XI.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Breslau.

(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Minkowski.)

Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels bei Erkrankungen von Drüsen mit innerer Sekretion.

Von

Prof. **Forschbach** und Dr. **Severin**,

Assistenten der Klinik.

Die Beziehungen der Blutdrüsen zum Kohlehydratstoffwechsel sind durch die Ergebnisse des Experiments noch so ungenügend geklärt, daß die Heranziehung eines größeren klinisch-pathologischen Materials nicht entbehrt werden kann. Experimentelle Ausschaltungen dieser lebenswichtigen Organe führen zu so katastrophalen Umwälzungen des Gesamtstoffwechsels, daß eine etwa beobachtete Einzelstörung, z. B. des Kohlehydratstoffwechsels, nur mit Reserve als ihre unmittelbare Folge gedeutet werden kann (z. B. Nebennierenexstirpation). Hingegen verschiebt ein die Blutdrüse nur langsam zerstörender Prozeß, der die Funktion des Organs fast bis zur gänzlichen Ausschaltung treiben kann, die Stoffwechselvorgänge nur allmählich, so daß sich aus ihnen die Einzelstörung viel reiner und charakteristischer als Folgezustand des Organausfalls abhebt (z. B. Morbus Addisonii).

Wie dem Experimentator, so steht jedoch auch dem klinischen Beobachter stets als Hindernis bei der Deutung der Befunde das offenkundige Wechselspiel der Drüsen mit innerer Funktion im Wege. Stets bleibt die Frage, was als Funktionssteigerung, bzw. Ausfall, was als Fernwirkung des Organs in hemmendem oder förderndem Sinne anzusehen ist. Trotzdem darf man von der Sichtung eines reichen, exakt beobachteten pathologischen Materials insofern eine Förderung unserer Kenntnisse über die Beziehungen der Drüsen mit

innerer Sekretion zu dem Kohlehydratstoffwechsel erwarten, als sie einerseits experimentelle Ergebnisse ergänzen, andererseits einen Beitrag geben zu dem diagnostischen und differentialdiagnostischen Wert der Kohlehydratstoffwechselstörungen bei Erkrankungen der Blutdrüsen.

Aus den laufenden Blutzuckeruntersuchungen an Kranken der Medizinischen Klinik stellen wir aus den letzten drei Jahren einige Resultate bei Krankheiten von Drüsen mit innerer Sekretion zusammen. Wir verfügen über Blutzuckerwerte nüchtern und ein, bzw. drei Stunden nach Darreichung von 100 g Dextrose und mehr, in einigen Fällen auch nach subkutaner Injektion von 0,001 g Adrenalin bei Erkrankungen der Schilddrüse (Morbus Basedowii, Infantilismus mit Myxödem und Kretinismus von mongoloidem Typ, Infantilismus mit Hypoplasie der Genitalien, thyreogene Adipositas acuta symmetrica partialis), der Hypophyse (Akromegalie, Dystrophia adiposogenitalis, Hypophysentumoren), der Nebennieren (Morbus Addisonii) und des Pankreas (chronisch indurative Pankreatitis, Lithiasis pancreatis, hochgradigste Atrophie mit Diabetes, Pankreasnekrose, Pankreascyste). Bei den Untersuchungen achteten wir zugleich auf spontane und alimentäre Glykosurie.

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte im defibrinierten Gesamtblut nach der Methode Forschbach-Severin¹⁾. Die Methode ist auf ihre Exaktheit von anderer Seite bisher wenig nachgeprüft. Neubauer²⁾ äußerte sich ohne Nachprüfung abfällig, Rolly und Oppermann³⁾ und Borchardt und Benningson⁴⁾ sind zu günstigen Urteilen gekommen. Wir haben Herrn Medizinalpraktikanten Stahl⁵⁾ veranlaßt, vergleichende Bestimmungen des Blutzuckers nach Moeckel-Frank und unserer kolorimetrischen Methode vorzunehmen. Es hat sich ergeben, daß beide Methoden übereinstimmende Werte ergeben und an Exaktheit als gleichwertig zu betrachten sind.

I. Fälle von Affektionen der Schilddrüse.

a) Fälle von Morbus Basedowii.

Die von uns untersuchten Basedowfälle waren klinisch alle mehr oder weniger schwer. Je nach dem Grade der Störung des Kohlehydratstoffwechsels können sie folgendermaßen geordnet werden:

1) Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw. 1911, Nr. 16 und Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. Bd. 68, S. 341.

2) Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 25.

3) Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 48, S. 58 u. 59.

4) Münchn. med. Wochenschr. 1913, Nr. 41, S. 2275.

5) Erscheint noch.

Klinische Symptome						Blutzucker			Harnzucker		
Struma	Exophth.	Augen- symptom	Schweiß	Tremor	Tachy- kardie	Lympho- cytose in o/o	Durch- fälle	nüchtern	1 Std. nach Darreichung von 100 g Trauben- zucker	spontan	alimentär
1. E. F. 31. XII. 11.	++	++	+	++	+	50	—	0,0707	0,0856	negativ	negativ
2. H. K. 12. VI. 11.	++	+ schwach	—	++	+ schwach	34	—	0,1040	0,1048	negativ	negativ
3. A. 18. II. 12.	++	++	++	++	++	?	—	0,0698	0,0557	negativ	negativ
4. R. I. III. 12.	++	++	++	++	++	?	—	0,0885	0,0978	negativ	negativ
5. M. II. 13. IX. 11.	++	++	++	++	++	35	+	0,08548	0,1378	negativ	negativ
6. M. B. 29. V. 12.	++	++	+	+	+	46	—	0,0745	0,1365	negativ	negativ
b) Fehlen spontaner Hyperglykämie u. alimentärer Glykosurie, Bestehen alimentärer Hyperglykämie.											
7. A. T. 27. X. 11.	++	+ schwach	—	++	+	?	—	0,1310	0,1560 nach 3 Std. 0,1763	negativ	negativ
c) Bestehen spontaner u. alimentärer Hyperglykämie, Fehlen der Glykosurie.											
8. E. K. 22. V. 12.	++	++	++	++	++	32	+	0,0613	0,1862	negativ	10 Std. lang positiv
9. U. 2. III. 12.	++	++	++	++	++	?	—	0,0905	0,2040	negativ	2 St. lang po- sitiv (2,835 g)
e) Zeitweilig spontane Hyperglykämie u. Glykosurie, Bestehen alimentärer Steigerung der Hyperglykämie u. alimentärer Glykosurie.											
10. I. K. 17. VII. 13.	++	+	+	++	+	43	+	0,080	0,165	positiv	2 St. lang po- sitiv 0,2 g
11. I. W. 20. VII. 13.	+	++	++	++	++					f) Typischer Diabetes mellitus. 52 Fett- stühle	In 24 Std. 223,79 g Zucker

Gruppe a zeigt vier Fälle von ausgesprochenem Morbus Basedowii, bei denen jegliches Merkmal einer Kohlehydratstoffwechselstörung fehlt. Fall 1 stellt sogar eine überaus schwere Erkrankung dar. Die früheren Untersuchungen über die Häufigkeit der Kohlehydratstoffwechselstörungen beim Morbus Basedowii sind deshalb zum großen Teil lückenhaft, weil die ergänzende Untersuchung des Blutzuckers fehlt. Vielfach sind auch leichte Fälle in diese Untersuchungen einbezogen. Mit unseren Ergebnissen vergleichbar sind die neuerdings von Flesch¹⁾ an dem großen Material der Rehnschen Klinik angestellten Untersuchungen an eindeutigen schweren und mittelschweren Fällen. An 39,3% derselben hat auch Flesch die Kohlehydratstoffwechselstörung vermißt. Wir fanden ein Fehlen in vier von elf Fällen, und zwar solchen, die schwere klinische Erscheinungen darboten. Auch Schumm-Hegler²⁾ fanden in fünf von sechs Fällen normales Verhalten, nur in einem Falle alimentäre Hyperglykämie. Ebenso verhielt sich in zwei Fällen von Rolly und Oppermann³⁾ der Nüchternwert normal.

