

Weitere Beiträge zur Physiologie des Blutzuckers.

Von

E. Frank.

(Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses zu Wiesbaden.)

(Der Redaktion zugegangen am 1. Dezember 1910.)

Das Verhalten des Blutzuckers nach Traubenzuckerzufuhr per os.

Im Gegensatz zu den zahlreichen Arbeiten über alimentäre Glykosurie ist das Verhalten des Blutzuckers nach Traubenzuckergenuß sehr wenig studiert worden. Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß die Bearbeitung dieses dem Kliniker naheliegenden Problemes wegen der bis vor kurzem relativ umständlichen Methodik unterblieb. Vereinzelt finden sich bei v. Noorden,¹⁾ Liefmann und Stern,²⁾ Bönninger;³⁾ systematisch ist die Frage erst von Baudouin⁴⁾ untersucht worden, als notwendige Vorarbeit zu seinem eigentlichen Thema, mit welchem Erfolge man die sehr unbefriedigende Prüfung auf alimentäre Glykosurie bei Leberkranken durch die auf alimentäre Hyperglykämie ersetzen könne.

Baudouin hat den Blutzuckergehalt zunächst vor der Einnahme des Traubenzuckers und sodann eine, gelegentlich auch zwei Stunden später festgestellt.

Dieses Vorgehen ist das einzig brauchbare, denn nicht, indem man den einige Zeit nach einem Eingriffe ermittelten Zuckerwert im Blute mit einer Mittel- oder Grenzzahl vergleicht, gewinnt man ein Urteil über den Erfolg, sondern indem man der individuellen Schwankung nachgeht: diese kann z. B. bei den hier in Rede stehenden alimentären Versuchen recht eindrucksvoll im Sinne einer Steigerung des Blutzuckerghaltes sein, ohne daß objektiv überhaupt von Hyperglykämie geredet werden könnte.

¹⁾ Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Kapitel Diabetes mellitus.

²⁾ Biochem. Zeitschrift, Bd. I.

³⁾ Deutsche med. Wochenschr., 1908.

⁴⁾ Thèse de Paris, 1908: Etudes sur quelques Glycémies, Paris, G. Jacques, Editeur.

Ich führe zunächst die Resultate Baudouins an.

Nr. und Alter	Zuckergehalt im Gesamtblut			Bemerkungen
	vor Einnahme des Zuckers ‰	eine Stunde später ‰	zwei Stunden später ‰	
I.	0,089	0,095	—	150 g Traubenzucker
II. 16 Jahre	0,131	0,142	0,153	desgl.
III. 25 »	0,088	0,115	—	»
IV. 35 »	0,12	0,151	—	»
V. 25 »	0,102	1,137	0,114	»
VI. 23 »	0,116	0,154	0,127	»

Bei meinen eigenen Untersuchungen ergab sich folgendes:

Tabelle I.

Nr. und Alter	Traubenzucker per os g	Plasmazuckergehalt in ‰			Harnbefund nach		Bemerkungen
		vor Einnahme des Traubenzuckers	1 Stunde später	2 Stunden später	1 1/2 Std.	3 Std.	
I. 16 Jahre	100	0,11	0,14	0,12	Nylander negativ	Nylander Spur 0,07 ‰	
II. 42 Jahre	100	0,075	0,12	0,09	desgl.	Nylander negativ	
III. 18 Jahre	100	0,083	0,128	nach 1 1/2 Std. 0,138	»	»	Außer bei I
IV. 57 Jahre	100	0,09	0,18	0,14	»	Spur 0,05 ‰	wurde die Prüfung
V. 17 Jahre	200	0,095	0,212	0,115	+ 0,515 ‰ (25 ccm Harn)	+ 1,24 ‰ (140 ccm Harn)	auf nüch- ternen Magen
VI. 23 Jahre	100	0,13	0,13	0,09	negativ	negativ	vorge- nommen.
VII. 32 Jahre	100	0,06	0,045	nach 1 1/2 Std. 0,03	»	»	
VIII. ders. am folgenden Tage	100	0,07	0,065	nach 1 1/2 Std. 0,07	»	»	

Es wird auffallen, daß in meinen Versuchen, in denen 100 g Traubenzucker gegeben wurden, die Steigerung des Blutzuckergehaltes gleich groß oder gar stärker ist als bei Baudouin, der 150 g verabreichte. Das dürfte darauf beruhen, daß Baudouin das Gesamtblut, ich das Plasma zur Bestimmung verwendete.

