

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Greifswald.  
**Beitrag zur Glykosurie bei Frauen mit experimentellen Untersuchungen über ihre Aetiologie.**

Von Prof. Max Henkel.

Glykosurie resp. Diabetes bei Frauen ist im allgemeinen eine seltene Erscheinung. Ueber ihre Häufigkeit bei Männern liegen ziemlich umfangreiche Statistiken vor, die das Gesagte zur Evidenz beweisen. Bouchardat<sup>1)</sup> rechnet auf 172 Fälle von Diabetes bei Männern nur 53 bei Frauen. Auch Griesinger bestätigt die Tatsache, daß der Diabetes bei Männern häufiger ist als bei Frauen. Desgleichen v. Noorden<sup>2)</sup> und ebenso Dickinson, Naunyn in der „Speziellen Pathologie und Therapie“ von Nothnagel.

Im allgemeinen werden wir Gynäkologen es danach verhältnismäßig selten praktisch mit dieser Komplikation zu tun haben, und zwar entweder bei eingetretener Schwangerschaft, oder da, wo wir Glykosurie resp. Diabetes vergesellschaftet finden mit gynäkologischen Erkrankungen. Die Laktations-Meliturie (Laktosurie) kommt in den letzten Monaten der Schwangerschaft und bei Neuentbundenen und Säugenden vor. Die ersten derartigen Beobachtungen finden wir bei Blot<sup>3)</sup>, Hofmeister und Thierfelder u. a. m. Auch Kaltenbach hat nachgewiesen, daß es sich hierbei um Milchzucker handelt, also um eine Art des Zuckers im Urin, die sonst bei Glykosurie und Diabetes nicht beobachtet wird. Praktisch dürfte ihr eine besondere Bedeutung nicht zuzusprechen sein.

Finden wir Diabetes während der Schwangerschaft und Geburt, so stellt dies ausnahmslos eine schwere Komplikation dar; von 15 Frauen, die zuckerkrank zur Entbindung kamen, starben nach Duncan<sup>4)</sup> 4 im Koma, das bald nach der Entbindung auftrat. In dreien dieser Fälle starb die Frucht vorzeitig ab. Die Dinge liegen jedenfalls so, daß Diabetes bei Schwangerschaft und Geburt eine sehr ernste Komplikation darstellt, die nicht außer acht gelassen werden darf. Oft genug wird ja bei vorhandenem Diabetes, namentlich dann, wenn es sich um erhebliche Zuckerausscheidung im Urin handelt, die Konzeption verhindert. Durch die eingetretene Schwangerschaft wird ganz regelmäßig eine oft erhebliche Steigerung der Zuckerausscheidung hervorgerufen, sodaß über jeden Zweifel die Tatsache erhaben ist, daß Schwangerschaft einen bestehenden Diabetes verschlimmert. Weiter sind Fälle bekannt, wo

Diabetes resp. Glykosurie erst klinisch in Erscheinung trat resp. ausgelöst wurde, als die Schwangerschaft erfolgt war. Für diese Fälle würde dann daran gedacht werden können, daß die Schwangerschaft selbst den Diabetes hervorgerufen hat. Nach den hierüber vorliegenden Mitteilungen dürfte von der Annahme Abstand zu nehmen sein, daß ein wirklich schwerer, späterhin bleibender Diabetes durch Schwangerschaft erzeugt werden kann. Dieser hat vielmehr vorher schon bestanden, wurde nur erst während der Schwangerschaft erkannt, die eine Verschlimmerung desselben bedingte. Auch derartige Fälle sind beobachtet worden, wo nach Beendigung der Schwangerschaft und des Wochenbettes die Zuckerausscheidung zurückging.

