DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Zweiter Jahrgang.

Redacteur Dr. P. Börner.

Druck und Verlag von G. Reimer in Berlin.

I. Levulose im Harn eines Diabetikers

beobachtet von

Dr. K. Zimmer in Karlsbad.

Dr. V. holländischer Militärarzt 29 Jahre alt, mosaischer Religion, litt in den Jahren 1864 und 1865 an Icterus, wiederholt und zwar stets im Frühjahr an Furunculosis. Im Frühling 1873 wurde er im Lager in Folge schlechten Trinkwassers von einem Darmkatarrh befallen, im nächsten Frühjahr war er an Muskelrheumatismus leidend, und wieder im Frühjahr 1875 war es, wo er während des Lagerlebens zum zweiten Mal von einem sehr heftigen Darmkatarrh heimgesucht wurde, der Wochen lang anhielt, um endlich der energischen Anwendung von Opium zu weichen. Während dieser Zeit hatte sich nicht nur starker Durst, sondern auch Polyurie eingestellt, und die Kräfte nahmen auch nach behobenem Darmkatarrh mehr und mehr ab, so dass Patient seine Spitalpraxis nicht weiter zu versehen vermochte. Seit Mitte Juli wurde sein Leiden als Diabetes m. erkannt und eine vorwiegende Fleischdiät angeordnet, welche Dr. V. bis zu seiner Ankunft in Karlsbad eingehalten haben will. Das Harngewicht soll bei dieser Kost 1026—1030 und der Zuckergehalt 2—3 Proc. betragen haben.

Der Vater des Kranken starb im 60. Lebensjahr, nachdem er etwa 1 Jahr lang an Icterus gelitten; der Grossvater väterlicherseits war in seiner letzten Lebenszeit an Diabetes m. leidend, erreichte jedoch das Alter von 68 Jahren; die Mutter wurde frühzeitig und zwar allem Anschein nach durch Lungentuberculose dahingerafft.

Als Patient am 28. August 1875 in Karlsbad ankam, wog er mit-sammt den Kleidern blos 51 Kilo, das Felpolster war sehr reducirt, die Musculatur schlaff, Gehen ermüdete bald und konnten nur ganz kurze Wegstrecken ohne Erschöpfung zurückgelegt werden. Durst sowie Appetit waren ungewöhnlich lebhaft, die Zunge mässig weiss belegt, der Geschmack normal, Acetongeruch aus dem Munde war nicht vorhanden; Herz, Lungen, Leber boten nichts Abnormes, dagegen ergab die Percussion der Milzgegend eine ausgebreitetere Dämpfung. Es wurde sofort eine

sehr strenge Diät angeordnet und ausser Fleischspeisen, Eiern, Bouillon, ungesüßtem schwarzen Kaffee und Wein, nur Mandelzwieback — täglich für 8 bis 10 Kreuzer — und Spinat gestattet. Patient entschlug sich jedoch dieses Gemüses und genoss dasselbe nur am ersten Tag seiner Kur. Obwohl der Kranke keiner Beaufsichtigung unterstand, bin ich doch überzeugt, dass er die angegebene Diät gewissenhaft eingehalten hat, zunächst weil er die Bedeutung derselben als Arzt genau erkannte, besonders aber desshalb, weil die Zuckerausscheidung stetig abnahm, niemals eine Steigerung derselben von einem Tag zum andern beobachtet wurde.

29. August. Die 24stündige Harnmenge betrug ungefähr 4 Liter; der Harn war ziemlich intensiv gelb gefärbt, reagirte stark sauer, enthielt kein Eiweiss und war ohne Sediment, erst nach längerem Stehen setzten sich Krystalle von Harnsäure und Epithelien ab. Der Tagharn hatte das sehr hohe specifische Gewicht von 1055, und durch Titriren mit Fehling'scher Flüssigkeit wies ich in demselben 9,8 Proc. Zucker nach. Als ich diesen Harn mit Bleiessig vollständig entfärbt hatte und auf den Polarisationsapparat brachte, bewirkte er zu meiner Ueberraschung eine Ablenkung des polarisirten Lichtes nach links und zwar eine solche, welche zu verkennen unmöglich war, da sie 2,2 Proc. linksdrehenden Zucker anzeigte¹⁾. Die Eigenschaft dieses Harns, polarisirtes Licht nach links zu rotiren, konnte daher nicht bezweifelt werden; nur stimmten die durch Polarisation gefundenen Procente weder mit dem hohen specifischen Gewicht noch mit dem durch Titriren nachgewiesenen grossen Zuckergehalt des Harns überein, was sich bei den nachfolgenden Untersuchungen wiederholte.