Der Umstand, daß in manchen schweren Fällen von Basedow mit stark ausgeprägten Krankheitszeichen nicht einmal die Andeutung einer Kohlehydratstoffwechselstörung in Form einer leichten alimentären Hyperglykämie erkennbar wird, verlangt eine besondere Erklärung.

Sieht man die Kohlehydratstoffwechselstörung beim Morbus Basedowii zunächst als direkte Wirkung der hyper- oder dysfunktionierenden Drüse an, so wäre bei der bekannten Steigerung des Allgemeinstoffwechsels beim Basedow immerhin auch eine Zuckermehrproduktion denkbar, die zur Hyperglykämie und Glykosurie führen kann. Warum dann aber in manchen Basedowfällen schwersten Grades die Störung des Kohlehydratstoffwechsels fehlen kann, ist an der Hand dieser Hypothese nur verständlich, wenn man eine Dissoziation verschiedener Funktionen der Drüse annimmt.

Die meisten Forscher haben die Kohlehydratstoffwechselstörung unter dem Gesichtspunkte der Drüsenwechselwirkung betrachtet. Wir lehnen zunächst die auf Grund der Untersuchungen von Kraus und Friedenthal erwogene Annahme ab, daß die Kohlehydratstoffwechselstörung beim Basedow durch Adrenalinüberproduktion der Nebennieren erklärt werden kann. Gottlieb⁴⁾ hat in fünf Fällen eine Vermehrung des Adrenalingehaltes im Serum von Basedow-

1) Bruns Beiträge zur klin. Chir. 1913, Bd. 82, S. 236.

2) Mitteilgn. aus d. Hamb. Staatskr.-Anst. Bd. XIII, H. 15.

3) Biochem. Zeitschr. Bd. 48, 1913, S. 474.

4) Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 43.

kranken nicht feststellen können. Den gleichen Befund erhob Steward¹⁾. Im übrigen ist nach Bittorfs²⁾ Untersuchungen der Wert der Loewischen Reaktion recht fragwürdig.

Falta³⁾, der die Krankheitszeichen beim Morbus Basedowii mit einer Hyperfunktion der Schilddrüse erklären will, nimmt im Rahmen der Theorien von Eppinger, Falta und Rudinger an, daß der Hyperthyreoidismus eine starke Mehrbelastung der innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas mit sich bringt, sei es, daß das Schilddrüsensekret die innersekretorische Tätigkeit des Pankreas hemme, sei es, daß es die Wirksamkeit des inneren Pankreassekrets irgendwo im Organismus abschwäche. Wenn das Pankreas nun nicht über die nötige Funktionsbreite verfüge, so trete namentlich bei alimentärer Überlastung Glykosurie auf. Diese Auffassung setzt nicht mehr als eine auch normal vorkommende, aber individuellen Schwankungen unterworfenen Funktionsbreite des Pankreas voraus. Auch Schulze⁴⁾, der sich zu der Auffassung der Dysfunktion der Drüse bekennt, glaubt an eine Schädigung des Pankreas durch das Basedowgift. Ob man nun Dysfunktion oder Hyperfunktion annimmt, in keinem Falle braucht man wie Schulze an eine Vermittelung der Schädigung durch das Nervensystem zu denken, weil sonst schwer erklärlich ist, warum gerade bei Fällen mit ausgesprochener Sympathikusalteration die Kohlehydratstoffwechselstörung fehlt.

Die Gruppen b—f vereinigen eine größere Zahl schwererer Basedowfälle, bei denen alle Grade thyreogener Kohlehydratstoffwechselstörungen vertreten sind.

Bei zwei Fällen der Gruppe b konnte die Störung des Kohlehydratstoffwechsels einzig an der Blutzuckeruntersuchung erkannt werden. Es bestand keine spontane, aber alimentäre Hyperglykämie ohne Glykosurie. Es sind das die Formen, wie sie Flesch in 60,7% seiner 40 beobachteten Fälle fand. Die höchsten hyperglykämischen Werte gehen nach seinen Untersuchungen bis 0,448%. Unsere Kranken wiesen nur eine Erhöhung des Blutzuckers bis 0,1365 bzw. 0,1678% auf.

Wie Fall 7 der Gruppe c zeigt, kommt es bisweilen auch, was Flesch niemals fand, zur spontanen Hyperglykämie, deren Wert alimentär noch gesteigert werden konnte ohne Auftreten von Glykosurie.

Stärkere Störungen des Kohlehydratstoffwechsels treten bei den

1) Journ. of exp. Med. Vol. 15, 1912.

2) Zentralbl. f. innere Med. 1909, Nr. 2.

3) Falta, Die Erkrankungen der Brustdrüsen 1913 u. a. a. O.

4) Bruns Beitr. z. klin. Chir. 1913, Bd. 82, S. 207.

Fällen in Gruppe d und e hervor, die neben der alimentären Hyperglykämie auch eine mehr oder weniger intensive alimentäre Glykosurie aufweisen. Ältere Autoren (Kraus und Ludwig, Chvostek, Strauß, Hirsch, Naunyn u. a.) kommen in bezug auf die Häufigkeit der alimentären Glykosurie zu sehr verschiedenen Ergebnissen. Schulze fand bei 16 Basedowfällen viermal alimentäre Glykosurie, die in bezug auf Intensität und Konstanz beträchtlich schwankte. Wir notierten in unseren Fällen die Dauer der Zuckerausscheidungen auf 2—10 Stunden. Die Zuckermengen waren nicht so hochgradig wie bei Kraus und Ludwig, sondern in Übereinstimmung mit Schulze nur gering (2,83 bzw. 0,2 g).

Der Fall 10 der Gruppe e bietet nun das seltener in der Literatur beobachtete Bild der spontanen transitorischen Glykosurie beim Basedow. Die Patientin schied bei gemischter Diät erhebliche Traubenzuckermengen aus, die aber bald nach der Aufnahme der Kranken bei gewöhnlicher Klinikkost wieder verschwanden. Zufuhr von Traubenzucker provozierte eine geringe alimentäre Glykosurie (0,2 g).

Schon angesichts dieses Falles kommt man in Verlegenheit, in welcher Weise man eine schärfere Scheidung zwischen der thyreogenen Kohlehydratstoffwechselstörung und leichten echten diabetischen Störungen beim M. Basedowii machen soll. Noch schwieriger scheint die Beurteilung von Fall 11, bei dem neben dem Basedow ein schwerer Diabetes mit beträchtlicher Glykosurie und Azetonkörperausscheidung vorliegt.

	Urin- menge	Traubenzucker		Kost	Aze- ton	Azet- essig- säure
		%	g			
25. VIII. 13	2300	3,0	69	Strenge Kost u. 100 g Brot	1,07 g	+
9. IX. 13	1350	0	0	Strenge Kost	+	—
10. IX. 13	1400	0	0	Strenge Kost u. drei- mal 0,5 g Jodkali	+	—
11. IX. 13	1500	1,2	18	Strenge Kost	—	—
12. IX. 13	1700	0,25	4,25	» »	—	—
13. IX. 13	1500	0,3	4,5	» »	—	—
14. IX. 13	890	0	0	» »	Spur	—
22. IX. 13	1630	0	0	» »	—	—
23. IX. 13	2050	0,45	9,3	Strenge Kost u. drei- mal 1,0 g Jodkali	—	—
24. IX. 13	2080	0,7	14,56	Strenge Kost	—	—
25. IX. 13	1980	0,2	23,8	» »	—	—
26. IX. 13	2150	1,25	26,9	» »	Spur	—
27. IX. 13	Auf Wunsch entlassen					

Im Rahmen der Faltaschen wie der Schulzeschen Auffassung kann man sich vorstellen, daß die dauernd als Noxe wirkende Hyper- oder Dysfunktion der Schilddrüse nach langem Fortbestehen schließlich die Pankreasfunktion zum Erlahmen bringt und auch deren absolute Insuffizienz herbeiführen kann.

