I.

Aus der medizinischen Poliklinik zu Jena.

Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett (im Phloridzindiabetes).

Von

Felix Lommel.

Die Frage, ob im tierischen Körper das Fett, das ja zum großen Teil durch Umprägung des Nahrungszuckers entstanden ist, vermöge einer Umkehrung dieses Weges wieder in Zucker zurückverwandelt werden kann, ist bekanntlich vielfach und mit den verschiedensten Hilfsmitteln in Angriff genommen worden, ohne daß es bis jetzt gelungen wäre, eine entgeltige Entscheidung herbeizuführen. Die große theoretische und praktische Bedeutung des Problems hat auch in neuester Zeit noch dazu geführt, mit immer neuen Versuchsanordnungen zu bindenden Folgerungen zu gelangen, trotzdem ist auch gegenwärtig der Standpunkt der maßgebenden Autoren, die sich zur Sache äußern, ein sehr verschiedenartiger.

Ein wesentlicher Teil der Beweismittel, die für die Zuckerbildung aus Fett geltend gemacht werden, wird entnommen aus einer Anzahl klinischer Beobachtungen verschiedener Autoren Rumpf, Rosenquist, Mohr, Hesse), die bei Diabetikern Zuckermengen im Harn erscheinen sahen, die 6 bis 8 mal die gleichzeitig ausgeschiedenen Stickstoffmengen übertrafen. Auch am phlorhizinvergifteten Hund konnten Rumpf und Hartogh und Schumm ähnliche Verhältniszahlen beobachten. Diese Zuckermengen schienen aus dem Eiweißabbau nicht erklärbar und daher die Annahme ihrer Herkunft aus Fett notwendig zu machen.

Groß ist die Zahl der Untersuchungen, bei denen durch direkte Verfütterung von Neutralfett oder von dessen Komponenten an diabetische Menschen oder Tiere die Frage der Zuckerbildung aus diesen Stoffen zu entscheiden versucht wurde. Wenn hierbei keine Ver-

mehrung des Harnzuckers unter dem Einfluß der teilweise maximalen Fettzufuhr zustande kam, so ist hieraus keineswegs ein Schluß gegen die Zuckerbildung zu ziehen. Wie schon v. Noordens Schüler Rosenquist betont, führen ja die experimentellen Verschiebungen in der Fettzufuhr keineswegs zu einer Verschiebung der Fettzersetzung. „Die Dinge liegen hier ganz anders wie beim Eiweiß, dessen vermehrter Zufuhr eine vermehrte Zersetzung auf dem Fuße folgt. Ob man viel oder wenig Fett gibt, es wird in beiden Fällen vom Diabetiker annähernd gleichviel Fett zersetzt; der einzige Unterschied ist, daß in ersterem Falle das Material aus dem Nahrungsfett, im zweiten Falle aus den Fettvorräten des Körpers entnommen wird“ (v. Noorden). Genau denselben Gedankengang entwickelt in demselben Zusammenhang Pflüger.

Ergebnisreicher sind die Versuche gewesen, die die Zuckerbildung aus Glycerin zum Gegenstand hatten. Cremer, nach ihm Luthje fütterten phlorhidzinvergiftete bzw. pankreaslose Hunde mit Glycerin und bestimmten den im Harn erscheinenden Zucker. Bei sehr reichlicher Glycerindarreichung erzielte Luthje eine Zuckerausscheidung, die aus dem Eiweißumsatz und dem im Körperanzunehmenden Bestand an Kohlehydraten nicht erklärt werden konnte. Versuche von Mohr an pankreaslosen Hunden ergaben kein unzweideutiges Resultat, weder für die Herkunft des Glycerins aus dem gebildeten Traubenzucker, noch für eine Zuckerbildung aus Fett überhaupt. Trotzdem betrachtet Mohr eine solche als möglich, wenn er auch annimmt, daß am wahrscheinlichsten nur unter gewissen Bedingungen, nicht regelmäßig, auch aus Fett Zucker entsteht.