2. September. 24stündige Harnmenge 4 Liter, specifisches Gewicht des Tagesharns 1042, Zuckergehalt durch Titriren 5,3 Proc., Zuckergehalt durch Polarisation 1 Proc. Linkszucker, specifisches Gewicht des Nachtharns 1018, Zuckergehalt wurde nicht bestimmt.

8. September. 24stündige Harnmenge 2 1/2 Liter, specifisches Gewicht des Tagharns 1020, Zuckergehalt durch Titriren 1,56 Proc., Zuckergehalt

¹⁾ Ich gebe die am Polarisationsapparat beobachteten und nicht die berechneten Procente von Linkszucker an.

durch Polarisation 0,5 Proc. Linkszucker, spezifisches Gewicht des Nachtharns 1013, Zuckergehalt durch Reduction eine minimale Spur, Zuckergehalt durch Polarisation gleich Null.

17. September Harnmenge $1\frac{1}{3}$ Liter; spezifisches Gewicht des Tagharns 1019, Zuckergehalt durch Polarisation 0,3 Linkszucker, Zuckergehalt durch Titiren nicht mit Sicherheit bestimmbar. Beim Erhitzen mit Fehling'scher Lösung entstand eine schmutzig-gelbe Entfärbung, welche die Grenze, wenn genug Harn zugetropft worden, trotz wiederholter Versuche nicht mit Sicherheit erkennen liess. Specificisches Gewicht des Nachtharns 1015, Zuckergehalt nicht bestimmbar.

Am 18. September entschloss sich Patient auf die Nachricht von dem Ableben eines Oheims ganz unerwartet zur Abreise, so dass er genau nur 21 Tage eine strenge Diät eingehalten und Mühlbrunn getrunken hat. Zwar schied er noch geringe Mengen von Zucker aus, allein Durst und Harnmenge waren erheblich vermindert, die Kräfte hatten sich gebessert, so dass ziemlich weite Wegstrecken ohne Anstrengung zurückgelegt werden konnten, und das Körpergewicht war, wenn auch nur mässig, gestiegen. Es betrug gegen Ende der Kur 52,25 Kilogramm. Nach brieflicher Mittheilung vom Februar 1876 hält das bessere Befinden noch fort-dauernd an und werden nur Spuren von Zucker ausgeschieden. Ich habe in diesem Fall den Tag- und Nachtharn beinahe täglich gesondert untersucht, lasse es aber bei der Mittheilung der obigen Untersuchungsergebnisse bewenden, weil sie für die Folgerungen, die sich aus dem Fall ergeben, vollkommen genügen.

1. Der Harn meines Kranken reducirte das Kupferoxyd in den ersten Tagen ungemein reichlich, er lenkte jedoch das polarisirte Licht niemals wie bei Anwesenheit von Traubenzucker nach rechts, sondern bis zum letzten Beobachtungstag nach links ab. Die zwei Eigenschaften Kupferoxyd zu Oxydul zu reduciren und polarisirtes Licht nach links abzulenken, kommen vereint nur dem Fruchtzucker oder der Levulose zu, so dass über die Anwesenheit dieses Zuckers im vorliegenden Fall kein Zweifel obwalten kann.

2. Levulose wurde im Harn, so viel mir bekannt, nur von Gorup-Besanez und vorübergehend einmal von Seegen gefunden. Der Grund dieser spärlichen Beobachtung der Levulose liegt zum Theil in ihrem seltenen Vorkommen, zum Theil auch darin, dass diese Zuckerart ebenso wie Traubenzucker reducirend wirkt, wie dieser mit Hefe versetzt in Alkohol und Kohlensäure zerfällt, sich also in hervorstechenden Eigenschaften dem Traubenzucker gleich verhält und daher leicht übersehen wird. Soll dies vermieden werden, so muss jeder diabetische Harn nicht bloss chemisch, sondern auch optisch untersucht werden; aber auch dann können sich geringe Mengen von Levulose neben bedeutenden Mengen von Traubenzucker der Beobachtung entziehen.

