Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Upsala.
(Direktor: Professor R. Friberger.)

**Blutzuckerbestimmungen
bei einem Fall von infantilem Myxödem.**

Von Dr. N. O. Nilsson, ehem. I. Assistenzarzt.

Die Bangsche Mikromethode macht, wie bekannt, eine ziemlich genaue Bestimmung der Blutzuckermenge in einer so geringen Menge

Blut wie 100 mg möglich. Da eine Blutzuckerbestimmung nach dieser Methode somit in kurzen Zwischenräumen an ein und derselben Person ausgeführt werden kann, ist dem Kliniker hierdurch die Möglichkeit gegeben, die Schwankungen des Blutzuckers bei Belastungsproben exakt zu untersuchen. Es hat sich erwiesen, daß der Blutzuckergehalt unter physiologischen Verhältnissen und bei Störungen im Kohlehydratstoffwechsel auf derartige Proben durchaus verschieden reagiert.

Als Beispiel für die Schwankungen des Blutzuckers bei physiologischem Kohlehydratstoffwechsel, wo nüchtern 100 g Glykose eingenommen wurden, verweise ich auf nachstehende Zahlen, die nach einem Selbstversuch aufgenommen sind.

Die Menge des Blutzuckers	vor der Probe	0,10 %
" " "	nach 15 Min.	0,17 %
" " "	" 30 "	0,18 %
" " "	" 45 "	0,17 %
" " "	" 1 Std.	0,16 %
" " "	" 1 1/2 "	0,11 %
" " "	" 2 "	0,10 %
" " "	" 3 "	0,10 %

Glykosurie trat im Zusammenhang mit der Probe nicht auf.

Mehrere individuelle Verschiedenheiten sind bei einer solchen Belastungsprobe auch bei gesunden Personen vorhanden. Der Blutzuckergehalt bei nüchternem Zustande kann, wie bekannt, variieren. Als den obersten physiologischen Grenzwert betrachtet man 0,12 %. Der höchste Wert kann bei der Belastungsprobe über 0,20 % sein; bei einem niedrigen Ausgangspunkt braucht er nicht höher als bis zu 0,12–0,13 % hinauf zu gehen. Das Charakteristische für die Kurve bei einem gesunden Individuum ist indessen, daß der Blutzucker nach 2–2 1/2 Stunden entweder auf den Ausgangswert zurückgegangen ist oder aber sich diesem sehr beträchtlich genähert hat. Eine derartige, verhältnismäßig bald vor sich gehende Senkung stellt Bergmark als Kennzeichen einer normalen Reaktion bei dem Versuch auf.

Für einen Vergleich füge ich die Zahlen bei derselben Belastungsprobe von einem Patienten mit leichtem Diabetes in der Medizinischen Klinik in Upsala bei.

Blutzuckermenge	vor der Probe	0,11 %	Blutzuckermenge	nach 2 1/2 Std.	0,17 %
" "	nach 30 Min.	0,20 %	" "	" 3 "	0,14 %
" "	" 1 Std.	0,17 %	" "	" 8 1/2 "	0,14 %
" "	" 1 1/2 "	0,15 %	" "	" 4 "	0,11 %
" "	" 2 "	0,14 %			

Schon nach 30 Minuten trat Glykosurie auf und hielt mehrere Stunden an.

Man beachte in diesen Zahlen den recht hohen, jedoch innerhalb der Grenze des Physiologischen liegenden Ausgangswert, sowie die Steigerung des Blutzuckers, die weniger durch den Grad als durch die Dauer auffällt; noch nach 3 1/2 Stunden ist die Kurve nicht auf ihren Ausgangswert zurückgegangen.

Der Zuckersatz des Körpers wird, wie bekannt, von mehreren verschiedenen Organen geregelt. Die Thyreoidea ist in dieser Hinsicht unbestreitbar von Bedeutung; das Gleiche gilt von dem chromaffinen System.

Sowohl bei Menschen als bei Tieren ist die Assimilationsgrenze der Glykose bei Athyreoidismus und Hypothyreoidismus erhöht. Bei einem Individuum mit normalem Zuckersatz pflegt nach v. Noorden nach 150–180 g Glykose Glykosurie aufzutreten; es gibt diesbezüglich jedoch recht große individuelle Verschiedenheiten. Dagegen hat man bei Myxödem Beispiele davon, daß noch nach 500 g Glykose Glykosurie nicht entsteht.

Bei dem Hyperthyreoidismus ist das Gegenteil der Fall, eine durch leichte Auslösbarkeit der alimentären Glykosurie nachweisbare Herabsetzung der Assimilationsgrenze der Glykose ist z. B. häufig bei Morbus Basedow vorhanden. Die Thyreoideazufuhr kann bei Diabetikern die Absonderung des Zuckers erhöhen oder diese in einem zuckerfreien Stadium direkt hervorrufen (Falta u. a.).