Mag man nun auf Grund der erwähnten Arbeiten die Zuckerbildung aus Glycerin anerkennen oder mit Pflüger ablehnen, jedenfalls ist klar, daß mit der Frage nach der zuckerbildenden Eigenschaft des Glycerins die Rolle des Fettes in dieser Richtung noch keineswegs festgestellt ist. Das Neutralfett besteht ja so überwiegend aus Fettsäuren, daß nur 11% für die Zuckerbildung aus der Glycerinkomponente in Betracht kommen könnten. Der Schwerpunkt der Frage muß also ohne weiteres in die Fettsäuren und deren Abbau verlegt werden. Für diese gilt also vor allem das Für, aber auch das Wider, das in der vorstehenden Übersicht mit Beziehung auf die Zuckerbildung aus Fett angeführt wurde. Ein Anhaltspunkt für Möglichkeiten, die in dieser Richtung bestehen, findet sich in den Untersuchungen von Embden, Salomon und Fr. Schmidt, die, in v. Noordens Laboratorium ausgeführt, den Nachweis bringen, daß die aus dem Eiweißabbau herrührenden aliphatischen Monoamino-

Monokarbonsäuren weiterhin zu Fettsäuren abgebaut werden und dann dieselben Schicksale wie die Fettsäuren überhaupt erleiden. Nach v. Noorden ist damit „eine Brücke geschlagen zwischen den beiden feindlichen Lagern, von denen das eine für Zuckerbildung aus Eiweiß, (bzw. den Aminosäuren der Albuminate), das andere für Zuckerbildung aus Fettsäuren eintritt“.

Angesichts der großen Schwierigkeiten und der Vieldeutigkeit zahlreicher Versuchsanordnungen, die bisher einer endgültigen Klärung der Frage entgegenstanden, ist die Berechtigung und Notwendigkeit neuer Untersuchungen außer Zweifel, wenn sie auch nur, wie die im folgenden mitgeteilten, Material zu späteren definitiven Aufklärungen beibringen können, ohne selbst auf entscheidende Bedeutung Anspruch zu machen. Meine Versuche bezweckten, die prinzipiellen Schwächen der oben erwähnten und so vielfach vorschnell gegen die Zuckerbildung aus Fett verwendeten Fettfütterungsversuche in der Weise zu umgehen, daß wirkliche rasche Schwankungen der Fettzersetzungen bei sonst möglichst wenig geändertem Stoffhaushalt erstrebt wurden und während dessen die durch Phlorhidzin erzeugte möglichst maximale Glykosurie beobachtet wurde. Fettzufuhr und -Entziehung kann die Fettzersetzung nicht sicher ändern. Fettfreie Tiere stehen nicht zur Verfügung. Pflüger suchte durch ausschließliche Eiweißzufuhr beim Pankreasdiabetes fettfreie Tiere zu erzielen, bei denen sich eine Herkunft von Zucker aus Fett in einem Versiegen hätte zeigen müssen, die Hunde starben aber vor der Aufzehrung des Körperfettes. Gelänge es nun, bei annähernd gleichem Eiweißumsatz das daneben zersetzte Fett (des Körpers oder der Nahrung) vorübergehend aus dem Stoffwechsel zu verdrängen durch einen Nahrungsstoff, der seinerseits als Zuckerquelle nicht in Betracht kommt, so wäre die Versuchsbasis geschaffen, die bei den erwähnten einfachen Fettfütterungsversuchen nicht erreichbar war.

Als solchen Nahrungsstoff wählte ich den Alkohol. Hunde, die mit Phlorhidzin maximal vergiftet wurden, erhielten eine gleichbleibende Nahrung aus Fleisch und Neutralfett. Die Fleischmenge wurde ziemlich knapp bemessen. Wenn (zunächst im Phlorhidzindiabetes) beim Fettabbau Zucker entsteht, so könnte von einer Verdrängung des Fettes (mit oder ohne Entziehung des Nahrungsfettes) durch Äthylalkohol eine Verminderung der Glykosurie erwartet werden. Wenn die an der N-ausfuhr gemessene Eiweißzersetzung und damit der vom Eiweiß herrührende Anteil des Zuckers sich änderte, so konnte wenigstens eine Schwankung des Quotienten D:N erwartet werden.