3. Külz hat sowohl in einigen Fällen der schweren wie der leichten Form des Diabetes durch Ernährungsversuche gefunden, dass Fruchtzucker und Inulin die Ausscheidung von Zucker nicht steigern, resp. die bereits verschwundene nicht wieder hervorrufen, mithin selbst vom Kranken vollständig assimiliert werden. Mit Recht darf aus diesen Beobachtungen gefolgert werden, dass der Fruchtzucker viel leichter als andere Kohlehydrate im Organismus umgesetzt wird, dass sich aber daraus kein allgemeiner

Schluss für die Unschädlichkeit der Levulose bei der Ernährung der Diabetiker ableiten lässt, zeigt der vorliegende Fall, wo bei Genuss von mässigen Mengen Mandelzwieback und einer Bouillon, bei deren Bereitung Wurzeln mit dem Fleisch abgekocht wurden, drei Wochen hindurch Levulose ausgeschieden wurde. Mandeln enthalten zwar nach Moleschott nur Rohrzucker, dieser zerfällt jedoch im Körper, wie aus Beobachtungen von Külz und aus meinem Fall mit Wahrscheinlichkeit hervorgeht, in Levulose und Traubenzucker. In vielen Wurzeln kommen grössere oder geringere Mengen von Levulose neben Traubenzucker vor.

4. Der Harn meines Kranken enthielt nicht allein Levulose, sondern auch Traubenzucker. Denn wären die am 29. August im Harn gefundenen 9,8 Proc. Zucker bloss Levulose gewesen, so hätte die Polarisation eine doppelt so grosse Ablenkung des Lichtes nach links, also scheinbar 19,6 Proc. Fruchtzucker anzeigen müssen, weil der Ablenkungswinkel nach links durch Levulose doppelt so gross ist, als jener durch Traubenzucker nach rechts. Da die negative Ablenkung des polarisirten Lichtes durch den Tagharn vom 29. August jedoch nur 2,2 Proc. anzeigte, so musste neben der Levulose noch eine andere Zuckerart anwesend sein, die wie jene reducirend wirkte, aber das polarisirte Licht in entgegengesetzter Richtung, d. h. nach rechts rotirte, welche mithin Traubenzucker war. Dieser war sogar in bedeutend überwiegender Menge vorhanden, denn wären Levulose und Traubenzucker zu gleichen Theilen, jeder Zucker also zu 4,9 Proc. im Harn vertreten gewesen, so hätte die negative Ablenkung des polarisirten Lichtes 4,9 Proc. und nicht 2,2 Proc. anzeigen müssen, da in diesem Fall der Traubenzucker gerade nur die Hälfte der Linksdrehung durch die vorhandene Levulose aufzuheben vermocht haben würde.

Die gleichzeitige Anwesenheit von Levulose und Traubenzucker im Harn erklärt, warum trotz hohen spezifischen Gewichts und entsprechend starker Reduction des Kupfers die optische Wirkung des Harn eine geringe war, denn während beide Zuckerarten in der Erhöhung des Gewichtes und der Desoxydation des Kupfers zusammenwirkten, hemmten sie einander in der Ablenkung des polarisirten Lichtes und darum stimmten die durch Polarisation gefundenen Zuckerprocente niemals mit jenen überein, welche das Titiren mit Fehling'scher Lösung ergab.

5. Bisher war es eine Streitfrage, ob beim Diabetiker der Zucker noch ebenso wie bei dem Gesunden als Glykogen in den Geweben abgelagert und erst in Folge irgend eines abnormen Zustandes wieder in Zucker zurückverwandelt wird, oder ob die Bildung von Glykogen direct beeinträchtigt, vernichtet ist. Nach beiden Erklärungsweisen ergiebt sich eine Ueberladung des Blutes mit Zucker, allein je nachdem die eine oder die andere Erklärung die richtige ist, muss der Befund in den Organen, aus denen der Zucker in den Harn gelangt, ein durchaus verschiedener sein. Bleibt die Glykogenbildung bei Diabetes unbehindert, dann kann die Leber zuckerreich befunden werden, und man hat auch solche vereinzelt Befunde als einen schlagenden Beweis dafür angesehen, dass die Leber das ausschliessliche Organ sei, aus dem der diabetische Zucker stammt. Ist im Gegentheil die Glykogenbildung bei Diabetes darniederliegend, dann wäre der Amylum- oder Zuckerreichthum der Leber

gerade ein unzweifelhaftes Argument, dass der Harnzucker nicht aus ihr hervorging.