Die Thyreoidea scheint unter normalen Verhältnissen keine erhebliche Einwirkung auf die Menge des Blutzuckers auszuüben. Sowohl myxödematöse Patienten als mit Morbus Basedow behaftete pflegen normale Blutzuckerwerte zu besitzen. Böe konnte bei Kaninchen eine Veränderung des Blutzuckers weder durch Injektion von Thyreoidea-extrakt noch durch Exstirpation der Thyreoidea nachweisen.

Die glykosurische Wirkung der Nebenniere wurde erst von Blum nachgewiesen. Nach Injektion von 1 mg Adrenalin findet man bei einigen Personen bis zu 15 g Glykose im Urin; diese Glykosurie ist mit Hyperglykämie vereint. Nach Leire steigt der Blutzucker nach einer Adrenalininjektion in einer Stunde zu einem Maximum von 0,20–0,27 % und sinkt dann allmählich; verschiedene Personen reagieren jedoch verschieden. Die Kaninchen reagieren ebenfalls auf Adrenalininjektionen mit einer erheblichen Steigerung des Blutzuckers. Bang hat bei derartigen Versuchen bis zu 0,40 % Blutzucker gefunden.

Mir bot sich die Gelegenheit, bei einem Patienten mit infantilem Myxödem die Blutzuckermenge unter verschiedenen Verhältnissen zu untersuchen, und ich habe dabei einen bestimmten Unterschied in der Reaktion auf Glykose per os sowie auf subkutane Adrenalininjektion vor und nach der Behandlung mit Thyreoidea-tabletten konstatieren

können. Derartige vergleichende Untersuchungen betreffs des Verhaltens des Blutzuckers bei behandeltem und nicht behandeltem Myxödem sind, soweit mir bekannt, nicht publiziert worden; es dürfte daher vielleicht von Interesse sein, die gemachten Beobachtungen wiederzugeben.

Der Patient war ein 17-jähriger junger Mann K. E. S. aus Dalekarlien, bei dem u. a. folgende Symptome konstatiert wurden:

Körperlänge 122 cm (oberhalb und unterhalb der Spina ilei anterior superior bzw. 59 und 63 cm); der Kopf war auffallend groß (Umfang des Schädels 57 cm; Umfang der Brust 65 cm); Genitalia infantil; Testes ungefähr mandelgroß; Thyreoidea nicht palpabel; die Haut trocken und hier und da abschilfernd, am deutlichsten im Gesicht sowie am Hals und am Oberarm; recht zahlreiche Pigmentnävi, besonders im Gesicht, sonst keine abnorme Pigmentierung; recht reichliches, trockenes, borstiges Kopflhaar; Augenwimpern und Brauen gut entwickelt; wenig Haar in den Axillen; breite Nase, etwas eingedrückte Nasenwurzel, große, nach vorn und nach unten zu gerichtete Nasenlöcher, etwas vergrößerte Zunge. — Bei der Röntgenuntersuchung hatte das Skelett der Hand das bei einem neun- bis zehnjährigen Kinde gewöhnliche Aussehen; Sella turcica war etwas über normalgroß; das Hüftgelenk zeigte eine Coxa vara-Stellung mit breitem Collum und etwas deformiertem Caput, der Knochenkern im Caput war unregelmäßig, wie aufgespalten, die Knorpelzone sehr breit; das Bild zeigte eine gewisse Ähnlichkeit mit Osteochondritis juvenilis coxae. (Nach Angaben des Röntgenologen der Klinik, Dr. Laurell.) In psychischer Hinsicht war der Patient ebenfalls auffallend zurückgeblieben, er war verschlossen und stumpf, interessierte sich wenig für die Umgebung, nahm selten aus eigener Initiative etwas vor, konnte stundenlang fast unbeweglich dasitzen und sprach nur vereinzelte Worte; nachdem er einige Wochen täglich im Alphabet unterrichtet war, erkannte er nur einige — nicht alle — Buchstaben.

Der Patient wurde mit Thyreoidea-tabletten in zunehmender Dosis, bis zu 0,30 g Thyreoidin pro Tag, behandelt. Der Effekt dieser Therapie war gering, während der Behandlung nahm die Abschilferung der Haut ab, und das Haar wurde etwas weniger struppig und trocken; an den anderen somatischen Symptomen konnte kaum eine Veränderung wahrgenommen werden; die Körperlänge blieb unverändert. Psychisch wurde er nach und nach etwas lebhafter und interessierte sich mehr für das, was in seiner Umgebung vor sich ging; er war jedoch immer noch wenig gesprächig und ohne Initiative. Es war offenbar keine Möglichkeit vorhanden, eine wesentliche, für den Patienten bedeutungsvolle Entwicklung, sei es in physischer oder in psychischer Hinsicht, durch die Thyreoidea-therapie zu erzielen.

