

XXVII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.

Über renale Glykosurie.

Von

Dr. Leo Pollak.

In einer Mitteilung über die Klassifikation toxischer und experimenteller Glykosurien (1) habe ich der eigentümlichen Sonderstellung Rechnung getragen, welche die Gruppe der durch die Nierengifte Sublimat, Uran, Chrom und Cantharidin hervorgerufenen Glykosurien einnimmt. Während frühere Autoren bei allen diesen Vergiftungen normale Blutzuckerwerte beobachtet haben und daher den Ursprung der Glykosurie in einer vermehrten Durchlässigkeit der Niere für Zucker sahen, konnte durch spätere, mit einwandfreieren Methoden arbeitende, Beobachter für jedes einzelne dieser Gifte festgestellt werden, daß sie allerdings Hyperglykämie verursachen können. Auffällig blieb jedoch, daß bei dieser Form experimenteller Glykosurien die Hyperglykämie oft nur sehr geringe Grade erreichte, ja daß sogar in einzelnen Fällen, trotz exakter Methodik normale Blutzuckerwerte bei gleichzeitiger Zuckerausscheidung gefunden wurden. Ich betonte deshalb, daß in diesen Fällen doch offenbar die Nierenveränderung ein wesentliches ursächliches Moment darstelle, neben welchem die Glykämie vielleicht nur als eine koordinierte, vielleicht als eine erst sekundär bedingte Erscheinung aufzufassen sei. Von dem Phlorhizindiabetes ist diese Gruppe jedenfalls als wesentlich verschieden abzutrennen. Die Glykosidnatur des Phlorhizins, welche möglicherweise eine Rolle im Mechanismus der Glykosurie spielt, der Mangel der Nierenschädigung (des charakteristischen Merkmals unserer Gruppe), das konstante Ausbleiben einer Hyperglykämie selbst unter Bedingungen, die im normalen Organismus zu einer solchen führen (Erlandsen), weisen ihr eine Stellung für sich im System der Glykosurien zu. Dagegen scheint mir unsere Gruppe der Glykosurie erzeugenden

Nierengifte nahe Beziehungen zu jenen Fällen von menschlichem Diabetes zu haben, bei welchen aus dem Bestehen der Glykosurie trotz normaler oder subnormaler Blutzuckerwerte auf renalen Ursprung geschlossen wurde. Freilich ist die Zahl solcher einwandfrei beobachteter Fälle, welche den genannten Bedingungen genügen, eine sehr geringe. In allen diesen Beobachtungen war eine gleichzeitige Nierenschädigung vorhanden. So ging in dem Falle von Lühje (3) eine Pyelonephritis der Glykosurie voraus, im Falle von Bönniger (4) handelte es sich um einen Potator mit Albuminurie. Schon aus diesem Grunde haben diese Fälle mehr Verwandtschaft zu den Nierengiftglykosurien als zum experimentellen Phlorhizindiabetes, mit welchem sie gewöhnlich verglichen werden.

In der Tat ist die Ähnlichkeit solcher Fälle von renalem Diabetes mit Phlorhizindiabetes nur gering. Die niedrigen Harnzuckerwerte gegenüber der starken Glykosurie nach Phlorhizin — man denke an die hohen Zahlen für den Quotienten D : N bei letzterem — das Fehlen der Albuminurie bei der Phlorhizinvergiftung bilden wichtige Unterschiede. Versuche, ob Injektion von Blut oder Harn solcher Patienten bei Tieren Glykosurie hervorruft, wie man annehmen sollte, wenn ein phlorhizinartiges Gift im Organismus kreist, sind, soweit ich die Literatur übersehe, nicht angestellt worden. Die von mehreren Autoren beschriebene und direkt als Postulat für den Begriff der Nierenglykosurie aufgestellte Beobachtung, daß die Menge des ausgeschiedenen Zuckers von der Nahrung unabhängig sei, gilt ebenfalls nicht für den Phlorhizindiabetes, freilich auch nicht für den Urandiabetes, von dem weiter unten gezeigt werden soll, daß er renalen Ursprungs ist. A priori scheint mir dieses Verhalten weder für noch gegen die renale Natur einer Glykosurie zu sprechen. Zeigen doch auch Fälle von schwerem Diabetes mit Hyperglykämie oft hochgradige Unabhängigkeit der Zuckerausfuhr von der Nahrung.

