dem Chrom und seinen Verbindungen beschäftigt haben, in einer grossen Reihe meist zu anderen Zwecken angestellter Versuche nie etwas derartiges gesehen.

Ueber ein anderes, ebenfalls die Nieren erheblich angreifendes Mittel lauten die Angaben widersprechend, nämlich über die Oxalsäure und ihre Derivate. Kobert und Küssner²⁾ theilen als einen sehr bemerkenswerthen Befund mit, dass sie fast constant bei Oxalsäurevergiftungen im Thierexperiment im Harn einen Körper gefunden hätten, der intensiv reduzirte, allerdings die

¹⁾ Inaug.-Dissertat. Königsberg.

²⁾ Zeitschrift für Dermatologie 1898.

²⁾ Virchow's Archiv Bd. LXXVIII.

Ebene des polarisirten Lichtes nicht drehte und den sie deshalb als Zucker nicht ansprachen. In einer späteren Veröffentlichung spricht Kobert¹⁾ dann direkt von einer durch Oxalsäure verursachten Glykosurie. Auch Husemann hält den Befund von Zucker im Harn nach Oxalsäurevergiftungen für eine Thatsache und nimmt sogar an, allerdings nur auf klinische Symptome, wie Durst etc., und nicht auf thatsächliche Befunde gestützt, dass auch bei chronischer Vergiftung Glykosurie („Oxalsäurediabetes“) eintrete. Demgegenüber hat Ebstein²⁾, der in eingehenden Studien über die Nierenwirkung der Oxalsäure diesem Punkte besondere Aufmerksamkeit geschenkt hat, nichts von Melliturie constatiren können, und ebenso habe ich selbst wohl häufig Reduction, aber niemals eine gährungsfähige, optisch active Zuckerart danach im Harn auftreten sehen.

Eine grosse Anzahl anderer „Nierengifte“ zeigte auch nicht eine Spur glykosurischer Wirkung.

Und doch giebt es eins — und zwar merkwürdigerweise das vielleicht am meisten bekannte, insofern es einer grossen Anzahl von Autoren Gelegenheit zu experimentellen Studien gegeben hat und gerade in seiner Wirkung auf die Nieren vielfach geprüft worden ist —, das in einer bestimmten Versuchsanordnung gar nicht selten den Uebertritt von Zucker in den Harn hervorruft, das ist das Cantharidin.

Dass Cantharidin, in grossen vergiftenden Dosen applicirt, eine recht intensive Albuminurie zur Folge hat, dass es dann schwere anatomische Nierenläsionen verursacht, weiss man seit langem; dagegen habe ich weder aus den experimentellen Studien, noch aus den Berichten, die über gelegentliche Vergiftungen beim Menschen publicirt sind, irgend eine Angabe gefunden, wonach neben dem reichlichen Albumen und Blut auch Zucker in den Harn übertritt. Und doch kann dies bei einer gewissen, vorsichtigen Dosirung der Fall sein. Spritzt man Kaninchen nach und nach nicht zu grosse Dosen von Cantharidin, in Aether aceticum gelöst, subcutan ein, so gelingt es, einen Punkt zu finden, an welchem gleichzeitig mit einer mässig starken Albuminurie Glykosurie auftritt. Die in Summa erforderlichen Gaben schwanken bei den einzelnen Thieren etwa zwischen 0,0005 und 0,0025 g Cantharidin. Die Glykosurie erreichte keinen hohen Grad; der höchste beobachtete Werth betrug einmal 2,8 % (in 48 com Urin): gewöhnlich war sie unter 1 %. Sich selbst überlassen, d. h. wenn nach eingetretenem positiven Resultat weitere Cantharidinjectionen nicht gemacht wurden, klang die Glykosurie ziemlich parallel mit der Albuminurie in kurzer Zeit, etwa 24 Stunden, wieder ab. Erhielten dagegen die Versuchsthiere nach eingetretener Zuckerausscheidung noch weitere Cantharidingaben, so wurde wohl die Albuminurie intensiver, aber die Glykosurie verschwand, ohne wiederzukehren. Ebensowenig trat jemals Zucker in den Harn über, wenn von vornherein grössere Cantharidingaben als die genannten als Einzeldosis verwandt wurden.

Auf den positiven Ausfall des Versuches ist mit ziemlicher Sicherheit zu rechnen; schwankend war der Zeitraum des Eintrittes. Bei manchen Thieren, allerdings der Minderzahl, fand sich Zucker im Harn bereits nach einmaliger Injection von 0,0005 Cantharidin; bei der Mehrzahl erst nach 2—4 Injectionen.

