

12
/

Zeitschrift für Augenheilkunde

Geleitet von C. BEHR und J. MELLER

VERLAG VON S. KARGER · BASEL

Sonderabdruck aus Band 95, Heft 1/2 (Mai 1938)

(Aus der Universitäts-Augenklinik Basel [Direktor: Prof. Dr. A. Brückner].)

Beitrag zur Entstehung der Galaktosekatarakt.

Von H. SÜLLMANN und R. WEEKERS.

FONDS NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE		
6032	A. 2/5	
9 OCT 1939		
Fiches	Direction	Secrétariat

Seit den Mitteilungen von *Mitchell* und *Dodge* (1) sowie *Yudkin* und *Arnold* (2) über das Auftreten von Linsentrübungen bei Ratten nach Laktose- oder Galaktosefütterung sind mehrere Arbeiten, besonders amerikanischer Autoren, über denselben Gegenstand erschienen. Soweit sich die bisher vorliegenden Arbeiten mit der Frage nach der Ursache der Galaktosekatarakt befassen, ziehen sie in erster Linie die bemerkenswerte Beobachtung von *Kirby* (3) heran, nach der Galaktose im Kulturversuch eine toxische Wirkung auf die Linsenepithelzellen ausübt. Oder es wird nach Stoffwechseländerungen im Körper (insbesondere des Kalziums) und in der Linse selbst als ursächliche Faktoren gesucht.

Der Mechanismus der Entstehung der Galaktosekatarakt ist jedoch noch nicht aufgeklärt. Mit großen Mengen Galaktose gefütterte Ratten zeigen bei im übrigen adäquater Zusammensetzung des Futters nach unseren Erfahrungen — außer den nach wenigen Tagen bereits beginnenden Linsentrübungen — keine sichtbaren sonstigen Störungen, die auf eine *allgemeine* toxische Wirkung der Galaktose schließen ließen. Aber auch nach dem erwähnten Befund von *Kirby* muß es noch fraglich erscheinen, ob eine solche im Kulturversuch beobachtete Toxizität der Galaktose auch für die Linse *in situ* besteht. Die in der Linse festgestellten biochemischen Veränderungen nach Galaktosefütterung lassen die Frage offen, wie es zu diesen Veränderungen kommt und ob sie als die unmittelbare Ursache der Linsentrübung anzusprechen sind.

Es liegt nahe, den Grund für das Auftreten der Galaktosekatarakt in einer gewissen Sonderstellung, die die Galaktose gegenüber anderen Kohlehydraten wie Glukose, Fruktose, Glykogen im Stoffwechsel einnimmt, zu suchen. Wenn Galaktose auch nicht völlig körperfremd ist (sie findet sich z. B. in der Milch und in den Cerebrosiden), so ist ihre Verwertbarkeit im tierischen Organismus doch begrenzt. Es gelingt nun auch nicht, durch Verfütterung der körpervertauten Kohlehydrate Glukose oder Fruktose sowie von Saccharose und Maltose Katarakt zu erzeugen (1). Wir haben unter diesem Gesichtspunkt in mehreren Versuchsreihen *Sorbose*, *Sorbit* und *Glyzerin* an junge Ratten

