

Umgebungsstämmen dieser Patienten	Serum Typus I					Serum Typus II					Serum Typus III				
	I:10	I:20	I:50	I:100	I:200	I:10	I:20	I:50	I:100	I:200	I:10	I:20	I:50	I:100	I:200
Nr. 46	++	++	++	+		+	+								
Nr. 68	++	++	+	+		+									
Nr. 69	++	++	+	+		+									
Nr. 70	++	++	++	+		+	+								
Nr. 20	++	++	+	+		+									
Nr. 21	++	++	+	+		+									
Nr. 52	++	++	+	+		+									
Nr. 53	++	+	+	+		+					+				
Nr. 57	++	++	++	+		+	+								
Nr. 59	++	++	++	+		+									
Nr. 17	++	++	+	+		+	+								
Nr. 14	++	++	+	+		+									
Nr. 16	++	++	++	+		+	+								
Nr. 34	++	++	+	+											
Nr. 42	++	++	+	+		+									
Nr. 54	++	++	+	+		+									
Nr. 58	++	++	+	+		+									
Nr. 60	++	++	+	+		++	++								
Nr. 61	++	++	+	+		+	+	+							
Nr. 62	++	++	+	+		+									

Normale Stämme  
Pneumokokkenträger

Nr. 3 (Dr. K.)											++	++	++	+
Nr. 23 (Pohle)						+	+				+	+		
Nr. 27 (Öhser)											++	++	+	
Nr. 29 (Hesse)											+	+	+	
Nr. 44 (Nickel)														

des persönlichen Nahverkehrs“ (Vermeidung des Anhaltens zum Beispiel) bezeichnet hat. Hier möchte auch bei der Lungentzündung eine Quelle der Weiterverbreitung liegen, welche durch Aufklärung zum mindesten stark eingedämmt werden kann.

injizierte körperfremde Zucker die Blutzuckerwerte nennenswert beeinflussen kann.

Es sei dabei erinnert, daß die Rectalzufuhr eine zum großen Teil parenterale darstellt, da der Abfluß der unteren Hämorrhoidalvenen unter Umgehung der Leber direkt in die Vena cava inferior erfolgt.

### REAKTIVE HYPOGLYKÄMIE DURCH PARENTERALE ZUCKERZUFUHR.

Von

Dr. RUBINO und Dr. VARELA, Montevideo.

Aus der I. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Charlottenburg-Westend. (Direktor: Prof. UMBER.)

In einer ersten Mitteilung<sup>1)</sup> haben wir bereits über die von uns beobachteten Resultate bei Versuchen mit der Rectalzufuhr von konzentrierter Dextroselösung (über 40%) berichtet. Das wichtigste Ergebnis war die Feststellung des Vorhandenseins von Glykosurien, die durch die Erhöhung des Blutzuckerspiegels nicht erklärt werden konnten, weil dieser stets im Rahmen der physiologischen Grenzen dabei blieb (0,080 bis 0,120 g).

Wir haben diese Versuche unter Anwendung von verdünnter Dextrose-, Lävulose- und Galaktoselösungen (20 bis 100 g Zucker), die um Konzentrationen von 3—25% schwankten, weitergeführt.

Alle unsere Versuche wurden an normalen Individuen angestellt.

Die Technik war folgende: Eine Stunde vor Beginn der Versuche wurde ein Reinigungseinlauf gegeben. Die Einführung der Zuckerlösung, die als Tropfklyma erfolgte, dauerte von einer bis zu acht Stunden. Während des Versuches blieb der Patient nüchtern im Bett. Die Veränderungen des Blutzuckerspiegels wurden nach der Bangschen Methode verfolgt. In einigen Fällen haben wir gleichzeitig Parallelbestimmungen der Zahl der roten und weißen Blutkörperchen angestellt.

Die bei dieser Technik gewonnenen Glykämiekurven geben daher ein reines Bild des Blutzuckers und seiner Regulationsvorrichtungen, ohne daß der in minimalen Mengen

#### Dextrose.

Die folgende Tabelle gibt die Resultate wieder, die in 17 Dextroseversuchen erzielt wurden.

Die langsame, sehr ausgedehnte Zuckerzufuhr ruft bedeutende Schwankungen des Blutzuckerspiegels hervor, die auch dann noch lange Zeit andauern, wenn die Zuckerzufuhr bereits aufgehört hat. In den meisten Fällen war am Schlusse der Versuche (nach 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> bis 6 Stunden) der anfängliche Blutzuckerwert noch nicht wieder erreicht.

Das wichtigste Ergebnis besteht darin, daß in 14 von 17 Fällen der Blutzuckerspiegel sinkt. Diese Hypoglykämie setzt gleich zu Beginn des Versuches ein und erstreckt sich dann über mehrere Stunden. Daß sie tatsächlich eine Folge der einverleibten Dextrose ist und nicht mit dem nüchternen Zustand der Versuchsperson oder nur der Flüssigkeitszufuhr zusammenhängt, zeigen uns drei (nicht in der Tabelle angeführte) Kontrollversuche an Personen, die unter den übrigen gleichen Versuchsanordnungen lediglich physiologische Kochsalzeinläufe erhielten. In diesen Fällen trat überhaupt keine Schwankung des Blutzuckerspiegels ein.

Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei rectaler Dextrosezufuhr ist bisher, außer unserer früheren Publikation, noch nichts bekannt. Es ist bisher vielmehr stets, auch bei peroraler Zufuhr von kleinen Dextrose mengen (10—20 g) ein Ansteigen der Blutzuckerwerte beobachtet worden [STRAUB<sup>2)</sup>].

Die von uns beobachtete Hypoglykämie muß daher in engem Zusammenhange mit unserer speziellen Versuchsanordnung stehen. Die wichtigsten Punkte derselben scheinen uns zu sein:

1. die parenterale Zufuhr,
2. die sehr langsame Einführung.

Tabelle I. *Dextrose.*

Versuchs-Nr.	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8	Nr. 9	Nr. 10	Nr. 11	Nr. 12	Nr. 13	Nr. 14	Nr. 15	Nr. 16	Nr. 17
Menge des eingeführten Zuckers	50 g in 25% Lös.	50 g in 10% L.	50 g in 10% L.	100 g in 20% L.	50 g in 20% L.	50 g in 10% L.	50 g in 10% L.	25 g in 5% L.	20 g in 3% L.	20 g in 15% L.	40 g in 6% L.	40 g in 20% L.	50 g in 20% L.	50 g in 10% L.			
Einlaufsdauer	1/2 Stunde	1 Std.	1 Std.	3 Std.	1/2 Std.	1 Std.	1 Std.	1 Std.	3 Std.	3 Std.	2 Std.	3 Std.	1/2 Std.	3 Std.	1 Std.	1/2 Std.	2 Std.
Blutzucker vor Einlauf	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Nach Anfang desselben	0,102	0,082	0,104	0,121	0,105	0,082	0,088	0,085	0,123	0,081	0,108	0,106	0,118	0,114	0,087	0,081	0,121
1 Stunde	0,095	0,076	0,083	—	0,099	0,060	0,072	0,083	—	—	—	—	0,110	—	0,099	0,129	—
2 „	—	—	—	0,121	0,098	—	—	—	—	—	0,083	0,090	—	—	0,098	0,082	0,140
2 1/2 „	0,085	—	0,083	—	—	0,071	0,090	0,058	0,092	0,074	—	—	—	—	—	—	—
3 1/2 „	—	0,073	—	0,110	0,072	—	—	—	—	—	—	—	0,118	0,106	—	0,102	0,078
6 „	—	—	—	—	—	—	—	—	0,090	0,087	0,101	0,094	—	0,143	—	—	—
Größte Abweichung v. Anfangswert in %	- 17	- 10	- 20	- 9	- 33	- 27	- 18	- 31	- 26	- 8	- 23	- 15	- 6	- 7	+ 13	+ 37	+ 15

Den ersten Punkt werden wir heranziehen müssen zur Aufklärung des entgegengesetzten Verhaltens des Blutzuckerspiegels bei oraler Aufnahme der Dextrose, den zweiten zur Aufklärung der differenten Resultate bei intravenöser Dextrosezufuhr. Diese stellt zwar auch eine parenterale Einverleibung dar, jedoch wird bei ihr das Blut so momentan mit Zucker überschwemmt, daß es trotzdem zu einer Hyperglykämie kommt. Es ist nun zwar bekannt, daß dieser Hyperglykämie nach einiger Zeit (ungefähr eine Stunde) eine Hypoglykämie folgt [BANG<sup>3</sup>], THANNHAUSER und PFITZER<sup>4</sup>).

Dieses Spätereinsetzen aber dürfte nur ein scheinbares sein; wir glauben vielmehr, daß sie genau wie bei unseren Versuchen schon gleich zu Anfang besteht und nur durch den großen eingeführten Zuckerüberschuß verdeckt wird, was wir bei unserer Versuchsanordnung der langsamen tropfenweisen Zuführung vermieden haben. Für diese Auffassung spricht der Ausfall eines Versuches, bei dem es uns geglückt ist, durch eine ganz vorsichtige und langsame intravenöse Injektion von 5 g in 5 proz. Lösung in 40 Minuten, ebenfalls eine von Anfang an bestehende Hypoglykämie zu erzielen.

Um festzustellen, welchen Einfluß die Zufuhrzeiten auf die hypoglykämische Reaktion ausüben, haben wir diese Zeiten bis auf acht Stunden ausgedehnt.

