

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Wien [Vorstand: Prof. Dr. Cl. Pirquet].)

## Über eine eigenartige Störung des Kohlenhydratstoffwechsels und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus.

Eine klinisch-experimentelle Studie.

(II. Mitteilung<sup>1</sup>).

Von

Richard Wagner und J. K. Parnas,

Wien

Lemberg.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Lichtenstein-Spende.)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. Oktober 1921.)

### I.

Ernestine Siegl, Prot. Nr. 1494, geboren am 25. XII. 1911 in Wien. Das Kind war einer Ärztin gelegentlich einer Perlustrierung von Schulkindern zum Zwecke der Aufnahme in die amerikanische Ausspeisung durch ihr mächtiges Abdomen und ihre in die Augen springende Untermaßigkeit aufgefallen und wurde am 10. XII. 1920 zwecks genauer Diagnosestellung in die Universitäts-Kinderklinik in Wien aufgenommen.

Anamnese: Zweite, rechtzeitige, normale Geburt, war drei Wochen an der Brust und wurde dann mit Kuh- und Ziegenmilch, Suppe mit Ei und weichen Eiern ernährt. Erste Zähne mit acht Monaten, gesprochen mit zwei Jahren, erst mit  $3\frac{1}{2}$  Jahren zu gehen begonnen. Mit sieben Monaten Lungenentzündung im Anschluß an Masern überstanden, im Säuglingsalter noch Furunkulose, Ernährungsstörungen und Rachitis durchgemacht. Seit dem zweiten Lebensjahr Ohrenfluß. Als Kleinkind Varicellen.

Schon im Alter von drei Monaten war von einem Arzt nach Angabe der Mutter konstatiert worden, daß das Kind „eine kolossal große Leber“ habe. Diese Vergrößerung hat nach Angabe mehrerer Kinderospitäler, in denen das Kind aufgenommen war, dauernd bestanden; der Bauchumfang soll stets zugenommen haben. Im Februar 1916 lag das Kind bereits eine Woche lang in der Klinik und wurde damals als chronisch interstitielle Hepatitis, vermutlich auf luetischer Basis (WaR. im Blute jedoch negativ), geführt; in den Jahren 1918, 1919,

<sup>1</sup>) Erste Mitteilung: Siehe Parnas und Wagner, Biochem. Zeitschr. 1922 (im Erscheinen begriffen). Dieser Fall wurde zweimal — am 20. I. u. 10. II. 1921 — (vgl. Wien, med. Wochenschr. 1921, Nr. 25 u. 27) von einem von uns beiden (Wagner) in der Gesellschaft für Kinderheilkunde in Wien vorgestellt und besprochen; die Diskussion, die sich daran anschloß und an der sich auch L. Pollak beteiligte, war für die weitere Entwicklung der Versuche und Gedankengänge sehr förderlich.

1920 war das Kind durch mehrere Monate in drei verschiedenen Kinder-  
spitälern Wiens (Befunde folgen unten). Zur Zeit der zweiten Aufnahme  
in die Klinik im Dezember 1920 fühlte sich das Kind subjektiv recht  
wohl; nur machte ihm der große Bauch bei körperlichen Anstrengungen,  
insbesondere beim Gehen, Beschwerden. Sie ist eine gute Esserin.  
Intelligenz dem Alter und Milieu entsprechend. Sie kam bis in die  
zweite Volksschulklasse. Beachtung verdient die Angabe der Mutter,  
daß die Stühle oft dünnflüssig waren und leicht „gären“. Bei  
näherem Befragen gab die Mutter später an, daß zeitweise mit den  
Stühlen fettartige Massen ausgeschieden würden. Die Eltern des  
Kindes und zwei Geschwister sind gesund; die Mutter hatte nur einige  
Maculae corneae als Residuum einer alten Conjunktivitis eccematosä.  
WaR. derzeit bei beiden Eltern negativ. Mutter hat nie abortiert. Im  
Jahre 1913 soll die WaR. bei der Mutter angeblich positiv gewesen sein.  
Vater und zwei andere Kinder gesund.