Etwas anderes ist es aber um die Fälle, wo es sich nur um eine geringfügige Zuckerausscheidung mit dem Urin handelt. Ueber diese Fälle von Glykosurien, die gewöhnlich auch ohne besondere Zunahme der Harnmenge und die allgemein bekannten Symptome des Diabetes verlaufen, existiert eine ganze Reihe von Beobachtungen, die die Möglichkeit ihrer Auslösung durch die Schwangerschaft nahe legen resp. dadurch beweisen, daß sie mit ihrem Ablauf vollkommen schwinden. So haben v. Noorden, Zilzer die Beobachtung mitgeteilt, ebenso auch Naunyn, der sich der Mitteilung von Hess anschließt, daß die Laktations-Meliturie durch Einführung von Traubenzucker gesteigert wurde. Diese Tatsache könnte, wie Naunyn meint, ihre Erklärung dadurch finden, daß der zugeführte Traubenzucker den Milchzucker vor der teilweisen Zersetzung schützt. Stagniert die Sekretion, oder wird sie unterbrochen, so nimmt die Zuckerausscheidung im Urin zu. Ein ganz interessantes Licht auf diese Beobachtung wirft der experimentelle Versuch von Bert, der Laktosurie bei einer Ziege eintreten sah, der er vorher die Milchdrüsen exstirpierte, woraus der Schluß gezogen werden könnte, auf den Naunyn selbst hindeutet, daß der Milchzucker nicht in den Brustdrüsen gebildet wird, sondern hier nur ausgeschieden würde.

Jedenfalls haben diese Glykosurien, wo der prozentuale Gehalt des Zuckers im Urin auch nur verhältnismäßig gering ist, was schon für die Beurteilung des Falles auch hinsichtlich der Prognosenstellung von Wichtigkeit ist, mit dem echten Diabetes nichts zu tun. Sie pflegen nach Ablauf des Wochenbettes oder der schädigenden Noxe zur Norm zurückzugehen.

Wie in diesen Fällen die Zuckerbildung resp. Ausscheidung durch den Urin zu erklären ist, dürfte auch heute noch nicht definitiv klargestellt sein. Für manche Fälle dürften wir wohl mit Sicherheit die Glykosurie auffassen als Folge des toxischen Einflusses, und zwar entweder auf die Bauchspeicheldrüse, auf die Leber und schließlich auch auf den Sympathicus. Wahrscheinlich gemacht wird diese letztere Annahme durch die experimentellen Untersuchungen über die Adrenalinglykosurie von Walter Straub<sup>1)</sup>, der den Angriffsort in den Sympathicus verlegt, dessen zentrale Reizung den Effekt des Zuckerstiches bewirkt. Daß auch hier eine nervöse Reizung des Sympathicus die Zuckerausscheidung im Urin provoziert resp. unterstützt, ist wohl anzunehmen, weil es sonst nicht erklärlich wäre, weshalb die in Rede stehende Komplikation so verhältnismäßig selten beobachtet wird.

Im allgemeinen wenig bekannt und berücksichtigt ist in der Literatur das Zusammentreffen von Zucker im Urin mit Erkrankung des weiblichen Genitalapparates. Die Komplikation an sich würde weiter nichts Besonderes vorstellen. Hierüber, sofern es sich um Operationen handelt, die aus gynäkologischer Indikationsstellung bei zuckerkranken Frauen vorgenommen werden, wissen wir, daß die Chancen einer solchen für die betreffende Frau keine sehr günstigen sind; einmal haben wir zu rechnen mit dem verhältnismäßig so häufigen Auftreten des Komas in den nächsten Tagen nach der Operation, und zweitens ist es ganz bekannt, daß bei allen Diabeteskranken die Gefahr der Wundinfektion im Operationsgebiet besonders groß ist.

Es lag demnach nahe, vor der Operation eine Ent-

1) De la Glycosurie ou Diabète sucré, Paris 1875. — 2) Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. — 3) Gazette des Hopitaux 1853, No. 121. — 4) British med. Journ 1882.

1) Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 10.

zuckerung des Urins nach Möglichkeit anzustreben. Abgesehen von der rein diätetischen Kur, die allgemein empfohlen wird, hat sich auch das prophylaktische Verabfolgen von Natrium bicarbonicum und Natrium citricum sehr bewährt. Auch Kochsalzinfusionen sind in solchen Fällen zu empfehlen, jedoch nicht mit Zusatz von Adrenalin, weil hier möglicherweise selbst die geringe Menge desselben, die derartigen Infusionen gewöhnlich zugesetzt wird, leicht schädlich wirken kann, entsprechend dem oben Gesagten.

Die Flüssigkeitszufuhr darf bei der Behandlung in keiner Weise eingeschränkt werden, weil der Wasserverlust des Körpers einen ungünstigen Einfluß auf die Folgen der Narkose und der Operation unzweifelhaft mit sich bringen würde. Die Lumbalanästhesie hat sich in diesen Fällen besonders gut bewährt.

