(Physiologisches Laboratorium in Bonn.)

Untersuchungen zur Phloridzinwirkung.

Von

Karl Grube.

Der von v. Mering entdeckte Phloridzindiabetes¹⁾ gilt allgemein als eine besondere Form des Diabetes, die man als Nierendiabetes bezeichnet, und deren Wesen darin bestehen soll, dass die Glykosurie nicht durch Hyperglykämie bedingt sei, sondern dass sie hervorgerufen werde durch eine grössere Durchlässigkeit der Nieren für Zucker, als sie in der Norm besteht. Man nimmt beim Phloridzindiabetes an, dass das Phloridzin die Nieren in der Weise verändere, dass sie der normalen Blutzuckermenge gegenüber nicht standhalten, sondern dieselbe durchlassen. Die durch Phloridzin hervorgerufene Glykosurie soll also im Gegensatz zu den sonstigen bekannten Formen der Glykosurie nicht die Folge einer Hyperglykämie sein, und tatsächlich geben v. Mering, Minkowski und zahlreiche andere Autoren an, dass der Zuckergehalt des Blutes beim Phloridzindiabetes nicht die Norm übersteige. Nur zwei Autoren machen eine Ausnahme, indem sie auch bei der Phloridzinglykosurie eine vermehrte Zuckermenge im Blut beobachteten, nämlich F. W. Pavy²⁾ und S. Leone³⁾.

Nach der allgemeinen Anschauung soll der Mechanismus der Phloridzinglykosurie der sein, dass das Blut durch den Einfluss der durch das Phloridzin geschädigten Nieren während der Dauer der Giftwirkung fortwährend Zucker verliert, der durch die Nieren ausgeschieden wird, und dieser Verlust soll bei dem Bestreben des Organismus, den Zuckergehalt des Blutes auf einer bestimmten kon-

1) Über experimentellen Diabetes. Verhandl. des V. Kongr. f. innere Medizin 1886 S. 185. — Über Diabetes mellitus. Verhandl. des VI. Kongr. f. innere Medizin 1887 S. 349.

2) On Phloridzin-Diabetes. Journ. of Physiol. vol. 21 p. 19. 1896.

3) La glicosuria da florizina. Referat in Maly's Jahresber. 1900 S. 892.

stanten Höhe zu halten, für die glykogenhaltigen Organe, besonders für die Leber, ein Anreiz sein, aus ihrem Kohlehydratvorrat andauernd an das Blut abzugeben, um den Verlust auszugleichen. Dieser Anschauung nach wirkt das Phloridzin nicht direkt auf die Glykogen enthaltenden Organe ein, sondern sein Einfluss ist nur ein indirekter. Auf diese Weise würde auch die nach längerer Phloridzindarreichung auftretende Verarmung des Körpers an Glykogen zu erklären sein.

Diese Anschauung hat allerdings auch ihre Gegner, so hat vor allem E. Pflüger¹⁾ in einer eingehenden Kritik auf die schwachen Seiten derselben hingewiesen, und seiner Ansicht nach steht die Annahme des Phloridzindiabetes als eines Nierendiabetes nur auf schwachen Füßen.

Die Hauptschwierigkeit liegt meines Erachtens, worauf auch E. Pflüger hingewiesen hat, in der Unsicherheit der Blutzuckerbestimmungen und an der Unkenntnis, die zurzeit noch darüber besteht, in welchem genauen Verhältnis Blutzuckergehalt und Zuckerausscheidung durch die Nieren zueinander stehen.

Ein einheitliches Bild von der Phloridzinglykosurie zu geben, ist zurzeit noch nicht möglich, und Abderhalden hat gewiss Recht mit seiner Behauptung²⁾, dass die Verhältnisse nicht so einfach liegen, wie man angenommen hat.

So lassen Pavy, Brodie und Siau³⁾ den Zucker aus einer unbekannten Substanz im Blute selbst stammen. Diese Forscher fanden nämlich bei Hunden, denen die Abdominaleingeweide mit Ausnahme der Nieren herausgenommen waren — die Tiere wurden durch künstliche Atmung am Leben gehalten —, dass die intravenöse Injektion von Phloridzin trotzdem Glykosurie hervorrief, und zwar auch dann noch, als der Blutzuckergehalt unter die normalerweise im Blut vorhandene Menge gesunken war. Sie nehmen deshalb an, dass die Glykosurie hervorgerufen sei durch eine spezifische Wirkung des Phloridzins auf die Zellen der Nierenkanälchen, wodurch diese Zellen die Fähigkeit erlangen, Zucker zu produzieren, und zwar soll

1) Das Glykogen, 2. Aufl., 1905 S. 513 ff.