Daß der Äthylalkohohl geeignet ist, in der geschilderten Weise in den Stoffwechsel einzugreifen, ist hinreichend sichergestellt. Bekanntlich wird der Alkohol sehr schnell und sehr vollständig oxydiert. Die neueren Untersuchungen von Atwater und Benedict (im Respirationskalorimeter) zeigen, daß entgegen früheren Untersuchungen, bei denen ein Alkoholverlust von ca. 10 % angenommen wurde, nur etwa 1,5 % der Oxydation entgehen, daß also ca. 99 % verbrannt werden. Durch die Oxydation des Alkohols kann das Fett vorübergehend aus der Energieproduktion verdrängt werden. Was den Eiweißumsatz betrifft, so wirkt die Alkoholzufuhr bekanntlich je nach Umständen verschieden. Häufig wirkt Alkohol als Protoplasmagift und erzeugt infolgedessen einen vorübergehenden toxischen Eiweißzerfall. Doch kann dies unschwer vermieden werden, namentlich durch Gewöhnung des Organismus, die dazu führt, daß bei nicht allzu großen Gaben die Giftwirkung ganz hinter der Wirkung als Nahrungsstoff zurücktritt. In diesem Fall verläuft der Stoffwechsel bei Alkoholzufuhr genau so, als wenn statt dessen die äquivalente Menge Fett dargeboten wäre.

A priori konnten von der soeben skizzierten Versuchsanordnung folgende Wirkungen erwartet werden: es könnte — bei gleichbleibender Eiweißzersetzung — die Zuckerausscheidung und damit der Quotient D:N unter Alkoholzufuhr sinken. Da die Änderung im Stoffhaushalt sich darauf beschränkt, daß ein Teil des umgesetzten Fettes (oder alles Fett) durch den Weingeist aus dem Umsatz verdrängt wurde, so wäre ein derartiges Verhalten eine wesentliche Stütze für die Ansicht, daß an der Zuckerbildung das Fett Anteil hat. — Die Zuckerausscheidung könnte ferner unverändert bleiben, oder bei veränderter Eiweißzersetzung der Quotient D:N dennoch gleichbleiben. Ein derartiges Ergebnis könnte dafür sprechen, daß die größere oder geringere Fettzersetzung für die Zuckerbildung bedeutungslos sei, daß der im maximalen Phlorhidzindiabetes im Harn erscheinende Zucker aus Eiweiß oder anderen Zuckerquellen bestritten werde. Wenig wahrscheinlich war von vornherein eine Steigerung der Zuckerausscheidung; eine Sparung gebildeten Zuckers durch den Weingeist konnte wohl außer Betracht bleiben, namentlich in Hinblick auf die knapp bemessene Nahrungszufuhr; der Weingeist selbst konnte als Zuckerbildner wohl nicht in Frage kommen, wenn auch von Grube mittels Durchströmungsversuchen an der Schildkrötenleber ein Zuckeraufbau aus sehr kleinen Molekülen, nämlich aus Formaldehyd, nachgewiesen wurde. Beim Säugetier ist zwar die enzymatische Alkoholentstehung durch die bekannten Unter-

suchungen von Stocklasa festgestellt, von umgekehrten Vorgängen ist aber nichts bekannt.

An gesunden und diabetischen Menschen wurden Fettsubstitutionsversuche mittels Alkohol bereits von Benedict und Török angestellt. Von der Brauchbarkeit des Alkohols in der Diätetik der Diabetiker ausgehend, suchten sie die Frage zu entscheiden, ob der Ersatz des Fettes durch Alkohol die Azetonausscheidung verändere, was angesichts der Lehre von der Azetonbildung aus Fett erwartet werden konnte. Dabei wurde auch auf Änderungen der diabetischen Glykosurie geachtet. Es zeigte sich in vier Versuchen, während der Alkoholperiode eine Verminderung des Eiweißumsatzes und der Zuckerausscheidung, bezogen auf die vorhergegangene Fettperiode. Berechnet man während der einzelnen Perioden den Wert D:N, so findet man nur geringfügige Änderungen, so daß eine lediglich durch Fettsubstitution hervorgebrachte Schwankung der Zuckerproduktion nicht angenommen werden kann. Eine Prüfung der Frage im Tierexperiment schien bei dieser Sachlage nicht überflüssig.