In Kürze seien hier die Krankengeschichten der vorangehenden  
Spitalsaufenthalte mitgeteilt.

1. Kinderklinik: 14. II.—21. II. 1916. 4 Jahre alt. Bei der  
kurzen Beobachtungszeit war der Zustand als Lebertumor unklarer  
Ätiologie aufgefaßt worden; trotz der negativen WaR. war eine anti-  
luetische Behandlung begonnen worden, um eventuell ex juvantibus  
die Diagnose Lues stellen zu können. Das Kind wird als klein, blaß,  
untergewichtig (— 700 g nach Pirquet-Camerer) geschildert. Musku-  
latur dürrig. Gang mühsam. Olympische Stirne. Sattelnase. Alopecie.  
Mächtig vergrößertes, kugelig aufgetriebenes, überhängen-  
des Abdomen. Bauchumfang in Nabelhöhe 65 cm. Subcutanes  
Venennetz der Bauchhaut sichtbar, aber nicht stark erweitert. Nabel  
verstrichen. Nahezu das ganze Abdomen erfüllt von einem großen,  
derben, nicht schmerzhaften Lebertumor; Oberfläche glatt, einzelne  
Knollen oder kleinere Tumoren nicht palpabel. Rand plump. Milz  
nicht tastbar. Freie Flüssigkeit im Abdomen nicht nachweisbar.  
Zwerchfellhochstand. An den Thoraxorganen nichts Pathologisches.  
Ohrenfluß. Pirquetsche Reaktion negativ. Im Urin kein Eiweiß,  
kein Zucker, kein Gallenfarbstoff, kein Urobilin, kein  
Urobilinogen, Körpermaße: Länge 84,5 cm, Sitzhöhe 50 cm.  
Brustumfang 56 cm, Kopfumfang 48 cm, Körpergewicht 14,5 kg.

2. Bericht des St. Anna-Kinderspitals: Die 7jährige Er-  
nestine Siegl lag in der Zeit vom 8.—17. Mai 1918 in unserem Spital.—  
Familienanamnese: Vater farbenblind, sonst gesund. Mutter als  
Kind Ausfluß und eitrige Augenentzündung; im Alter von 26—28 Jahren  
Gebärmutterblutungen; Operation wegen Erosio. Vor fünf Jahren  
wurde das Blut der Mutter untersucht; der Arzt sagte: „Ihr Blut ist  
krank, sie dürfen keine Kinder mehr bekommen“. Kein Abortus.

Die übrigen Kinder gesund. — Anamnese: Außer Masern keine Kinderkrankheiten. Der Bauch seit der Geburt groß, nimmt in den letzten zwei Monaten an Umfang rasch zu. Appetit gut. Stuhl etwa viermal täglich von normaler Beschaffenheit. Vor einem halben Jahr begann das Kind schlecht zu gehen, seit drei Wochen geht es überhaupt nicht mehr herum. Im Alter von acht Monaten Furunkulose. Allgemeinbefinden immer gut. Nie Erbrechen. Nie Gelbsucht. — Aus dem Status: Leichte Anämie; kein Ikterus; keine Hutchinsonszähne; keine Keratitis parenchymatosa. Über der Herzspitze neben dem ersten Ton ein leises systolisches Geräusch, zweiter Pulmonalton leicht akzentuiert. Herzfigur normal. Puls 78 p. M. Abdomen über dem Thoraxniveau, stark vorgewölbt. Die Vorwölbung am stärksten in der rechten Mittelbauchgegend. Über den abhängigen Partien des Abdomens tympanitischer Perkussionsschall. Keine Fluktuation. Die Leberdämpfung reicht in der rechten Mamillarlinie bis zur Höhe des Nabels. In der Mittellinie geht sie über den Nabel und erreicht den linken Rippenbogen zweifingerbreit außerhalb der linken Mamillarlinie. Der untere Leberrand ist über eine Handbreite unterhalb des rechten Rippenbogens palpabel. Er läßt sich bis zum linken Rippenbogen gut abpalpieren, ist leicht abgerundet, weist in der Mittellinie oberhalb des Nabels einen stärkeren Einschnitt auf und ist respiratorisch gut verschieblich. Die Konsistenz der Leber ist derb. An der Oberfläche lassen sich keine Unebenheiten feststellen. Die Milz ist nicht palpabel und auch perkutorisch nicht vergrößert. — Harnbefund: Albumen  $\emptyset$ , Sanguis  $\emptyset$ , Sacharum  $\emptyset$ , Urobilinogen etwas vermehrt, Bilirubin  $\emptyset$ , Sediment  $\emptyset$ . WaR. negativ. (Dr. Baar.)