Nachdem die Blutzuckerbestimmungen bei der Entscheidung über die Frage der renalen oder anderweitigen Genese der Nierengiftglykosurien versagt hatten, galt es andere Beweiswege einzuschlagen. Ein solcher schien mir durch die Tatsache gegeben, daß es auf experimentellem Wege gelingt, die Nieren für Zucker undurchlässiger, zuckerdichter zu machen. Wie ich (5) zeigen konnte, kann man Kaninchen durch fortgesetzte Adrenalininjektionen dazu bringen, daß sie trotz beträchtlicher Hyperglykämie keinen Zucker mehr ausscheiden. Gelingt es in einem solchem Stadium erhöhter Zuckerdichte der Nieren die Tiere durch eines der erwähnten Gifte wieder zur Zuckerausscheidung zu bringen und zwar bei gleichem oder eventuell sogar niedrigerem Blutzuckergehalt, so ist damit bewiesen, daß diese Substanzen die Zuckerdurchlässigkeit der Niere erhöhen und auf diese Weise glykosurisch wirken. Zunächst war zu zeigen, daß die nach fortgesetzten Adrenalininjektionen auftretende verminderte Durchlässig-

keit der Niere für Blutzucker auch für auf anderem Wege als durch Adrenalin erzeugte Hyperglykämie besteht. Daß dies der Fall ist, geht aus folgendem Versuch hervor:

Versuch I.

Kaninchen 2250 g (Rübenfutter) erhält vom 22. VI. ab täglich 1 mg Adrenalin subcutan, ab 25. VI. täglich 2 mg Adrenalin.

28. VI. Harn: Fehling + 2 mg Adrenalin subcutan

29. VI. " " + " "

30. VI. " " + " "

1. VII. " " + " "

2. VII. " " + " "

2-6. VII. " " 0 tgl. "

7. VII. früh 8 Uhr 2 mg Adrenalin.

Bis 4 Uhr p. m. 115 ccm Harn Fehling 0

4 Uhr p. m. 2 g Diuretin (10 proz. Lösung) subcutan

Bis 5 Uhr p. m. 50 ccm Harn. Fehling 0. Um diese Zeit werden 24 ccm Blut aus der Carotis entnommen. Blutzucker **0,266 Proz.**

8. VII. 125 ccm Harn Fehling 0.

Der Versuch ist eindeutig. Das mit Adrenalin vorbehandelte Tier erhält 2 g Diuretin subcutan, eine Dosis, welche bei rübengefütterten Kaninchen mit Sicherheit Glykosurie auslöst. Tatsächlich kommt es auch zu beträchtlicher Hyperglykämie, dabei aber trotz sehr gesteigerter Diurese — 50 ccm in der ersten Stunde — nicht zu Zuckerausscheidung. Das gleiche Ergebnis zeigt auch Versuch IV.

Wie dieses Verhalten der Nieren zu deuten ist, läßt sich vorderhand nicht entscheiden. Zunächst ist ungewiß, ob diese Umstimmung des Nierengewebes einer toxischen Wirkung des Adrenalins zuzuschreiben ist oder durch die längere Zeit anhaltende hyperglykämische Beschaffenheit des Blutes, welches die Nieren durchspült, herbeigeführt wird. In letzterem Falle müßte jede auf irgend eine Weise entstandene längere Zeit anhaltende Hyperglykämie schließlich den gleichen Effekt haben. Hierfür sprechen manche Beobachtungen. So hebt von Noorden (6) hervor, daß es Fälle von menschlichem Diabetes gibt, die zu gewissen Zeiten trotz beträchtlicher Hyperglykämie keinen Zucker ausscheiden. Allerdings sind gerade hier Nierenveränderungen nicht mit Sicherheit auszuschließen. Auch beim experimentellen Pankreasdiabetes des Hundes beobachtete Mohr (7) ein analoges Vorkommnis, Hyperglykämie ohne Glykosurie¹⁾. Eigene

1) Für Vögel ist dieses Verhalten physiologisch. Die meisten Eingriffe und Pharmaka, welche bei Säugetieren Glykosurie erzeugen, rufen bei Vögeln wohl Hyperglykämie, aber keine Glykosurie hervor. Nur Phlorhizin führt auch bei dieser Tierklasse zu Zuckerausscheidung.