2) a. a. O. S. 514.

3) Lehrbuch der physiol. Chemie, 2. Aufl., 1908 S. 102.

4) On the mechanism of Phloridzinglycosuria. Journ. of Physiol. vol. 29 p. 467. 1903.

als Quelle desselben eine unbekannte Substanz im Blute dienen, aus der Dextrose abgespalten wird. Es kommt also auch bei diesen Versuchen zuguterletzt wieder auf dasselbe hinaus: wie verhält es sich mit dem im Blute vorhandenen Zucker?

E. Pflüger weist noch an einer anderen Stelle auf diese Schwierigkeit¹⁾: „Durch Untersuchungen von Henriques wurde nachgewiesen, dass der Blutzucker in zwei Formen vorkommt: frei und gebunden an Jecorin. Bei der gebräuchlichen Art der Zuckeranalyse des Blutes erhält man den Gesamtzucker, weil das Jecorin hierbei zersetzt wird und seinen Zucker bergibt. Nun ist es ja wahrscheinlich, dass nur der freie und nicht der chemisch gebundene Zucker vorhanden, weshalb auch keiner in den Nieren aus dem Blute austritt. Es liegen bis jetzt keine Untersuchungen vor, welche von diesem Gesichtspunkte aus feststellen, bei welchem Prozentgehalt des freien Zuckers die Glykosurie erscheint.“

Es fragt sich nun, wie ist es mit der Annahme, dass die Wirkung des Phloridzins nur eine solche auf die Nieren sei, bestellt? Dagegen sprechen einmal die oben mitgeteilten Zuckerbestimmungen von Pavy und Leone. Ferner sprechen dagegen die Untersuchungen von G. Rosenfeld²⁾.

Derselbe fand nämlich, dass wenn einem hungernden Hunde Phloridzin gegeben wird, neben der Glykosurie eine Verfettung der Leber entsteht, dass diese Verfettung aber ausbleibt, wenn man das Phloridzin einem zuckergenährten Tiere gibt. Während die Leber des Hungertieres nach Phloridzin 25—75 % Fett enthält, gegen 10 % in der Norm, ist nur wenig Glykogen in ihr enthalten. Die fettarme Leber des zuckergenährten Tieres ist dagegen mehr oder weniger reich an Glykogen. Dies würde sich erklären, wenn, wie E. Pflüger hervorhebt, das Fett, das in die Leber wandert, nachdem das Glykogen aus derselben verschwunden ist, die Leistungen desselben zu ersetzen, d. h. Zucker zu liefern hat. In diesem Falle muss aber die Leber an dem Mechanismus der Phloridzinglykosurie beteiligt sein, und man darf nun die Frage aufwerfen, ob das Phloridzin auf die Leber selbst einen Einfluss ausübt.

1) a. a. O. S. 518.

2) Über die Oxydationswege des Zuckers. Berl. klin. Wochenschr. 1907 Nr. 52, und 1908 Nr. 16 u. 17. Siehe auch E. Pflüger, Das Glykogen, 2. Aufl. S. 523 ff.

Im folgenden sollen nun Versuche mitgeteilt werden, welche beweisen, dass das Phloridzin einen direkten Einfluss auf die Leberzellen auszuüben vermag, und dass unter seiner Einwirkung die Leber das in ihr vorhandene Glykogen in andere Stoffe umwandelt, wobei es sich doch wohl um den Übergang in Zucker handelt, welcher in die Zirkulation übergeht, ohne dass dabei, wie die oben mitgeteilte Anschauung annimmt, die Nieren in erster Linie beteiligt sind.