verfüttert¹. Die Substanzen wurden in Mengen von 25—50% dem aus Casein, Fett, Stärke, Salzgemisch, Lebertran und Hefe zusammengesetzten Grundfutter beigemischt. In keinem Fall gelang es, Linsentrübungen zu erzeugen. Sorbose und Sorbit wurden von den Tieren schlecht vertragen; die Versuche mit diesen beiden Substanzen konnten im günstigsten Fall 18 Tage lang durchgeführt werden. Mit Glycerin gediehen die Ratten ebensogut wie mit Glukose; auch bei den Glycerintieren waren die Linsen nach vier Wochen noch völlig klar. Der negative Ausfall dieser Versuche zeigt, daß unter denselben Bedingungen, unter denen Galaktose Katarakt erzeugt, Sorbose, Sorbit und Glycerin nicht zu Linsentrübungen führen.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde untersucht, ob Zufuhr von *Glyzerinaldehyd* bei Ratten Linsentrübungen bewirkt. Wenn eine unmittelbare toxische Wirkung der applizierten Substanz auf die Linse für die Entstehung von Linsentrübungen in Frage kommt, so bot dieses Kohlehydrat die Aussicht auf einen positiven Versuchsausfall. Es hemmt, wie in Versuchen an der isolierten Linse von Süllmann (4) nachgewiesen wurde, die Milchsäurebildung in der Linse ganz beträchtlich. (Eine ähnliche Wirkung auf die Glykolyse in der Linse konnten wir hingegen bei Versuchen in vitro mit Galaktose nicht beobachten.) 50 g schwere Ratten erhielten täglich in 2—3 Injektionen subkutan während 12 Tagen 20—50 mg d,l-Glyzerinaldehyd pro 100 g Körpergewicht. — Nach Eichholtz und Baumgart (5) ist bereits eine Stunde nach der Injektion von 50 mg Glyzerinaldehyd ein Abfall des Milchsäuregehalts des *Tumorgewebes* in situ festzustellen; Glyzerinaldehyd ist also auch im lebenden Organismus wirksam. — Die mit Glyzerinaldehyd behandelten Tiere zeigten schlechte Freßlust und waren wenig lebhaft. Die Linsen blieben völlig klar. Für eine leicht diffusible Substanz wie Glyzerinaldehyd (Molekulargewicht 90) ist der Uebertritt ins Kammerwasser sehr wahrscheinlich; möglicherweise erreichte sie hier keine genügend hohe Konzentration, oder die Struktur der Linse erweist sich gegen eine Störung der Glykolyse als ziemlich unempfindlich. Da im Glyzerinaldehyd ein Kohlehydrat mit ausgesprochener und definierter Wirkung auf den Linsenstoffwechsel (4) vorliegt, wird es — besonders für die Frage nach der Entstehungsweise der

¹ Der Firma *Hoffmann-La Roche* danken wir für die Ueberlassung von l-Sorbose und d-Sorbit.

Galaktosekatarakt — von Interesse sein, ob es auch unter veränderten Versuchsbedingungen (Dosierung, Versuchszeit, Applikationsweise) nicht gelingt, mit Glycerinaldehyd Linsentrübungen zu erzeugen.

Es erscheint uns möglich, daß ein wesentlicher Faktor der Galaktosewirkung in der weiteren Verfolgung einer Beobachtung liegt, die wir machten, als wir den *Wasserkonsum* der verschiedenen gefütterten Ratten quantitativ verfolgten. Die Versuche wurden an gleich alten und gleich schweren Ratten (Anfangsgewicht 40—50 g) durchgeführt. Es zeigte sich, daß die Galaktose-Ratten *erheblich mehr Wasser* aufnahmen als alle anders gefütterten Ratten. Von zahlreichen Versuchen, die wir im Laufe des letzten Jahres ausführten, sind in den Tabellen die entsprechenden Zahlen aus vier Versuchsgruppen von je drei Ratten wiedergegeben. Es wurde jedesmal eine Gruppe, die 50% Glukose, mit einer andern, die 50% Galaktose dem Grundfutter beigemischt erhielt, verglichen. Die Ratten der Tabelle I erhielten Futter von der Zusammensetzung: 50% Zucker, 25% Kasein, 9% Palmin, 4% Salzgemisch (*Osborne und Mendel*), 2% Lebertran, 4% Trockenhefe, 6% Stärke. In den Versuchen der Tabelle II betrug der Kaseingehalt des Futters nur 12,5%, dementsprechend wurde dem Futter mehr Stärke zugegeben. Wie aus den Zahlen ersichtlich ist, *nahmen die Ratten der Galaktose-Gruppe durchweg dreimal soviel Wasser auf wie diejenigen der Glukose-Gruppe*. Dementsprechend zeigten die mit Galaktose gefütterten Ratten Polyurie¹.

Tabelle I.

Versuchsbeginn: 2. V. 1937. — 25% Kasein im Futter.

Datum	Glukose-Gruppe		Galaktose-Gruppe	
	Gewicht pro Ratte	H ₂ O ccm/24 Stdn. pro Ratte	Gewicht pro Ratte	H ₂ O ccm/24 Stdn. pro Ratte
3. V. 1937	47 g	—	48 g	—
4. V. 1937		8		10
8. V. 1937		10		25
9. V. 1937		10		33
10. V. 1937		10		30
16. V. 1937		15		47
22. V. 1937	99 g	—	85 g	—

¹ In soeben erschienenen Arbeiten (*Graefe's Arch.* 138, 351, 365, 380; 1938) berichtet T. Sasaki ebenfalls, daß die H₂O-Aufnahme bei Galaktosefütterung erhöht ist. Gegenüber den Glukoseratten nahmen in seinen Versuchen die mit Galaktose gefütterten Tiere jedoch nur ziemlich unbedeutend

Tabelle II.