bis nun sehr spärliche Versuche, durch wiederholte intravenöse Zuckerinfusionen (nach dem Vorgang von Blumenthal (8) die Sättigungsgrenze der Tiere zu erhöhen, haben bisher zu keinem Ergebnis geführt. Andererseits wissen wir, daß fortgesetzte Adrenalininjektionen bisweilen zu Albuminurie und zu anatomischen Nierenveränderungen führen können (Schatiloff (9) Emmert (10)). Daß aber pathologisch veränderte Nieren zuckerundurchlässiger werden können, haben Ellinger und Selig (11) für cantharidinvergiftete Kaninchen bewiesen. Auch aus einer kürzlich erschienenen Mitteilung von E. Neubauer (12) geht hervor, daß bei chronischer Nephritis mit Blutdrucksteigerung häufig Hyperglykämie ohne Zuckerausscheidung vorkommt. Ich erinnere schließlich an die Befunde von Schlayer und Takayasu (13) über das verminderte Ausscheidungsvermögen für Milchzucker bei vasculärer Nephritis. Daß übrigens durch die Vorbehandlung mit Adrenalin keine tiefgreifenden Läsionen des Nierengewebes gesetzt werden, scheint mir aus der Erfahrung hervorzugehen, daß die frühere Zuckerempfindlichkeit sich ziemlich rasch wieder herstellt. Auch ist diese Zuckerdichte der Niere immer nur eine relative. Stärkere Anstiege des Blutzuckers führen wieder zu Glykosurie, wie man leicht zeigen kann, wenn man mit der Adrenalinosis steigt. Ja, nicht selten sieht man auch, daß bei der gleichen Dosis, bei welcher an einem Tage die Glykosurie ausblieb, am folgenden Tage wieder Zucker im Harn erscheint. Wie leicht ein auch nur geringer Anstieg des Blutzuckers bei solchen zuckerdichteren Nieren wieder zu Glykosurie führen kann, beweist sehr klar folgender Versuch: In demselben war ein Kaninchen solange mit Adrenalin vorbehandelt worden, bis es auf ein Milligramm Adrenalin nicht mehr mit Glykosurie reagierte. In diesem Stadium führte auch subcutane Injektion von 1,5 g Diuretin nicht zur Zuckerausscheidung; wurde aber an die Diuretininjektion ein Aderlaß angeschlossen, so kam es regelmäßig wieder zu Glykosurie. Offenbar genügte der geringe Weiteranstieg des Blutzuckers, wie ihn der Aderlaß hervorruft, um die Reizschwelle der dichteren Niere zu überschreiten.

Versuch II.

Kaninchen 2700 g Hafer-Rübenfutter.

Das Tier erhält vom 13. X. 1909 ab täglich 1 mg Adrenalin subcutan, vom 18. X. ab täglich 2 mg Adrenalin.

Bis zum 24. XI. täglich Zuckerausscheidung.

24. XI. 1 mg Adrenalin subcutan.

25. XI. Harn: 25 cem. Fehling-Spur. 1 mg Adrenalin subcutan.

26. XI. „ 40 cem „ + „ „

27. XI. Harn: — Fehling: 0 1 mg Adrenalin subcutan.
 29. XI. 1,5 g Diuretin subcutan.
 30. XI. Harn: 95 ccm. Fehling 0.
 1. XII. 1,5 g Diuretin subcutan um 4 Uhr p. m., 5 Uhr: 22 ccm Harn. Fehling 0. 5 Uhr 20 Min.: 24 ccm Blut aus der Carotis entnommen.
 2. XII. Harn: 150 ccm. Fehling +.
 3. XII. 1,5 g Diuretin subcutan.
 4. XII. Harn: 165 ccm. Fehling 0.
 6. XII. $\frac{1}{2}$ 6 Uhr p. m. 1,5 g Diuretin subcutan. $\frac{1}{2}$ 7 Uhr p. m. 20 ccm Harn. Fehling 0, $\frac{1}{2}$ 7 Uhr p. m. 30 ccm Blut aus der Carotis.
 7. XII. Harn: 130 ccm. Fehling +.
 9. XII. 1,5 g Diuretin subcutan.
 10. XII. Harn: 105 ccm. Fehling 0.
 11. XII. 1,5 g Diuretin subcutan.
 12. XII. Harn: 75 ccm. Fehling 0.
 14. XII. $\frac{1}{2}$ 11 Uhr a. m. 1,5 g Diuretin subcutan. 12 $\frac{1}{4}$ Uhr: 28 ccm Blut aus der Carotis mit **0,298 Proz.** Zucker. 4 Uhr p. m. 160 ccm Harn. Fehling +.

Ein Vergleich der Vorbehandlungszeiten in Versuch I und II zeigt, mit wie großen individuellen Unterschieden man hier zu rechnen hat. Während bei einzelnen Tieren nach 8—10 Tage fortgesetzten Adrenalininjektionen trotz Rübenfutter schon die Glykosurie ausbleiben kann, kann man andere, selbst kohlehydratarm gefütterte Kaninchen 2 Monate lang injizieren, ohne die erwartete Immunität zu erzielen. Dieses ungleichmäßige Verhalten erschwert das Arbeiten mit der Methode sehr.