Unter die auf ihre Wirkung auf die Glykogenbildung in der überlebenden, künstlich durchbluteten Leber zu untersuchenden Stoffe habe ich auf den Vorschlag von Herrn Geheimrat E. Pflüger, dem ich für diese Anregung und die mir bei den Untersuchungen gewährte Unterstützung meinen besten Dank ausspreche, auch das Phloridzin eingereiht. Es sollte festgestellt werden, ob und welchen Einfluss das Phloridzin auf das Leberglykogen ausübe. Zwei Möglichkeiten sind denkbar: einmal, dass das Phloridzin in der Leber in Phloretin und Zucker gespalten wird, und dass die Leber den letzteren zur Glykogenbildung benutzt. Oder zweitens, dass das Phloridzin auf die Leber als Reizmittel wirkt in der Weise, dass es sie entweder zur Glykogenbildung aus anderen Stoffen anregt, oder dass es gerade umgekehrt die Leberzelle zur Zuckerbildung aus dem vorhandenen Glykogen veranlasst.

Für die erste Annahme der Glykogenbildung unter dem Einfluss des Phloridzins scheinen die Versuche von Fichera zu sprechen¹⁾, der bei Phloridzinhunden trotz intensiver Glykosurie keine Abnahme des Glykogengehaltes aus seinen gewohnten Lagerstätten, im Gegenteil bei grösseren Phloridzindosen eine Zunahme desselben beobachtete. Dabei erlitt die Struktur der Leber und der Nieren bedeutende Veränderungen.

Fichera hat aber das Glykogen nicht quantitativ bestimmt, sondern seine Beobachtungen beruhen auf dem mikrochemischen Nachweise nach der Methode von Ehrlich. Nun haben erst neuerdings M. Bleibtreu und sein Schüler Kan Kato gezeigt²⁾, wie

1) Über die Verteilung des Glykogens in verschiedenen Arten experimenteller Glykosurie. Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat. u. allgem. Pathol. Bd. 36 S. 273. 1904.

2) Zur mikrochemischen Jodreaktion auf Glykogen. Pflüger's Arch. Bd. 127 S. 118. 1909, und Beitrag zur Frage des mikrochemischen Nachweises des Glykogens. Pflüger's Arch. Bd. 127 S. 125.

vorsichtig man sich dem Befunde der mikrochemischen Glykogenuntersuchung gegenüber zu verhalten hat. Auch fehlen bei Fichera Vergleiche über das Verhalten des Glykogens bei demselben Tiere vor und nach der Behandlung mit Phloridzin. Wie dem aber auch sei, selbst wenn die Angaben von Fichera richtig sind, besteht zwischen ihnen und der sonst nach Phloridzinvergiftung beobachteten, analytisch festgestellten Abnahme des Glykogens in der Leber sowie den Befunden Rosenfeld's ein grosser, schwer verständlicher Gegensatz, der noch der weiteren Aufklärung bedarf.

Ich habe die Versuche in der früher von mir beschriebenen Weise an Schildkröten angestellt.

Versuch I.

Durchleitung von 8 Liter Ringer'scher Lösung durch den linken Leberlappen, der Lösung sind 0,8 g Phloridzin zugesetzt.

Rechter Leberlappen, Gewicht 7,13 g, enthält vor der Durchleitung Spuren Glykogen. Linker Leberlappen, Gewicht 12,29 g, enthält nach der Durchleitung minimale Spuren Glykogen.

Versuch II.

Durchleitung durch den linken Leberlappen von 5 Liter Ringer'scher Lösung, enthaltend 5 g Dextrose und 0,5 g Phloridzin.

Rechter Leberlappen, Gewicht 8,5 g, enthält vor der Durchleitung 0,509 % Glykogen. Linker Leberlappen, Gewicht 14,65 g, enthält nach der Durchleitung 0,427 % Glykogen.

Das Phloridzin hat also in diesem Versuche entweder verhindert dass die Leber die ihr zugeführte Dextrose zur Glykogenbildung benutzte, oder es hat daneben eine so starke Hydrolyse stattgefunden, dass die Neubildung verdeckt wurde. Wir wissen ja aus meinen früheren Untersuchungen, dass sie sonst die ihr zugeführte Dextrose sehr leicht in Glykogen umzuwandeln vermag.

Um diesen Punkt, dass das Phloridzin die Glykogenbildung verhindert oder verdeckt, genauer festzustellen, wurde im folgenden Versuch durch einen Leberlappen Dextrose allein und durch den andern Dextrose und Phloridzin durchgeleitet, nachdem durch einen Schnitt beide Lappen voneinander getrennt worden waren.

Versuch III.

