IV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Zur Kenntniss des Phlorhizindiabetes.

Von

Dr. Otto Loewi,

Privatdocent und Assistent des Institutes.

I. Ueber den Einfluss der Applicationsweise des Phlorhizins auf die Grösse der Zuckerausscheidung.

Bereits v. Mering¹⁾ hat festgestellt, dass nach subcutaner Injection von Phlorhizin mehr Zucker ausgeschieden wird als nach Eingabe per os. Es schien geboten, den Versuch unter gleichzeitiger Controle des N-Umsatzes zu wiederholen, um zu prüfen, ob nicht der in Folge subcutaner Injection etwa eintretende grössere Eiweissumsatz die Differenz erkläre.

Versuch 1.

Weibl. Dogge, 17,67 kg schwer. Alle 24 Std. katheterisirt. Futter 500 g Fleisch. Wasser ad libitum.

Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	N ²⁾	P ₂ O ₅ ³⁾	Zucker ⁴⁾	Bemerkungen	Gew. kg	Temperatur
1900. 14.I	290	1016	12,94	1,74			17,67	
15.	345	1012	14,67	1,80			17,80	
16.	480	1008	14,17	1,66			17,60	
17.	340	1007	14,45	1,70			17,70	38,4
18.	420	1011	14,50	1,64			17,65	38,6
19.	455	1015	15,01	1,68	18,72	3 × 2 g Phlorhizin per os	17,60	38,5
20.	480	1015	15,12	1,76	28,08		17,20	38,9
21.	300	1007	14,70	2,04	6,00		17,27	38,3
22.	320	1007	15,68	1,84			17,48	38,4
23.	380	1007	14,56	1,58			17,57	38,3
24.	500	1007	15,08	1,44			17,62	38,5
25.	500	1007	14,00	1,60			17,67	38,3
26.	470	1007	15,83	1,30			17,30	38,3
27.	830	1022	17,86	1,92	90,48	3 × 2 g Phlorhizin subcutan	16,90	39,3
28.	490	1014	16,97	2,00	35,88		16,85	39,5
29.	315	1007	12,94	1,54			17,05	38,5
30.	400	1007	15,57	1,80			17,17	38,3
31.	390	1007	15,79	1,80			17,25	38,4

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16. S. 431. 1890.

2) N nach Kjeldahl.

3) Urantitration.

4) Polarisation vor und nach Vergährung.

Nach Darreichung des Phlorhizines per os ist die Stickstoffausscheidung im Harn nicht wesentlich gestiegen, wohl aber nach subcutaner Injection. Doch lehrt die folgende Berechnung, dass die vermehrte Zuckerausscheidung im letzteren Fall nicht allein durch den grösseren Eiweissumsatz bedingt ist.

Die Zuckerausscheidung betrug nach Eingabe per os 52,8 g, nach Injection per eutem 126,4 g. Die Stickstoffausfuhr stieg nach dem 1. Eingriff um höchstens 1 g, nach dem 2. um ca. 5 g.

Berechnen wir, dass aus 6,25 g Eiweiss entsprechend 1 g Harnstickstoff sich 6,5 g Zucker bilden können, d. i. die Menge, die sich ergibt, wenn wir die unmögliche Annahme machen wollten, dass — abzüglich des Kohlenstoffs, der als Bestandtheil des Harnstoffs mit zur Ausscheidung gelangt — aller Kohlenstoff des Eiweisses in Zucker übergeht, so hätten wir nach subcutaner Injection $4 \times 6,5 \text{ g} = 26 \text{ g}$ Zucker mehr zu erwarten, als nach der ersten Phlorhizingabe, also in Summa 78,8 g.

Thatsächlich wurden aber ausgeschieden 126,4 g; also sind $126,4 - 78,8 = 47,6 \text{ g}$ mindestens nicht aus dem vermehrten Eiweisszerfall abzuleiten.

Auch der Glycogenvorrath des Thieres kann bei der zweiten Vergiftung nicht grösser angenommen werden als bei der ersten: die Ernährung war dieselbe geblieben wie bis dahin. Eher hätten wir Grund, in Folge der kurz vorher stattgehabten Glycogenentleerung bei der subcutanen Injection einen geringeren Stand desselben anzunehmen.