Versuchsbeginn: 7. II. 1938. — 12,5% Kasein im Futter.

Datum	Glukose-Gruppe	Galaktose-Gruppe
	H ₂ O ccm/24 Stdn. pro Ratte	H ₂ O ccm/24 Stdn. pro Ratte
16. II. 1938	9	32
17. II. 1938	9	31
18. II. 1938	9	33
20. II. 1938	9	30
19. II. 1938	12	35
21. II. 1938	12	34
22. II. 1938	11	36
23. II. 1938	14	36

Die beobachtete Polydipsie und Polyurie können auf eine durch Galaktose erzeugte Hypertonie zurückgeführt werden. Dafür, daß Galaktose zum Unterschied von den anderen bisher untersuchten Kohlehydraten in dieser Weise osmotisch wirksam ist, lassen sich vor allem folgende Gründe angeben: 1. die leichte Aufnahme von Galaktose aus dem Darm und 2. die beschränkte Verwendbarkeit der Galaktose im Tierkörper. Nach *Cori* (7) stehen die Geschwindigkeiten, mit denen die Hexosen, Galaktose, Glukose und Fruktose von der Ratte resorbiert werden, im Verhältnis von 110 : 100 : 43 zueinander. Dieser Umstand, zusammen mit dem weiteren und in diesem Zusammenhange wahrscheinlich wichtigeren, daß Galaktose nicht in dem Ausmaß, wie das bei Glukose oder Fruktose der Fall ist, durch Umwandlung (Abbau, Glykogenbildung) aus den Körpersäften verschwindet, bedingt eine stärkere osmotische Wirksamkeit der Galaktose, die die beobachtete Polydipsie zur Folge hat. Neben dieser extrarenalen Wirkung dürfte, ebenso wie bei der diuretischen Salzwirkung, eine intrarenale Wirkung der Galaktose (Hinderung der Rückresorption von Wasser in den Tubuli) hinzukommen. Mit dieser Annahme stimmt überein, daß *Dodge* (8), der auch bereits auf eine möglicherweise vorhandene Beziehung zwischen Zuckerresorption und Kataraktentstehung hinweist (ohne hierüber Näheres zu sagen), bei Ratten nach Laktosefütterung einen höheren Blutzucker fand als nach Fütterung von Stärke oder Maltose. Auf die Ausscheidung zugeführter Galaktose in den Harn grün-

mehr Wasser auf: die Wassermengen standen etwa im Verhältnis von 1,5 : 2. Worauf die Unterschiede zwischen seinen und unseren Versuchen beruhen, können wir nicht sagen. — Ueber Diurese nach Zufuhr von *Milchzucker* liegen bereits Beobachtungen von *Meilach* (Diss. Paris 1889) vor.

det sich bekanntlich eine klinisch verwendete Leberfunktionsprüfung.

Mitchell und *Cook* (6) geben an, daß bei niedrigem Proteingehalt der Nahrung die Zeit bis zur Entstehung der Galaktosekatarakt verkürzt ist. Wir sahen ebenfalls in unseren Versuchen, in denen wir ein Futter mit nur 12,5% Kasein fütterten, die Linsentrübungen prompter auftreten als nach Fütterung des eiweißreicheren Futters (25% Kasein), haben das aber nicht weiter verfolgt. Hier ist auf eine Beziehung hinzuweisen, die möglicherweise zum Wasserstoffwechsel besteht: ein hoher Proteingehalt könnte die durch Galaktose bedingte Hypertonie herabsetzen (etwa durch Erhöhung der Wasserbindung im Blut und in den Geweben).