Ich gehe nun zu den Hauptversuchen über. Von den in der Einleitung angeführten Glykosurie erzeugenden Nierengiften wählte ich das Uran aus dem Grunde, weil es mit größerer Regelmäßigkeit als die übrigen zu Glykosurie führt. Für dieses Gift hat Lépine (14) behauptet, daß es anfänglich Hyperglykämie, in späteren Stadien der Vergiftung Hypoglykämie erzeugt. Er hält diesen Diabetes für einen renalen, ohne beweisende Gründe vorbringen zu können. Aus späteren Untersuchungen Fleckseders (15) geht hervor, daß Uran auch bei nephrektomierten Tieren Hyperglykämie erzeugen kann, letztere also nicht als Übercompensation einer vermehrten Zuckerdurchlässigkeit der Nieren aufzufassen ist. Doch macht er selbst darauf aufmerksam, daß auch unter seinen Fällen Glykosurie bei normalen Blutzuckerwerten vorkommt.

Versuch III.

Kaninchen 2400 g, Hafer-Rübenfütterung erhält vom 4. III.—8. III. täglich R-Adrenalin in steigender Dosis von 10—50 mg. Regelmäßig Glykosurie.

9. III. 4 Uhr p. m. 0,4 mg L-Adrenalin 5 Uhr 10 Min. 28 ccm Blut aus der Carotis mit 0,36 Proz. Zucker.

10. III. Harn: 210 ccm. Zucker +, Polar. 0,23 Proz. Glucose. 0,4 mg L-Adrenalin subcutan.

11. III. Harn: 240 ccm Zucker schwach +, Polar. 0,15 Proz. Glucose. 0,4 mg L-Adrenalin subcutan.

12. III. Harn: Zucker: 0. 0,4 mg L-Adrenalin subcutan.

13. III. Harn: 170 ccm. Zucker: 0. 0,4 mg L-Adrenalin subcutan.

14. III. Harn: 100 ccm. Zucker: 0. 4 Uhr p. m. 0,4 mg L-Adrenalin subcutan. 5 Uhr 15 Min. 32,5 ccm Blut aus der Carotis entnommen mit 0,21 Proz. Zucker.

15. III. Harn: 65 ccm. Zucker 0. 0,015 g Uranyl nitrat subcutan.

16. III. Harn: 140 ccm. Zucker +, Polar. 0,38 Proz. Glucose. 0,01 cg Uranyl nitrat subcutan.

17. III. Harn: 10 ccm. Eiweiß +, Zucker +, Polar. 0,84 Proz. Glucose. 4 Uhr p. m. 30 ccm Blut aus der Carotis entnommen mit 0,133 Proz. Zucker. In der Blase um diese Zeit kein Harn mehr. Exitus.

Der Versuch zeigt folgendes: Ein in bekannter Weise mit Adrenalin vorbehandeltes Kaninchen (aus anderweitigen Gründen wurde hier zur Vorbehandlung R-Adrenalin verwendet), scheidet auf 0,4 mg L-Adrenalin trotz einer Hyperglykämie von 0,21 Proz. keinen Zucker mehr aus. Das Tier erhält nun Uranyl nitrat subcutan. Bereits am ersten Tage der Injektion findet sich Zucker im Harn. Auch am zweiten Tage ist der Harn trotz sehr geringer Diurese (10 ccm) noch zuckerhaltig. Der an diesem Tage bestimmte Blutzuckergehalt beträgt nur 0,133 Proz. Demnach sind die Nieren, welche sich einem Blutzuckergehalte von 0,21 Proz. gegenüber dicht erwiesen haben, jetzt für eine bedeutend niedrigere Zuckerkonzentration durchlässig geworden. Eine andere Deutung der Uranwirkung scheint mir nicht möglich. Das gleiche Ergebnis zeigt Versuch IV.

Versuch IV.

Kaninchen 2250 gr. Rübenfutter. Das Tier erhält vom 22. VI. bis 24. VI. täglich 1 mg Adrenalin subcutan, vom 25. VI. ab täglich 2 mg Adrenalin.

28. VI. Harn: Fehling positiv. 2 mg Adrenalin subcutan.

29. VI. ca. 100 ccm Harn. Fehling 0. 2 mg Adrenalin subcutan.

30. VI. Harn: Fehling 0. 2 mg Adrenalin subcutan.

1. VII. 210 ccm Harn: Fehling 0. Eiweiß 0. 5 Uhr p. m. 2 g Diuretin (Knoll) in 20 ccm Wasser gelöst subcutan.

2. VII. 300 ccm Harn: Fehling 0. 2 mg Adrenalin subcutan.

3.—5. VII. Harn: Fehling 0. täglich 2 mg Adrenalin subcutan.