3. Bericht des Leopoldstädter Kinderspitals: Ernestine S., 7 Jahre alt. Cirrhosis hepatis, Scabies. Aufgenommen am 11. II. 1919, entlassen 8. III. 1919. — Das Kind ist geimpft, hat Masern und Mumps überstanden. Es ist seit Geburt in einigen Kinderspitälern wegen Lebervergrößerung behandelt worden. Im Mai 1918 war das Kind im St. Annaspital 14 Tage und wurde angeblich mit Jodkali behandelt. — Am ganzen Körper Scabies. Kur durchgemacht. — 12. II. Blasses, für sein Alter schlecht entwickeltes Kind. Schlechter Ernährungszustand. Schleimhäute anämisch. Pulmo: Grenze hinten XI. B. D. links. Rechte Lungengrenze höherstehend. Keine Dämpfung. Auskultatorisch Vesikuläratmen. Cor: Dämpfung in normalen Grenzen; Töne rein. Abdomen: Groß, halbkugelig vorgewölbt. Kein Ascites. Leber stark vergrößert. Der rechte Leberlappen bis zum Nabel reichend. Der linke Lappen ebenfalls vergrößert. Der Rand dick und plump. Die Oberfläche glatt. Höcker und Unebenheiten nicht zu tasten. — 13. II. Fieberfrei. Leukocytenzahl 16000. — 24. II. WaR. negativ. — 1. III. Im Zustande keine Veränderung, stets fieberfrei. — 8. III. geheilt entlassen.

4. Bericht des Spitals „Spinnerin am Kreuz“: Ernestine S., 8 $\frac{1}{2}$  Jahre alt, stand vom 31. V. bis 16. VIII. 1920 in Anstaltsbehandlung. Lungenbefund: Klinisch dauernd negativ. Röntgen: Beiderseitige Hilusverbreiterung mit einzelnen Kalkherden. Zwerchfellhochstand beiderseits. Dauernd fieberfrei. — Großer Lebertumor, Oberfläche glatt, Bauchumfang 61 cm. Milz nicht tastbar. — Pirquetsche Reaktion schwach positiv, Wassermann negativ. Harn: Eiweiß, Zucker, Gallenfarbstoff negativ. Blut: Leukocyten 6000, Erythrocyten 5 000 000, Blutbild ohne Besonderheiten. Harnmenge 1000—1500. — Bei der Entlassung Bauchumfang 71 cm in Nabelhöhe. Gewichtsabnahme um 500 g. Die ganze Zeit über keine Lungenerscheinungen. Therapie: Jodnatrium. (Dr. Goldschmidt.)

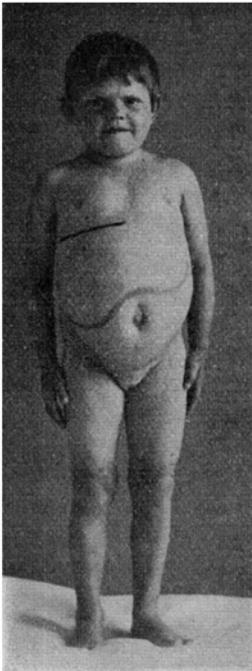


Abb. 1.