Ueber diese wichtige Frage, welches der wahre Vorgang bei Diabetes in den afficirten Organen ist, verbreitet der vorliegende Fall, wie mir scheint, vollkommen klares Licht. Fütterungen mit Fruchtzucker und Inulin vermehren im gesunden Organismus in unzweifelhafter Weise das Leberglykogen und ist das nach solcher Ernährung gefundene Glykogen nach Luchsinger und Külz kein verschiedenes, sondern dasselbe wie nach Aufnahme von anderen Zuckerarten oder von Eiweissstoffen. Aus solchem Glykogen geht aber im Körper stets nur Traubenzucker, niemals Levulose hervor. Wenn nun dennoch im Harn einzelner Diabetiker Levulose auftritt, so kann dieselbe zuvor nicht als Glykogen in der Leber aufgespeichert gewesen sein, sondern sie musste mit Umgehung der Glykogenbildung direct in die allgemeine Circulation und den Harn gelangen. So zeigt also dieser Fall so evident, als man es bei dieser schwierigen Frage nur wünschen kann, dass die Levulose bei Diabetes nicht in Glykogen umgewandelt wird, bevor sie im Harn erscheint. Levulose ist aber, wie Külz durch seine Ernährungsversuche an Diabetikern gezeigt hat, nicht etwa schwerer, sondern sogar leichter assimilirbar wie andere Zuckerarten, inclusive den von den Albuminaten stammenden Traubenzucker, denn er fand, dass selbst in einigen schweren Fällen, in Fällen also wo Albuminatzucker ausgeschieden wurde, die Zufuhr von Levulose die Zuckerausscheidung nicht steigerte. Wenn daher bei meinem Kranken die Levulose darum in den Harn gelangte, weil sie in den Organen nicht in Glykogen umgebildet wurde, so ist anzunehmen, dass es sich mit dem gleichzeitig ausgeschiedenem Traubenzucker ganz ebenso verhielt, und dass jede krankhafte Zuckerausscheidung überhaupt auf dem Darniederliegen der Glykogenbildung in den Geweben beruht.

Diese Schlussfolgerung steht auch mit Experimenten an Thieren im vollsten Einklang. Hermann und Dock fanden, dass, wenn Kaninchen, die mehrere Tage gehungert und deren Leber nahezu kein Glykogen mehr enthält, piquirt werden, die Leberzellen kein Glykogen ansetzen, selbst wenn bedeutende Zuckermengen in den Magen injicirt werden. Dies beweist, dass die Piquüre die Bildung, von Glykogen in den Leberzellen vernichtet. Dieser Erklärung des Diabetes entspricht auch die Thatsache, dass bei Kranken der leichten Form, aus deren Harn, unter Einhaltung strenger Diät, jede Spur von Zucker verschwunden war, nach Zuckerzufuhr zuweilen schon nach 1, ja nach $\frac{1}{2}$ Stunde wieder Zucker ausgeschieden wird. Diese Raschheit in dem Wiederauftreten des Zuckers im Harn ist nur dadurch verständlich, dass derselbe nach seiner Aufsaugung im Darmkanal sofort in die allgemeine Circulation gelangt; sie wäre unbegreiflich, wenn der Zucker zuvor in Glykogen umgebildet und aus diesem wieder in Zucker zurückverwandelt werden sollte.

Es leuchtet mir ein, dass, wenn der Vorgang bei Diabetes in dem Darniederliegen, in theilweiser Vernichtung der Glykogenbildung in den Organen beruht, die Zuckeranhäufung in ihnen eine verminderte sein muss, denn der leicht diffusible Zucker kann sich nicht als solcher, sondern nur als Glykogen in den Geweben ansammeln. Wenn daher Bernard bei einem Diabetiker reichliche Mengen von Zucker in der Leber antraf, so war dieses Organ am Diabetes ebenso unschuldig, als wenn Grohe

in seinem Fall im Gehirn und in der pneumonisch infiltrirten Lunge viel Glykogen fand. Im Gegentheil sind jene Organe als Ausgangsort und Sitz des Diabetes zu betrachten, die im normalen Zustand den Zucker als Glykogen aufspeichern, beim Diabetiker aber zuckerarm oder zuckerfrei gefunden werden.

6. Wie erklären sich von diesem Standpunkte aus die verschiedenen Formen des Diabetes? Wie Külz muss ich nach meinen Erfahrungen 3 Formen des Diabetes unterscheiden: a die leichte, wo nur nach gemischter Nahrung Zucker ausgeschieden wird, b die schwere, wo auch nach Entziehung aller Vegetabilien, also auf Kosten von Albuminaten Zucker im Harn austritt, c eine Mischform, bei welcher zeitweise bloss nach Zufuhr von Kohlehydraten, zeitweise nach länger fortgesetzter animalischer Diät Zucker ausgeführt wird. Diese Mischform hatte früher schon Pavy beobachtet, denn er theilt einen Fall mit, in welchem der Zucker bei strenger Diät vollständig verschwunden war, jedoch nach Genuss von einigen Unzen Brot durch mehrere Tage wieder im Harn auftrat, und wo weit mehr Zucker ausgeführt wurde, als aufgenommen worden war. Vor dem Brotgenuss präsentirte sich dieser Fall als ein leichter, nachher als ein schwerer, da nun auch von den Eiweissstoffen abstammender Zucker in den Harn überging; mit Recht können daher solche Fälle als gemischte bezeichnet werden.