Allein nach den klinischen Erscheinungen der Fälle 10 und 11, deren Kohlehydratstoffwechselstörungen einen unvermittelten Übergang von gelegentlich auftretender spontaner Glykosurie zu echtem Diabetes erkennen lassen, fällt die strenge Abgrenzung thyreogen bedingter Störungen des Kohlehydratstoffwechsels gegen den echten Diabetes bei Basedow, wie Falta sie durchführen möchte, schwer. Es ist durchaus nicht sicher, daß die von Falta für die echte diabetische Störung beim Morbus Basedowii vorausgesetzten Inselveränderungen des Pankreas nicht auch in geringerer Ausbildung schon bei Fällen mit weniger hochgradig entwickelten Störungen des Kohlehydratstoffwechsels vorliegen. Es müßte zunächst in einer größeren Anzahl von Fällen von Basedow, bei denen zu Lebzeiten geringere Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bestanden, das Pankreas (nach den neuen Prinzipien von Weichselbaum usw.) histologisch untersucht werden. Dazu regt die Feststellung Pettavels¹⁾ gewiß an, der bei einem Basedowfall mit alimentärer Glykosurie hydropische Schwellungen der Langerhansschen Inseln feststellen konnte. Auch sei an die Fettstühle erinnert, die gelegentlich in schweren Basedowfällen auftreten. Ob für ihre Entstehung mehr die innere oder die äußere Funktion des Pankreas verantwortlich zu machen ist, steht dahin (Falta, Bittorf)²⁾.

Wie ferner die Tabelle zeigt, rief bei Fall 11 im aglykosurischen Zustand der Patientin geringe Jodkalizufuhr eine Zuckerausscheidung hervor. In diesem Fall von echtem Diabetes bei Basedow zeigte sich also die Glykosurie exquisit beeinflussbar durch Jod. Das kann so gedeutet werden, daß die Zuckerausscheidung unter dem Einfluß eines thyreogenen Faktors stand.

Wir resümieren aus unseren Beobachtungen:

1. Die Störung des Kohlehydratstoffwechsels kann in ausgesprochenen Fällen des Morbus Basedowii gänzlich fehlen. Damit kann sie nicht als gleichwertig mit den anderen konstanteren Symptomen der Erkrankung (z. B. Lymphocytose, kardialen Symptomen) betrachtet werden.

2. Es erscheint fraglich, ob eine grundsätzliche Scheidung

1) Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 116.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr 22.

der **leichteren** Störungen des Kohlehydratstoffwechsels beim Morbus Basedowii gegen die **schwereren** (transitorische spontane Glykosurie, Diabetes) in bezug auf ihre Pathogenese durchführbar ist.

b) Fälle von Hypothyreoidismus.

Fall 12, L. K., 16 Jahre, poliklinisch beobachtet.

Diagnose: Infantilismus mit Myxödem und Kretinismus von mongoloidem Typ.

Das Kind war von Geburt an fettleibig, zeigte nach Photographie in dem 3. Lebensjahre bereits den gleichen kretinisch-mongoloiden Typus wie jetzt, entwickelte sich geistig sehr schlecht, wurde etwas gedunsen, hatte nie Sehstörungen. Menstruierte im 14. Lebensjahre.

Befund: Klein, fettleibig, mongoloide Gesichtsformation. Keine Behaarung der Achselhöhlen. Pubes behaart. Keine Hypoplasie der Genitalien. Schilddrüse nicht zu palpieren. Augenbefund, abgesehen von geringer Hyperopie und Strabismus, normal. Intelligenz stark reduziert. Blutbild: 43% Lymphocyten. 1% Eosinophile. Sella turcica: ohne Besonderheiten. Urin: ohne Besonderheiten.

Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
25. X. 13. Nach 120 g Traubenzucker nüchtern	0,0522	negativ
1 Stde. später	0,0644	negativ
		In den nächsten 24 Stdn. zuckerfrei. 2 stündlich gemessen

Fall 13. D. S., 21 Jahre, Aufnahme 28. X. 13.

Diagnose: Infantilismus mit Hypoplasie der Genitalien.

Im 14. Lebensjahre starkes Zurückbleiben in geistiger und körperlicher Entwicklung. Apathie, Schwäche. Keine Menstruation.

Befund: Vom Wuchs eines 14jährigen Mädchens. Keine Fettleibigkeit. Keine Schilddrüse fühlbar. Hypoplasie der Genitalien. Blutbefund: 31% Lymphocyten. — Sella turcica normal. — Augenbefund: ohne Besonderheiten.

Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
30. X. 13. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern	0,079	negativ
1 Stde. später	0,125	negativ

Fall 14¹⁾. A. H., 28 Jahre, Aufnahme 8. I. 1912.

Diagnose: Thyreogene Adipositas acuta symmetrica partialis.

Potator. Früher epileptiforme Anfälle und Zeichen von Nervenschwäche. Seit 4 Wochen Schlafsucht. Befund: Dilatatio cordis. Leberschwellung. Ödeme der unteren Extremitäten. Auffallende Schlafsucht. Während der Beobachtung Entwicklung symmetrischer starker Fettpolster in Schulter und Oberarmgegend mit Gewichtszunahme von 71,0 auf 82,7 kg in 2 Monaten, dann starke Entwicklung des Fettpolsters an Brust, Epigastrium und Kinn. Zunahme des Zungenvolums. — Schilddrüse auf Druck empfindlich, aber nicht vergrößert. Abnahme der Libido und Kleinerwerden der Hoden. Sella turcica und Lumbalpunktion ohne Besonderheiten. Blutbefund: 8400 Leukocyten, 57% Lymphocyten, 1% Eosinophile. Augenbefund: normal. — Auf Thyreoidinmedikation geringe Abnahme des Fettpolsters.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
5. III. 13. Nach 100 g Traubenzucker		
nüchtern	0,0751	negativ
Nach 1 Stde.	0,0718	negativ
6. III. 13. Nach 0,001 g Adrenalin		
nüchtern	0,0637	
1 Stde. später	0,1097	In 5 Stdn. 2,865 g Zucker ausgeschieden

Fall 12 mit infantilem Myxödem zeigt nach 120 g Traubenzucker bei niedrigem Nüchternwert des Blutzuckers (0,052‰) kaum einen alimentären Anstieg, während bei Fall 13 (Infantilismus) der normale Wert (0,079‰) auf 0,125‰ ansteigt ohne Glykosurie.

Fall 14, in dem namentlich der Erfolg der Thyreoidinmedikation an dem bessernden Einfluß auf die Druckschmerzhaftigkeit der Thyreoiden und die Abnahme des Fettpolsters und der Lymphocytose eklatant war, muß als Hypothyreoidismus angesehen werden. Das Kleinerwerden der Hoden und das völlige Verschwinden der Libido sexualis und Potentia coeundi läßt noch an die Möglichkeit einer Mitbeteiligung des Generationsapparates denken. Der Kranke reagierte auf Adrenalin mit einer leichten Hyperglykämie und Glykosurie, während der normale nüchterne Blutzuckergehalt alimentär nicht zu steigern war.

1) Genauere klinische Beschreibung des Falles durch Bittorf, Berl. klin. Wochenschr. 1913.

Die Durchuntersuchung reiner Fälle von Myxödem, bei denen im allgemeinen Steigerung der Toleranz gefunden sein soll, beschäftigt uns noch.

II. Fälle von Affektionen der Hypophyse.

a) Akromegalie.

Fall 1. L. I., 36 Jahre, Aufnahme 15. VIII. 1911.

Seit 15 Jahren auffallendes Wachstum der Hände und Füße, seit 6 Jahren des Kopfes und der Nase. Seit $\frac{1}{2}$ Jahre leichte Sehstörungen. Hyperaziditätsbeschwerden seit 6 Jahren. Keine Störung der Geschlechtstätigkeit. Lues strikte negiert.