Wir müssen demnach für die grössere Intensität des Diabetes nach subcutaner Application des Giftes nach einem anderen Erklärungsmodus fahnden. Das nächstliegende wäre die Annahme einer unvollkommenen Resorption vom Darm aus. Diese Frage wurde bereits früher von Moritz u. Praussnitz²⁾ untersucht. Sie fanden indess nach einer Gabe von 1 g per os kein unverändertes Phlorhizin im Koth. Ebenso berichtet Külz³⁾, in verschiedenen Versuchen kein Phlorhizin im Darm gefunden zu haben.

Da eine Spaltung des Phlorhizines im Darm stattfinden könnte und das wirksame in Wasser unlösliche Phloretin sich bei der Suche

1) S. a. v. Mering, Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 14. S. 405. 1888.

2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 27. S. 81. 1890.

3) Külz u. Wright, Ebenda. Bd. 27. S. 181. 1890.

nach Phlorhizin dem Nachweis entziehen könnte, wurde der folgende Versuch angestellt.

Versuch 2.

Foxterrier 12 kg schwer.

27. IV erhält 5 g Phlorhizin in Wasser aufgeschwemmt per Sonde.

29. IV. Fester Koth abgesetzt. Derselbe wird bei schwach essigsaurer Reaction unter Alkoholzusatz getrocknet, dann mit 96 Proc. Alkohol 3 mal heiss extrahirt. Das Extract wird mit Natriumcarbonat schwach alkalisirt und mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt; davon werden einem 15 kg schweren, männlichen Hund, der noch nicht zu Versuchen benutzt war, 30 ccm subcutan injicirt. Der in den nächsten 24 Stunden gelassene Harn, 295 ccm, enthält 6 Proc. Zucker. Controlversuche mit Extract aus normalem Koth verliefen negativ."

Das nicht injicirte Extract wird mit 5 proc. Schwefelsäure 2 Stunden am Rückflusskühler digerirt, das Filtrat wird neutralisirt, ergibt minimale Reduction alkalischer Kupferlösung, ein Beweis, dass nur Spuren von unverändertem Phlorhizin im Koth waren. Der Filtrerrückstand bewirkt in H_2O aufgeschwemmt und einem Hund injicirt starke Glycosurie.

Der Versuch beweist, dass im Darm die Resorption des Phlorhizines keine vollständige ist, dass ferner eine Spaltung stattfindet, wobei ein schwer resorbirbares, diabetisch machendes Spaltungsproduct resultirt.

Um von andrer Seite zu zeigen, dass lediglich die Processe im Darm an der Minderausscheidung von Zucker nach Darreichung des Phlorhizins per os schuld sind, wurde folgender Versuch unternommen.

Versuch 3.

20. V. 1901. Weiblicher Dachshund 7,2 kg schwer. In leichter Aethernarkose wird eine Dünndarmschlinge hervorgeholt und in eine, peripher abgebundene kleine Mesenterialvene 0,006 g Phlorhizin in 1 ccm 1 proc. Natriumcarbonatlösung injicirt. Die Schlinge wird reponirt.

21. V. 1901. 600 ccm Harn entleert mit 1,1 Proc. = 6,6 g Glucose.

Das Ergebniss des Versuches lehrt, dass eine Phlorhizinmenge, die nach anderweit gewonnenen Erfahrungen eben noch diabetisch macht, wirksam ist, wenn sie lediglich mit Umgehung des Darmes ins Blut gelangt. Die geringere Wirksamkeit des Giftes nach Eingabe per os wird also nicht durch Zerstörung oder Fixation in der Leber bedingt.

Nunmehr war festzustellen, ob zur Resorption gelangtes Phlorethin schwächer wirkt als Phlorhizin. Eine diesbezügliche Angabe stammt bereits von v. Mering. Der folgende Versuch, der einen genaueren, quantitativen Vergleich zulässt, bestätigt sie.

Versuch 4.