6. VII. Harn: Fehling 0. 5 Uhr p. m. 1 cg Uranyl nitrat (1 Proz. Lösung) subcutan.

7. VII. 235 ccm Harn: Fehling 0. 4 Uhr p. m. 1 eg Uranyl-nitrat subcutan.

8. VII. Tier früh tot gefunden. In der Blase 135 ccm Harn. Fehling +, Polarisat. 0,45 Proz. Dextrose. Alb. +.

Selbst auf 2 mg Adrenalin, also eine sehr beträchtliche Dosis, welche erfahrungsgemäß hochgradige Hyperglykämie herbeiführt, erfolgt keine Zuckerausscheidung, ebensowenig auf 2 g Diuretin trotz enormer Diurese. Am 2. Tage der Uranvergiftung deutliche Glykosurie. Daß die Uranglykosurie eine gewisse Zeit zu ihrer Entwicklung braucht und häufig erst am 2. oder 3. Tage auftritt, hat schon Lépine beobachtet, und kann ich nach eigenen Erfahrungen bestätigen. Ob hieran allerdings die langsame Resorption der subcutan injizierten Substanz Schuld trägt, oder nicht vielmehr die zum Auftreten der Glykosurie notwendigen Nierenveränderungen zu ihrer Ausbildung diese Zeit beanspruchen, bleibe dahingestellt. Jedenfalls unterscheidet sie sich in dieser Beziehung von allen durch Hyperglykämie entstandenen experimentellen Glykosurien.

Versuch V.

Kaninchen 3150 g. Hafer-Rübenfutter. Das Tier erhält vom 13. X. bis 1. XII. täglich 1 oder 2 mg Adrenalin subcutan, hat bis zum 1. XII. täglich Zucker im Urin.

- | | | | |
|---|--|-----------------|--|
| 1. XII. | Harn: 30 ccm. | Fehling + | 1 mg Adrenalin subcutan. |
| 2. XII. | " 100 " | " 0 | 1 " " " |
| 3. XII. | " 330 " | " 0 | 1 " " " |
| 4. XII. | | " 1 | " " " |
| 5. u. 6. XII. | " 180 " | " + | 1 " " " |
| 7. XII. | " 25 " | " 0 | 1 " " " |
| 8. u. 9. XII. | " 150 " | " Spur | 1 " " " |
| 10. XII. | " 20 " | " 0 | 1,5 g Diuretin subcutan. 2 1/2 |
| Stunden nach der Injektion 40 ccm Harn: Fehling 0. | | | |
| 11. XII. | Harn: 60 ccm. | Fehling | Spur. |
| 12. u. 13. XII. | Harn: 120 ccm. | Fehling | 0. |
| 13. XII. | 1,5 g Diuretin subcutan. | | |
| 14. XII. | Harn: ? ccm. | Fehling | 0. |
| 15. XII. | 4 Uhr p. m. 1,5 g Diuretin subcutan. | 6 1/2 Uhr p. m. | |
| 60 ccm Harn, Fehling 0. Um diese Zeit werden 25 ccm Blut (Carotis) entnommen. Blutzucker 0,161 Proz. | | | |
| 16. XII. | Harn: 40 ccm. | Fehling | 0. 6 Uhr p. m. 1 eg Uranyl-nitrat subcutan. |
| 17. XII. | 1 eg Uranyl-nitrat subcutan um 8 Uhr früh. | 5 Uhr p. m. | |
| 60 ccm Harn Fehling stark +, Polar. 1,1 Proz. Albumen 0. 6 Uhr p. m. 25 ccm. Blut aus der Carotis entnommen mit 0,114 Proz. Blutzucker. Der in der Zeit von 5—6 Uhr p. m. gelassene Harn reduziert stark. | | | |
| 18. XII. | Harn: 60 ccm. | Fehling | stark +. Albumen +. Tier stirbt. Sektion: Nephritis. |

Der gleiche Befund wie in den beiden vorhergehenden Versuchen. Der nach Injektion von 1,5 g Diuretin beobachtete Blutzuckerwert von 0,161 Proz. hält sich knapp über der oberen Grenze der Norm. Der nach Uranyl nitrat von 0,114 Proz. liegt durchaus im Bereiche des Normalen. Sowohl der unmittelbar vor sowie der nach der Blutzuckerbestimmung untersuchte Urinharn enthält reichlich Zucker.

Es wurde bereits früher erwähnt, wie sehr sich bei manchen Tieren die zur Erzielung der Zuckerdichte notwendige Vorbehandlungsperiode in die Länge ziehen kann. Die damit verbundene Kostspieligkeit der Versuche, andererseits die Absicht, durch Variation der Versuchsbedingungen den Resultaten größere Sicherheit zu verleihen, machte die Verwendung einer anderen Versuchsanordnung wünschenswert. Ellinger und Selig haben gezeigt, daß man bei mit cantharidinsaurem Natron vergifteten Kaninchen in einem bestimmten Stadium der Vergiftung durch Adrenalin keine Glykosurie mehr auslösen kann¹⁾. Der Zucker soll nach ihrer Annahme die geschädigte Niere nicht mehr passieren können. Kann eine derart veränderte Niere durch Uranvergiftung wieder zuckerdurchlässig gemacht werden? Die folgenden Versuche geben die Antwort.