Befund: Typische Akromegalie der Hände, Füße, Zunge und Kiefer. Keine Schilddrüsenvergrößerung, keine Fettsucht. Augenbefund (Univ.-Augenklinik): Beiderseits parazentrale relative Skotome temporalseitig für Grün und Rot. Druck hinten unten auf das Chiasma angenommen. Sella turcica röntgenologisch vergrößert. Blutdruck 86—90 Hg. Organbefund sonst ohne Besonderheiten. Magenbefund: Hyperazidität. Obstipation. Keine Polyurie.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
15. VIII. 11. Nach gemischter Nahrung	0,0765	negativ
17. VIII. 11. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern	0,0660	negativ
1 Stde. später	0,0671	
3 Stdn. später	0,0503	
18. VIII. 11. Nach 150 g Traubenzucker	—	negativ
20. VIII. 11. Nach 200 g Traubenzucker nüchtern	0,0665	negativ
1 Stde. später	0,1041	negativ
3 Stdn. später	0,0879	Spuren in einer Harnportion, polarimetrisch nicht meßbar.
21. VIII. 11. Nach 500 g Traubenzucker nüchtern in 3 Stdn. zu 2 Portionen à 300 und 200 g (keine Durchfälle)	—	Während 7 Stdn. in drei Portionen Harn minimaler »Trommer«. Polarimetr. nicht meßbar.

Fall 2. R. F., 38 Jahre, Aufnahme Dezember 1911.

Luetische Infektion wahrscheinlich vor 16 Jahren, seit 12 Jahren auffallendes Wachstum von Füßen und Händen, seit 3 Jahren der Zunge und Nase. Seit 1 Jahr Abnahme der Sehkraft. Keine Störung der Geschlechtstätigkeit.

Befund: Keine Fettsucht. Akromegalische Füße, Unterschenkel, Hände, Nase, Zunge, Knie. Augenbefund (Univ.-Augenklinik): Pupillen: rechte größer als linke. Nur die rechte ist auf Lichteinfall starr. Einfache Opticusatrophie (Reste von Rotfärbung an der nasalen Hälfte). Gesichtsfeld: Angedeutete binasale Hemianopsie; links starke Beschränkung für alle Farben; rechts für Weiß gering eingeengt, für alle Farben dagegen eine reine nasale Hemianopsie. Leichter Strab. div. non paralyticus. Keine Schilddrüsenvergrößerung. Blutbefund: Leukocyten: 6400, 34% Lymphocyten, 6% Eosinophile. Keine Polyurie. Wassermannsche Reaktion im Blut: positiv. Röntgenphotographie der Schädelbasis ergab Vergrößerung der Sella turcica und Arrosion der Processus clinodei post. Organe und Nervensystem ohne Besonderheiten. Blutdruck 110 mm Hg. Keine abnormen Bestandteile der Lumbalflüssigkeit.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
5. III. 12. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern	0,0779	negativ
1 Stde. später	0,1993	Spuren, polarimetr. nicht meßbar.
6. III. 12. Nach Injektion von 0,001 g Adrenalin nüchtern. . .	0,0465	negativ
1 Stde. später	0,0833	negativ

b) Dystrophia adiposo-genitalis.

Fall 3. K. H., 25 Jahre (Univ.-Augenklinik)¹⁾.

Schlechtes Wachstum aufgefallen.

Befund: Zwergwuchs. Fettsucht (75 kg bei 1,25 m Größe). Beiderseits Opticusatrophie. Fast totale Farbenamblyopie beiderseits bis auf Reste innen unten. Nicht menstruiert. Aplasie der inneren Genitalien. Imbezillität. Starke Ausweitung der Sella turcica im Röntgenbild.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
12. XI. 12. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern	0,0755	negativ
1 Stde. später	0,1286	negativ

1) An dieser Stelle erlauben wir uns, Herrn Geheimrat Uhthoff und Herrn Professor Lenz für die Liebenswürdigkeit zu danken, mit der sie uns zahlreiche Fälle von Hypophysenerkrankungen zur Untersuchung überwiesen.

Fall 4. L. W., 16 $\frac{3}{4}$ Jahre, Aufnahme Januar 1912.

Vor 2 Jahren wegen anämischer Beschwerden behandelt. Vor 4 Monaten Abnahme der Sehkraft, Kopfschmerz, Schwindelanfälle.

Befund: Fettleibigkeit (55 kg), infantiler Habitus. Fehlen der Scham- und Achselhaare und drüsiger Mammæ. Infantiler Uterus. Nicht menstruiert. Augenbefund (Univ.-Augenklinik): Doppelseitige Stauungspapille, geringe konzentrische Einengung des Gesichtsfeldes. Schilddrüse nicht verkleinert fühlbar. Lumbalpunktion: Druck 250 bzw. 550 mm Wasser im Liegen. Nonne negativ. Stark vergrößerte Sella turcica und Arrosion der Processus clinoid. post. im Röntgenbild. Leukocyten: 7200—13000. Lymphocyten 21—26%. Eosinophile 5%. Leichte Polyurie.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
8. II. 12. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern	0,0727	negativ
1 Stde. später	0,1003	
3 Stdn. später	0,0541	
24. II. 12. Nach 0,001 g Adrenalin nüchtern.	0,0748	Geringe Glykosurie
$\frac{3}{4}$ Stde. später.	0,116	
5. III. 12. Nach 0,001 g Adrenalin nüchtern.	0,0731	In 4 Stdn. geringe Glykosurie (2,25 g)
1 Stde. später	0,1039	
20. X. 13. Nach 120 g Traubenzucker nüchtern	0,0677	negativ
1 Stde. später	0,064	negativ

Fall 5. G. M., 6 Jahre (Univ.-Augenklinik).

Vor 2 Jahren Erblindung auf dem linken Auge.

Befund: Kräftiges Kind, 22 kg Gewicht. Haut stark verdickt und fettreich. Gynäkologisch normal. Augenbefund: Rechts Hemianopsie; links Amaurose. Rechtes inneres Gesichtsfeld erhalten. Blutbefund: Lymphocytose von 39,3%, große Mononukleäre 12,6%, Eosinophile 4%. Sella turcica röntgenologisch ungewöhnlich weit. Endonasale Operation. Meningitis. Exitus. Obduktionsbefund: Adenokystom der Hypophyse.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
24. XI. 12. Nüchterner Blutzuckerwert	0,0497	Keine Glykosurie

Fall 6. H. Sch., 17 Jahre (Patientin von Herrn Professor Dr. L. Mann).

Seit 1 Jahr heftige Kopfschmerzen, Vergeßlichkeit, Haarausfall, Ohnmachten, zunehmender Fettansatz; Menses seltener und spärlicher.

Befund: Reichliches Fettpolster, gedunsenes Gesicht, starker Haarschwund auf Kopf und in den Achselhöhlen. Schilddrüse nicht palpabel. Röntgenbild der Sella turcica normal. Augenbefund (Kgl. Univ.-Augenklinik): Bds. ganz leichte temporale Einengung. Nervensystem sonst ohne Besonderheiten. Blutbild: 16% Lymphocyten, 10% Eosinophile.

Prüfung der atimentären Hyperklykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
Dez. 1913. Nach 135 g Traubenzucker nüchtern.	0,0382	negativ
1 Stde. später	0,0850	negativ

c) Fälle von Hypophysentumoren ohne akromegalische oder dystrophische Symptome.

Fall 7, H. B., 40 Jahre (Univ.-Augenklinik).

Seit 10 Jahren Sehstörungen. Seit 1 Jahre Verschlechterung der Sehkraft links.

Befund: Keine dystrophischen Störungen, keine Fettleibigkeit. Potenz erhalten. Keine Polyurie. Sella turcica röntgenologisch stark erweitert.

Augenbefund: Beiderseits einfache Atrophie. Bitemp. Hemi-anopsie. Blutbefund: 7200 Leukocyten, 35% Lymphocyten, Eosinophile 6,3%, Mastzellen 2%. Operationsbefund 13. Juli 1913: Cystischer Tumor. Ungebessert entlassen.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
13. IX. 11. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern.	0,0499	negativ
1 Stde. später	0,0483	negativ

Fall 8, M. G., 28 Jahre (Univ.-Augenklinik).