Die zu den Versuchen dienenden Hunde wurden mittels Phlorhidzin möglichst maximal vergiftet. Dabei dienten die von Loewi angegebenen Erfahrungen als Richtpunkte. Das Gift wurde also stets subkutan gelöst in erwärmter 1% Natrium-carbonicum-Lösung einverleibt. Nach Loewi vergiftet eine bestimmte Menge Phlorhidzin nur für eine gewisse Menge zuckerliefernder Nahrung, nicht total. Um maximale Vergiftung zu erzielen, wurde von vornherein die Giftmenge reichlich bemessen, in 24 Stunden 3 g bei kleinen, 5—7 kg schweren Tieren, 4,5 g bei einem 11,5 k schweren Hund. Da die Versuche teils im Hunger, teils bei geringer Nahrungszufuhr vor sich gingen, konnte dabei eine maximale Wirkung, wie übrigens noch durch eigens unternommene Kontrollversuche festgestellt wurde, angenommen werden. Die Phlorhidzineinspritzung erfolgte alle 8 Stunden, um eine möglichst ununterbrochene Wirkung sicherzustellen. In 8-stündigen Intervallen wurde auch der Harn entnommen und zwar behufs genauer Abgrenzung stets mit dem Katheter. Gleiche Zwischenräume trennten die einzelnen Fütterungen.

Um die Glykogenvorräte des Körpers möglichst zu entfernen, wurde vor Beginn jeden Versuches eine 3tägige Hungerperiode mit einmaliger Einverleibung einer größeren Phlorhidzindosis eingelegt. Es kann übrigens, wie aus einer Arbeit von A. Marum hervorgeht, während des vollentwickelten Phlorhidzindiabetes von Störungen durch vorhandene Glykogenvorräte abgesehen werden. Marum zeigte nämlich, mittels genauer Organanalysen, daß im Phlorhidzindiabetes die Organe glykogenfrei sind, sobald erhebliche Azetonurie auftritt. Dieses Kriterium wurde in meinen Versuchen sorgfältig

berücksichtigt. Der Alkohol wurde den Hunden nach entsprechender Verdünnung durch Einschütten in den Schlund restlos beigebracht.

Im Harn wurde bestimmt der Stickstoff (nach Kjeldahl), die Phosphorsäure (durch Titrieren mit Uranitrat), in einem Falle auch die Schwefelsäure (durch Titrieren mit Chlorbaryum nach Neubauer), ferner der Zucker und die Azetonkörper, der Zucker durch Polarisierung, die Azetonkörper durch Linksdrehung nach Vergärung des Harns. Korrekturen der ermittelten Zuckermenge ergaben sich einerseits aus dieser Linksdrehung, andererseits daraus, daß aus je 1 g Phlorhidzin 0,38 g Zucker entstehen können. Bei den in den Tabellen aufgeführten Zuckerwerten sind diese Korrekturen schon vorgenommen. Für die Berechnung des Quotienten D:N wurde der gesamte Harn-N zugrunde gelegt, obwohl nach Cremer nur 85—90⁰/₀ desselben für den die Zuckerbildung beeinflussenden Eiweißumsatz sicher in Rechnung zu stellen sind (nämlich der N des Harnstoffes).

Alle Zucker- und N-analysen wurden doppelt ausgeführt.

Versuch I.

Eine kleine Pinscherhündin erhält täglich 100 g gebacktes fettarmes Fleisch aus größerem gut durchgemischtem Vorrat, dazu 30 g Schweinefett und beliebig Wasser. Mit Beginn des 4. Tages wird in 8 stündigen Intervallen je 33 g Fleisch und 10 g Fett verabreicht und je 1 g Phlorhidzin injiziert.