Bei der Aufnahme in die Kinderklinik am 10. XII. 1920 bot das Kind den folgenden Befund dar:

Körpermaße:			
Gewicht	20,5 kg	Fuß	17 cm
Sitzhöhe	58 cm	Kopfumfang	49 „
Standhöhe	102 „	Brustumfang	63 „
Beinhöhe	44 „	Beinumfang	23 „
Elle	28 „		

$$\text{Pelidisi } \sqrt[3]{\frac{10 \text{ Gewicht}}{\text{Sitzhöhe}}} = 101.$$

Das Kind ist im Längenwachstum also wesentlich hinter seinem Alter zurückgeblieben; nach Pirquet-Camerer entspricht seine Länge der eines ca. fünf Jahre alten Kindes (vgl. Abb. 1). Blasses Kind; ermüdet leicht bei längerem Stehen oder Gehen wegen der Schwere seines Bauches, ist im allgemeinen aber recht munter und guter Dinge. Tendenz zu Fettansammlung, namentlich in der Bauchhaut. Intellektuell verwehrlos, legt großen Wert auf viel und gutes Essen; besondere Freude an Süßspeisen. Haut trocken, am ganzen Körper zerstreut linsen- bis erbsengroße, depigmentierte Stellen als Residuen von Kratzeffekten nach behandelter Scabies. Linsengroße Drüsen axillar, inguinal, cervical und nuchal. Chronische Schwellung beider Parotisdrüsen. Pirquetsche Reaktion 10 : 10. WaR. im Blut und Liquor negativ, ebenso Goldsolreaktion im Liquor negativ. Am Anfang der Beobachtung Neigung zu Untertemperaturen morgens nüchtern (vgl. Abb. 2). Skelett schwächlich. Geringe Zeichen von Rachitis. Stirne niedrig. Sattelnase. Zwerchfellhochstand, besonders rechts, infolge des Lebertumors. Auskultatorisch Vesiculäratmen.

Herzfigur normal. Arterien gut gefüllt, Wand weich. Puls zeitweise etwas arhythmisch. Blutdruck R. R. 90. Herztöne rein.

Abdomen bedeutend über dem Thoraxniveau, weich, nirgends druckempfindlich. Vermehrte Venenzeichnung. Das Abdomen ist fast gänzlich von der mächtigen Leber erfüllt (vgl. Abb. 1). Der Leber-  
rand reicht bis in Nabelhöhe, Konsistenz derb, Oberfläche  
glatt, Rand plump, Inzisur gut tastbar. Prompte respiratorische  
Verschieblichkeit der Leber. Labbésche Probe positiv: Auf eine Gabe  
von 15 g Witte pepton scheidet das Kind in 24 Stunden 183 mg Amino-  
stickstoff = 5,22% des Gesamtstickstoffs aus, ein normales Kontrollkind  
hingegen nur 10,1 mg Aminostickstoff = 0,31 % des Gesamtstickstoffs.

Ascites nicht nachweisbar. Milz weder perkutorisch vergrößert,  
noch tastbar.

Von seiten des Nervensystems keine Besonderheiten, nur P. S. R.  
gesteigert.

Augen o. B. Rechterseits Otorrhoe und große Perforation des  
Trommelfells. II. Dentition, viele Zähne kariös.

Röntgenbefund (Dr. Wimberger): Zwerchfelldiaphragma und  
dadurch bedingte Querlagerung des Herzens. Hiluszeichnung beider-  
seits strangförmig verstärkt.

Röntgenbefund des Schädels (Dr. Pordes): Im Bereiche des  
Schädels keine sicheren Veränderungen nachweisbar. Kapsel: normale  
Form, im Stirnbereich leicht hyperostotisch. Basis und pneumatische  
Räume ohne Besonderheiten.

Urin: Reaktion sauer, klar. Albumen negativ. Bilirubin, Uro-  
bilin und Urobilinogen negativ. Im Nüchternharn kein Zucker.  
Aceton und Acetessigsäure stark positiv. Nach gemischter Kost<sup>1)</sup>  
im Urin Zucker nachweisbar; die Ausscheidung beträgt im Durch-  
schnitt 15–20 g pro die. Die Acetonausscheidung bewegt sich zwischen  
0,1 und 0,3 g pro die bei einem Prozentgehalt von 0,015% im Durch-  
schnitt. Im dreistündigen Hungerharn werden 0,322 g = 0,805% prä-  
formiertes Aceton und Acetessigsäure und 1,44 g = 3,61%  $\beta$ -Oxybutter-  
säure ausgeschieden.