Seit 2 Jahren links Sehstörung, seit 1/2 Jahre auch rechts.

Befund: Keine trophischen Störungen. Keine Hautverdickung. Keine Fettsucht. Blutbefund: Leukocyten 10200, Lymphocyten 25,5%,

Eosinophile 3,6%. Keine Polyurie. Sella turcica: röntgenologisch stark erweitert. Augenbefund: Papillen atrophisch. Links totale Amaurose, rechts fast totale Amaurose.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
14. IX. 12. Nach 100 g Traubenzucker		
nüchtern	0,0554	negativ
nach 1 Stde.	0,0618	negativ

Fall 9, B. W., 26 Jahre (Univ.-Augenklinik).

Seit 3 Jahren Kopfschmerzen, seit 7 Wochen unter Zunahme der Kopfschmerzen Abnahme der Sehkraft des linken Auges.

Befund: Keine trophischen Störungen. Blutbefund: Lymphocytose¹⁾ von 38%. Eosinophile 4%. Übergangsformen 9%. Sella turcica außerordentlich erweitert. Augenbefund: Rechts temporale, links temporale, zum Teil auch nasale Hemianopsie. Wassermannsche Reaktion: negativ. Lumbalpunktion: Druck stark erhöht. Nonne negativ. Eiweißgehalt aufs Doppelte vermehrt. Keine Zellvermehrung. Lumbalflüssigkeit sieht zitronengelb aus.

Prüfung der alimentären Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
7. XI. 13. Nüchtern, Zufuhr von 200 g Traubenzucker	—	negativ
9. XI. 13. 8,45 Uhr 200 g Traubenzucker nüchtern	0,0561	negativ
nach 1 Stde.	0,0655	negativ in 2 stündl. Portionen innerhalb 24 Stdn.
9,45 Uhr noch nüchtern weitere 100 g Traubenzucker	—	
24. XI. 13. 8,30 Uhr nüchtern, 175 g Traubenzucker	—	negativ in 2 stündl. Portionen in 24 Stdn.
9,45 Uhr noch nüchtern 85 g Traubenzucker	—	

Die beiden Fälle von Akromegalie weichen in bezug auf das Verhalten der Kohlehydratstoffwechselstörung bei alimentärer Prüfung wesentlich voneinander ab.

¹⁾ Die Lymphocytose ist also auch für reine Hypophysentumoren ohne trophische Störungen charakteristisch.

Fall 1 zeigt nach 15jährigem Bestehen der Krankheit nüchtern und bei gemischter Kost weder Hyperglykämie noch Glykosurie. Weder tritt nach 100 g Traubenzucker Hyperglykämie und Glykosurie, noch nach 150 g Traubenzucker Glykosurie auf. Erst 200 g Traubenzucker lassen bei nur geringem, eben den physiologischen Blutzuckerspiegel erreichenden Anstieg (0,104%) des Blutzuckers Zuckerspuren in den Harn übertreten; selbst 500 g Traubenzucker werden mit nur geringfügiger Glykosurie ertragen. Fraglos liegt also in diesem Falle eine erhebliche Toleranzsteigerung vor, wie sie ja auch bereits von Schlesinger¹⁾ und Borchardt²⁾ an je einem Falle von Akromegalie beschrieben worden ist. Der Kranke Borchardts war 5 Jahre lang diabetisch, vertrug aber nachher 150 g Traubenzucker ohne Glykosurie. Auch Cushing macht auf das Vorkommen solcher Fälle aufmerksam.

Im Gegensatz zu Fall 1 zeigt Fall 2 nach 12jähriger Krankheitsdauer mit seiner typischen alimentär-hyperglykämischen Reaktion (0,1993% auf 100 g Traubenzucker) und geringfügiger Glykosurie das Bild der Kohlehydratstoffwechselstörung, wie Borchardt sie in 8 Fällen in Form der alimentären Glykosurie und in 63 von 176 Fällen in Form des echten Diabetes zusammenstellen konnte. Auch Schumm und Hegler³⁾ erwähnen neben einem Fall von Akromegalie mit normalen Blutzuckerwerten einen solchen mit alimentärer Hyperglykämie ohne Glykosurie, und neuerdings berichtet Fink⁴⁾ über einen Fall von Akromegalie mit echtem Diabetes. Falta⁵⁾ führt acht Fälle auf, von denen fünf deutlich, einer nur vorübergehend schwach positive alimentäre Glykosurie zeigten.

Adrenalin, das Falta in zwei von ihm geprüften Fällen von Akromegalie und das auch Aschner⁶⁾ bei hypophysopriven Tieren unwirksam fand, steigerte in unserem Fall 2 wenigstens relativ den an sich niedrigen Blutzuckerwert ohne Auftreten von Glykosurie.

Unsere beiden Fälle 3 und 4 von Dystrophia adiposo-genitalis zeigen normale Blutzuckerwerte, normale alimentäre Reaktion und normale Reaktion auf Adrenalin. Wir befinden uns mit diesem Befund in Übereinstimmung mit Bernstein⁷⁾, der bei zwei Fällen

1) Wiener klin. Rundschau 1908.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 66.

3) a. a. O.

4) Diss. Berlin 1913.

5) Erkrankungen der Blutdrüsen 1913, S. 215.

6) Pflügers Archiv Bd. 146, 1912.

7) Siehe Falta.

Faltas die Blutzuckerwerte von 0,0826 bzw. 0,081% fand, und Schümm und Hegler¹⁾ (Fall 1). Im Gegensatz dazu stellte Cushing einen abnorm niedrigen Blutzuckergehalt in einigen Fällen von Dystrophia fest. Zu diesem Befunde stimmt unser Fall 5 (0,0497%), bei dem wegen der Schwierigkeit der Blutentnahme die Prüfung der alimentären Blutzuckersteigerung nicht durchführbar war. Auch Fall 6, in dem wir ohne Zweifel einen Hypophysentumor im Beginn vor uns haben, zeigt eine auffallende Hypoglykämie, die sich nach 135 g Traubenzucker nur zum normalen Blutzuckerspiegel hebt.

In den drei Fällen von Hypophysentumoren ohne akromegalische oder dystrophische Störungen finden wir Hypoglykämie mit fehlendem (Fall 7) bzw. ganz geringem (Fall 8 und 9) alimentären Anstieg des Blutzuckers und fehlender Glykosurie. Eine Prüfung der oberen Zuckertoleranzgrenze konnte in den beiden ersten Fällen nicht vorgenommen werden; der Fall 9 zeigte bei dieser Prüfung eine auffallende Toleranzsteigerung, indem 300 g Traubenzucker nüchtern ohne Hyperglykämie und ohne Glykosurie vertragen wurden, ebenfalls 260 g Traubenzucker. Insofern ähnlich wie beim Morbus Addisonii hypoglykämische Werte das Zeichen einer erhöhten Toleranz sein können, darf man auch in unseren zwei ersten Fällen, besonders mit Rücksicht auf das Fehlen des alimentären Anstiegs des Blutzuckers an die Möglichkeit der erhöhten Toleranz denken.

1. Man ist zunächst versucht, die wechselvollen Bilder der Störungen des Zuckerstoffwechsels mit Hilfe der neueren experimentellen Ergebnisse von Goetsch, Cushing und Jacobson²⁾ und Aschner³⁾ über den Einfluß partieller Ausschaltung einzelner Hypophysenabschnitte zu erklären.

Ihre Ergebnisse zeigen einmal, daß der Ausfall der Pars intermedia der Drüse nach passagerer Glykosurie zur Steigerung der Kohlehydrattoleranz führt. Nach Cushing und seinen Mitarbeitern entfaltet ferner der Extrakt aus Hinterlappen und Pars intermedia beim Tier eine glykosurische Wirkung, und es gelingt, die durch Hinterlappenexstirpation (bzw. die damit verbundene partielle Intermediazerstörung) erzeugte erhöhte Assimilationsgrenze für Traubenzucker durch Injektion dieses Extraktes herunterzudrücken. Falta und Pristley⁴⁾ haben freilich die glykosurische Wirkung des Extraktes nicht bestätigen können.