Versuch VI.

Kaninchen 2600 g. Haferfütterung, Wasser.

22. II. 1910. 0,75 mg cantharidinsaures Natrium und 1 mg Adrenalin subcutan.

23. II. Harn: 32 ccm, haemorrhagisch. Eiweiß +. Zucker +. 1 mg Adrenalin subcutan. Von jetzt ab auch Rübe.

24. II. Harn: 18 ccm. Eiweiß +. Zucker 0. $\frac{1}{2}$ 7 Uhr p. m. 1 mg Adrenalin subcutan. $\frac{1}{2}$ 8 Uhr p. m. 25 ccm. Blut aus der Carotis entnommen mit 0,254 Proz. Blutzucker.

25. II. Harn: 18 ccm. Zucker 0. 0,015 g Uranyl nitrat subcutan.

26. II. Harn: 40 ccm. Fehling schwach + Polar. — 0,3 Linksdrehung, 0,01 g Uranyl nitrat subcutan.

28. II. Harn: (26.—28. II.) 190 ccm. Eiweiß +. Zucker + (Polar. 0,34 Proz.). Tier stirbt um 3 Uhr p. m. Sektion: Reichliche blutig-seröse Flüssigkeit in der Peritonealhöhle. Nephritis.

Das Tier wurde anfänglich nur mit Hafer gefüttert, weil diese Futterart, wie ich in Übereinstimmung mit Ellinger und Selig fand, das Zustandekommen der Cantharidinnephritis begünstigt. Ob freilich, wie diese Autoren annehmen, die saure Reaktion des Harns das ausschlaggebende Moment ist, scheint mir zweifelhaft. Wenigstens

1) Kleinere Cantharidindosen führen dagegen in den Anfangsstadien der Vergiftung selbst zu Glykosurie.

habe ich, wie z. B. aus Versuch VIII hervorgeht, auch bei einem trotz Haferfütterung ausgesprochen alkalischen Urin starke Albuminurie auftreten sehen. Nach Ausbildung der Nephritis wurde Rübe zugefüttert, um die Bedingungen für Zuckerausscheidung günstiger zu gestalten. Auf subcutane Injektion von 1 mg Adrenalin erfolgt keine Glykosurie, obwohl der Blutzucker den hohen Wert von 0,254 Proz. erreicht, ein Wert, der nach meinen Erfahrungen (16) trotz der geringen Diurese unter normalen Bedingungen zu Zuckerausscheidung führen müßte. Uranvergiftung führt auch hier zu Glykosurie.

Versuch VII.

Kaninchen, seit zwei Tagen Haferfütterung.

11. I. 0,5 mgr cantharidinsaures Natrium.

12. I. Harn: 140 ccm. Eiweiß +. Zucker 0. 1 mg Adrenalin subcutan.

13. I. Harn: 80 ccm. Eiweiß +. Zucker +. 1 mg Adrenalin subcutan.

14. I. Harn: 70 ccm. Eiweiß +. Zucker +. 1 mg Adrenalin subcutan.

15. I. bis 17. I. Harn: 120 ccm. Eiweiß +. Zucker +. 1 mg Adrenalin subcutan.

18. I. 1 mg Adrenalin subcutan.

19. I. Harn: 80 ccm. Eiweiß + (schwach). Zucker +. 1 mg Adrenalin und 0,75 mg cantharidinsaures Natrium subcutan.

20. I. Harn: 80 ccm. Eiweiß + (schwach). Zucker + (schwach). 1 mg Adrenalin subcutan.

21. I. Harn: einige ccm. Eiweiß +. Zucker 0. 1 mg Adrenalin subcutan.

22. u. 23. I. Je 1 mg Adrenalin subcutan.

22. bis 24. I. Harn 140 ccm. Eiweiß +. Zucker 0.

24. I. 1 cg Uranyl nitrat subcutan.

25. I. Harn 10 ccm. Eiweiß +. Zucker stark +.

26. I. Tier stirbt.

Versuch VIII.

Kaninchen 2500 g. Hafer mit etw. Rübe und Blattfutter.

29. I. 1910. 0,5 mgr cantharidinsaures Natrium u. 1 mg Adrenalin subcutan.

30. I. Harn 190 ccm, schwach alkalisch. Eiweiß 0. Zucker +. 1 mg Adrenalin subcutan.

31. I. Harn 130 ccm, schwach alkalisch. Eiweiß 0. Zucker +. 1 mg Adrenalin und 0,5 mg cantharidins. Natrium subcutan.

1. II. Harn schwach alkalisch. Eiweiß +. Zucker +. 1 mg Adrenalin subcutan.

3. II. Harn 40 ccm, alkalisch. Eiweiß Spur. Zucker Spur. 1 mg Adrenalin subcutan.

4. II. Harn 45 cem, alkalisch. Eiweiß Spur, Zucker +. 1 mg Adrenalin und 0,5 mg cantharidinsaures Natrium. (Von jetzt ab nur Haferfütterung).