Tabelle II. *Dextrose.*

Versuchs-Nr.	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7
Menge des eingeführten Zuckers	60 g 5% Lös.	80 g 5% L.	100 g 5% L.	40 g 5% L.	40 g 5% L.	50 g 5% L.	40 g 5% L.
Einlaufsdauer	4 1/2 Std.	4 Std.	8 Std.	4 Std.	4 Std.	4 Std.	4 Std.
Blutzucker vor Einlauf	%	%	%	%	%	%	%
Nach Anfang desselben	0,088	0,102	0,101	0,107	0,100	0,095	0,097
2 Stunden	—	0,099	—	—	—	—	—
3 „	0,088	—	0,066	0,080	0,073	0,115	0,108
4 1/2 „	0,079	0,074	—	—	—	—	—
6 „	—	0,092	—	0,101	0,099	0,116	—
8 „	0,075	—	0,104	—	—	—	0,149
9 1/2 „	—	—	0,096	—	—	—	—
Größte Abweichung vom Anfangswert in %	- 13	- 27	- 35	- 25	- 27	+ 21	+ 53

Bei Einführungszeiten, die sich innerhalb von 4 bis 8 Stunden bewegten, blieb die Hypoglykämie im allgemeinen auf die ersten sechs Stunden begrenzt. Bei Fall 3 war nach dieser Zeit der Anfangszuckerwert wieder erreicht, obwohl die Zuckerzufuhr noch weitere zwei Stunden andauerte.

Die Vergleichung der Resultate beider Tabellen läßt uns daher den Schluß ziehen, daß innerhalb der von uns gewählten Grenzen die Variationen der Dextrosemengen und die Einführungszeiten keinen direkten Einfluß auf die Dauer und die Intensität des Phänomens haben.

Wenn wir daher Verschiedenheiten der Glykämiekurven bei den einzelnen Personen beobachten, so sind wir berechtigt, diese auf individuelle Eigentümlichkeiten zu beziehen. Es schwankt nicht nur die Amplitude und die Länge der Kurve, wir sahen sogar mehrmals (Fälle 15, 16 und 17 der Tabelle I und Fälle 6 und 7 der Tabelle II) eine Hyperglykämie.

Auf welche Weise können wir uns nun dieses unerwartete Verhalten des Blutzuckers erklären? Eine vermehrte Verbrennung oder sonstige Abwanderung des Blutzuckers in die Gewebe glauben wir ablehnen zu können, da eine normal arbeitende Leber den verbrauchten Zuckervorrat im Blute doch wohl dauernd nachfüllen würde. *Die Ursache der Hypoglykämie muß daher wohl auf einer verminderten Zuckerbildung der Leber beruhen.*

Diese veränderte Lebertätigkeit könnte auf einen direkten Einfluß des eingeführten Zuckers auf die Leberzelle selbst bestehen, sie kann aber auch auf dem Umwege über das Nervensystem oder die anderen Organe (Pankreas, Nebenniere) herbeigeführt sein. Die erste Annahme scheint uns unwahrscheinlich, weil sich bei unseren Versuchen die Leber unter analogen Verhältnissen wie bei der Zufuhr per os befindet; auch bei jenen erhält die Leberzelle den eingeführten Zucker durch dasselbe Capillarnetz, welches für beide Leberkreisläufe (Vena Portae und Leberarterie) gemeinsam ist.

Bezüglich der zweiten Hypothese wäre es erforderlich, eine Reihe systematischer Versuche anzustellen, um die Beteiligung der oben genannten Organe aufzuklären. Wir verfügen nur über einen Fall, der für diese Frage von großem Interesse ist; es handelt sich um eine diabetische Patientin, deren Diabetes nach der Exstirpation einer Pankreaszyste auftrat. Vor dieser Operation hatte nur eine Insuffizienz der äußeren Sekretion des Organes bestanden. In diesem Falle, einem typischen Pankreasdiabetes [UMBER<sup>5</sup>], hatte eine rectale Zufuhr von 40 g Dextrose in 3 Stunden gleichfalls ein Fallen des Anfangsblutzuckerwertes von 0,296 g% bis 0,269 g% am Ende des Versuches zur Folge.

Der Ausfall der Pankreasfunktion zeigte keinerlei Einfluß auf den Verlauf der von uns sonst beobachteten Reaktion. Es scheint also die auftretende Hypoglykämie unabhängig zu sein von der inneren Sekretion des Pankreas.

Es ist ja auch unwahrscheinlich, daß eine solche Störung im Zuckerhaushalt, wie sie die beobachtete Hypoglykämie darstellt, auf der Einwirkung nur eines einzelnen Organes beruhen sollte. Wahrscheinlicher scheint uns vielmehr die *Regelung von einem besonderen cerebralen Zentrum* aus, wie wir es für die Hyperglykämie ja schon kennen. Nun ist es gewiß von Interesse, daß vor kurzer Zeit von MÜLLER<sup>6</sup>) in Hypo-

thalamus ein Zentrum entdeckt worden ist, durch dessen Reizung eine Hypoglykämie auftritt. Jedenfalls besteht die Wahrscheinlichkeit, daß bei parenteraler Zuckerezufuhr durch ein körperfremdes Zuckermolekül ein Reiz auf ein die Zuckerbildung regulierendes Zentrum ausgeübt wird, in dem Sinne, daß die Zuckerbildung herabgesetzt wird.