1) a. a. O.

2) Bull. of John Hopkins Hospital 22, Nr. 243, June 1911.

3) Pflügers Archiv Bd. 146, 1912.

4) Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 47.

Die partielle Entfernung des Vorderlappens verursacht nach Cushings Untersuchungen keine nachteiligen Störungen im Kohlehydratstoffwechsel. Bei den negativen Ergebnissen in bezug auf die glykosurische Wirkung des Vorderlappenextraktes läßt Falta¹⁾ trotzdem die Hypothese zu, daß man aus von ihm beobachteten Senkungen des Blutzuckers irgendeinen Einfluß des Vorderlappens auf den Kohlehydratstoffwechsel annehmen dürfe.

Es steht danach immerhin weder die glykosuriesteigernde, noch toleranzerhöhende Wirkung der Vorderlappenextrakte über allem Zweifel fest.

Alle vorübergehenden Glykosurien, wie sie unmittelbar nach operativen Eingriffen beobachtet werden, scheinen wesentlich durch die Reizung des Infundibularteils der Drüse bedingt zu sein.

2. Wegen der Nähe der basalen Hirnteile ist nun natürlich bei allen Hypophysenaffektionen an die Möglichkeit der sekundären Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch Druckwirkung der Hypophysengeschwülste auf das Cerebrum zur Diskussion gestellt. Zur experimentellen Begründung dieser bereits von Rath²⁾ und Loeb³⁾ für die Akromegalie angenommenen Möglichkeit führt Aschner⁴⁾ an, daß ihm die Feststellung eines Zuckerzentrums in der Regio hypothalamica gelungen sei, deren Reizung eine der Piquüre ähnliche Wirkung habe.

3. Weiter ist bei dem unleugbaren Zusammenhang zwischen den inneren Funktionen der verschiedenen Blutdrüsen wohl zu überlegen, ob die Kohlehydratstoffwechselstörungen bei den Hypophysenerkrankungen weder durch die pathologische Funktion der Drüse selbst, noch durch Druckwirkung auf naheliegende Gehirnzentren, sondern indirekt durch fördernde bzw. hemmende Wirkungen auf solche Blutdrüsen zustande kommen können, die anerkannt dem Kohlehydratstoffwechsel vorstehen (Pankreas), bzw. nahe Beziehungen dazu haben (Thyreoidae). Ohne experimentelle Stütze hat Lorand⁵⁾ die thyreogene Natur des hypophysären Diabetes für wahrscheinlich gehalten.

Was zunächst die Akromegalie angeht, die allgemein als Folge der Hyperfunktion des glandulären Abschnittes der Hypophyse angesehen wird, so haben wir übereinstimmend mit den früherer

1) Erkrankungen der Blutdrüsen 1913, S. 224.

2) Graefes Archiv Bd. 34, 81.

3) Zentralbl. f. innere Med. 1898, S. 893.

4) a. a. O.

5) Compt. rend. soc. biol. Nr. 56, S. 554.

Untersuchungen an unseren beiden Fällen die Illustration dafür, daß bei der Akromegalie eine Kohlehydratstoffwechselstörung sowohl im Sinne einer Toleranzerhöhung, wie einer Toleranzverminderung vorkommt. Im Lichte der Cushingschen Ergebnisse würde die Toleranzsteigerung bei dieser Erkrankung nur durch Druckwirkung des Vorderlappentumors auf die Pars intermedia erklärbar. Weniger gestützt scheint uns die Annahme, daß die Hyperfunktion des Vorderlappens allein für diese Erscheinungen verantwortlich zu machen ist. Zu erwähnen wäre noch die Möglichkeit der pankreatogenen Natur der Toleranzerhöhung, wofür der Befund von Lannois und Roy¹⁾, die in einem Falle von Akromegalie eine erhebliche Hyperplasie des Pankreas fanden, spricht. Soweit bei der Akromegalie nun die entgegengesetzten Störungen in Form von Hyperglykämie, Glykosurie und echtem Diabetes vorliegen, kann der Störungsmechanismus auf die verschiedenste Art erklärt werden. Transitorische Glykosurien, wie sie gelegentlich der Toleranzsteigerung vorangehen, ließen sich vielleicht mit Cushing auf Reizung des Infundibularteiles der Drüse oder mit Aschner des basalen Zuckerzentrums beziehen. In gleicher Weise wären ja auch echte Diabetesfälle bei Akromegalie erklärbar, für die Naunyn und Borchardt²⁾ bekanntlich die direkte Beteiligung des glandulären Drüsenabschnittes der Hypophyse verantwortlich gemacht haben. Wenn überhaupt dem Vorderlappen eine Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel zufällt, so scheint sie uns mehr im Sinne einer Toleranzerhöhung zu liegen. Auch sind Borchardts experimentelle Stützen nicht mehr überzeugend. Vielmehr ist uns wahrscheinlicher, daß der Schwerpunkt der Störung in der sekundären Beteiligung des Pankreas liegt. Für diese Auffassung sprechen die Befunde v. Hansemanns³⁾ und von Dallemagne⁴⁾, die in der Tat die pankreatogene Natur eines akromegalischen Diabetesfalles dadurch wahrscheinlich machen konnten, daß sie histologisch in einem solchen Falle Atrophie des Pankreas fanden. Hier wie beim Morbus Basedowii scheint die konsequente pathologisch-anatomische Untersuchung des Pankreas wünschenswert.

Von unseren vier Fällen von Dystrophia adiposo-genitalis zeigen zwei einen niedrigen Blutzuckergehalt, die beiden anderen

1) Arch. génér. de méd. 1903.

2) a. a. O.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1897, S. 417.

4) Arch. de méd. expériment. et d'anat. pathol. Bd. 7, 589.

normalen. Auch für dieses wechselvolle Verhalten konnten wir aus der Literatur Analoga beibringen.

In auffallender Übereinstimmung zeigen hingegen alle drei untersuchten Fälle von Hypophysentumoren ohne akromegalische oder dystrophische Symptome einen niedrigen Blutzuckergehalt ohne nennenswerten alimentären Anstieg. Nachdem wir im Falle 9 den Nachweis einer erheblichen Toleranzsteigerung (300 g Traubenzucker) erbracht haben, dürfen wir wohl die Hypoglykämie in den Fällen 7 und 8 in gleichem Sinne deuten.

Es ist vorläufig nicht möglich, für die Toleranzsteigerung bei Dystrophia adiposo-genitalis und Hypophysentumoren ohne trophische Störungen andere Gründe anzuführen wie bei der Akromegalie.

Wenn wir resümieren, so herrscht in unseren Fällen bei den verschiedensten Affektionen der Hypophyse der Befund der **Hypoglykämie** und der **Kohlehydrattoleranzsteigerung** vor. Diese Feststellung beansprucht also klinisch-diagnostisch einen gewissen Wert, vor allem bei Hypophysentumoren ohne trophische Anomalien. Jedoch ist die prinzipielle schematische Gegenüberstellung des Verhaltens des Kohlehydratstoffwechsels bei Akromegalie einerseits, Dystrophia adiposo-genitalis und Hypophysentumoren ohne trophische Störungen andererseits mit Rücksicht auf die gelegentlichen Abweichungen nicht angängig.

Bei der Abwägung der Gründe für das differente Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels, namentlich im Vergleich mit den experimentellen Tatsachen, stößt man auf ein Heer von Hypothesen, die nur gestützt werden können durch weitere modifizierte experimentelle Untersuchungen sowie durch minutiöse Durcharbeitung der klinischen Beobachtung und etwaiger pathologisch-anatomischer Befunde an einzelnen Abschnitten der Hypophyse und der übrigen Blutdrüsen (besonders Pankreas).

III. Fälle von Morbus Addisonii.

Fall 1, A. M., 53 Jahre, Aufnahme 11. VI. 1913, gestorben 22. VI. 1913.

Seit 30 Jahren mit allmählichen Beschwerden in der rechten Bauchgegend erkrankt. Tumorbildungen im Abdomen, die gelegentlich Verkleinerung erfuhren. Starke Kachexie, Durchfälle.