Dass auch bei vorsichtigster Versuchsanordnung in der angegebenen Richtung eine Reihe von Fehlversuchen vorkam und bei manchen Thieren eine Glykosurie überhaupt nicht erzielt werden konnte, soll nicht unerwähnt bleiben. In einzelnen dieser Versuche war auffallend, dass schon die übliche Anfangsdosis eine weit intensivere Wirkung auf die Nieren entfaltet hatte, als wir sie sonst beobachteten. Die Albuminurie war von vornherein stärker als gewöhnlich; ausserdem traten nach der ersten oder zweiten Injection reichlich Blut, Epithelien und Cylinder im Urin auf. Es liegt die Annahme nicht fern, dass in diesen Versuchen schon die kleinen Anfangsdosen eine so schwere Nierenschädigung erzeugt hatten, wie wir sie sonst erst nach längerer Anwendung sahen. Der negative Ausfall würde dann darin seine Erklärung finden, dass hier in Folge einer Disposition aus irgend welcher Ursache das Nierenparenchym schon durch die kleinen Dosen schwer geschädigt war, und ich hatte bereits hervorgehoben, dass, wie am schlagendsten die Thatsache beweist, dass die Glykosurie nach Cantharidin bisher überhaupt nicht bekannt war, grössere Dosen, die in kurzer Zeit intensive Nierenveränderungen

hervorrufen — und nur solche sind gelegentlich experimenteller Studien ja bisher angewendet worden —, es zu einer Glykosurie nicht kommen lassen. Was in den übrigen Fällen den negativen Ausfall des Experimentes verschuldete, kann mit Sicherheit nicht gesagt werden. Ein Einfluss der Nahrung war jedenfalls nicht mit im Spiele; sowohl bei Grünfütter wie bei Brodnahrung kam es zur Glykosurie; dieselbe wurde auch bei direkter Fütterung mit Trauben- oder Rohrzucker nicht erheblich stärker.

Wie kommt nun diese Glykosurie zu Stande? Am nächsten liegt es natürlich, sie mit einer von den vielen bereits bekannten und näher studirten toxischen Glykosurien in Parallele zu stellen. Träfe diese Parallele zu, dann wäre die Gruppe derselben wohl um eine bereichert, aber ein weiteres prinzipielles Interesse läge dafür nicht vor. Indessen ist es ein Umstand, der dieser Glykosurie auch dann eine gewisse Beachtung sichern müsste, das ist das eigenthümliche Verhalten, das sie gegenüber einer anderen Aeusserung des toxischen Processes, nämlich der Albuminurie, zeigt. Sie tritt auf bei mässigen Dosen neben einer geringfügigen oder mässigen Albuminurie, schwindet dagegen bei grösseren, während gerade die Eiweissausscheidung eine stärkere wird. Sie geht also durchaus nicht, wie die Albuminurie, mit der Giftdosis parallel, sondern scheint beinahe in einem antagonistischen Verhältniss zu ersterer zu stehen, und das ist mit Rücksicht auf gewisse klinische Erfahrungen, von denen noch die Rede sein wird, nicht ohne Bedeutung.

Will man nun den Wegen nachgehen, auf welchen die Glykosurie zu Stande kommt, so erscheint es erforderlich, zunächst das Verhalten des Zuckers im Blute zu studiren. Wäre die Cantharidinglykosurie in ihrer Entstehung den übrigen toxischen Arten der Zuckerausscheidung völlig gleich, so müsste natürlich eine beträchtliche Hyperglykämie vorhanden sein.