Bei der Aufnahme in die Klinik vertrug der Patient 300 g Glykose, ohne daß Glykosurie auftrat; seine Blutzuckerkurven waren bei dieser Probe folgende: Blutzuckermenge vor dem Versuch 0,10 %; dann Einnehmen von 300 g Glykose im Verlauf von 45 Minuten.

Blutzuckermenge	15 Min. nach dem Einnehmen	0,26 %
" "	30 "	0,22 %
" "	45 "	0,22 %
" "	1 Std.	0,24 %
" "	1 1/2 "	0,24 %
" "	2 "	0,18 %
" "	3 "	0,18 %
" "	4 "	0,18 %

Die Blutzuckerkurve nach 100 g Glykose sah folgendermaßen aus:

Vor dem Versuch	0,09 %	nach 1 Std.	0,18 %
nach 1/4 Std.	0,14 %	" 1 1/2 "	0,09 %
" 1/2 "	0,14 %	" 2 "	0,10 %
" 3/4 "	0,14 %		

An dem Blutzuckerspiegel ließ sich also auch nach Einnehmen von 100 g Glykose eine deutliche Erhöhung — wenn auch von kurzer Dauer — konstatieren. Es mag im Zusammenhang hiermit erwähnt werden, daß Forschbach und Severin in einem der untersuchten Fälle von Myxödem nach 120 g Glykose keine Blutzuckersteigerung nachweisen konnten. Man kann demnach annehmen, daß die Reaktion auf Glykose bei den verschiedenen Myxödempatienten wesentlich verschieden ist.

Eine Thyreoideabehandlung von etwa zwei Monaten ergab nach 100 g Glykose folgende Kurve:

Blutzuckermenge vor dem Vers.	0,11 %	Blutzuckermenge nach 1 Std.	0,19 %
" "	nach 1/4 Std.	" "	1 1/2 "
" "	" 1/2 "	" "	2 "
" "	" 3/4 "	" "	3 "

Ein Versuch, über 100 g Glykose einzunehmen, mißlang.

Bei einem Vergleich zwischen den beiden Kurven nach 100 g Glykose ersieht man in der letzteren einestheils die beträchtlich höheren Werte, andernteils — und zwar vor allem — die lange Dauer der Blutzuckersteigerung; noch nach drei Stunden ist der Wert beträchtlich höher als vor dem Versuche. Trotz dieser diabetesähnlichen Kurve trat keine Glykosurie auf.

Eine derartige Veränderung in der Reaktion des Blutzuckers kann wohl kaum Zufall sein; man hat alle Ursache, sie mit der Thyreoidea-therapie in direkten Zusammenhang zu stellen, um so mehr, als eine Veränderung der Blutzuckerkurve durch Einwirkung der Thyreoidea

in dieser Richtung mit dem früher erwähnten, längst bekannten Unterschied in der Zuckertoleranz bei Hyperthyreoidismus und Athyreoidismus in voller Uebereinstimmung steht.

Ueber die Art und Weise der Einwirkung der Thyreoidea auf den Blutzuckerumsatz gehen die Ansichten auseinander. Man ist, wie bekannt, der Ansicht, daß die Thyreoidea die Funktion des Pankreas in hohem Grade hemme; einer Theorie nach soll die Thyreoidea durch diese Hemmung eine indirekte Wirkung auf den Zuckerumsatz ausüben. Nach der Entdeckung der Adrenalinglykosurie und der Adrenalinhyperglykämie hat man auch die Möglichkeit erwogen, ob nicht die Thyreoidea durch Steigerung der Funktion des chromaffinen Systems in eben erwähnter Hinsicht eine Wirkung ausübt; eine Wechselwirkung in steigender Richtung ist nach Eppinger u. a. zwischen der Thyreoidea und dem chromaffinen System vorhanden.

In Hinsicht auf diese Theorie kann die Reaktion des Patienten auf Adrenalin vor und nach der Thyreoideabehandlung von Interesse sein.

Adrenalinversuche vor der Behandlung (Injektion von 0,5 mg Adrenalin).