Blutbefund:		Differentialzählung:	
Erythrocyten	4 200 000	Polymorphkernige Neutrophile	57%
Weißer Blutkörperchen	9800	Lymphocyten	31%
Sahli	88	Mononucleäre Leukocyten	10%
Färbeindex	1,0	Eosinophile	2%

Die klinische Diagnose lautet: chronisch interstitielle Hepa-  
titis, wegen des Mangels eines Milztumors und Ascites mit geringer

<sup>1)</sup> Die Diät bestand aus 60 g Mischbrot, 350 g Milch, 40 g Kalbfleisch, 25 g  
Wurst, 36 g Reis, 150 g Kartoffelsalat, 25 g Apfelkuchen und 15 g Zucker. Die  
Speisen waren von genau festgelegter, konstanter Beschaffenheit.

Pfortaderstauung; wir vermuten gute Regeneration des Lebergewebes. Die klinisch-anatomische Diagnose hat während der langen Beobachtung keinen weiteren Ausbau erfahren, ebensowenig wie bei den vorangehenden vier Spitalsaufenthalten<sup>1)</sup>. Hingegen ließ sich an dem Kinde eine eigentümliche Stoffwechsellanomalie aufdecken, dank welcher der Fall wohl als einzig dastehend bezeichnet werden kann. In dieser Richtung haben sich daher auch alle weiteren Untersuchungen bewegt, über die im folgenden mitgeteilt werden wird.

Gleich anfangs waren uns folgende drei Tatsachen an dem Kinde aufgefallen:

1. Es riecht im Nüchternzustand, besonders morgens, intensiv nach Aceton; der Harn gibt die entsprechenden Reaktionen.

2. Ex amylo et saccharo besteht Glykosurie.

3. Das Blut erweist sich morgens nüchtern, ca. 14 Stunden nach der letzten Mahlzeit praktisch als zuckerfrei, d. h. es finden sich darin nur kleinere Mengen von Zucker, als diejenigen, die bislang für mit dem Leben verträglich galten.

Die hiermit aufgedeckte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels deutet also darauf hin, daß der anatomischen Leberveränderung eine isolierte Störung einer Stoffwechselfunktion der Leber entspricht, während die äußere Sekretion dabei ganz intakt geblieben ist.

## II.

Über die Übersicht des Ganges der experimentellen Untersuchung geben die Kurven der Abb. 2 Aufschluß.

Der Ausgangspunkt der Untersuchung war die Beobachtung, daß das Kind im Nüchternzustand einen Harn ausschied, welcher zuckerfrei war und viel Ketonkörper enthielt, dagegen ex amylo aut ex saccharo völlig acetonfrei wurde, dafür aber sehr stark zuckerhaltigen Harn ausschied; dieser Zyklus wiederholt sich mit völliger Regelmäßigkeit im Laufe des Tages. Als wir eine Blutzuckeruntersuchung machten, fanden wir

<sup>1)</sup> Es wäre daran zu denken, daß es sich hier um einen Fall sogenannter *Insuffisance pluriglandulaire* handelt. Landsteiner und Edelmann (Frankfurter Zeitschr. f. Pathol., 24. Bd. H. 2) berichten über einen hierhergehörigen, ein 17 jähriges Mädchen betreffenden Fall, bei dem bei der Autopsie neben Lebercirrhose Atrophie und Sklerose der Schilddrüse gefunden wurde. Dieses Mädchen befand sich in der Zeit von Oktober 1916 bis Februar 1917 in der Kinderklinik in Wien. Die klinische Diagnose (B. Schick) lautete damals Pancreatitis; die wichtigsten Symptome waren: Gelbsucht, Hydrops. Pancreasstühle und Glykosurie. Schick hat um dieselbe Zeit einen zweiten analogen Fall von Lebercirrhose und Pancreatitis beobachtet, bei dem die Diagnose durch die Autopsie bestätigt wurde. Leider wurden in diesem Fall die innersekretorischen Drüsen nicht untersucht. Jedenfalls empfiehlt es sich, im Kindesalter bei Cirrhosen, die ja zu den seltenen Erkrankungen des Kindesalters gehören, auch den Funktionszustand der Blutdrüsen zu berücksichtigen.

