Aus der Universitäts-Frauenklinik in Breslau.
(Direktor: Geh.-Rat Küstner.)

Der diagnostische Wert der Adrenalinglykosurie für die Schwangerschaft.

Von Dr. Heinz Küstner.

Das Bestehen eines renalen Diabetes während der Schwangerschaft wird immer noch von einigen Autoren als nicht bewiesen erachtet. So nimmt Dietrich (1) nach seiner letzten Veröffentlichung an, daß es sich gar nicht um eine Empfindlichkeit der Nieren bei der Glykosurie der Graviden handelt, sondern daß der Blutzucker nach Darreichung von 100 g Traubenzucker so hoch ansteigt, daß auch schon ein Gesunder Zucker ausscheiden würde; er meint, es handle sich um einen echten Diabetes leichten Grades, um eine Leberinsuffizienz. Seitz und Jeß (2) sind zwar der Ansicht, daß ein renaler Diabetes bei Schwangeren vorkommt, konnten aber nur bei 50% der nach der Frank-Nothmannschen Methode untersuchten Graviden eine Glykosurie konstatieren. Dagegen bestätigten Nürnbergger (3), Lindig (4) u. a. die Resultate von Frank, Nothmann (5) und Grünthal (6) und legen der Probe eine diagnostische Bedeutung bei.

Ebenso wie die Meinungen über die Frage, ob die Schwangerschaftsglykosurie für die Diagnose der Gravidität brauchbar ist, geteilt sind, liefert auch noch keine Methode, den Diabetes experimentell zu demonstrieren, vollkommen befriedigende Resultate. Zweifellos ist die ursprüngliche Frank-Nothmannsche (100 g Traubenzucker per os) den anderen Methoden in vielen Punkten überlegen, aber sie hat auch ihre Nachteile; der Traubenzucker ist sehr teuer, und das leichte Erbrechen während der Gravidität kann den Versuch unmöglich machen. Es wäre daher außerordentlich erfreulich, wenn die Phloridzinprobe von Kamnitzer und Joseph (7) und die Adrenalinprobe nach Brinnitzer-Roubitschek (8) die Frank-Nothmannsche Methode zu ersetzen imstande wären.

Ich habe die Roubitscheksche Methode in allen von mir untersuchten Fällen angewandt, habe allerdings eine kleine Aenderung der Versuchsanordnung vorgenommen. Roubitschek gibt an, man solle früh morgens nüchtern die Probe anstellen. Wenn einem Menschen in nüchternem oder noch besser im Hungerzustand eine gewisse Menge Traubenzucker per os gegeben wird, so steigt, wie erst kürzlich Traugott (9) zeigen konnte, der Blutzuckerspiegel enorm an, viel höher prozentual, als wenn man demselben Menschen einige Zeit später eine wesentlich größere Menge Traubenzucker zuführt. Traugott kommt zu dem Schluß, daß „die erste Dextrosegabe die Leberzellfunktion derart beeinflußt, daß eine Mehrleistung der Zelle bezüglich der weiteren Zuckerverwertung resultiert“. Umgekehrt ist nun aber wegen der geringeren Funktionstüchtigkeit der Leberzelle im nüchternen Zustand der Anstieg des Blutzuckers nach Zufuhr von Traubenzucker stärker; wenn wir also die Versuchsanordnung nach Frank-Nothmann wählen, unterstützt uns dieses Moment. Gehen wir aber zur Erzielung einer Blutzuckersteigerung einen anderen Weg, versuchen wir durch Reizung des Sympathikus den Blutzucker zu erhöhen, so liegen die Verhältnisse wesentlich anders.