Durchleitung durch den rechten Leberlappen von 3 Liter Ringer'scher Lösung, enthaltend 3 g Dextrose, und durch den

linken Lappen von 3 Liter Ringer'scher Lösung, enthaltend 3 g Dextrose und 0,3 g Phloridzin.

Rechter Leberlappen, Gewicht 19,01 g, enthält nach der Durchleitung von Dextrose 5,0 % Glykogen. Linker Leberlappen, Gewicht 14,1 g, enthält nach der Durchleitung von Dextrose und Phloridzin 3,8 %.

Das Phloridzin hemmt oder verdeckt also tatsächlich die Glykogenbildung.

Nachdem das festgestellt war, wurde in den weiteren Versuchen durch den einen Leberlappen nur Ringer'sche Lösung und durch den anderen Ringer'sche Lösung mit Phloridzin durchgeleitet; es musste sich dann zeigen, ob das Phloridzin auch auf das vorhandene Glykogen einen Einfluss hatte.

Versuch IV.

Durchleitung durch den linken Leberlappen von 3 Liter Ringer'scher Lösung ohne Zusatz, und durch den rechten Lappen von 3 Liter Ringer'scher Lösung mit 0,3 g Phloridzin.

Linker Lappen, Gewicht 14,1 g, enthält nach Durchleitung von Ringer allein 5,56 % Glykogen. Rechter Lappen, Gewicht 16,3 g, enthält nach Durchleitung von Ringer und Phloridzin 4,39 % Glykogen.

Abnahme = 21 %.

Versuch V.

Durchleitung durch den rechten Leberlappen von 4 Liter Ringer'scher Lösung ohne Zusatz, durch den linken mit 0,4 g Phloridzin.

Rechter Lappen, Gewicht 13,34 g, enthält nach Durchleitung von Ringer allein 1,7 % Glykogen. Linker Lappen, Gewicht 10,1 g, enthält nach Durchleitung von Ringer und Phloridzin 0,158 % Glykogen.

Abnahme = 31,8 %.

Versuch VI.

Durchleitung wie im vorigen Versuch.

Rechter Lappen, Gewicht 212,64 g, enthält nach Durchleitung von Ringer allein 2,98 % Glykogen. Linker Lappen, Gewicht 10,04 g, enthält nach Durchleitung von Ringer und Phloridzin 1,63 % Glykogen.

Abnahme = 46 %.

Versuch VII.

Durchleitung wie im vorigen Versuch.

Rechter Lappen, Gewicht 16 g, enthält nach Durchleitung von Ringer allein 5,15 % Glykogen. Linker Lappen, Gewicht 13 g, enthält nach Durchleitung von Ringer und Phloridzin 3,61 %.

Abnahme = 29,8 %.

Versuch VIII.

Durchleitung wie im vorigen Versuch.

Rechter Lappen, Gewicht 16,34 g, enthält nach Durchleitung von Ringer allein 4,85 % Glykogen. Linker Lappen, Gewicht 12,8 g, enthält nach Durchleitung von Ringer und Phloridzin 2,2 % Glykogen.

Abnahme = 54,6 %.

Die mitgeteilten Versuche ergeben also:

1. dass bei gleichzeitiger Durchleitung von Dextrose und Phloridzin durch die Leber keine Zunahme des Glykogens stattfindet, wie es nach meinen früheren Versuchen nach Dextrose allein der Fall ist. Das kann, wie schon gesagt wurde, darin seinen Grund haben, dass möglicherweise die Leberzelle durch das Phloridzin zwar nicht gehindert wird, Glykogen zu bilden, dass aber eine so energische Hydrolyse gleichzeitig statt hat, dass die Neubildung dadurch verdeckt wird.

2. dass das in der Leber vorhandene Glykogen unter der Einwirkung des Phloridzins an Menge abnimmt. Dabei kann es sich nicht um eine einfache Ausspülung des Glykogens handeln; denn sonst müsste das Glykogen auch in dem andern Lappen, durch den ebenfalls Ringer'sche Lösung fließt, eine Abnahme zeigen. In den Phloridzinlappen war aber der Glykogengehalt um 21—54,6 % geringer als in den andern Lappen. Ob diese Abnahme in einer Umwandlung in Zucker besteht, ist wohl wahrscheinlich, aber durch die vorliegenden Versuche noch nicht bewiesen.

Auf jeden Fall beweisen dieselben, dass das Phloridzin direkt auf die Leberzelle einzuwirken vermag.