Befund: Großer rechtseitiger, mit Leber und Niere verwachsener Tumor von stellenweise cystischer Beschaffenheit. — Typische braune

Pigmentation am ganzen Körper und der Schleimhaut des Mundes. Lymphocytose. Starke Nephritis. — Blutdruck 70 mm Hg.

Obduktion: Echinokokkencysten der Leber und des Peritoneums. Amyloide Degeneration beider Nebennieren, der Milz und Niere.

Blutzucker nüchtern: 0,012%.

Fall 2. M. H., 33 Jahre, Aufnahme 16. VII. 1913, gestorben 3. IX. 1913.

Seit 10 Wochen allgemeine Mattigkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, zunehmende Braunfärbung der Haut, Durchfälle, Erbrechen.

Befund: Typische Adynamie. Typische Schleimhaut- und allgemeine diffuse Hautpigmentierung. Affectio apicis dextr. et sinistr. Lymphocytose. — Blutdruck 75 mm Hg. —

Obduktion: Totale tuberkulöse Zerstörung der Nebennieren. Geringfügige Lungentuberkulose.

Prüfung alimentärer Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
17. VII. 13. Nüchtern	0,039	
24. VII. 12. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern	0,068	negativ
Nach 1 Stde.	0,080	negativ
30. VII. 13. Nach 0,001 Adrenalin nüchtern	0,0293	
Nach 1/2 Stde.	0,112	negativ

Fall 3. T. S., 38 Jahre, Aufnahme 15. VII. 13.

Seit einem Jahre Dunkelbraunfärbung der Haut. Seit 2 Wochen sollen Skrotum und Halshaut sich tiefbraun verfärbt haben. Starke Muskelschwäche.

Befund: Schleimhäute wenig, Haut stark pigmentiert. Narbenpigmentierung. Blutdruck 110 mm Hg. Lymphocytose.

Prüfung alimentärer Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
16. VII. 13. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern	0,054	negativ
1 Stde. später	0,126	negativ

Fall 4. Ambulant untersuchter Fall.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
28. X. 12. Blutzucker bei gemischter Diät im Mittel	0,0589	negativ

Fall 5. R. P., 41 Jahre. (Univ.-Augenklinik).

Seit 15 Jahren lungenkrank. Seit 1 Jahre Dunklerwerden der Körperhaut aufgefallen. Seit $\frac{1}{2}$ Jahre starke Muskelschwäche. Im Anschluß an eine Hornhautverletzung nahm die Braunfärbung der Haut noch zu.

Befund: Tbc. pulm. II. mit Pleuritis sicca sinistr. Starke tiefbraune Pigmentierung der Haut, sowie tiefbraune Flecken der Mundschleimhaut und der Zunge. Adynamie. Blutdruck 65 mm Hg. Blutbefund: Lymphocytose. Urin: starke Indikanurie. Leucoma corneae tbc. Iritis. Synechiae posteriores.

Obduktionsbefund am 24. X. 13.: Rechte Nebenniere total, linke größtenteils verkäst. Lungentuberkulose.

Untersuchung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
6. IX. 13. Nüchtern	0,046	negativ
22. X. 13. Nach 80 g Traubenzucker nüchtern	0,025	
1 Stde. später	0,1583	Nach 3 Stdn. feinste Spuren Zucker

Bei drei durch den Obduktionsbefund absolut sichergestellten Erkrankungen von Morbus Addisonii finden wir in Fall 1 und 5 außerordentlich erhebliche Erniedrigung des nüchternen Blutzuckerwertes (0,012 ‰, bzw. 0,025 ‰). Im Falle 2 war an 2 Tagen der Nüchternwert mit 0,03 ‰, bzw. 0,029 ebenfalls außerordentlich niedrig. Bei der Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie dagegen fand sich ein nur wenig unter der Norm liegender nüchterner Wert (0,068 ‰) und ein geringer alimentärer Anstieg auf 0,08 ‰. Auch im Falle 3, der klinisch die Erscheinungen des Morbus Addisonii darbot, ist der nüchterne Blutzuckergehalt mit 0,054 ‰ etwas unter der Norm, doch folgt darauf eine Steigerung auf den normalen alimentären Wert. Desgleichen ist der Fall 4 mit seinem etwas unter der Norm stehenden Blutzuckergehalt bei gemischter Diät etwas hypoglykämisch.

Porges¹⁾ hat nach Beobachtungen an drei Fällen die Hypoglykämie als einen für die Addisonsche Krankheit charakteristischen Befund hingestellt. Auch die in seinem Auftrage vorgenommenen Untersuchungen Bernsteins²⁾ bestätigen den Porgesschen Befund

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1910, Bd. 69.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 40.

an vier weiteren Fällen; aus diesen und den Porgesschen Fällen rechnet Bernstein einen Durchschnittswert des Blutzuckers von 0,067% heraus.

Wir haben nach unseren Erfahrungen an fünf Fällen im allgemeinen den Befund eines niedrigen Blutzuckergehaltes bestätigen können, wollen jedoch darauf hinweisen, daß ein Blutzuckergehalt von 0,0589%, wie er nach unserer mit der Moeckel-Frankschen Methode übereinstimmenden Methode der Blutzuckerbestimmung gewonnen war, auch bei zahlreichen gesunden Menschen gefunden werden kann. Auch Mautners¹⁾ Fall zeigt normalen Blutzuckerwert und bereits bei 120g Traubenzucker geringe Glykosurie, Rolly und Oppermann finden von zwei Fällen einen normal (0,079%) und einen etwas erniedrigt (0,059%). Ferner möchten wir beanstanden, daß Bernstein den Fall von Schirokauer²⁾, der im Mittel nach der Moeckel-Frankschen Methode 0,071% aufwies, sowie seinen eigenen Fall Nr. 2 mit 0,084% in eine Durchschnittsrechnung einbezieht. Denn fraglos hat sich doch in diesen Fällen der Blutzucker ebenfalls normal verhalten. Auffallend ist auch, daß in unserem Fall 5 der niedrige Blutzuckerwert alimentär bis zu einer Höhe anstieg (0,1583%), die zu Glykosurie führte. Ob der im allgemeinen niedrige Blutzuckergehalt beim Morbus Addisonii entsprechend der Porgesschen Auffassung dem Ausfall der Nebennierenfunktion zuzuschreiben ist oder, wie Frank und Isaak³⁾ annehmen möchten, auch das kachektische Moment beim Addison eine Rolle spielt, lassen wir dahingestellt. Wir möchten nur hervorheben, daß in unserem Falle 1, wo sich zu der Nebennierenkachexie noch die schweren, durch das Vorliegen von Peritonealechinokokken bedingten Allgemeinerscheinungen hinzugesellten, der Blutzucker ganz besonders niedrig war und sich unser Fall 5 einen Tag ante exitum befand. Die Reaktion unseres Falles 2 auf Adrenalin ist von Interesse gegenüber den Resultaten von Pollack⁴⁾, der nach 2 mg Adrenalin bei Morbus Addisonii keine Glykosurie fand, sowie den Ergebnissen von Eppinger, Falta und Rudinger⁵⁾, die ebenfalls ein Ausbleiben der Glykosurie nach Adrenalin bei erhöhter Traubenzuckertoleranz konstatieren. Eine Glykosurie haben wir zwar nach 0,001 Adrenalin subkutan nicht feststellen können, wohl aber kam es zu einem regelrecht hyperglykämischen Anstieg.

1) Wiener klin. Wochenschr. 25, 1912, S. 858.

2) Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 33, 1911.

3) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1909, Bd. VII.

4) Wiener med. Wochenschr. 1910.

5) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66/67.

IV. Fälle von Pankreaserkrankungen.

Zum Schluß fügen wir einige Fälle von Pankreaserkrankungen an, bei denen grob anatomische Störungen teils autoptisch festgestellt worden sind, teils nach dem klinischen Bilde vorausgesetzt werden mußten.