zu unserer Überraschung, daß das Blut im Nüchternzustand beinahe zuckerfrei war, nach Nahrungsaufnahme dagegen extrem hyperglykämische Werte annahm. Der nächstliegende

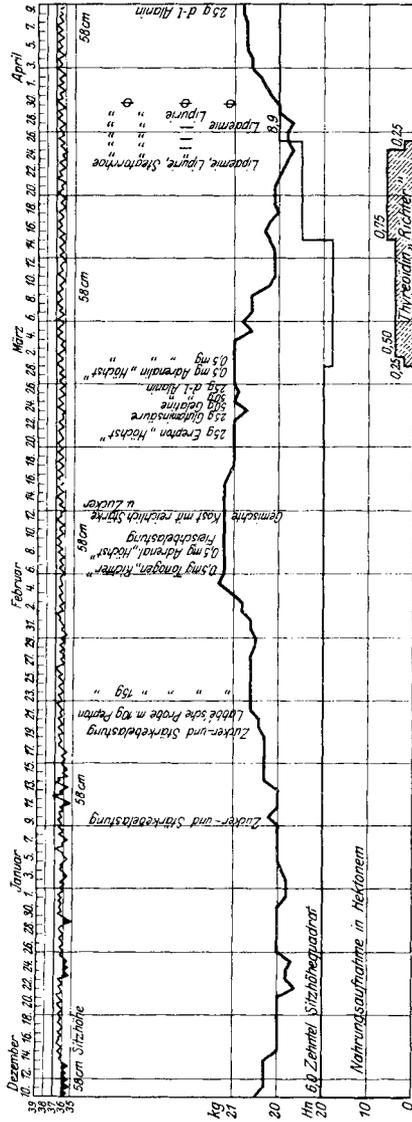


Abb. 2a.

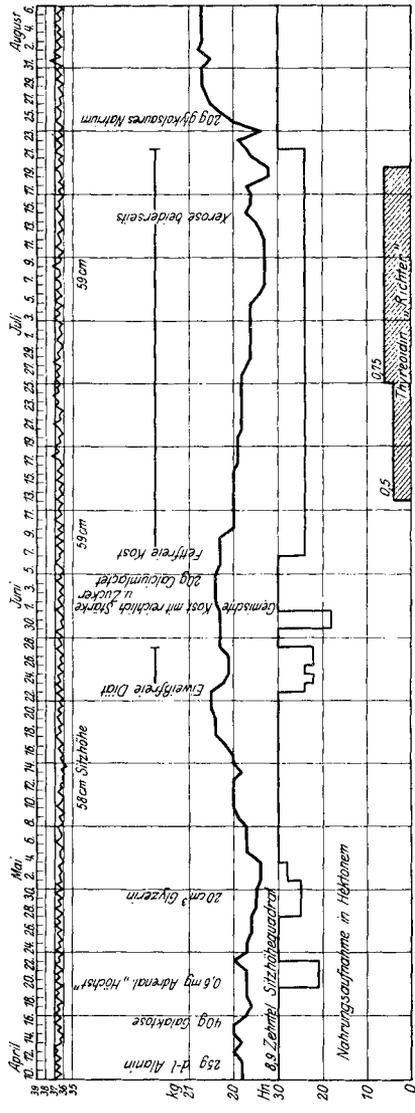


Abb. 2b.