Welche Schwankungen andere wichtige Blutbestandteile während dieser Reaktion erfahren können, zeigt die folgende Tabelle, in welcher parallele Bestimmungen des Blutzuckers und der Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen ausgeführt sind.

angreift, ohne daß jedoch ihre Veränderungen einen Parallelverlauf zeigen.

Das wichtigste Ergebnis der vorstehenden Untersuchungen besteht darin, daß die Dextrose, die normalerweise an der Zusammensetzung des Blutes teilnimmt, die Fähigkeit zeigt, auch wenn sie nur in kleinsten Mengen verabfolgt wird, wichtige Veränderungen des Blutes herbeizuführen, die sich auf so wichtige Elemente wie seine Konzentration, Leukocytenzahl und die Höhe des Blutzuckerwertes erstrecken.

Es handelt sich um ähnliche Veränderungen, wie sie von Eiweißsubstanzen bei parenteraler Zufuhr hervorgerufen

Tabelle III. Dextrose.

Versuchs-Nr.	Nr. 1			Nr. 2			Nr. 3			Nr. 4			Nr. 5		
	40 g Dextrose 5% Lösung			20 g 5% Lösung			20 g 5% Lösung			20 g 5% Lösung			40 g 5% Lösung		
	4 Stunden			1 Stunde			2 Stunden			2 1/2 Stunden			3 Stunden		
	Blut- zucker	Leuko- cyten	Erythro- cyten	Blut- zucker	Leuko- cyten	Erythro- cyten	Blut- zucker	Leuko- cyten	Erythro- cyten	Blut- zucker	Leuko- cyten	Erythro- cyten	Blut- zucker	Leuko- cyten	Erythro- cyten
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Vor dem Einlauf	0,120	5,400	4,43	0,107	4,300	4,45	0,079	8,100	4,75	0,038	7,030	5,09	0,091	7,400	4,64
Nach Anfang desselben 2 Std.	—	—	—	0,096	6,000	3,71	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3 1/2 Stunden	0,094	4,950	4,53	—	—	—	0,096	8,930	5,12	0,105	6,800	5,23	0,098	5,800	4,34
5 „	0,120	6,810	5,42	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 1/2 „	—	—	—	0,149	5,400	4,35	0,116	—	—	0,112	7,060	5,90	0,098	4,700	4,42
Größte Ab- weichung vom Anfangswert in %	-21	-8	+22	-10	+39	-16	+47	+11	+7	+14	-4	+15	+6	-36	-6

Die Reaktion beschränkt sich nicht allein auf den Blutzucker, auch die Anzahl der weißen und roten Blutkörperchen ist während des Versuches großen Schwankungen unterworfen. Die Schwankungen der Anzahl der roten Blutkörperchen sind der Ausdruck bedeutender Änderungen in der Konzentration des Wassergehaltes des Blutes während dieser Reaktion, die einmal im Sinne einer Hydrämie, ein anderes Mal im entgegengesetzten Sinne sich zeigen.

Außerdem zeigt uns die Tabelle, daß die Schwankungen des Blutzuckerwertes, sowie die der Anzahl der Leukocyten unabhängig von der gleichzeitigen Verdünnung oder Konzentration vor sich gehen. So macht sich in dem Falle 1 die Hypoglykämie geltend, während das Blut sich konzentriert (Erythrocytenzunahme), während in dem Falle 5 das entgegengesetzte Verhalten in die Erscheinung tritt: Hyperglykämie zusammenfallend mit einer Hydrämie. Ähnliches können wir für die Leukocyten (Fälle 1 und 2) beobachten.

Es handelt sich also um eine ausgedehntere Reaktion, die zum mindesten die drei aufgeführten Elemente getrennt

werden. WIDAL und ABRAMI<sup>7)</sup>, die die Wirkung der Verabfolgung von Dextrose per os bei Diabetikern untersuchten, stellten in 97% der Fälle einen Leukocytensturz fest. In der Voraussetzung, daß diese Reaktion nur von Substanzen komplizierterer Art (Typ der Albumose und Peptone) herühren können, nehmen sie an, daß nicht die Dextrose an sich den Leukocytensturz herbeiführt, sondern daß unter ihrem Einfluß bei Diabetikern Abweichungen in den diastatischen Prozessen der Gewebe sich abspielen und erst diese die Verminderung der Leukocyten bewirken.

Unsere Versuche, die an normalen Individuen angestellt wurden, beweisen, daß diese Reaktion nicht unbedingt an einen bestimmten pathologischen Zustand, wie dem diabetischen, gebunden, sondern daß sie von anderen Bedingungen abhängig ist, in erster Linie von der parenteralen Zufuhr der Dextrose, wie wir später zeigen werden.