Wie weit die Entzuckerung des Organismus vor der Operation zu treiben ist, wird selbstverständlich durch die Dringlichkeit der Beseitigung des vorliegenden Leidens diktiert. Nach der Operation hält zweckmäßig die antidiabetische Kur, natürlich unter individueller Berücksichtigung, noch eine Zeitlang an. Dies in großen Zügen das Wesentliche über das Zusammentreffen von Schwangerschaft, Geburt und gynäkologischen Erkrankungen mit Diabetes.

Von besonderer Wichtigkeit scheinen mir nun die Fälle zu sein, wo nachweislich der Zucker im Urin erst durch das gynäkologische Leiden selbst hervorgerufen wird. Es gibt eine ganze Reihe gynäkologischer Erkrankungen, die diesen hervorrufen können. Einige der ältesten, im ganzen überhaupt spärlichen hierher gehörigen Mitteilungen stammen von Immlach<sup>1)</sup> und Beyea.

Beyea entfernte bei einer zuckerkranken Frau (7 %) eine große Ovarialzyste; die Operation verlief vollkommen glatt; bis zur Entlassung der Patientin aus der Klinik ging der Zucker auf 4 % zurück, und nach zwei Monaten war er gänzlich geschwunden.

Die deutsche Literatur, namentlich so weit sie Tumorbildungen als Ursache der Zuckerausscheidung annimmt, ist sehr gering.

Gottschalk<sup>2)</sup> berichtet neben anderen Fällen, bei denen die Komplikation Myom und Diabetes schwerer Art bestand, auch über einen solchen, den er mit dem Erfolg operierte, daß später der Diabetes in sehr viel geringerem Grade bestehen blieb. Schon Gottschalk spricht sich dahin aus, daß das Zusammentreffen zwischen Myom und Diabetes nicht zufälliger Natur sei, sondern er nimmt einen inneren Zusammenhang an, über dessen Natur er sich nicht in Vermutungen ergehen will. Kleinwächter<sup>3)</sup> lehnt den Gedanken, daß das Myom den Eintritt des Diabetes begünstige, ab, und neigt mehr zu der Ansicht, daß Myomentwicklung und Diabetes gleichzeitig einsetzten. Scheunemann<sup>4)</sup> berichtet über 30 Myompatienten, bei denen 2mal eine Komplikation mit Diabetes bestand. Bei dem einen der beiden Patienten ging mit dem Schrumpfen des Tumors der Diabetes zurück. Er ist der Ansicht, daß das Myom die Entstehungsursache des Diabetes sei und daß gerade deswegen der Tumor ohne Rücksicht auf den vorhandenen Diabetes operiert werden müsse.

Ich selbst kenne aus eigener Erfahrung zwei Fälle von Myom und einen von Ovarientumor, in deren Gefolge Zucker im Urin auftrat. Der eine Fall stammt noch aus meiner Berliner Zeit, bei dem nach der Operation der Zuckergehalt völlig schwand. Nähere Angaben über diesen Fall stehen mir nicht zur Verfügung. Ueber zwei andere Fälle aber aus meiner Greifswalder Zeit kann ich ausführlich berichten.

Es handelte sich im ersten Falle um eine 48jährige Frau, die 10mal, zuletzt vor 7 Jahren, geboren hatte. Die Menstruation war regelmäßig, stark und schmerzhaft, alle 4 Wochen. Der Grund, weshalb die Frau die Klinik aufsuchte, bestand in Schmerzen in der rechten Seite und dem Vorhandensein einer Geschwulst im Leib, die seit 2 Jahren schnell gewachsen war. Die klinische Diagnose stellte ich auf einen myomatösen Uterus (Gewicht nach seiner Entfernung 16 Pfund). Der Urin war alkalisch, zeigte beim Kochen Trübung, die auf Säurezusatz sich aber verlor. Der Zuckernachweis erfolgte durch die Trommersche Probe, Gärung und Polarisation (3 %). Es bestand hier nun die Frage: sollte man operieren, oder aber mit Rücksicht auf die Komplikation, die das Vor-