Weiblicher Schäferhund 23,15 kg schwer.

Steht seit 20. V. unter constanter Phlorhizinwirkung. Alle 8 Stunden 1,5 g Phlorhizin und Fütterung mit 250 g Fleisch + 10 g Fett.

Datum 1901	No.	N	Zucker		D : N	Harn- menge	Wasser getrunken	Gew.	Bemerkungen
			Pol. 1)	Red. 2)					
23. V	1	9,74	25,74	30,9	2,7	50	420	23,15	
	2	9,18	29,64	31,6	3,2	200	360		
	3	8,68	28,86	30,2	3,3	175	330		
24. V	1	9,60	16,40	18,0	1,8	150	280	23,1	0,9 g Phlorethin ³⁾
	2	8,2	30,40	30,9	3,7	170	370		

II. Ueber den Einfluss der Dosirung auf die Grösse der Zuckerausscheidung.

Die eben noch diabetisch machende Einzelgabe von subcutan injicirtem Phlorhizin liegt bei Hunden von 7—23 kg Gewicht zwischen 4 u. 6 mg. Steigt man, so erzielt man bei einer bestimmten Gabe eine Zuckerausscheidung, die sich unter sonst gleichen Bedingungen durch die Injection grösserer Phlorhizinmengen nicht weiter erhöhen lässt, wie das die folgenden Versuche zeigen.

1) Vor und nach Vergärung.

2) Nach Allihn.

3) Entsprechend 1,5 g Phlorhizin und statt dessen subcutan injicirt. Das Präparat hatte ich nach den Angaben von Stas dargestellt. Es zeigte dieselben Eigenschaften wie das von Moritz und Praussnitz (l. c.) nach derselben Vorschrift hergestellte.

Versuch 5.

Weiblicher Schäferhund 22,65 kg schwer.

Seit 4. VI. 1901 Hunger.

Seit 5. VI. 1901 alle 8 Stunden 1,5 g Phlorhizin subcutan und Abnahme des Harns mittelst Katheters.

Datum 1901	No.	N		Zucker		D : N	Wasser- auf- nahme	Harn- menge	Phlor- hizin	Nahrg.	Gew.
		pro Periode	pro die	pro Per.	pro die						
9. VI	1	2,55		10,53		4,1	25	165	1,5	Hunger	22,65
	2	2,77	8,30	11,16	32,61	4,0	125	175	"	"	
	3	2,98		10,92		3,9	75	170	"	"	
10. VI	1	3,15		10,92		3,4	95	170	"	"	22,55
	2	3,29	9,66	10,53	32,37	3,2	75	185	2,5	"	
	3	3,22		10,92		3,3	85	190	2,5	"	

Versuch 6.

Derselbe Hund. Seit Ablauf des vorigen Versuches andauernd unter Phlorhizinwirkung stehend. Anordnung wie oben.

Datum 1901	No.	N		Zucker		D : N	Wasser- einfuhr	Harn- menge	Phlor- hizin g	Nahrg.	Gew.
		pro Periode	pro die	pro Per.	pro die						
22. VI	1	6,44		26,52		4,1	75	350	1,5	250 g Fleisch 10 g Fett	21,5
	2	5,54	18,82	23,42	74,12	4,4	450	300	"	250 g Fleisch + 400 g Fett	
	3	6,84		24,18		3,5	150	320	"	250 g Fleisch 10 g Fett	
23. VI	1	7,06		24,18		3,4	225	300	2,5	"	22,0
	2	6,69	21,93	24,96	78,00	3,8	210	315	"	"	
	3	8,18		28,86		3,6	295	425	"	"	

Versuch 7.

Derselbe Hund. Noch immer unter Phlorhizinwirkung. Anordnung wie oben.