Diese verschiedenen Formen des Diabetes lassen sich, wenn die Krankheit in einer Vernichtung der Glykogenbildung in den Geweben beruht, durchaus nicht erklären; wenn man den Sitz des Leidens einseitig in die Leberzellen verlegt. Aber man hat gar keine Berechtigung, anzunehmen, dass bei Diabetes einzig und allein die glykogenbildende Function der Leber gestört sei. Ausser der Leber wird in den Muskeln, der Milz, den Nieren und Hoden Glykogen gebildet und abgelagert und die Beeinträchtigung dieser Function in den genannten Organen, namentlich in den Muskeln, muss gleichfalls eine Ueberladung des Blutes mit Zucker zur Folge haben.

Ueberdies sei hier nochmals an die Experimente von Hermann und Dock erinnert. Nach diesen bleibt der Diabetesstich bei ausgehungerten Kaninchen völlig unwirksam, selbst wenn starke Zuckerlösungen in den Magen der Thiere injicirt werden; wenn jedoch Hungerkaninchen mit Curare vergiftet werden, tritt ohne alle Zufuhr von Zucker auch ein starker Diabetes auf. Durch die Experimente der ersten Art wurden ganz exquisite Beispiele der leichten Form des Diabetes geschaffen, denn die Piquüre vernichtete die Glykogenbildung in der Leber, da trotz reichlicher Zuckerzufuhr kein Amylum in den Leberzellen abgelagert wurde, und dennoch trat kein Zucker im Harn aus. Der eingeführte Zucker wurde daher ausserhalb der Leber noch vollständig in anderen Organen umgesetzt, da der Zuckerreichthum in den Geweben durch das vorangegangene lange Hungern auf das Tiefste herabgedrückt war. Ganz das Gleiche beobachten wir in der leichten Form des Diabetes am Menschen. Hier wird schon durch mehrtägige Fleischdiät, nicht durch Hunger, die Wirkung erzielt, dass der Harn zuckerfrei wird, ja es können zuweilen gewisse Mengen Zucker ohne Schaden genossen werden. Durch die Anordnung animalischer Diät beabsichtigt der Praktiker auch nichts weiter, als den Zuckerreichthum in den normal fungirenden Organen zu vermin-

dern, damit diese den Albuminatzucker vollkommen zu assimiliren vermögen.

Durch die Experimente der zweiten Art haben Hermann und Dock ein ebenso ausgesprochenes Beispiel der schweren Form des Diabetes am Kaninchen demonstriert, denn die Vergiftung mit Curare provocirte noch nach mehrtägigem Fasten des Thieres eine starke Ausscheidung von Zucker, welcher daher ausschliesslich von den Albuminaten des eigenen Körpers abstammte. Kam dieser Zucker aus der Leber? Entschieden nicht, denn die gelungene Piqure hat bei Hungerkaninchen trotz reichlicher Einfuhr von Zucker keine Zuckerausscheidung zur Folge. Nach Curarevergiftung bei ausgehungerten Kaninchen haben wir daher einen Diabetes der schweren Form vor uns, wo kein Atom Zucker aus der Leber stammt. Die planvoll ausgeführten Experimente von Hermann und Dock zeigen daher in deutlichster Weise, dass es mehrere Quellen des Zuckers im Diabetes giebt, und dass derselbe in der schweren Form, sogar mit Ausschluss der Leber, insgesamt aus anderen Organen hervorgehen kann.

Dies ist die Richtung, in der die Erklärung der verschiedenen Formen des Diabetes zu suchen ist. Weil diese Formen nicht in pathologischen Zuständen eines, sondern verschiedener Organe begründet sind, so erklärt es sich, dass dieselben äusserst selten in einander übergehen. Unter der sehr grossen Anzahl von Diabetikern, die ich in den letzten Jahren zu beobachten Gelegenheit gehabt, weiss ich mich auf keinen einzigen Fall zu erinnern, bei dem die leichte Form in die schwere übergegangen wäre; nur bei der Mischform habe ich solche Uebergänge und zwar zuweilen nach kurzer Krankheitsdauer beobachtet. Würden die 3 Formen des Diabetes aus einer Störung der glykogenbildenden Function der Leber allein hervorgehen, dann würde der Uebergang aus der einen Form in die andere etwas Gewöhnliches sein