#### Lävulose und Galaktose.

Das Resultat der Lävuloseversuche ist folgendes: Eine hypoglykämische Reaktion trat in 82% der beobachteten

Tabelle IV. Lävulose.

Versuchs-Nr.	Nr. 1		Nr. 2		Nr. 3			Nr. 4			Nr. 5			Nr. 6			Nr. 7		
	80 g 50% Lösung		120 g 50% Lösung		20 g 2 1/2% Lösung			40 g 5% Lösung			60 g 20% Lösung			60 g 20% Lösung			40 g 5% Lösung		
	1 Stunde		1 1/2 Stunde		2 1/2 Stunden			3 Stunden			2 Stunden			1 Stunde			3 Stunden		
	Blut- zucker	Leuko- cyten	Blut- zucker	Leuko- cyten	Blut- zucker	Leuko- cyten	Erythro- cyten	Blut- zucker	Leuko- cyten	Erythro- cyten	Blut- zucker	Leuko- cyten	Erythro- cyten	Blut- zucker	Leuko- cyten	Erythro- cyten	Blut- zucker	Leuko- cyten	Erythro- cyten
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Vor Einlauf nach 1 1/2 Std.	0,104	7,650	0,103	11,430	0,107	9,520	3,60	0,125	8,400	6,10	0,101	7,100	5,14	0,084	8,320	4,54	0,084	9,900	4,88
„ 3 „	—	—	0,104	9,680	0,101	8,330	3,51	0,099	6,900	5,25	—	—	—	0,106	8,500	4,32	—	—	—
„ 3 1/2 „	0,095	8,130	—	—	—	—	—	—	—	—	0,087	7,280	3,93	0,127	10,650	—	—	—	—
„ 6 „	0,136	8,200	—	—	—	—	—	—	—	—	0,099	7,300	4,30	—	—	—	—	—	—
„ 7 „	—	—	0,157	7,260	0,092	7,590	4,09	0,080	8,300	4,87	—	—	—	0,121	10,180	5,01	0,118	9,400	5,74
Größte Ab- weichung v. Anfangswert in %	-13	-8	-12	-36	-14	-20	-2	-35	-17	-20	-14	-9	-23	+51	+27	-4	+40	-7	+17

Fälle ein<sup>1)</sup>. Dieselbe war bei der Dextrose in 73% der Fälle vorhanden.

Diese Reaktion zeigt sich noch weniger abhängig von der Konzentration der benutzten Lösung, als bei der Dextrose. In den Fällen 1 und 2 trat sie sogar noch bei einer 50 proz. Lösung ein, während bei Dextroslösungen von mehr als 40% immer eine Erhöhung des Blutzuckerwertes beobachtet wurde.

Wir machen noch auf den Parallelverlauf der Hypoglykämie mit der Abnahme der Leukocyten aufmerksam und darauf, daß die Zahl der Erythrocyten große Schwankungen zeigt, fast immer im Sinne einer Verdünnung des Blutes (Hydrämie), im Gegensatz zu der Hypoglykämie nach Dextrosezufuhr, bei welcher die Hydrämie keine Rolle spielt. In dem Falle 5 wurde eine Abnahme bis zu 23% erreicht.

In ihrer Gesamtheit weichen diese Beobachtungen von denen bei den Dextroseversuchen nicht ab, jedoch glauben wir, daß hier eine bedeutendere Intensität und Regelmäßigkeit besteht.

Die Versuche mit Galaktose, die in gleichem Sinne ausfielen (Tabelle V) bestätigen, daß es sich bei allen unseren

eine Umwandlung in einem dem Körper assimilierten Zustand durchmachen [cf. MAX. ROSENBERG<sup>8)</sup>].

Für die Lävulose und Galaktose ist dies bereits bekannt, denn sie werden in Dextrose umgewandelt. Für die Dextrose glaubten wir eine solche bisher nicht annehmen zu brauchen, und doch zwingt uns der verschiedene Ausfall der Reaktionen bei parenteraler und oraler Dextrosezufuhr ebenfalls zu einer solchen Annahme.

Bei oraler Zufuhr fanden wir jedesmal (5 Fälle) Hypoglykämie und keinerlei Änderung in der Anzahl der Leuko- und Erythrocyten. Bei der parenteralen Zufuhr durch das Rectum zeigte sich uns entgegengesetztes Verhalten.

Bei der intravenösen Dextrosezufuhr bei 5 von uns beobachteten Fällen trat jedesmal eine Abnahme der Leucocytenzahl ein, die bis 34% erreichte. Der Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe erfolgte meist im Sinne einer Hydrämie und war hier besonders ausgeprägt, was mit den Resultaten von NONNENBRUCH und SZYSZKA<sup>9)</sup> übereinstimmt. Unter den eingangs erwähnten Kauteilen gelang es uns, auch hier eine sofort einsetzende Hypoglykämie zu erzielen.

Alle diese Ergebnisse bestätigen die Auffassung, daß auch die Dextrose eine vorherige Umwandlung in der portalen

Tabelle V.