Es ist wahrscheinlich, daß bei den kurz dauernden Hyperglykämieen, um die es sich hier handelt, der Ausgleich zwischen Blutkörperchen und Blutflüssigkeit sich nicht immer bis zu Ende vollziehen kann und daß daher in der Volumeneinheit des Plasmas nicht unwesentlich mehr Zucker gefunden wird als in der des Gesamtblutes.

Zur Beurteilung des Grades der Hyperglykämie führt Baudouin den «coefficient glycémique» ein, d. h. den Quotienten $\frac{\text{Blutzuckergehalt nach Glukosezufuhr}}{\text{Blutzuckergehalt vor Glukosezufuhr}}$, und da der höchste Wert meist nach einer Stunde erreicht zu werden pflegt, nimmt er als Zähler den um diese Zeit ermittelten Wert. Der physiologische Grenzwert des Koeffizienten ist nach seinen für diese Normierung vielleicht zu spärlichen Bestimmungen 1,35; nach dem Gesagten wird er im Plasma häufig höher sein müssen: in der Tat ist er in zweien meiner Fälle (II und III), deren Kohlenhydratstoffwechsel für pathologisch zu halten, ich keinen Grund habe, etwa 1,6. Fall IV, bei dem der Koeffizient den Wert 2,0 erreicht, ist mir dagegen, obwohl sonstige Anhaltspunkte fehlten, doch einer gewissen Leberinsuffizienz verdächtig.

Es wird noch einer großen Anzahl von Untersuchungen bedürfen, um z. B. bei der von mir gewählten Versuchsanordnung den vom Gesunden nicht überschrittenen Grenzwert sicherzustellen. Ich glaube aber, daß der Übergang vom Normalen zum Krankhaften sich durch eine sozusagen neutrale Zone hindurch vollziehen wird, und zwar deshalb, weil ich die Hyperglykämie des gesunden Menschen nach Traubenzuckergenuß auch bereits für den Ausdruck einer Leberinsuffizienz halten möchte. Daß es sich hier um eine «physiologische» Leberinsuffizienz und nicht darum handelt, daß ein Teil des Traubenzuckers durch Resorption auf dem Lymphwege die Pfortader

umgeht, scheint mir aus denjenigen Beobachtungen hervorzugehen, in denen der Blutzuckergehalt nach der Zuckeraufnahme unverändert bleibt oder gar absinkt. Das letztgenannte Verhalten ist mir zweimal begegnet; bei Fall VI ist der Zuckerwert nach einer Stunde der gleiche, nach zwei Stunden reichlich niedriger; bei Fall VII fällt der Wert schon in der ersten Stunde ab und erreicht eine halbe Stunde später einen, absolut betrachtet, außerordentlichen Tiefstand. Am folgenden Tage bleibt der Zuckergehalt ziemlich unverändert, doch ist die Tendenz zum Absinken wieder deutlich erkennbar.

Aus der Literatur lassen sich noch zwei Beobachtungen anführen, die hierher gehören: Liefmann und Stern haben bei einer Versuchsperson mit dem Normalwerte 0,0812% nach 100 g Glukose den Wert 0,069% gefunden, und Bönninger berichtet von einem Falle, bei dem drei Stunden nach Einnahme von 150 g das Blutserum 0,053% enthielt.

Die «alimentäre Hypoglykämie» ist offenbar die typische Reaktionsform einer Anzahl normaler Individuen. Ich kann sie mir nicht anders deuten als mit Hilfe der Annahme, daß die Leber, durch den portal einströmenden Zucker zur Glykogenbildung angeregt, bei manchen Menschen so ausgezeichnet arbeitet, daß sie dem Pfortaderblute vorübergehend sogar mehr Zucker entzieht, als gerade dem vom Darne herkommenden Überschusse entspricht.