handensein des Zuckers bedeutete, im Hinblick auf die große Gefahr, die durch die Operation unzweifelhaft hervorgerufen würde, davon Abstand nehmen. Da die Patientin sehr erhebliche Beschwerden hatte, so verzichtete ich auf jede vorbereitende antidiabetische Kur. Ich hatte nur Sorge getragen, daß die Urinuntersuchung exakt vorgenommen wurde — eine Vermehrung der täglichen Urinmenge über die Norm bestand nicht — und dann wurde operiert. Die Narkose erfolgte mit dem Roth-Drägerschen Apparat. Die Laparotomie, mit dem Mittelschnitt vorgenommen, ließ sofort erkennen, daß die Schmerzen in der rechten Seite bedingt gewesen waren durch die vorwiegend intraligamentäre Entwicklung des großen Myoms; dasselbe war lymphangiektatisch erweicht, wodurch das schnelle Wachstum zur Genüge erklärt wurde. Am Tage nach der Operation stand die Patientin auf und machte eine glatte, fieberfreie Rekonvaleszenz durch mit primärer Wundheilung. Während der Rekonvaleszenz nahm die Patientin an Gewicht zu, der Zucker ging langsam zurück und war bei der Entlassung der Kranken vollständig geschwunden.

Der zweite Fall, über den ich zu berichten habe, stammt aus der jüngsten Zeit und betrifft eine 26jährige Frau, die am 13. Januar 1909 eingeliefert wurde. Die Anamnese ergab, daß vier Entbindungen vorausgegangen waren, der letzte Partus vor fünf Monaten. Die Menstruation war seit der Geburt des Kindes nicht wiedergekehrt. Seit zwei Jahren bestanden Schmerzen in der rechten Unterbauchseite, die zwei Tage vor der Aufnahme in die Klinik plötzlich einen sehr starken stechenden Charakter angenommen hatten. Seit dieser Zeit soll eine erhebliche Anschwellung des Leibes eingetreten sein. Die Untersuchung ergab das Vorhandensein eines zystischen Ovarialtumors bei ausgesprochenen peritonealen Reizerscheinungen, die als Folge einer eingetretenen Stieldrehung aufgefaßt wurden. Nach der Operation ergab sich, daß ein multilokuläres stielgedrehtes Ovarialkystom des linken Eierstocks vorlag, kompliziert durch Hämatosalpinx mit einem Gewicht von 3200 g. Auch hier ergab bei der Aufnahme die Untersuchung des Urins deutlichen Zuckergehalt. Durch Gärung und Polarisation wurde 0,3 % rechts drohender Zucker im Urin festgestellt, der vollkommen frei von Eiweiß und klar war. In diesem Fall wurde nun täglich nach der Operation der Zuckergehalt bestimmt, am Tage nach der Operation betrug er 0,3 %, am nächsten 0,15 %, am übernächsten 0,2 %, dann ging er langsam und stetig zurück und war am 22. Januar, am sechsten Tage nach der Operation, vollkommen geschwunden.

Auch hier war das Auftreten des Zuckers im Urin, wie der Erfolg zeigte, lediglich durch die Geschwulst bedingt. Wodurch und in welcher Weise er hervorgerufen wurde, läßt sich bis zu einer gewissen Wahrscheinlichkeit aus dem Krankheitsverlauf und dem anatomischen Befunde schließen. Es handelte sich zwar beide Male um große Geschwülste, sowohl Myom wie Ovarialtumor; aber doch sind in den beiden Krankengeschichten Anhaltspunkte dafür vorhanden, daß nicht allein die Größe des Tumors, wenn überhaupt, den Zucker hervorgerufen hat, sondern daß es vielmehr Stoffwechselprodukte gewesen sind, die, plötzlich aufgetreten, zu einer spezifisch wirkenden Intoxikation geführt haben. Bei dem Myom konnte das schnelle Wachstum, wie es bei lymphangiektatischen ja oft beobachtet wird, die Ursache hierfür abgegeben haben, während bei dem Ovarialtumor wohl mit größter Wahrscheinlichkeit die Stieldrehung zu beschuldigen ist. Einen analogen Fall wie diesen letzten habe ich früher schon einmal beobachtet.

Wo die toxische Wirkung einsetzt, ist nicht zu sagen; möglich ist, daß sie eine Reizung der Sympathicusfasern erzeugt.

Diese „toxische“ Ätiologie des Diabetes, wie ich sie annehme, wird auch sonst beobachtet und als Ursache des Diabetes bei andersartigen Erkrankungen angenommen.

Da mich die rein experimentelle Seite dieser Art der Entstehung des Diabetes natürlich sehr interessierte, so habe ich versucht, durch Injektion von Myomextrakt künstlich ebenfalls eine Glykosurie zu erzeugen. Ich sagte mir, daß möglicherweise durch die plötzliche Ueberschwemmung des Körpers mit dem frisch ausgepreßten Myomsaft analoge Intoxikationserscheinungen ausgelöst werden könnten.