Zuckerart	Dextrose		Lävulose								Galaktose			
	Nr. 1		Nr. 2		Nr. 3		Nr. 4		Nr. 5		Nr. 6		Nr. 7	
Versuchs-Nr.	20 g in 2,5% Lösung in 1 Stunde		40 g in 5% Lösung in 1 Stunde		40 g in 5% Lösung in 1 Stunde		40 g in 5% Lösung in 1 Stunde		40 g in 5% Lösung in 1 Stunde		40 g in 5% Lösung in 1 Stunde		20 g in 5% Lösung in 1/2 Stunde	
Resorptionsweg	per os	per rectum	per os	per rectum	per os	per rectum	per os	per rectum	per os	per rectum	per os	per rectum	per os	per rectum
Blutzucker vor dem Versuch	0,108	0,108	0,100	0,107	0,087	0,098	0,110	0,114	0,092	0,108	0,105	0,111	0,100	0,112
Nach Anfang desselben														
1/2 Stunde	—	—	0,110	—	0,100	—	—	—	0,093	—	0,120	0,091	0,112	0,099
1 „	0,113	0,083	0,121	0,100	0,115	0,088	0,110	0,097	0,108	0,091	0,135	0,090	—	—
2 „	—	—	0,119	0,094	0,110	0,089	0,118	0,097	0,100	0,095	0,131	0,091	0,099	0,102
3 „	0,109	—	—	0,080	—	0,091	—	—	—	—	—	0,101	—	—
4 „	—	0,101	—	—	—	—	—	0,083	—	0,105	—	—	—	—
Größte Abweichung vom Anfangswert in %	+ 4	— 24	+ 21	— 26	+ 20	— 10	+ 7	— 27	+ 17	— 16	+ 28	— 18	+ 12	— 10

Versuchen um eine allgemeine Reaktion des Organismus, gegenüber den verschiedenen einfachsten Zuckermolekülen handelt. Ihr Auftreten hängt lediglich von der parenteralen Art der Zuckerzufuhr ab.

Um dies auf direkte Weise erklären zu können, haben wir mit den verschiedenen Monosacchariden eine Reihe von Versuchen angestellt, bei denen wir an denselben Individuen, bei denen die Rectalzuckerzufuhr von einer Hypoglykämie gefolgt wurde, einen zweiten Versuch per os folgen ließen, unter vergleichbaren Bedingungen bezüglich der Menge und der Einführungszeit.

In allen Fällen dieser Tabelle, bei denen die Rectalzuckerzufuhr ein Fallen der Glykämie hervorgerufen hatte, war die Einführung des Zuckers per os, von einer Erhöhung derselben gefolgt. Der Schluß, der sich aus diesen Resultaten ziehen läßt, ist der, daß *parenteral einverleibte körperfremde Zuckermoleküle einen zentralen Reiz im Sinne einer Herabsetzung des Blutzuckers ausüben, welche das körpereigene, aus dem Glykogen entstandene Zuckermolekül nicht auszulösen vermag.*

Es ist also sehr wahrscheinlich, daß die Monosaccharide auf dem Wege vom Duodenum bis zum allgemeinen Kreislauf eine Veränderung ihrer biologischen Eigenschaften erfahren. Die Ähnlichkeit unserer Versuchsergebnisse mit denen bei oraler und parenteraler Zufuhr von Eiweißkörpern legt es nahe, daß auch diese Zucker auf dem eben beschriebenen Wege

Bahn erfahren muß, in Übereinstimmung mit den Schlüssen unserer früheren Arbeit, bei der die im Rectum absorbierte Dextrose seitens der Niere schon bei sehr niedrigem Schwellenwert ausgeschieden wurde, was wir ebenfalls durch die Annahme einer körperfremden Form der Dextrose zu erklären versuchten.

Vom chemischen Standpunkt aus betrachtet, ist die Dextrose kein vollständig definiertes Individuum. Wie die anderen Hexosen, die die Multirotationsphänomene zeigen, wandelt sich die d-Dextrose, einmal gelöst, in eine Reihe verschiedener stereo-isomerer Moleküle um, von denen zwei, die Formen  $\alpha$  und  $\beta$  charakterisiert, worden sind [HUDSON<sup>10)</sup>, E. F. ARMSTRONG<sup>11)</sup>]. Daß diese isomeren Formen der Dextrose sich biologisch verschieden verhalten, hat HAMBURGER<sup>12)</sup> in seinen Versuchen über künstliche Durchströmung der Froschniere-Glomeruli festgestellt, die sich gegenüber jenen isomeren Formen verschieden durchlässig zeigte. So wurde z. B. die d-Dextrose in Hamburger-Brinkmannscher Lösung gelöst, vollkommen von den Glomeruli zurückgehalten, während die l-Dextrose quantitativ hindurchging.

Diese Ergebnisse kommen unserer Auffassung, daß der Blutzucker eine vom Glykogen stammende körpereigene Dextrose darstellt, entgegen.