6. II. 1 mg Adrenalin subcutan.

7. II. Harn 5. bis 7. II. 85 cem, deutlich alkalisch. Eiweiß stark +. Zucker schwach + (0,1 Proz.), 1 mg Adrenalin.

8. II. Harn 35 cem, alkalisch. Eiweiß +. Zucker +.

9. II. 1 mg Adrenalin subcutan.

10. II. Harn 22 cem. Zucker schwach +. 1 mg Adrenalin subcutan.

11. II. Harn 25 cem. Zucker 0. Um 6 Uhr 1 mg Adrenalin subcutan. 6 Uhr 40 Min.: 30 cem Blut aus der Carotis entnommen mit 0,232 Proz. Blutzucker.

12. II. Harn: 80 cem. Zucker 0. 1 cg Uranyl nitrat subcutan.

13. II. Harn: 20 cem. Zucker schwach +. Eiweiß +

Von jetzt ab komplette Anurie bis zum Exitus am 17. II.

Sektion: Nephritis. Flüssigkeitsansammlung in Brust- und Bauchhöhle.

Versuch IX.

Kaninchen 3400 g. Hafer-Rübenblatt-Futter.

31. I. 0,5 mg cantharidinsaures Natrium und 1 mg Adrenalin subcutan.

1. II. Harn: 160 cem, schwach alkalisch. Eiweiß Spur. Zucker +. 1 mg Adrenalin subcutan. 0,5 mg cantharidins. Natrium subcutan.

3. II. Harn (1.—3. II.): 330 cem, schwach alkalisch. Eiweiß 0. Zucker +. 1 mg Adrenalin subcutan. 0,75 mg cantharidins. Natrium subcutan.

4. II. Harn: 100 cem, schwach alkalisch. Eiweiß 0. Zucker +. 1 mg Adrenalin. 0,5 mg Cantharidin subcutan.

5. II. Harn: 64 cem, alkalisch. Eiweiß 0. Von jetzt ab nur Haferfütterung.

6. II. 1 mg Adrenalin subcutan.

7. II. Harn (5—7. II.): 180 cem. Deutlich sauer. Eiweiß Spur. Zucker +. 1 mg Adrenalin subcutan.

8. II. Harn: 90 cem. Deutlich sauer. Eiweiß 0. Zucker +.

9. II. Harn: 90 cem. Schwach sauer. Eiweiß +. Zucker 0. 1 mg Adrenalin subcutan.

10. II. Harn: 155 cem. Zucker 0. 1 mg Adrenalin subcutan.

11. II. Harn: 120 cem. Eiweiß + (schwach). Zucker 0. 1 cg Uranyl nitrat subcutan.

12. II. Harn: 75 cem. Zucker 0. 1 cg Uranyl nitrat subcutan.

13. II. Harn: 60 cem. Zucker 0.

14. II. Harn: 85 cem. Zucker +. Polarisation: 0,4 Proz.

$\frac{1}{2}$ Uhr p. m. 30 cem Blut aus der Carotis mit 0,177 Proz. Blutzucker. Tier wird um diese Zeit getötet. In der Blase noch einige cem Harn (das Tier war kurz vorher abgepreßt worden), der stark reduziert.

Sektion: Beide Nieren zeigen die Zeichen einer haemorrhagischen Nephritis.

In dem letzten Versuch wurde der Blutzucker während der Uranglykosurie bestimmt. Er beträgt 0.177 Proz., also eine mäßige Hyperglykämie, die deutlich hinter der durch ein Milligramm Adrenalin in der Regel erzeugten zurückbleibt. Die Niere läßt aber jetzt Zucker hindurch, obwohl die Diurese schwächer ist, als sie es bei den vorhergehenden Adrenalininjektionen, bei denen es nicht zu Glykosurie kam, war.

Zusammenfassung.