Datum 1901	No.	N	Zucker	D : N	Wasser- einfuhr	Harn- menge	Phlor- hizin g	Nahrung	Gew.
25. VI	1	7,78	29,64	3,8	270	450	2,5	250 g Fleisch 10 g Fett	22,9
	2	8,90	31,20	3,5	250	450	"	"	
	3	8,31	30,47	3,7	250	430	"	"	
26. VI	1	7,81	31,98	4,1	200	425	5	"	22,45

Die Erhöhung der Phlorhizindose von 1,5 g auf 2,5 g und auf 5 g hat beim hungernden, wie bei dem mit 250 g Fleisch und 10 g Fett ernährten Thier die Zuckerauscheidung nicht gesteigert. Darnach sollte man annehmen, dass 1,5 g Phlorhizin die maximal vergiftende Dose für dieses Thier ist. Dass dem aber nicht so ist, beweist der Vergleich der beiden folgenden Versuche.

Versuch 8.

Dasselbe Thier. Anordnung wie oben.

Datum 1901	Nr.	N		Zucker		D:N	Phlorhiz.	Nah- rung	Wasser- einfuhr	Harn- menge	Gewicht	Bemer- kungen
		pro Periode	pro die	pro Periode	pro die							
17. VI.	1	5,84	22,5	20,28	76,44	3,4	1,5	250 g Fl	+	—	20,4	Koth
	2	8,90		28,47		3,2	"	"	375	410		
	3	7,76		27,69		3,6	"	"	450	475		
18. VI.	1	6,96	20,8	27,69	76,44	3,6	"	"	150	410	20,45	Koth
	2	6,68		27,57		3,7	"	"	125	360		
	3	6,44		24,18		3,8	"	"	375	360		
19. VI.	1	6,82	20,46	24,96	70,60	3,3	"	"	200	325	20,8	Koth
	2	6,82		22,82		3,3	"	"	75	320		
	3	6,82		22,82		3,3	"	"	200	325		
20. VI.	1	13,78	51,45	31,93	104,52	2,3	"	500 g	200	325	20,95	Koth
	2	21,65		37,44		1,7	"	500 "	375	620		
	3	16,02		35,10		2,2	"	500 "	500	940		
21. VI.	1	7,59	21,31	30,42	84,24	4,0	"	250 "	250	735	21,6	Koth
	2	6,86		26,91		3,9	"	"	50	360		
	3	6,86		26,91		4,1	"	"	210	330		

Besprechung des Versuches.

Als, wie aus der Tabelle des Versuches ersichtlich ist, am 20. VI die einzelne Fleischration verdoppelt wurde, stieg die Zuckerauscheidung zwar an, aber durchaus nicht entsprechend der Erhöhung der N-Ausfuhr als Maass des umgesetzten Eiweisses, wie sich das aus der Betrachtung des Verhältnisses D:N ergibt.

War es auch nach dem Ausfall der Versuche 5—7 a priori unwahrscheinlich, dass durch eine Steigerung der Phlorhizindose sich mehr Zucker in den Harn treiben liesse, so machte ich doch den folgenden Controlversuch.

Versuch 9.

Dasselbe Thier. Anordnung wie oben.

Datum 1901	Nr.	N pro Periode	N pro die	Zucker pro Periode	Zucker pro die	D:N	Phlorhiz	Nahr- ung	Wasser- einfuhr	Harn- menge	Gewicht	Bemer- kungen
23. VI. ¹⁾	1	7,06		24,18		3,4	2,5	250 g Fl.	225	300	22,0	
	2	6,69	21,93	24,96	78,0	3,8	"	"	210	315		
	3	8,18		28,86		3,6	"	"	295	425		
24. VI.	1	14,95		42,12		2,9	5	500 g	725	750	22,2	Koth
	2	12,23	53,43	51,48	136,89	2,3	5	500 "	500	1100		
	3	16,25		43,29		2,6	2,5	500 "	250	880		
25. VI. ¹⁾	1	7,78		29,64		3,8	2,5	250 g Fl.	270	450	22,9	
	2	8,90	24,99	31,20	91,26	3,5	"	"	250	450		
	3	8,31		30,42		3,7	"	"	250	430		

In diesem Versuch wurde bei Ernährung mit 500 g Fleisch und gleichzeitiger Steigerung der Phlorhizindose 30 g Zucker mehr ausgeschieden als im vorigen Versuch (8) bei derselben Nahrung und jener Phlorhizingabe, die bei 250 g Fleisch maximal wirksam war. Dabei war die N-Ausscheidung beidemal annähernd gleich (51,4 gegen 53,4), sodass dass D:N, nicht unter 2,3 (gegen 1,7 in Versuch 8) herabging und es scheint fraglich, ob nicht bei weiterer Steigerung der Dose noch mehr Zucker erschienen und das Verhältniss 3,8 erreicht worden wäre.