Den Ort, an dem diese Umwandlung sich vollzieht, müssen wir auf dem Wege vom Dünndarm bis zur Vena hepatica suchen.

Um eine mögliche Wirkung seitens der Darmsäfte als Ursache der Veränderungen der Dextrose auszuschließen,

<sup>1)</sup> Die Fälle der Tabelle V sind mitberechnet.

haben wir nacheinander folgende zwei Versuche an denselben Personen angestellt. 1. Rectaleinlauf von 40 g Dextrose von 10% Lösung in 1½ Stunden; 2. denselben Einlauf + 20 ccm Duodenalsaft, der vorher von dem gleichen Patienten mittels der Duodenalsonde ausgehebert wurde. In dem ersten Versuch betrug das Fallen der Glykämie 24%. In dem zweiten hat das Vorhandensein des Duodenalsaftes desselben Individuums es nicht verhindern können, daß die absorbierte Dextrose ebenfalls ein Fallen von 16% herbeiführte.

Eine Beteiligung der Darmschleimhaut an diesem Vorgang ist nicht wahrscheinlich, weil die Lävulose und die Galaktose von dieser nicht umgewandelt werden, so daß diese in das Blut der Vena porta übergehen.

Es bleibt also die Leber als wahrscheinlichster Ort für den Umwandlungsprozeß übrig, was in vollem Einklang steht mit der wichtigen Rolle, die die Leber in der Assimilation der anderen körperfremden Zuckerarten spielt.

Diese Überlegungen werfen die Frage auf, ob nicht bei pathologischem Zustande der Leber ihre Assimulationskraft gestört und mithin die Leber für nicht oder nur unvollständig verarbeiteten Zucker durchlässig sein kann. Diese Zucker müßten dann, per os gegeben, die von uns bei parenteraler Zufuhr beobachtete Reaktion ebenfalls geben.

Wir haben bisher noch nicht systematische Versuche in diesem Sinne angestellt. Aber das Auftreten eines Leukocytensturzes bei Diabetikern und einigen Leberkranken nach Verabreichung von verschiedenem Zucker per os, wie es von WIDAL und ABRAMI<sup>12)</sup> beobachtet wurde, liegt ganz im Sinne unserer Annahme.

Andererseits haben wir selber einen Fall beobachten können (wie weit dabei vorangegangene Cholelithiasisanfälle eine Rolle spielen, lassen wir dahingestellt), wo sich die Leber dem verschiedenen Zucker gegenüber verschieden verhält. So trat nach Einnahme von 40 und 80 g Dextrose per os die übliche Hyperglykämie auf, während nach den gleichen Mengen von Lävulose eine Hypoglykämie mit Verminderung der Leukocyten sich bemerkbar machte.

Das Auftreten der Hypoglykämie und des Leukocytensturzes nach oraler Aufnahme von Zuckern scheint uns also nicht an eine diabetische Störung des Organismus gebunden, sondern der Ausdruck einer Assimilationsstörung der Leber für den betreffenden eingeführten Zucker zu sein.

#### Zusammenfassung.

1. Bei parenteralem Einbringen von Dextrose in den großen Kreislauf (Rectalzufuhr) zeigt sich folgendes:

a) Der Schwellenwert im Blut für die Dextroseausscheidung ist ein sehr niedriger (Glykosurie ohne Hyperglykämie).  
b) Wenn die Zuckereinfuhr sehr allmählich vor sich geht, wie es bei den stark verdünnten Lösungen der Fall ist, so tritt eine sofortige und lang andauernde Hypoglykämie auf.

2. Aus obigem ergibt sich ein deutlicher Unterschied des biologischen Verhaltens der parenteral eingeführten Dextrose und der dem Leberglykogen entstammenden (körpereigenen).

3. Zeigen sich obige Reaktionen auch bei Dextrosezufuhr per os, so spricht dies für eine Leberinsuffizienz in dem Sinne, daß der der Leber aus dem Pfortadergebiet zugeführte Zucker nicht in normaler Weise umgewandelt (körpereigen gemacht) wird.

4. Leukocytensturz sowie erhebliche Schwankungen der Blutkonzentration, die bei rectaler und intravenöser Zuckereinfuhr beobachtet werden, stellen eine normale Reaktion des Organismus auf parenterale Zuckereinfuhr dar.

Literatur: 1) VARELA und RUBINO, Med. Klinik 26. 1922. — 2) H. STAUB, Zeitschr. f. klin. Med. 91, 1. u. 2. H. 1921. — 3) BANG, Der Blutzucker. Wiesbaden 1919. — 4) THANNHAUSER und PFITZNER, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 39. — 5) UMBER, Vortrag in der Berl. Gesellsch. f. Chirurgie. 8. Mai. Bericht in der Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 36. — 6) R. MÜLLER, Mitteilung an den Kongreß f. inn. Med. in Wiesbaden 1922. — 7) WIDAL und ABRAMI, La Presse medicale 1921, Nr. 13. — 8) MAX ROSENBERG, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 8. — 9) NONNENBRUCH und SZYSZKA, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1920, Nr. 86. — 10) HUDSON, Journ. of the Americ. chem. soc. 31, 66. 1909. — 11) E. F. ARMSTRONG, Journ. of the Americ. chem. soc. 1903, 83. — 12) HAMBURGER, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 9. — 13) WIDAL und ABRAMI, l. c.