Wir unterscheiden zweierlei Arten von Hyperglykämie. Einmal die normalerweise bei jedem Menschen nach kohlenhydratreicher Nahrung auftretende Blutzuckererhöhung, die wir physiologische Hyperglykämie nennen; es steigt dabei der Blutzucker auf etwa 0,12 bis 0,19%. Davon zu trennen ist die pathologische Hyperglykämie; von dieser sprechen wir, wenn der Blutzuckerwert über 0,2% liegt. Eine schwangere Frau scheidet aber schon bei niedrigen Blutzuckerwerten, etwa bei 0,12 bis 0,17%, Zucker durch die Nieren aus, und darum nennen wir diese Erscheinung einen renalen Diabetes. Die Adrenalinmethode bezweckt nun, medikamentös eine physiologische Hyperglykämie zu erzielen. Wenn wir bei einem Patienten durch Injektion von Adrenalin diese für den Versuch notwendige Steigerung des Blutzuckers erreichen wollen, liegt die Möglichkeit vor, daß der Glykogenvorrat der Leber, wenn wir den Patienten nüchtern untersuchen, nicht ausreicht, um den Blutzucker auf diesen Wert zu bringen. Es würde dann selbst unter der Voraussetzung, daß ein renaler Diabetes besteht, Zucker durch die Nieren nicht ausgeschieden werden. Ich untersuchte daher die Schwangeren nie in nüchternem Zustand. Meines Erachtens spielt bei den Methoden, die durch Sympathikusreizung die physiologische Blutzuckererhöhung erreichen wollen, der Glykogengehalt der Leber eine nicht unwesentliche Rolle. Denn wenn wir mit Adrenalin eine Steigerung des Zuckerspiegels auf etwa 0,15 bis 0,18% erzielen können, dann ist auch bei einer Schwangeren eine Zuckerausscheidung die Folge. Es handelt sich also nur um die Frage: besteht eine solche physiologische Hyperglykämie, wenn wir die von den Autoren angegebene Versuchsanordnung einhalten?

Die Untersuchungsergebnisse, bei denen der Blutzucker nicht bestimmt wurde, müssen als bestätigend oder widerlegend für den Wert und die Brauchbarkeit der Methode abgelehnt werden. Bei der Adrenalinprobe können verschiedene Momente das Ausbleiben der physiologischen Blutzuckererhöhung und somit ein Versagen der Reaktion bedingen. Es kann dies seinen Grund in der Versuchstechnik oder in individuellen Differenzen haben. So ist zum Beispiel das Adrenalin oft nicht wirksam, besonders wenn die Flasche einige Tage

geöffnet gewesen ist. Auch die Art der Injektion selbst kann von Bedeutung sein; trifft man zufällig ein subkutanen Gefäß, so ist die Wirkung des Adrenalins nicht protrahiert genug, wir bekommen dann einen steilen Anstieg der Blutzuckerkurve und nach kurzer Zeit ein Absinken unter den erforderlichen Wert, sodaß eine nachweisliche Ausscheidung von zuckerhaltigem Urin während der kurzen Zeit der Blutzuckererhöhung nicht stattgefunden haben kann.

Es kommen außerdem aber auch noch individuelle Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit gegen Adrenalin vor; entweder steigt der Blutzucker nach 0,5 mg Adrenalin über den physiologischen Wert von 0,19 bis 0,20%, oder er bleibt so niedrig, daß eine Glykosurie selbst bei einer Empfindlichkeit der Nieren nicht auftreten kann. Derartige Fehler sind durch Wiederholung und eventuell geringe Abänderungen in der Versuchsanordnung zu korrigieren.

Ich habe im ganzen 150 Untersuchungen an 125 Schwangeren gemacht. Irgendwelche Auswahl des Materials habe ich nicht getroffen, sondern zum Teil Frauen, welche die gynäkologische oder die Schwangerenpoliklinik aufsuchten, zum Teil Hauschwanger zu den Versuchen verwandt. Der Gang der Untersuchung war folgender: 10 g Traubenzucker wurden in etwa 150 bis 200 ccm Wasser gegeben und 15 bis 20 Minuten später 0,5 mg Adrenalin subkutan. Der Blutzucker wurde bei Beginn des Versuchs, $\frac{1}{2}$ Stunde, 1 Stunde, und wenn notwendig, d. h. wenn im Urin nach 1 Stunde noch kein Zucker aufgetreten war, $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injektion bestimmt. War auch dann noch kein Zucker im Harn, so wurde der 2 und eventuell 3 Stunden nach der Injektion gelassene untersucht.

Einige Versuchsreihen mögen dies erläutern.

1. K. S., 33 Jahre. Die Menstruation trat immer genau nach 28 Tagen ein; die letzte Periode war 32 Tage vor der Untersuchung.