Beträchtlich ist die Hyperglykämie nun nicht. Wie eine Reihe von quantitativen Blutzuckeruntersuchungen (nach der Knapp'schen Methode angestellt) ergaben, erscheint der Blutzucker zwar vermehrt, aber die Steigerung, welche er erfährt, ist keine erhebliche: sie erreicht oft kaum die obere Grenze des Normalwerthes. So fanden wir Steigerungen von 0,095 auf 0,112 %, von 0,116 auf 0,124 %, von 0,1 auf 0,135 %, von 0,128 auf 0,146 % — das sind Werthe für den Blutzucker, wie sie beim normalen Thier sicher nicht eine regulatorische Thätigkeit der Nieren, das heisst die Abfuhr des mehrgebildeten Zuckers durch den Harn, veranlassen. Nur in einem einzigen Falle wurde eine erhebliche Erhöhung um fast das doppelte, nämlich auf 0,24 %, beobachtet. Indessen war dies ein Versuch, in welchem das Blut bereits im agonalen Stadium entnommen wurde, welcher Umstand natürlich die Beweiskraft des Resultates zu mindern geeignet ist. Wenn sich somit, von dieser vereinzelten Ausnahme abgesehen, als das Resultat unserer Blutzuckeruntersuchungen ergibt: Glykosurie bei verhältnissmässig geringfügiger Hyperglykämie, die unter sonst normalen Verhältnissen wohl kaum zu einer Ausscheidung des Zuckers durch die Nieren führt, so liegt es nahe, die gleichzeitige Affection dieses Ausscheidungsorganes für die Melliturie mit verantwortlich zu machen. Es liegt nahe, meine ich, daran zu denken, was ich vorher ganz allgemein als theoretische Möglichkeit erwähnte, dass die nachweislich geschädigten und veränderten Nieren in diesem bestimmten Falle schon für eine geringe Erhöhung des Blutzuckers, der gegenüber der normale Regulationsmechanismus der Nieren noch nicht eingreift, die die gesunde Niere ohne weiteres zurückhält, zeitweise durchlässig werden.

Worin beruht nun die nachweisliche Schädigung der Nieren? Das pathologisch-histologische Bild der Cantharidinniere ist vielfach studirt worden, allerdings mit verschiedenen, auf die Differenzen in der Versuchsanordnung zurückzuführenden Resultaten. Während z. B. Schachowa¹⁾ Veränderungen, und zwar solche ausgesprochenster Natur nur am Epithel der Harnkanälchen, hauptsächlich der gewundenen, fand, beschreibt umgekehrt Cornil²⁾ starke Veränderungen der Glomeruli, bestehend in netzförmigem Exsudat, geschwelltem Kapselepitheel, zahlreichen Leukocyten ausserhalb der Gefässschlingen, mit rothen Blutkörperchen vollgepfropften Capillaren. Eliascheff's³⁾ Untersuchungen vermitteln den Widerspruch und klären ihn theilweise auf; sie zeigen, dass

¹⁾ Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturforscher 1891.

²⁾ Virchow's Archiv Bd. CXLVIII.

¹⁾ Inaug.-Dissert. Bern 1876.

²⁾ Comptes rendus 1880.

³⁾ Virchow's Archiv Bd. XCIX.

die Veränderungen sich sowohl auf die Glomeruli, wie auf die Harncanälchen erstrecken. Primär sind aber die Veränderungen des Glomerulus: albuminoides gerinnendes Exsudat, Emigration weisser und rother Blutkörperchen. In den übrigen Theilen des Gefässapparates der Niere finden sich ähnliche Veränderungen, aber viel weniger intensiver Natur. Die Veränderungen in den Harncanälchen sind zeitlich die späteren; das in den Glomerulis ausgeschiedene Gift übt erst beim Vorbeifliessen seinen zerstörenden Einfluss auf das Canalepithel aus.

Ueberblicken wir das histologische Bild in unseren Fällen, so sind es da, wo unmittelbar nach dem Auftreten der Glykosurie die Thiere getödtet und die Nieren untersucht wurden, fast nur Veränderungen, welche den Gefässapparat des Organes betreffen: makroskopisch erscheinen die Nieren geröthet, geschwollen, stark hyperämisch; mikroskopisch fällt vor allem das intensive Befallen-sein der Gefässknäuel ins Auge: ihre Capillaren erscheinen erweitert und strotzend mit Blut gefüllt; daneben hat eine nicht unbeträchtliche Emigration von Leukocyten stattgefunden. Das Kapslepithel ist zum Theil abgestossen; in vereinzelten Glomerulis der Kapselraum von einem Exsudat angefüllt. Die die Harncanälchen umspinnenden Capillaren sind überall erweitert und prall gefüllt; auch aus ihnen hat eine starke Leukocytenauswanderung stattgefunden. Im interstitiellen Gewebe sind stellenweise Blutungen.

Dagegen ist das Epithel der Harncanälchen so gut wie gar nicht verändert. Zahlreiche Canälchen scheinen von Cylindern ausgefüllt, die aber, wie das intacte Epithel beweist, wohl nicht in loco entstanden, sondern hineingeschwemmt worden sind.