## EXPERIMENTELLER BEITRAG ZUR FRAGE DER MILZAUSSCHALTUNG.

Von

Privatdozent Dr. E. SEIFERT.

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg.  
(Vorstand: Geh. Rat Prof. Dr. KÖNIG.)

Auf der 17. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1914 in München hat M. B. SCHMIDT über Versuche berichtet, die eine Sonderfrage im gesamten Eisenstoffwechsel zum Gegenstand hatten. Er untersuchte nämlich die Wirkung der Milzexstirpation auf die Leber und erhielt — an weißen Mäusen — ein im wesentlichen eindeutiges Ergebnis. Es bilden sich kurz gesagt unter dem Einfluß des milzlosen Zustandes schon nach kürzester Zeit Zellwucherungen in der Leber, die bald, sicher nach 4–5 Wochen, zu kleinen Knötchen werden, deren morphologische Übereinstimmung mit Milzpulpagewebe unverkennbar ist. Typisch an diesen Bildungen ist ihre Lage an den Gefäßen, vor allem den Pfortader- und auch den Zentralvenenästen. Einer besonders genauen Beobachtung sind aber jene Wucherungen zugänglich, die von den Capillaren, d. h. den Kupfferschen Sternzellen, ihren Ausgang nehmen.

Für mich handelt es sich im Augenblick weniger um die Widergabe der morphologischen Eigenheiten jenes intrahepatischen Milzersatzes. Diese konnte ich — ebenfalls in Versuchen an weißen Mäusen — durchweg bestätigen. Es erübrigt sich also, alle die Einzelheiten, deren schon M. B. SCHMIDT Erwähnung getan hat, aufs neue zu beschreiben. Hervorheben möchte ich bloß das eine, daß in einigen meiner Fälle die Nähe der Leberoberfläche von den Wucherungsherden entschieden bevorzugt wurde: dicke, linsenförmige Polster wölben sowohl die Leberkapsel nach außen vor als auch verdrängen sie das eigentliche Lebergewebe. Dies ist nicht nur an der Organoberfläche zu beobachten: vielmehr finden sich solche massigen Knoten — in verschiedener Größe — auch an den Septen innerhalb der Leber.

Weniger also das morphologische Bild an sich möchte ich heute in den Vordergrund stellen als das funktionelle Verhalten der milzartigen Herde, soweit es durch eine histologische Untersuchung faßbar ist.

Schon M. B. SCHMIDT machte über diese Frage einige bemerkenswerte Angaben, die auf den Eisenstoffwechsel Bezug haben. Er fand, daß von jenen eigenartigen Zellwucherungen in der Tat der Abbau der roten Blutkörperchen an Stelle der Milz zum mindesten qualitativ übernommen wird; wenn auch anscheinend in trägerer Weise, als es das Gewebe der normalen Milz zu besorgen pflegt. Er schließt, daß die Speicherkapazität des neuentstandenen Gewebes innerhalb der untersuchten Zeiträume beschränkter sei als in der Milz.

Diese Befunde von M. B. SCHMIDT sind nun, soweit sie den Eisenstoffwechsel betreffen, von anderer Seite (LEPEHNE, NISHIKAWA und TAKAJI) im wesentlichen bestätigt und in dem einen oder anderen Punkte erweitert worden. Von einer Nachprüfung dieser speziellen Verhältnisse, auch unter dem Gesichtspunkt der Blutuntersuchung sowie der Beeinflussung jener Vorgänge durch die Art der Fütterung, habe ich deshalb zunächst Abstand genommen.

Da ein wesentlicher Bestandteil der Milzelemente funktionell dem retikuloendothelialen Apparat zugehört, habe ich es mir zur Aufgabe gemacht, jene Zellwucherungen in der Leber auf ihre sonstigen Potenzen, insonderheit auf ihre Speicherkapazität an sich, zu untersuchen.

Die von mir an über 60 ausgewachsenen und unter gleichbleibenden Fütterungsverhältnissen befindlichen weißen Mäusen angewandte Technik folgte den persönlichen Angaben von Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. M. B. SCHMIDT. Auch weiterhin, z. B. in der Begutachtung von mikroskopischen Präparaten, hatte ich mich seiner freundlichen Anteilnahme an meinen Untersuchungen zu erfreuen.

Die Beobachtungsdauer schwankte zwischen 14 und 39 Tagen, von der Milzexstirpation ab gerechnet. In dieser Zeit vollziehen sich jene wichtigeren Vorgänge, deren Beobachtung hier das größte Interesse beansprucht.