Diese osmotische Wirksamkeit der Galaktose dürfte wesentlich am Zustandekommen der Galaktosekatarakt beteiligt sein. Nach Fütterung von Galaktose in genügenden Mengen können für die Linse die osmotischen Verhältnisse einmal dadurch anders werden, daß es infolge der Bluthypertonie und der darauffolgenden Hydrämie zu einem Wasserverlust des Kammerwassers kommt und weiterhin, daß Galaktose in das Kammerwasser eindringt. Daß dies letztere der Fall ist, ergibt sich aus einer neueren Arbeit von *Bellows* und *Rosner* (9), die nach intravenöser Injektion von Galaktose beim Kaninchen und Hund den Gehalt an reduzierenden Zuckern im Kammerwasser auf das Mehrfache erhöht fanden. Dieselben Autoren machten ferner den für unsere Fragestellung interessanten Versuch, daß sie eine mit dem Kammerwasser *isosmotische* Galaktoselösung während einer Periode von sieben Tagen direkt in die Vorderkammer injizierten. Es konnte aber keine Linsenveränderung gefunden werden. Die Autoren schließen: "that galactose produces a change in the crystalline lens because of systemic changes rather than as the result of a local disturbance". Dieses Ergebnis spricht auch dafür, daß es nicht die bloße Anwesenheit von Galaktose ist, die zu Linsenschädigungen führt, sondern daß diese infolge der veränderten osmotischen Verhältnisse zustande kommen. *Wie* die osmotischen Bedingungen bei Galaktosefütterung für die Linse genauer liegen, müßte noch untersucht werden. Wenigstens für die ersten Linsenschädigungen nach Galaktosefütterung ist ein osmotischer Effekt in Betracht zu ziehen, etwa in Analogie zu den nach Infusion hypertonscher Salzlösung erzeugten Linsentrübungen (vgl. *Hertel*, 10). Solche Schädigungen können natürlich die Ursache für weitere Veränderungen in der Linse abgeben (z. B. der chemischen Zusammensetzung und des Stoffwechsels), die den Galaktose-

effekt noch verstärken. Die nach Zufuhr von Galaktose auftretende Polydipsie und Polyurie lassen ferner daran denken, daß besonders der Mineralstoffwechsel des ganzen Körpers in Mitleidenschaft gezogen wäre, was ebenfalls zu Linsenschädigungen führen könnte.

In noch nicht abgeschlossenen Versuchen suchten wir auf den Wasserstoffwechsel einzuwirken, um die vermuteten Beziehungen, wie sie in Polydipsie und Polyurie nach Galaktosefütterung ihren Ausdruck finden zu der Entstehung von Linsentrübungen, zu klären. Bisher haben wir den Einfluß von Hypophysenhinterlappen-Extrakten auf den Wasserkonsum von Galaktoseratten untersucht. In einigen Fällen war nach subkutaner Injektion von $2 \times 0,1$ ccm Pituitrin oder Pituglandol die Wasseraufnahme etwas herabgesetzt, in anderen Fällen aber unbeeinflußt.

Zusammenfassung.

Mit Galaktose gefütterte Ratten zeigen Polydipsie und Polyurie. Das wird auf eine nach Galaktoseaufnahme auftretende Hypertonie zurückgeführt. Den veränderten osmotischen Verhältnissen wird eine wesentliche Bedeutung für das Zustandekommen der Galaktosekatarakt zugesprochen. Die bei Galaktosefütterung erhöhte Wasseraufnahme konnte durch Hypophysenhinterlappen-Extrakte nicht deutlich beeinflußt werden. In Fütterungsversuchen mit Sorbose, Sorbit und Glycerin, sowie nach subkutaner Injektion von Glycerinaldehyd wurden keine Linsentrübungen beobachtet.

Literatur.

1. H. S. Mitchell u. W. M. Dodge, J. Nutr. 9, 37, 1935. — 2. A. M. Yudkin u. C. H. Arnold, Arch. of Ophth. 14, 960, 1935. — 3. D. B. Kirby, Arch. Ophth. 10, 37, 1933. — 4. H. Süllmann, Klin. Wschr. 16, 1583, 1937; Biochem. Zschr. (im Druck); die glykolyseinaktivierende Eigenschaft von Glycerinaldehyd wurde zuerst von B. Mendel, Klin. Wschr. 8, 169, 1929, an Tumorschnitten gezeigt. — 5. F. Eichholtz u. K. Baumgart, Arch. exp. Path. Pharm. 178, 161, 1935. — 6. H. S. Mitchell u. G. M. Cook, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 36, 806, 1937. — 7. C. F. Cori, Journ. biol. Chem. 66, 691, 1925. — 8. W. M. Dodge, Arch. of Ophth. 14, 922, 1935. — 9. J. G. Bellows u. L. Rosner, Amer. Jour. Ophth. 20, 1109, 1937. — 10. E. Hertel, Graefes Arch. 88, 197, 1914.