Inwieweit die geschilderten Veränderungen des Nierenparenchyms das anatomische Substrat für die als wahrscheinlich angenommene grössere Durchlässigkeit der Nieren gegenüber dem Blutzucker abgeben können, wagen wir nicht zu entscheiden. Die Vorstellung ist nach dem Vorgange Senator's jedenfalls gerechtfertigt, dass die vermehrte Blutzufuhr zu den Nieren auch eine vermehrte Strömungsgeschwindigkeit des Urins veranlasst und dass in Folge dieser die Resorption des durch die Glomeruli hindurchgetretenen Zuckers nicht in normaler Weise durch die Nierenepithelien von statten geht, gegenüber der Norm verringert ist. Im Sinne einer vermehrten Strömungsgeschwindigkeit könnte wenigstens die Polyurie, die wir in einer Anzahl der Fälle nach diesen kleinen Cantharidindosen beobachteten, gedeutet werden.

Ferner erscheint es nicht ohne Interesse, mit Rücksicht auf die constatirte intensive Nierenhyperämie, darauf hinzuweisen, dass Naunyn¹⁾ das Auftreten von Glykosurie bei Nierenblutung als ein häufiges Ereigniss bezeichnet, welches zu Gunsten der Annahme eines „Nierendiabetes“ verwerthet werden dürfte. Naunyn selbst führt aus eigener Erfahrung drei derartige Fälle an: in dem ersten, besonders beweiskräftigen enthielt nur während einer durch Lithiasis hervorgerufenen Nierenblutung der Urin Zucker, während er später stets zuckerfrei gefunden wurde. Allerdings hebt Naunyn hervor, dass für die ätiologische Bedeutung der Nierenblutung für das Zustandekommen der Glykosurie seine Fälle nicht ganz eindeutig seien, insofern es sich in zweien von ihnen um Nephrolithiasis gehandelt habe und vielleicht die Beziehungen der Gicht zum Diabetes hierbei eine Rolle spielten.

Einer besonderen Hervorhebung werth erscheint noch die bereits erwähnte Thatsache, dass grössere Dosen von Cantharidin mit ihrer intensiven und diffusen Beeinträchtigung des Nierenparenchyms, hauptsächlich der epithelialen Elemente, zu keiner Ausscheidung von Zucker führten. Es ist eine von Frerichs zuerst gewürdigte und seitdem mehrfach bestätigte Thatsache, dass Nierenerkrankung und Glykosurie unter Umständen in einem antagonistischen Verhältniss stehen können und dass bei einer sich entwickelnden Schrumpfniere oder richtiger Nierensklerose (Senator) die Glykosurie der Diabetiker aufhört. Eine Erklärung in dem Sinne zu geben, dass das veranlassende Moment dafür in den Veränderungen des Nierenparenchyms liegt, bzw. der Untergang der Nierenepithelien dabei eine wichtige Rolle spielt, erscheint, wie gelegentlich der Discussion zu dem Vortrage des Herrn Klemperer mehrfach (Gerhard, A. Fraenkel, Fürbringer u. a.) betont worden ist, deshalb unmöglich, weil wir ja einerseits eine ganze Reihe von Störungen kennen, in deren Verlaufe der Diabetiker seinen Zucker verliert und bei denen sicherlich der Zustand der Niere nicht in Frage kommt, und weil andererseits es sich in

solchen Fällen stets um Diabetiker handelt, deren Allgemeinbefinden und gesammter Stoffhaushalt in schwerster Weise alterirt sind. Weniger complicirt scheinen von vornherein die Dinge bei einer Beeinflussung künstlicher Glykosurie auf renalem Wege zu liegen.¹⁾ Und doch fehlt uns auch hierfür noch jedes Verständniss. Zwar kann man sich vorstellen, warum, wie in den Versuchen von Hellin und Spiro²⁾, das Phloridzin an der Cantharidinniere keine Glykosurie mehr hervorruft. Entsprechend der sehr gross gewählten Dosis sind die in den Experimenten dieser Autoren erzeugten anatomischen Nierenläsionen überaus starke. Nach ihnen ist der Raum zwischen Glomerulusschlingen und Kapsel mit Eiweiss-exsudatmasse erfüllt: die Epithelien des Markes und der Rinde sind in völliger Coagulationsnekrose begriffen; die Capillaren sind aufs äusserste erweitert; kurz kein Nierenelement bleibt unafficirt. Eine Glykosurie, die auf einer activen, secretorischen Thätigkeit des Nierenepithels beruht, muss, wenn dieses in einer solchen Ausdehnung zerstört ist, naturgemäss verschwinden! Umgekehrt war auch bei den von uns gewählten Cantharidindosen entsprechend der geringen Schädigung der epithelialen Nierenelemente das Phloridzin im Stande, eine Zuckerausscheidung hervorzurufen. Aber warum in unseren Versuchen mit Cantharidin die zum Zerfall des Nierenepithels führenden grossen Dosen eine Glykosurie nicht erzeugen, das wird auch durch die erwähnten Experimente dem Verständniss nicht näher gebracht.