Tabelle I

8 stündige Perioden	N	P ₂ O ₂	D	D:N		
I 2 h p.m. - 6 h a.m.	1.23	0.10	4.42	3.6	} 2.8	
II 10 h p.m. - 6 h a.m.	2.02	0.21	5.02	2.5		
III 6 a.m. — 2 p.m.	1.68	0.26	4.24	2.5		
IV 2 p.m. — 10 p.m.	2.02	0.17	4.72	2.3	} 2.0	15.8 g Alkohol
V 10 p.m. — 6 a.m.	2.50	0.23	4.70	1.8		
VI 6 a.m. — 2 p.m.	0.92	0.33	2.49	2.7	} 2.3	
VII 2 p.m. — 10 p.m.	2.35	0.29	4.90	2.0		

Das Kalorienbedürfnis des Tieres konnte durch das unter der Phlorhidzinwirkung zersetzte Eiweiß nicht annähernd gedeckt werden. Es wurde also reichlich Fett verbrannt. Durch die zweimalige Darreichung von je 20 ccm = 15,8 g Alkohol wurden je ca. 100 Kalorien zugeführt, also die entsprechende Menge Fett gespart.

Versuch II.

Eine 11,5 kg schwere sehr fette Bastardhündin erhält 3 Tage lang je 100 g Fleisch und 30 g Schweinefett. Mit Beginn des 4. Tages alle 8 Stunden 33 g Fleisch, 10 g Fett, 1,5 Phlorhizin.

Tabelle II

8 stündige Perioden	N	P ₂ O ₅	D	D : N		
I 2 p.m.—10 p.m.						
II 10 p.m.—6 a.m.	4.92	0.45	14.06	2.8	} 3.2	
III 6 a.m.—2 p.m.	3.81	0.53	14.86	3.9		
IV 2 p.m.—10 p.m.	3.78	0.43	11.22	2.9		
V 10 p.m.—6 a.m.	3.86	0.49	8.02	2.0	} 2.4	24.0 g Alkohol
VI 6 a.m.—2 p.m.	3.84	0.43	10.71	2.8		24.0 g Alkohol
VII 2 p.m.—10 p.m.	4.20	0.54	9.75	2.3	2.3	

Der Kalorienbedarf war hier durch den toxisch erhöhten Eiweißumsatz noch weniger gedeckt als in Versuch I, es mußte also eine reichliche Fetteinschmelzung stattfinden. Der Brennwert der beiden Alkoholdosen erreicht den beträchtlichen Wert von je 169 (Roh-)Kalorien. Der Hund war bis zur Beendigung des Versuchs munter und fraß gut.

Tabelle III

8 stündige Perioden	N	P ₂ O ₅	D	D : N		
I 2 p.m.—10 p.m.	1.45	0.14	5.16	3.5		
II 10 p.m.—6 a.m.	1.79	0.25	4.61	2.6	} 2.7	
III 6 a.m.—2 p.m.	1.55	0.24	4.21	2.7		
IV 2 p.m.—10 p.m.	1.67	0.24	4.96	2.9		
V 10 p.m.—6 a.m.	1.12	0.21	3.61	3.2	} 3.8	20 g Alkohol
VI 6 a.m.—2 p.m.	0.77	?	3.41	4.4		20 g Alkohol

Versuch III.

Terrierhündin von 5,2 k Gewicht erhält 5 Tage lang je 100 g Fleisch und 30 g Fett, dann wie in den anderen Versuchen in 8-stündigen Perioden ein Drittel dieser Menge.

Die ziemlich bedeutende Alkoholmenge war geeignet, eine starke Fettersparung zu bewirken. Leider litt der Versuch darunter, daß der Hund *sub finem vitae* äußerst matt, im Verlauf der letzten Untersuchungsperiode moribund war, so daß mit einer prompten Ausscheidung der Stoffwechselendprodukte nicht mehr zu rechnen war.

Versuch IV.

Spitzhündin von 8 kg wird drei Tage lang mit 180 g Fleisch und 45 g Fett gefüttert, vom 4. Tag an in 8stündigen Zwischenräumen mit einem Drittel dieser Menge. Längere Zeit vor dem Versuch war der Hund durch öftere Beimischung zum Futter und zum Trinkwasser an Alkohol gewöhnt worden. Trotz der bedeutenden Mengen von Phlorhidzin und Alkohol blieb das Tier bis zur Beendigung des Versuches durchaus munter.