Gedanke war daher, daß durch einen Nebennierendefekt die Glykogenmobilisierbarkeit gelitten hätte und daß dadurch die Labilität des Blutzuckerniveaus zustande komme. Wir versuchten, den Blutzuckergehalt

im nüchternen Zustand durch Adrenalininjektionen in die Höhe zu treiben, fanden aber, daß solche Adrenalindosen, die bei normalen Kontrollkindern Hyperglykämie hervorriefen und beim Versuchskinde den Kreislauf schon bis an die Grenze des Bedenklichen beeinflußten, auf die Höhe des Blutzuckerspiegels keinen Einfluß nahmen. Demnach erschien es höchst wahrscheinlich, daß nicht eine Störung in der Glykogenmobilisierung, sondern ein Mangel von mobilisierbaren Glykogenvorräten überhaupt vorliegt und diese Annahme, gestützt auf die völlige Labilität des Blutzuckerspiegels nach der positiven und der negativen Seite hin, sowie das Fehlen eines Ansprechens auf Adrenalin, lag nun den weiteren Untersuchungen und Deutungen zugrunde.

Der untersuchte Fall hatte mit einem diabetischen Individuum ein pathologisches Merkmal gemeinsam, unterschied sich aber in einem zweiten Punkte sehr wesentlich. Die Labilität des Blutzuckerspiegels nach oben hat er mit dem Diabetes gemeinsam; diese Labilität geht in dem einen wie in dem anderen Falle aus dem Fehlen oder der Einschränkung der mobilisierbaren Glykogenvorräte in der Leber hervor. Die Labilität des Blutzuckerniveaus nach unten, die aus einem Fehlen von Glykogenvorräten ebenfalls hervorgehen müßte, tritt in unserem Fall in Erscheinung, nicht aber im Diabetes. Es tritt nämlich im Diabetes ein regulierender Faktor hinzu, der den Blutzucker nicht weit unter das normale Niveau sinken läßt; dieser Faktor ist die Zuckerneubildung auf Kosten von Eiweiß. Selbst wenn kein Nahrungseiweiß zugeführt wird, wird beim hungernden Normalen, viel stärker beim Diabetiker, Körpereweiß mobilisiert und auf diese Weise der Blutzucker aufrecht erhalten. Diese Einschmelzung von Körpereweiß tritt sowohl im natürlichen Diabetes wie auch Pankreasdiabetes auf und ist auch bei Phlorhizinglykosurie nicht weniger ausgesprochen. Die Folge davon ist die Auszehrung des schweren Diabetikers; ihre gewaltige Wirkung läßt sich besonders am hungernden und zugleich phlorhizinvergifteten Tier beobachten.

Wir vermuteten, daß im Fall Siegl die Fähigkeit, Eiweiß in Zucker umzuwandeln, verloren gegangen ist. Da man diese chemische Funktion der Leber zuschreibt, so lag es nahe, neben der hepatogen gestörten Glykogenfunktion auch noch eine Störung der Zuckerneubildungsfähigkeit zu vermuten. Wir prüften diese Annahme, indem wir auf einmal große Mengen Fleisch, Leim oder ihrer Abbauprodukte zuführten und deren Einfluß auf den Blutzucker beobachteten. Unsere Annahme erwies sich als irrig. Die Fähigkeit der Zuckerneubildung aus Eiweiß war erhalten; nach Zufuhr der erwähnten Stoffe stieg der Blutzucker zu fast normalen Werten an. Somit mußte das pathologische Moment, das den Fall Siegl vom Diabetes unterschied, anderswo gesucht werden. Im Falle Siegl wird also das Gewebseiweiß nicht in höherem

Ausmaß für die Zuckerneubildung eingeschmolzen, obwohl die Fähigkeit zur chemischen Zuckerneubildung aus Eiweiß oder seinen Bausteinen vorhanden ist. Darin scheint folglich das unterscheidende Moment gegenüber echtem oder experimentellem Diabetes zu liegen: in dem Fehlen eines Reizes, welcher die Einschmelzung von Gewebseiweiß zum Zwecke der Zuckerneubildung hervorruft.

Eine weitere Stütze für diese Auffassung des Unterschieds zwischen dem Falle Siegl und einem echten Diabetes erblicken wir in der Größe des Stickstoffumsatzes bei eiweißfreier Ernährung. Bei stickstofffreier Ernährung beträgt nämlich der Stickstoffumsatz bei Siegl im Durchschnitt 2 g (vgl. Tab. I). In Versuchen an normalen Kindern von ungefähr dem gleichen Gewicht, die zu einem anderen Zwecke angestellt wurden, kamen wir zu ähnlichen Größen.