Nach Feststellung der physiologischen Verhältnisse wird es sich empfehlen, diejenigen Krankheitszustände, bei denen man auf alimentäre Glykosurie fahndet (Fieber, Hyperthyreoidismus, Neuropathien, Pankreaserkrankungen, Leberaffektionen) auf alimentäre Hyperglykämie zu untersuchen. Die alimentäre Glykosurie ist doch etwas so Launisches, ihr Grad so wechselnd, daß sicherlich viele Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels deswegen der Beobachtung entgehen, weil sie sich «hinter den Kulissen» abspielen, d. h. sich durch den Harnbefund nicht verraten. Ein klassisches Beispiel bilden die Erkrankungen der Leber: von den meisten Autoren wird behauptet, daß alimentäre Glykosurie bei Leberleiden nur selten zu beobachten sei, und es wird daraus — zumal bei Berück-

sichtigung der häufig vorhandenen alimentären Lävulosurie — wohl der Schluß gezogen, daß der Dextrorestoffwechsel nicht gestört sei. Diese Auffassung ist durch die systematischen Untersuchungen Baudouins widerlegt. Es zeigte sich, daß bei denjenigen Lebererkrankungen, die mit Reduktion der Organzellmasse einhergehen (atrophische Cirrhososen) und solchen, bei denen die Zellen stark geschädigt sind (Choledochusverschluß, gewisse Formen hypertrophischer Cirrhose), trotz fehlender Zuckerausscheidung im Urin, hochgradige Hyperglykämie nach Traubenzuckerdarreichung auftrat. In zwei Fällen (hypertrophischen Cirrhososen), in denen man noch genügend funktionierendes Parenchym erwarten durfte, ergaben sich normale Verhältnisse. Diesen kann ich einen Fall von Lebersyphilis hinzufügen, dessen Blutzucker von dem Ausgangswert 0,13% eine Stunde nach Genuß von 100 g Traubenzucker auf 0,17% gestiegen war; auch hier war also die Fähigkeit der Leber, den Traubenzucker zurückzuhalten, noch gerade befriedigend.

Ich halte die Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie für eine sehr glückliche Bereicherung unseres im ganzen recht spärlichen Rüstzeuges, die Insuffizienz der Leberfunktion klinisch zu erkennen.

Über den Schwellenwert des Blutzuckers in bezug auf die Ausscheidung durch die Niere.

(Verhalten des Blutzuckers vor und während des Eintrittes einer Glykosurie.)

Es ist bekannt, daß in jedem Harne geringe Mengen Traubenzucker vorhanden sind. Wenn nun im folgenden über den Schwellenwert des Blutzuckers, der zum Übertritt von Zucker in den Harn führt, gesprochen wird, so sind diese geringen Glykosurieen, die unter 0,05% liegen und sich nach Traubenzuckergenuß vielleicht etwas erhöhen (cf. Fall I und IV der Tabelle I), nicht gemeint, sondern Werte, die mindestens 0,1% betragen.

Die Auffassung Cl. Bernards war die, daß Zucker in den Harn erst übertrete, wenn der Gehalt des Blutes 0,3%

übersteige. Diese Lehre wird heute nicht mehr anerkannt; im Gegenteil, v. Noorden meint, daß, wenigstens im Beginn der diabetischen Stoffwechselstörung, die Ausscheidung von Zucker bereits auf eine eben merkliche, manchmal der Analyse vielleicht ganz entgehende Erhöhung des Zuckers im Blute folge.

Man wird der Frage des Schwellenwertes am besten nachgehen, indem man künstlich Hyperglykämien setzt und Blut und Harn vergleichend untersucht. Bedingung ist dabei einmal, daß der experimentelle Eingriff nicht zugleich auch die Nieren «zuckerdichter» macht, andererseits ist Wert darauf zu legen, daß die Untersuchung des Blutzuckers im Plasma vorgenommen werde, da offenbar die Zuckerkonzentration des Plasmas, nicht des Gesamtblutes es ist, auf welche die Niere im gegebenen Falle mit einer Abscheidung des Zuckers reagiert.