Tabelle IV

8 stündige Perioden	N	P ₂ O ₅	D	D : N		
I 2 p.m.—10 p.m.	2.62	0.32	8.28	3.2	} 2.6	
II 10 p.m.—6 a.m.	3.36	0.42	8.01	2.4		
III 6 a.m.—2 p.m.	2.84	0.34	6.93	2.4		
IV 2 p.m.—10 p.m.	3.47	0.44	7.94	2.3	} 2.5	20 g Alkohol
V 10 p.m.—6 a.m.	3.25	0.37	8.94	2.7		20 g Alkohol
VI 6 a.m.—2 p.m.	2.77	0.48	6.40	2.3	} 2.2	
VII 2 p.m.—10 p.m.	3.93		8.42	2.1		

Versuch V.

Eine 7 kg schwere Spitzhündin war durch ca. 8 Wochen an teilweise sehr starken Alkoholgenuß gewöhnt worden, befand sich dabei übrigens sehr wohl. In einer zweitägigen Vorperiode wurden täglich 200 g Fleisch, 45 g Fett und subkutan 1 g Phlorhidzin verabreicht, dann in 8-stündigen Perioden 70 g Fleisch und 15 g Fett. Auch bei diesem Versuch machte der Hund bis zur Beendigung einen ziemlich frischen Eindruck; jedoch verweigerte er sehr bald die Nahrungsaufnahme, so daß es sich hier um einen Hungerversuch handelt.

Tabelle V

8 stündige Perioden	N	P ₂ O ₅	D	D : N			
I	4.6	0.12	5.7	1.2	} 2.1	22.5 g Alkohol	
II	3.2	0.30	8.1	2.5			
III	3.3	0.26	6.2	1.9			
IV	2.2	0.48	5.5	2.3			
V	1.5	0.25	4.3	2.6			
VI	1.1	0.22	2.5	2.1	} 2.1		
VII	1.5	0.22	2.6	1.8			
VIII	0.9	0.04	2.2	2.5			

Das Ergebnis der Versuche kann dahin zusammengefaßt werden, daß die absoluten Werte und namentlich die Verhältniszahlen des ausgeschiedenen N und Zuckers während der Alkoholdarreichung aus der Gesamtkurve nicht sehr herausfallen. Außer den unvermeidlichen Schwankungen zeigt die Ausscheidungskurve gegen das Ende der Versuche eine deutliche Senkung, wohl verursacht durch den zunehmenden Mangel an Dextrose bzw. leicht zerfallendem Eiweiß, und stärker erkennbar in der Zuckerauscheidung, sodaß auch der Quodient D:N langsam absinkt. Die Abweichung von diesem Verlauf nach der Alkoholzufuhr ist nur im Versuch I eine etwas größere, bedingt durch stärkere N-Ausscheidung ohne gleichmäßige Erhöhung der Glykosurie. Hieraus Schlüsse zu ziehen im Sinne der eingangs gemachten Annahme, geht wohl nicht an; um so weniger, als die anderen Versuche, ohne solche Schwankung, an wesentlich frischeren Tieren stattfanden.

Die Frage, ob im Organismus Zucker aus Fett entstehe, kann also durch den Fettsubstitutionsversuch ebenso wenig bejaht werden wie durch die früheren, methodisch unrichtigen Fettfütterungsversuche.

Literatur.

Literaturangaben s. bei.

von Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Bd. 2. Berlin 1907.

Magnus-Levy, Physiologie des Stoffwechsels, in von Noordens Handbuch.

Vergl. ferner:

Mohr, Zeitschr. f. exper. Pathol. und Therapie. Bd. 2, 1906.

Atwater und Benedict. Memoirs of the Nat. Academ. of Scienc. Washington, 1902.

Benedikt und Török, Zeitschr. für klin. Medizin. Bd. 60. 1906.

Loewi, Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 53.

Marum, Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiol. Bd. 10.