Fall 1. E. H., 48 Jahre, Aufnahme 18. I. 1913.

Diagnose: Chronisch indurative Pankreatitis, vielleicht auf Basis von Lithiasis pancreatis, Lebercirrhose.

Befund: Durchfälle (8—10 täglich). Typische Fettstühle. Kreatorrhöe. Mattigkeit, Gewichtsabnahme. Trypsin im »Böldyreff« und Stuhl negativ. Magensekretion normal. Vergrößerte Leber. Leukocyten 7600, Lymphocyten 46 %, Eosinophilie 1 %. Harn frei von Zucker. Wassermann negativ.

Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
Nach 100 g Traubenzucker nüchtern .	0,0489	negativ
1 Std. später	0,105	negativ

Fall 2. M. L., 51 Jahre. Aufnahme 25. VI. 1912.

Diagnose: Pankreasinsuffizienz infolge Pankreas-cirrhose.

Seit 3 Jahren mit Kräfteverlust und Gewichtsabnahme schwer erkrankt. In letzterer Zeit stärkerer Durst. Lues negiert.

Befund: Leichte Arteriosklerose. Geringe Lebervergrößerung. Kreatorrhöe und Steatorrhöe. Trypsin im Stuhl wiederholt negativ. Urin zuckerfrei.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
Nüchtern 100 g Traubenzucker		Nach 1½ Stdn. Zucker im Harn positiv (0,133 ‰) = 0,15 g

Fall 3. L. L., 32 Jahre, Aufnahme 18. XI. 13.

Diagnose: Pankreascyste. Lithiasis pancreatis.

Seit September 1906 öfters Schmerzanfälle in der Magengegend mit Erbrechen ohne Gelbsucht. 1908 Häufung der Anfälle. Nach vorüber-

gehender Besserung heftige Anfälle im Oktober 1913. Bei der klinischen Untersuchung fand man eine kleine, ungenau abgrenzbare Resistenz in der Mittellinie vier Querfinger oberhalb des Nabels. Konkremeate wurden nicht im Stuhl gefunden. Anfang November 1913 plötzlich unter Schmerzen Bildung einer in der Größe veränderlichen umfangreichen Geschwulst in der Magenegend.

Befund: Kindskopfgroßer, nicht deutlich fluktuierender, nach unten bis zum Nabel reichender, oben undeutlich von der Leber abgrenzbarer Tumor, der im Röntgenbild sich scharf abhebt und den Magen nach links gedrängt hat.

Im Stuhl: Kein Fett, keine Konkremeate, Trypsin negativ bzw. schwach positiv. Blut: Lymphocytose von 56%. Keine Leukocytenvermehrung. Magenbefund: Mikroskopisch und chemisch normal. Im Ölprobefrühstück kein Trypsin. Während der Beobachtung schwankt unter Intermittieren der Schmerzen die Tumorgroße erheblich. Urin: Saccharum negativ. Kein Fieber.

Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
19. XI. 13. Nach 100 g Traubenzucker nüchtern . .	0,063	negativ
1 Stunde später . . .	0,196	nach 2 Stdn. negativ, nach 4 Stdn. positiv, nach 6 Stdn. negativ
25. XI. 13. Nach 100 g Traubenzucker	—	Nach 2 Stdn. bereits deutl. Glykosurie

Operation: Cystischer Pankreastumor mit 1½ l gelblicher seröser Flüssigkeit, in der Trypsin, Diastase und Steapsin nachgewiesen werden konnten.

14 Tage post op.: Blutzucker nüchtern 0,07‰, nach 100 g Traubenzucker 0,117‰ (nach einer Stunde). Keine alimentäre Glykosurie.

Fall 4. E. Q., 59 Jahre, Aufnahme 24. X. 1913.

Diagnose: Pankreasnekrose, subphrenischer Abszeß links. Pleuritis exsudativa sinistra.

Seit August 1913 Leibschneiden, später häufiges Aufstoßen, Erbrechen, Schmerzen in der Magenegend.

Befund: Starke expiratorische Dyspnoe, Aufstoßen, Pleunitis exsudativa sinistra. Stark aufgetriebenes Abdomen, erhebliche Druckschmerzhaftigkeit in der Magenegend und in der Gegend des linken Colon transversum. Überall Tympanie, keine Dämpfung. Im Röntgenbild Hochstand des linken Zwerchfells. Trypsin im Mageninhalt und Stuhl zuerst spärlich, nachher negativ. Leukocyten 16000. Leichtes Fieber. Harn zuckerfrei.

Prüfung auf alimentäre Glykosurie.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
Nüchtern 100 g Traubenzucker		6 Stdn. später 0,63‰, 8 Stdn. später 0,4‰, im ganzen etwa 1 g Zucker in 24 Stdn.

28. X. 1913. Operation: Eröffnung eines großen, subphrenischen Abszesses. Einige Stunden später Exitus.

Obduktion: Nekrose des Korpus und der Cauda des Pankreas mit sekundärem, subphrenischem Abszeß und linkseitigem Pleuraexsudate.

Fall 5. G. J., J., 22 Jahre, Aufnahme 10. VII. 1911. Exitus: 10. VIII. 1911.

Diagnose: Diabetes mellitus, Tuberculosis pulmonum. Marasmus.

Befund: Fettstühle. Starke Abmagerung. Bei gemischter Diät bis 6‰ Zucker (etwa 210 g pro die). Bei strenger Diät und 50 g Brot zuckerfrei. Keine Acidosis.

	Blutzucker in ‰	Harnzucker
Blutzucker nüchtern.	0,534 nach ge- mischter Diät	

Obduktionsbefund: Hochgradigste Atrophie des Pankreas (kaum bleistiftdick). Zahlreiche Steine im Ductus. Tuberculosis pulmonum. Braune Atrophie von Herz, Leber, Nieren.

Die Fälle 1 und 2 stellen chronisch indurative Prozesse am Pankreas dar, die zu erheblichen Störungen der äußeren Sekretion der Drüse geführt haben.

Während die innere Sekretion im Falle 1 sich nach dem Ausfall der Blutzucker- und Harnzuckeruntersuchung als ungeschädigt erweist, zeigt Fall 2 Fehlen der spontanen, aber Vorhandensein von alimentärer Glykosurie.

Das Fehlen des Parallelismus zwischen äußerer und innerer Sekretion bei destruirenden Prozessen des Pankreas ist der klinischen Erfahrung hinlänglich bekannt. Wir sehen Fälle von relativ ausge-

dehnter Zerstörung des Organes oft ohne Zeichen spontaner Glykosurie, bzw. Diabetes verlaufen. Dagegen kann eine so ausgedehnte und hochgradige Veränderung der Drüse, wie sie der autopsische Befund von Fall 5 zeigte, zu echtem Pankreasdiabetes führen.

Die Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie deckt doch in manchen Fällen bei Fehlen von spontaner Glykosurie den pankreatogenen Ursprung eines Leidens auf. Gerade in unserem Fall 4 (Pankreasnekrose), wo das Krankheitsbild von peritonitischen und Zeichen eines subphrenischen Abszesses beherrscht war, kam die Feststellung der alimentären Glykosurie der Diagnose sehr zu Hilfe. Im Falle 3 (Pankreascyste) konnte die Störung des Kohlehydratstoffwechsels und damit ein wichtiges diagnostisches Merkmal der Beobachtung leicht entgehen, da einmal erst die nach 4 Stunden entleerte Harnportion Zucker aufwies. Die Hyperglykämie war dagegen außerordentlich eklatant (0,196%) und sofort feststellbar. Bemerkenswerter Weise war die hyperglykämische Reaktion nach der Operation geringer. Alimentäre Glykosurie trat nicht mehr auf.

Ebenso wie beim Morbus Basedowii darf man wohl erwarten, daß sich in Zukunft oft leichtere Störungen der Pankreasfunktion unter Umständen einzig und allein in einer alimentären Hyperglykämie zu erkennen geben. Bei der Verbesserung der Blutzuckermethoden bietet die Beachtung dieses Punktes keine besonderen Schwierigkeiten mehr.