	Vor dem Versuch	Nach 15 Min.	Nach 30 Min.	Nach 1 St.	Nach 2 St.
Puls	72	60	80	88	80
Resp. Frequenz	18	23	22	20	16
Blutdruck	94	100	108	94	92
Mononukl. weiße Blutk.	2200	7400	7200	2200	2000
Polynukl.	5000	6500	6200	6800	6200
Blutzucker	0,09	0,12	0,15	0,17	0,12

Derselbe Versuch während der Behandlung:

	Vor dem Versuch	Nach 15 Min.	Nach 30 Min.	Nach 45 Min.	Nach 1 St.	Nach 2 St.
Puls	132	136	156	152	140	140
Resp. Frequenz	20	22	24	24	24	26
Blutdruck	80	82	74	94	76	84
Mononukl. weiße Blutk.	1500	3700	3900	2200	1700	1300
Polynukl.	5500	6000	6600	5400	6000	4500
Blutzucker	0,11	0,11	0,12	0,12	0,12	0,11

Bei der ersten Probe mußten sowohl die Blutzuckersteigerung als die Vermehrung der weißen Blutkörperchen als ein sicheres Zeichen einer Reaktion auf Adrenalin aufgefaßt werden. Nach der Theorie von dem steigenden Einfluß der Thyreoidea auf die Funktion des chromaffinen Systems hätte man bei dem letzten Versuch eine noch stärkere Reaktion erwarten können. Daß der Patient unter einer starken Einwirkung der Thyreoidea stand, geht teils aus der alimentären Blutzuckerkurve, teils aus der Herzfrequenz hervor, die vor der Behandlung meistens 70—80 betrug, während dieser aber stieg, sodaß sie, als die letzte Probe gemacht wurde, sich fast immer zwischen 100 und 120 hielt. Trotz dieses Umstandes zeigte der Blutzucker bei der letzten Injektion kaum eine sichere Reaktion, die weißen Blutkörperchen reagierten freilich deutlich, jedoch entschieden weniger als beim ersten Versuch.

In der Literatur sind über die Adrenalinwirkung bei Hyperthyreoidismus und Athyreoidismus bei Menschen nur wenig Untersuchungen veröffentlicht. Herz und Falta haben eine herabgesetzte glykosurische Wirkung des Adrenalins bei einem Patienten mit Myxödem gefunden. Eine Zunahme des Adrenalinergehalts im Blut bei Morbus Basedow hält man nicht für bewiesen.

Derartige Untersuchungen an Tieren sind um so mehr vorhanden; sie stimmen jedoch durchaus nicht überein. Eppinger, Falta und Rudinger haben bei athyreotischen Hunden keine Adrenalinwirkung gefunden, nach einer Thyreoideabehandlung von einigen Tagen trat eine solche jedoch bei den nämlichen Hunden auf. Das Ausbleiben von Adrenalinglykosurie nach Exstirpation der Thyreoidea ist außerdem von Grey und de Santelle bei Hunden, von Pick und Pineles bei jungen Ziegen konstatiert worden. Im Gegensatz hierzu haben Underhill und Hilditch Adrenalinglykosurie bei athyreotischen Hunden nachweisen können, Blum und Marx haben ebenfalls bei athyreotischen Hunden sowohl Adrenalinglykosurie als Adrenalinhyperglykämie gefunden. Böe hat bei Kaninchen eine verminderte Adrenalinwirkung auf die Glykämie nach Exstirpation der Thyreoidea nicht konstatieren können. Derselbe Verfasser hat dagegen nach Eingeben von Schilddrüsensubstanz bei Kaninchen in den meisten Fällen eine Verminderung, bisweilen keine Veränderung oder auch eine geringe Erhöhung der Adrenalinwirkung gefunden.

Falta konnte bei Versuchen an Hunden nach Thyreoideabehandlung keine wesentliche Steigerung der glykosurischen Wirkung des Adrenalins beobachten. Aus diesen und anderen Fakta — er konnte z. B. durch Thyreoideabehandlung bei einem pankreaslosen Hunde die Intensität des Diabetes nicht erhöhen — zieht er den Schluß, daß die Thyreoidea hauptsächlich durch Hemmung der Funktion des Pankreas ihren Einfluß auf den Zuckerumsatz ausübt.

Dieser Theorie, wonach also das chromaffine System eine untergeordnete Bedeutung für die Einwirkung der Thyreoidea auf den Zuckerumsatz haben sollte, widerspricht ja nicht die verschiedenartige Reaktion auf Adrenalin bei geringer und bei kräftiger Wirkung der Thyreoidea, worüber ich oben berichtet habe.

Literatur: [G. Böe: Biochem. Zschr. 61. — F. Schulze, Beitr. z. klin. Chir. 82. — W. Falta: Zschr. f. klin. M. 71. — G. Bertelli, W. Falta

und C. Schwager, ibidem. — H. Eppinger, W. Falta und C. Rudinger, Zschr. f. klin. M. 67, 68. — H. Eppinger und L. Hess, ibidem 68 und 69. — G. Bergmark, Upsala, Läkareförenings förhandlingar 21. — A. Josefson, Svenska Läkarsällskapets handlingar 41. — L. Asher und M. Flack, Zschr. f. Biol. 55.