3,35 Blutzucker 0,070; Urin Sacch. —
10 g Traubenzucker und 0,5 mg Adrenalin
4,10 Blutzucker 0,131; Urin Sacch. —
4,35 Blutzucker 0,169; Urin Sacch. ++
5 Blutzucker 0,158; Urin Sacch. +

Die spätere gynäkologische Untersuchung stellte eine Gravidität im 2. bis 3. Monat fest; Periode war in der Zwischenzeit nicht aufgetreten.

2. E. M., 3. Graviditätsmonat.

9 Blutzucker 0,071; Urin Sacch. —
10 g Traubenzucker und 0,5 mg Adrenalin
9,30 Blutzucker 0,125; Urin Sacch. —
10 Blutzucker 0,173; Urin Sacch. +
11 Urin Sacch. +

3. M. B., 22 Jahre. 6. Graviditätsmonat.

9,05 Blutzucker 0,077; Urin Sacch. —
10 g Traubenzucker und 0,5 mg Adrenalin
9,35 Blutzucker 0,136; Urin Sacch. —
10,05 Blutzucker 0,170; Urin Sacch. +

4. A. K., 28 Jahre. 7. Graviditätsmonat.

10,40 Blutzucker 0,073; Urin Sacch. —
10 g Traubenzucker und 0,5 mg Adrenalin
11,15 Blutzucker 0,102; Urin Sacch. —
11,45 Blutzucker 0,126; Urin Sacch. —
12,20 Blutzucker 0,150; Urin Sacch. +

5. O. W., 35 Jahre. 8. Graviditätsmonat.

3,30 Blutzucker 0,073; Urin Sacch. —
10 g Traubenzucker und 0,5 mg Adrenalin
4,05 Blutzucker 0,105; Urin Sacch. +

In dieser Weise, wie die 5 Versuche zeigen, habe ich an allen Fällen die Adrenalinmethode geprüft; manche von den Hauschwangeren untersuchte ich in größeren Zeitabständen zweimal.

Von den 150 untersuchten Frauen schieden 100 Zucker aus. Bis zur 33. Schwangerschaftswoche zeigten sämtliche Frauen, bis auf eine, Zeichen eines renalen Diabetes (42 Fälle). Der eine Fall war eine Frau, die im 3. Monat gravid war und einige Tage nach der Untersuchung abortierte. Zwischen der 33. und 37. Woche waren von 54 Frauen noch 37 positiv. Nach der 37. Woche konnte ich bei 21 Frauen noch eine Glykosurie nachweisen, untersucht habe ich in diesen Wochen 53 Fälle. Nach meinen Untersuchungen kann ich also feststellen, daß bis zur 33. Schwangerschaftswoche bei 97% sämtlicher Frauen ein renaler Diabetes besteht. Es scheint mir demnach diese Glykosurie bei physiologischer Hyperglykämie in zweifelhaften Fällen ein wichtiges Hilfsmittel für die Diagnose der Schwangerschaft zu sein. Besonders zeigt auch Fall 1, daß wir damit die Diagnose „Gravidität“ stellen können zu einer Zeit, wo gynäkologisch noch keine Veränderung zu konstatieren ist. Die 50 Frauen, die trotz Blutzuckererhöhung keinen Zucker ausschieden, befanden sich jenseits der 33. Schwangerschaftswoche, bis auf den einen bereits oben erwähnten Fall, bei dem Abort nach einigen Tagen eintrat. Ich habe mich bei meinen Untersuchungen nur auf den qualitativen Zuckernachweis im Harn beschränkt; aber zu dem gleichen Resultat, daß nämlich gegen Ende der Schwangerschaft die Zuckerausscheidung geringer wird, kam Lindig, der quantitativ die Urinuntersuchungen vornahm. Gerade bei den Hauschwangeren, die ich zweimal untersuchte, konnte ich diese Beobachtung machen.

1. L. K., 25 Jahre. Letzte Menstruation Anfang Juli 1921. Erste Untersuchung am 1. II. 1922.

2,40 Blutzucker 0,100; Urin Sacch. —
10 g Traubenzucker und 0,5 mg Adrenalin
3,15 Blutzucker 0,123; Urin Sacch. —
3,40 Blutzucker 0,160; Urin Sacch. +

Zweite Untersuchung am 1. III. 1922.