Ich kann mich daher mit Nutzen auf die im ersten Teile besprochenen alimentären Versuche stützen, außerdem ziehe ich noch eine in anderem Zusammenhange gewonnene Reihe von Blutzuckerbestimmungen nach Adrenalininjektionen zur Beurteilung heran. Gegen diese letzteren könnte man den Einwand machen, daß das Adrenalin Konstriktion der Nierengefäße erzeugt und dadurch die natürlichen Verhältnisse verschoben haben könnte. Darauf ist zu erwidern, daß die zur Feststellung der Hyperglykämie dienende Blutentnahme $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Injektion vorgenommen wurde, d. h. zu einer Zeit, in welcher der in jedem Einzelfalle genau verfolgte Blutdruck wieder zur Norm zurückgekehrt war.

Injiziert wurde in allen Fällen 0,001 g synthetisches Suprarenin (Höchst); die Nylandersche Reaktion im Harn war stets sowohl vor der Injektion als auch bis mehrere Stunden danach negativ (die Blutzuckerwerte siehe in Tab. II).

Hierher gehört auch die nicht mit Glykosurie verbundene Hyperglykämie im Fieber, wie sie von Liefmann und Stern sowie Hollinger beschrieben worden ist; in einem meiner Fälle, bei einem hochfieberhaften Kranken mit Lungenentzündung, betrug der Zuckergehalt des Plasmas 0,202%, ohne daß Zucker ausgeschieden wurde.

Aus den Ingestions- und den Adrenalinversuchen sowie

Tabelle II.

Nr. und Alter	Zuckergehalt im Plasma in ‰	
	vor der Injektion	45 Min. nach der Injektion
I. 32 Jahre	0,1	0,15
II. 33 »	0,07	0,14
III. 20 »	0,14	0,17
IV. 18 »	0,07	0,19
V. 26 »	0,06	0,185
VI. 65 »	0,15	0,22
VII. 45 »	0,1	0,195
VIII. 37 »	0,07	0,22
IX. 20 »	0,045	0,165
X. 51 »	0,13	20 Min. nach der Injektion 0,145

aus den Erfahrungen im Fieber geht übereinstimmend hervor, daß die Niere durchaus nicht jede geringste Steigerung des Blutzuckergehaltes mit einer Ausscheidung des Traubenzuckers beantwortet, daß im Gegenteil eine recht breite Zone alleiniger Hyperglykämie existiert, deren obere Grenze man beim Menschen durchschnittlich nicht unter 0,2‰ im Plasma anzusetzen braucht. Bei manchen Tierarten ist sie vielleicht noch umfänglicher; so stieg bei einem Kaninchen nach intrastomachaler Applikation von 15 g Dextrose der Blutzucker auf 0,3‰, ohne daß die Nylandersche Reaktion im Harn positiv wurde. Jede temporäre — und wohl auch die dauernde — diabetische Störung hat also ein präglykosurisches Vorstadium: indem der Schwellenwert, der zur Zuckerabsonderung führt, in einiger Distanz von dem Normalwerte sich befindet, geht nicht alsbald jedes im Augenblicke nicht speicher- oder zersetzbare Molekül des wichtigen Nährstoffes dem Organismus verloren.