Aus dem Ausfall des Versuches ergibt sich der für Theorie und Praxis der Phlorhizinwirkung wichtige Schluss, dass ein totaler Diabetes nur dann eintritt, wenn mit Erhöhung der zur Zuckerbildung verwandten Zufuhr, auch die Phlorhizindose gesteigert wird. Mit andern Worten: Mit einer bestimmten Dose vergiftet man nur für eine gewisse Menge zuckerliefernder Nahrung, nicht total.

III. Ueber den Einfluss der Körperwärme auf die Grösse der Zuckerausscheidung.

Da sich Temperaturerhöhungen bei einer andauernden Injectionsreihe kaum vermeiden lassen, schien es mir zweckmässig, einen Versuch unter genauer Controle dieses Factors auszuführen.

1) Die Werthe dieses Tages sind übersichtshalber noch einmal mitgetheilt.

Versuch 10.

Weibl. Dogge. 500 g Fleisch, 250 ccm H₂O.

No.	Datum 1900	Menge	s. G.	N.	P ₂ O ₅	Glucose		Phlochlz.	Temp.	D : N
						Pol.	Allihn			
1	13. I									
2	14.	450	1017	14,4	1,9				38,3	
3	15.	370	1017	15,7	1,9				38,6	
4	16.	355	1017	15,8	1,96				38,5	
5	17.	340	1017	15,5	1,94				38,4	
6	18.	330	1017	15,3	1,94				38,4	
7	19.	700	1044	16,9	1,88	67,1	68,3	4,5	40,2	4,0
8	20.	730	1044	20,2	2,0	78,2	80,1	"	39,3	3,9
9	21.	780	1057	23,8	2,47	75,0	76,5	"	38,7	3,1
10	22.	690	1054	22,4	2,5	76,2	80,2	"	39,0	3,5
11	23.	700	1051	21,3	2,3	74,1	76,3	"	39,0	3,5
12	24.	600	1045	19,9	2,3	60,0	64,0	"	39,0	3,1
13	25.	610	1044	19,0	2,3	58,1	63,0	"	38,5	3,1
14	26.	600	1040	18,7	2,2	61,3	63,3	"	39,3	3,3
15	27.	625	1042	18,2	1,8	76,0	78,1	9,0	39,6	4,0
16	28.	690	1054	22,5	2,5	77,2		9,0	40,2	3,4
17	29.	620	1048	21,0	2,2	72,2			39,0	3,4
18	30.	520	1030	21,6		18,0				
19	31.	350	1020							

Eine gesetzmässige Abhängigkeit der Grösse der Zuckerausscheidung von den Temperaturschwankungen ist nicht erkennbar.¹⁾

IV. Ergebnisse.

1. Der Unterschied in der Intensität der Phlorhizinglycosurie nach innerer und subcutaner Anwendung des Giftes ist durch Nichtresorption eines Theiles des Giftes bez. dessen wirksamer Spaltungsproducte im Darmcanal bedingt.

2. Die Phlorhizindose, durch deren Steigerung bei bestimmter Ernährung eine Erhöhung der Zuckeraussfuhr nicht mehr bewirkt wird, vergiftet nicht maximal; vielmehr ist hierzu bei steigender Zufuhr von zuckerbildendem Material eine Erhöhung der Phlorhizindose nöthig.

3. Aenderung der Eigentemperatur ist ohne wesentlichen Einfluss auf die Grösse der Phlorhizinglycosurie.

1) Nebelthau (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 46. S. 385. 1901) findet auch keinen merklichen Einfluss des Fiebers auf die Zuckerausscheidung nach Pankreasextirpation.