Im Gegentheil, wenn man die Fähigkeit der Resorption des Zuckers für eine Function des gesunden Nierenepithels hält, müsste man gerade bei einer so schweren Schädigung des letzteren Störungen in dieser Resorption und damit gerade umgekehrt das Erscheinen von Zucker im Harn vermuthen.

Es erübrigt schliesslich noch, einen Blick auf diejenigen Fälle aus der menschlichen Pathologie zu werfen, in welchen es scheinen könnte, als ob die Schädigung der Nieren die Ursache für das Zustandekommen einer Glykosurie abgab. Naunyn führt aus der Litteratur drei Fälle an (von Bence-Jones, von Dickinson, von Küchenmeister) und berichtet über ebensoviel Fälle eigener Beobachtung, ohne allerdings, wie er selbst betont, ganz sicher angeben zu können, dass die Nephritis das ältere Leiden war (wie bestimmt in dem Dickinson'schen Falle erwiesen werden konnte), wenngleich er nach dem allgemeinen Eindruck nicht daran zweifelt.

Ich habe ausserdem in der neueren Litteratur nur noch einen einzigen Fall auffinden können, bei welchem man von einer renalen Entstehung der Glykosurie reden könnte, wenngleich hier eine sonst nachweisbare Störung der Nierenthätigkeit nicht zu constatiren war, d. i. ein Fall von Kolisch und Buber.³⁾ In demselben handelte es sich um ein 25jähriges Mädchen, das trotz eines Zuckergehaltes von 5–8 % bei gemischter Nahrung, und trotzdem der Zucker aus dem Harn auch bei reiner Eiweissdiät nicht verschwand, kein Zeichen eines schweren Diabetes darbot. Die Blutzuckeruntersuchung ergab ein grosses Missverhältniss zwischen Blut- und Harnzucker; der Blutzucker war bei Kohlehydratnahrung kaum über die Norm erhöht (0,14 %), während der Harnzucker circa 5 % betrug, sodass also ein sehr rasches Hinausführen des Zuckers durch die Nieren wahrscheinlich erschien, was sich bei eigens darauf gerichteten Untersuchungen auch bestätigte und von den Autoren als Tachyglykosurie bezeichnet wird.

Den umgekehrten Einfluss der Nieren auf die Glykosurie illustriren, soweit ich sehe, zwei Fälle aus der Litteratur der letzten Jahre: der eine ist von Lépine⁴⁾ und betrifft eine 69jährige Frau, die im Coma starb. Die Blutuntersuchung ergab den ganz exorbitanten Werth von 10,6 %; bei der Autopsie wurden die Nieren vergrössert gefunden; die Rindensubstanz war fast verschwunden: es bestanden eine Reihe stecknadelkopfgrosser interstitieller Herde. Das Nierenepithel wurde leider nicht untersucht. Lépine nimmt nun an, dass in Folge der Nierenaffection der Zucker im Blute zurückgehalten worden sei und dass sich damit der hohe Werth erkläre. Und einen ähnlichen Fall berichten Achard und Weil.⁵⁾ Ein Diabetiker zeigt nach einer Apoplexie reichlich Eiweiss im Urin: kurz vor dem Tode nimmt der Zuckergehalt des Urins

¹⁾ Ausführliche Untersuchungen über diesen Punkt werden demnächst an anderer Stelle veröffentlicht werden.

²⁾ Archiv für experimentelle Pathologie 1896.

³⁾ Wiener klinische Wochenschrift 1897.

⁴⁾ Revue de médecine 1897.

⁵⁾ Société médicale des hopitaux 1898.

¹⁾ Der Diabetes mellitus.

ab, der des Blutes vergrößert sich dagegen. Die Autopsie ergibt degenerative Veränderungen der Nieren, die die Verfasser ebenfalls als die Ursache der Zuckeranhäufung im Blute ansprechen.

Im ganzen ist also die klinische Ausbeute vorläufig noch gering. Jedenfalls zeigen aber die mitgetheilten experimentellen Untersuchungen, dass die Beziehungen zwischen Niere und Glykosurie weitergehende sind, als vielleicht bisher angenommen wurde, und es wird Aufgabe der Forschung sein, dieselben in grösserem Umfange zu verfolgen, als das bis jetzt geschehen ist.