Man kann sich die Vorstellung bilden, daß der Blutzuckerspiegel bis zu einem gewissen Niveau steigen muß, ehe die Niere «einschnappt»; daß dieses Organ aber, sobald es zu arbeiten anfängt, seine Arbeit so gründlich besorgt, daß nun trotz gleichbleibender Größe der Störung des Kohlenhydrat-

umsatzes der Blutzucker wieder absinkt. Es würde daraus die scheinbar paradoxe Tatsache resultieren, daß die Hyperglykämie, wenn sie mit Glykosurie einhergeht, geringer sein kann, als wenn sie allein besteht; ja es ist sogar möglich, daß die Hyperglykämie bis zu einem gewissen Grade umsomehr gegen den Höchstwert des präglykosurischen Stadiums absinken wird, je größer die an die Niere gestellte Anforderung, der sie treffende Reiz ist, d. h. je größere Zuckermengen aus dem Körper entfernt werden müssen. Die Tatsachen scheinen dem zu entsprechen. Fall V (Tab. I) hat eine Stunde nach Einnahme von 200 g Traubenzucker im Blute 0,212% im gleichzeitig gelassenen Urin (50 ccm) 0,515% Zucker; nach zwei Stunden ist der Blutzuckerwert (0,115%) dem Ausgangswert bereits wieder nahe, im Urin (140 ccm) finden sich 1,24% Zucker. Ähnlich hat es sich wohl in einem Falle von Liefmann und Stern verhalten, bei welchem nach 200 g Glukose einem Blutzuckergehalte von 0,098% im Harne 0,52% entsprachen. Es fehlen Angaben über die zwischen Traubenzuckerverabfolgung und Blutentnahme verflossene Zeit, doch bin ich sicher, daß den Autoren ein Zwischenstadium entgangen ist, in dem Hyperglykämie bestand. Auch die Erhöhung der physiologischen Glykosurie, die in Fall I und IV meiner Beobachtung auftrat, fand sich nicht zur Zeit des höchsten Blutzuckerstandes, sondern während des Absinkens.

Es gilt also für die transitorischen Störungen des Zuckerstoffwechsels, daß Höchstwert der Hyperglykämie und Höchstwert der Glykosurie gegen einander zeitlich verschoben sind: der stärksten Zuckerausscheidung koinzidiert bereits ein Punkt des absteigenden Astes der Blutzuckerkurve. Für die Dauerstörung, den eigentlichen Diabetes, darf man wohl daraus folgern, daß dessen Glykosurien mit geringerer Steigerung des Blutzuckergehaltes einhergehen, als wir sie gelegentlich bei nur hyperglykämischen Störungen beobachten.

Dies gilt aber sicher nur für leichtere Fälle; bei der schweren Form der Zuckerkrankheit steigt der Blutzucker unzweifelhaft auf abnorm hohe Werte: so war er z. B. in zwei Fällen mit 300—400 g (ca. 8%) Tagesausscheidung, die ich

beobachtete, 0,5% im Gesamtblut. Es läßt sich zurzeit nicht entscheiden, ob man hier, wie ich es vorziehen würde, von einer Art Insuffizienz der Niere oder, wie v. Noorden zur Diskussion stellt, von einer erhöhten Zuckerdichtigkeit des Organes sprechen soll. In keinem Falle kann es sich dabei um langsam entstehende Anpassungen der Niere handeln; denn in einem Falle, in dem ich die seltene Gelegenheit hatte, einen ganz leichten Diabetes (mit 0,2—0,3% Zucker im Harn) innerhalb 24 Stunden in die schwere Form umschlagen zu sehen, erhöhte sich der Zuckergehalt des Plasmas sofort auf 0,56%.

Es gibt auch leichtere Formen des Diabetes, die mit ungewöhnlich hohem Blutzuckergehalte verlaufen, meist ist wohl eine (nicht immer manifeste) Funktionsstörung der Niere dafür verantwortlich zu machen. In manchen dieser Fälle fehlt jede Zuckerausscheidung im Urin, so fand ich bei einem (56jährigen) chronischen Alkoholisten im Blutplasma 0,26% Zucker bei dauernder Zuckerfreiheit des Harns. Diese wahrscheinlich gar nicht so seltenen Fälle berechtigen, von einer «pathologischen Breite der präglykosurischen Zone» zu reden, sie illustrieren aufs deutlichste das Facit dieses ganzen Abschnittes, auf der Suche nach Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels die Untersuchung des Blutes auf Zucker an Wichtigkeit der des Harnes gleich zu achten.