Ich ging dabei so vor, daß ich frisch durch Operation gewonnenes Myomgewebe mit der vielfachen Menge steriler Kochsalzlösung und Glassplittern zerrieb. Nachdem wurde das gewonnene, sehr fein zerriebene Material filtriert und darauf sofort intramuskulär injiziert. Im ganzen standen mir 12 ccm Myomsaft zur Verfügung, die ich in zwei Hälften, da ich vorsichtig zu Werke gehen wollte, injizierte.

1) British medical Journal, Juli 1885, American Journal of obstetr. 1898 und 1899.  
— 2) Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, Leipzig 1899. —  
3) Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1900, Bd. 43. — 4) Festschrift für Fritsch 1902.

Zu dem Versuche hatte ich mir eine Patientin ausgesucht, die 39 Jahre alt, an einer für den vorliegenden Zweck indifferenten Erkrankung (Retroflexio uteri) litt und deren Urin bei saurerer Reaktion frei von Eiweiß und Zucker war. Dieser Frau spritzte ich die Hälfte des Myomextraktes intramuskulär ein, wonach dann zweistündlich der Urin auf Zucker, Eiweiß und chemische Reaktion geprüft wurde. Innerhalb der nächsten 24 Stunden blieb der Urin dauernd eiweiß- und zuckerfrei. Als einzige auffallende Abweichung von der Norm ergab sich lediglich die Veränderung der chemischen Reaktion: der Urin wurde sofort alkalisch, dann neutral und zunehmend wieder sauer. 24 Stunden nach der ersten Injektion wurde die zweite Hälfte Myomextrakt mit dem gleichen Effekt auf den Urin injiziert; dieser wurde sofort wieder alkalisch; Eiweiß und Zucker traten auch in 24stündiger Beobachtung nicht auf.

Dieser in gewissem Grade negative Verlauf des Experimentes dürfte nicht ohne weiteres den Schluß nahelegen, daß ein Zusammenhang zwischen Myom und Zuckerausscheidung nicht besteht. Ein derartiger Versuch wird immer an gewisse Voraussetzungen gebunden sein, die sich nicht immer werden verwirklichen lassen; ich erinnere nur an die schon anatomisch vorhandene Ungleichmäßigkeit der Myome. Dazu kommt dann noch die körperliche Gesamtbeschaffenheit, die Reaktion des Organismus auf Gifte etc. Und schließlich ist auch noch neben anderen die Frage zu beantworten, ob die angewandte Menge des Myomextraktes zur Erzielung einer so schweren resp. starken körperlichen Reaktion ausgereicht hat, ob der Versuch nicht zu einer Zuckerausscheidung geführt hätte, wenn mehr Myomextrakt injiziert worden wäre. Allein bei derartigen Experimenten muß man natürlich außerordentlich vorsichtig sein.

**Schluß.** Praktisch ergibt sich aus dem Mitgeteilten unter Bezugnahme auf die Krankengeschichten, daß Tumorbildung im weiblichen Genitale Glykosurie auslösen kann, die nach Entfernung der Ursache in Heilung übergeht. Da nun bekanntlich die Prognose der Operation bei vorhandenem essentiellen Diabetes nach jeder Richtung recht ungünstig ist, so muß es wünschenswert erscheinen, diese Fälle von „Intoxikationsdiabetes“ als solche zu erkennen, für die, wie ja auch meine Fälle zur Evidenz zeigen, jede abwartende oder vorbereitende Behandlung zwecklos und auch falsch ist, da mit der Entfernung der Geschwulst der Zucker von selbst im Urin schwindet.

Der klinisch-diagnostische Hinweis, den ich meinen Beobachtungen entnehmen zu können glaube, liegt darin, daß in diesen Fällen der Zuckergehalt gering ist, daß die Urinmenge nicht wesentlich vermehrt ist und daß auch starker Durst mit dem Bedürfnis reichlicher Flüssigkeitszufuhr fehlt. Auf den Nachweis von Azeton oder Azetessigsäure möchte ich nicht allzuviel Wert legen, da ich diese auch schon bei anderen rein gynäkologischen Erkrankungen ohne Diabetes wiederholt beobachten konnte und wir ja außer dem Diabetes noch andere Erkrankungen kennen, die öfter zur Azetonurie führen, so besonders die Karzinomkachexie.