2,45 Blutzucker 0,100; Urin Sacch. —
10 g Traubenzucker und 0,5 mg Adrenalin
3,15 Blutzucker 0,120; Urin Sacch. —
3,50 Blutzucker 0,187; Urin Sacch. —
4,50 Urin Sacch. —

Entbindung am 5. III. 1922.

2. M. T., 28 Jahre. Letzte Menstruation am 25. III. 1921. Erste Untersuchung am 8. II. 1922.

3 Blutzucker 0,077; Urin Sacch. —
10 g Traubenzucker und 0,5 mg Adrenalin
3,40 Blutzucker 0,114; Urin Sacch. —
4,15 Blutzucker 0,130; Urin Sacch. +
4,45 Urin Sacch. ++

Zweite Untersuchung am 1. III. 1922.

3,15 Blutzucker 0,064; Urin Sacch. —
10 g Traubenzucker und 0,5 mg Adrenalin
3,50 Blutzucker 0,120; Urin Sacch. —
4,30 Blutzucker 0,148; Urin Sacch. —
5 Blutzucker 0,135; Urin Sacch. —
6 Urin Sacch. —

Entbindung am 25. III. 1922.

Solche Beobachtungen, das Nachlassen und schließlich das Aufhören der in den ersten Monaten gesteigerten Durchlässigkeit der Nieren für Traubenzucker, habe ich außer bei diesen 2 Fällen noch mehrmals machen können. Bei manchen Frauen fehlten Zeichen eines renalen Diabetes bereits im 8. Monat. Andererseits kam es gelegentlich vor, daß selbst am Tage der Niederkunft die Frauen bei nur wenig erhöhtem Blutzucker im Urin Traubenzucker ausschieden; die Gärungsprobe lieferte den Beweis, daß es Traubenzucker und nicht etwa Milchsüßer war. Irgendwelche Schlüsse lassen sich daraus natürlich nicht ableiten.

Ich habe bereits anderen Ortes (10) darauf hingewiesen, daß der renale Diabetes wahrscheinlich nicht mit dem befruchteten Ei bzw. dem Föt in ätiologischem Zusammenhang steht, sondern daß wohl eine Aenderung der Funktionen der Ovarien während der Schwangerschaft der wesentliche Faktor ist. Vorläufig müssen wir uns mit der Tatsache begnügen, daß die Empfindlichkeit der Nieren gegen Zucker in der ersten Zeit der Gravidität größer ist als in den späteren Monaten.

Der Schwellenwert des Blutzuckers, bei dem der renale Diabetes sich manifestiert, ist individuell sehr verschieden. So habe ich Fälle beobachtet, bei denen bereits bei einem Blutzucker von 0,082% eine Glykosurie bestand. Bei den 100 positiven Fällen fand ich, daß der durchschnittliche Blutzuckerwert, bei dem der gleichzeitig gelassene Urin zum ersten Male Zucker enthielt, bei 0,141% liegt. Also ein Wert, der wesentlich unter dem liegt, der von Frank als Grenzwert für die Ausscheidung von Zucker beim Gesunden angenommen wird; dieser ist 0,19 bis 0,20%. Es muß sich also bei dieser Glykosurie um eine solche renaler Provenienz handeln.

Zusammenfassung. 1. In den ersten sieben Monaten der Gravidität besteht in 97% der Fälle ein renaler Diabetes.

2. Dieser ist leicht nachweisbar mit der Brinnitzer-Roubitschek'schen Methode; die Bestimmung des Blutzuckers ist notwendig.

3. Etwa $\frac{3}{4}$ bis $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injektion von 0,5 mg Adrenalin ist Zucker im Harn nachweisbar.

4. Der durchschnittliche Höchstwert der Blutzuckerkurve liegt bei 0,141%.

1. Klin. ther. Wschr. 1922 Nr. 28. — 2. M. m. W. 1922 Nr. 1. — 3. D. m. W. 1921 Nr. 38. — 4. Mschr. f. Geburtsh. 1922. — 5. M. m. W. 1920 Nr. 50. — 6. Inaug. Diss., Breslau. — 7. Ther. d. Gegenw. 1921 H. 9. — 8. Klin. ther. Wschr. 1922 Nr. 5. — 9. Klin. ther. Wschr. 1922 Nr. 18. — 10. Klin. ther. Wschr. 1922 Nr. 7; Zbl. f. Gyn. 1922 Nr. 30.