Die im experimentellen Teil wiedergegebenen Versuche haben alle dasselbe eindeutige Ergebnis. Kaninchen werden teils durch Vorbehandlung mit Adrenalininjektionen, teils durch Vergiftung mit Cantharidin in ein Stadium gebracht, in welchem sie auf Glykosurie erregende Gifte — gewählt wurden Adrenalin und Diuretin — zwar noch mit deutlicher Hyperglykämie reagieren, aber keinen Zucker mehr durch den Harn ausscheiden. Offenbar sind die Nieren zuckerdicht geworden. In diesem Zustande kann Vergiftung mit Uranyl-nitrat noch Glykosurie erzeugen, obwohl durch dieses Gift die Blutzuckerwerte nur wenig oder gar nicht über die Norm gesteigert werden. Dieses Verhalten kann durch Änderung der Diurese nicht erklärt werden, da im Gegenteil die Harnmengen nach den Adrenalin- und Diuretininjektionen gewöhnlich weit größer sind als während der Uranwirkung. Es kann sich also nur um eine durch das Uransalz bewirkte spezifische Durchlässigkeitserhöhung der Nieren für Zucker handeln. Wirkt aber das Uran auf die pathologisch veränderte Niere in diesem Sinne, so ist die gleiche Wirkung auch auf normale Nieren höchst wahrscheinlich, zumal es fraglich ist, ob es durch die Adrenalininjektionen wirklich zu pathologischen Nierenveränderungen gekommen ist. Das Wesentliche der Uranglykosurie ist demnach meines Erachtens in der Durchlässigkeitssteigerung der Niere für den Blutzucker zu sehen, worauf die früheren Befunde von Glykosurie bei normalem Blutzuckergehalt zu beziehen sind. Daß es daneben auch, vielleicht durch Beeinflussung der Leber, häufig zu Hyperglykämie kommt, und daß letztere unabhängig von der Nierenveränderung entsteht, ist durch die Versuche von Fleckseder mit Sicherheit erwiesen.

Es ist jedenfalls von besonderem Interesse, daß, wie hier zum erstenmal gezeigt wurde, die toxisch veränderten Nieren für einen normaliter im Blut kreisenden, kristalloiden Stoff, den sie sonst nur in Spuren auszuschcheiden vermögen, durchlässiger werden. Die Deutung dieses Befundes erscheint schwierig. Man kann von vornherein sowohl eine Steigerung der Durchlässigkeit der Glomeruluschlingen für Zucker

als eine verminderte Rückresorption desselben in den Markkanälchen annehmen. Wenn wir den von Fleckseder geführten Nachweis berücksichtigen, daß das Uran ein exquisites Gefäßgift ist, welches offenbar die Durchlässigkeit der Gefäßwände verändert, so können wir uns vorstellen, daß das Cantharidin einerseits die Durchgängigkeit der Glomeruluschlingen für Blutzucker aufhebt, Uran andererseits die normalen oder pathologisch undurchlässig gewordenen Gefäße für Zucker und vielleicht auch für andere Substanzen abnorm durchgängig macht. Ob freilich auch für die Niere der mit Adrenalin vorbehandelten Tiere die Annahme einer Verdichtung der Glomerulusendothelien zu Recht besteht, ist fraglich. Jedenfalls läßt das bisher beigebrachte experimentelle Material diese Frage vorläufig noch nicht spruchreif erscheinen.

Es ist wahrscheinlich, daß der Chrom-, Sublimat- und Cantharidinglykosurie der gleiche oder ein ähnlicher Entstehungsmechanismus zugrunde liegt, wie er hier für die Uranglykosurie nachgewiesen wurde. Doch bedarf es hierfür jedenfalls des gesonderten experimentellen Nachweises, der freilich durch die Geringfügigkeit und Inkonstanz dieser Glykosurien erschwert sein dürfte. Daß die gleiche Auffassung auch für jene seltenen Fälle von menschlichem Diabetes Geltung haben könnte, welche berechtigterweise als renale Formen angesprochen werden, wurde bereits oben erwähnt.

Literatur.

1. Pollak, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 61, S. 376 (1909).
 2. Erlandsen, Biochem. Zeitschr. Bd. XXIII (1910) S. 329.
 3. Lüthje, Münch. med. Wochenschr. 1901 S. 1471.
 4. Bönniger, Deutsch. med. Wochenschr. 1908 S. 780.
 5. Pollak, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 61, S. 162 (1909).
 6. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit, 5. Aufl., S. 107 (1910).
 7. Mohr, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 4 (1907) S. 911.
 8. Blumenthal, Hofmeisters Beiträge, Bd. VI (1905) S. 329.
 9. Schatiloff, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1908. Physiol. Abteil. S. 213.
 10. Emmert, Virchows Archiv Bd. 194 S. 114 (1908).
 11. Ellinger u. Selig, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 345 u. S. 499.
 12. E. Neubauer, Biochem. Zeitschr. Bd. 25 (1910) S. 284.
 13. Schlayer u. Takayasu, Münch. med. Wochenschr. 1909 S. 2201.
 14. Lépine, Les glycosuries toxiques. Arch. de méd. expér. et d'anatomie pathologique Bd. 15, S. 133.
 15. Fleckseder, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 56 (1906) S. 54.
 16. Pollak, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 61 (1909) S. 157.
 17. Schlayer u. Hedinger, Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. Bd. 90 (1907) S. 1.
-