Tabelle I. Stickstoffumsatz bei eiweißfreier Diät.

Datum	Ingesta		Harn		Stuhl		Bilanz	
	Menge g	N g	Menge g	N g	Menge g	N g	N g	
24. V. 1921	Zucker . . . . .	102	0,000	750	1,51	468	1,57	—2,87
	Tapiokasupp. . . . .	600	0,117					
	Dillsauce <sup>1)</sup> . . . . .	300	0,059					
	Bonbons . . . . .	40	0,032					
	Himbeersaft . . . . .	80	0,002					
		0,210						
25. V. 1921.	Zucker . . . . .	153	0,000	910	1,43	200	1,55	—2,80
	Stärkekekakes . . . . .	40	0,015					
	Bonbons . . . . .	40	0,032					
	Tapiokasuppe . . . . .	400	0,078					
	Zwiebelsauce <sup>1)</sup> . . . . .	350	0,029					
	Tee . . . . .	400	0,028					
		0,182						
26. V. 1921	Stärkekekakes . . . . .	100	0,025	1210	2,13	184	1,32	—3,30
	Zucker . . . . .	102	0,000					
	Bonbons . . . . .	40	0,032					
	Tapiokasuppe . . . . .	800	0,156					
	Lorbeerblattsauce <sup>1)</sup> 100	0,022						
	Tee . . . . .	200	0,014					
		0,148						
27. V. 1921	Zucker . . . . .	170	0,000	650	1,47	85	0,73	—1,999
	Tapiokasuppe . . . . .	800	0,157					
	Thymiansauce <sup>1)</sup> . . . . .	200	0,044					
			0,201					

Es war naheliegend, diesen Reiz mit der Schilddrüse in Zusammenhang zu bringen. Wir dachten an den Versuch von Eppinger, Falta

<sup>1)</sup> Sauce mit Tapioka zubereitet.

und Rudinger<sup>1)</sup>, in welchem Pankreasexstirpation bei einem thyreoidektomierten Hund keine Erhöhung des Stickstoffumsatzes zur Folge hatte; an die Versuche von Mansfeld und Müller<sup>2)</sup>, aus welchen die Rolle der Schilddrüse als eines den Stickstoffumsatz regulierenden Organs deutlich hervorgeht. Obwohl an dem Kind<sup>3)</sup> keines der landläufigen Kennzeichen des Hypothyreoidismus feststellbar ist, mußten wir doch an den Ausfall einer Schilddrüsenfunktion denken und versuchten, den Zustand, insbesondere den Blutzuckergehalt, durch Verfütterung von Schilddrüse zu beeinflussen. Der Versuch führte zu einem vollen Erfolg: Das Kind war zuerst gegen Schilddrüse auffallend refraktär und bedurfte sehr hoher Dosen, sobald sich aber die Wirkung auf den Stoffwechsel (gemessen an der N-Ausscheidung) geltend gemacht hatte, kam auch eine Erhöhung des Blutzuckers deutlich zustande, die kurz sogar zu Hyperglykämie führte.

Aus diesen Zusammenhängen ergibt sich eine Deutung des vorliegenden Falles. Es liegt eine wahrscheinlich hepatogen bedingte Dyszooamylie oder vielmehr Azooamylie im Sinne Naunyns vor<sup>4)</sup>. Diese Azooamylie ist hier nicht mit dem zweiten Faktor verbunden, der im Diabetes auftritt; es fehlt der von der Schilddrüse ausgehende Reiz, welcher Gewebseiweiß der Zuckerneubildung preisgibt. Die Frage, ob das Fehlen dieses Reizes auf die Schilddrüse selbst zu beziehen ist oder aber in der Korrelation dieser Drüse mit anderen Blutdrüsen zu suchen ist, müssen wir zunächst offen lassen.

Das Moment, in welchem sich der Fall Siegl vom echten Diabetes unterscheidet, wirft nun aber ein klares Licht auf die Bedeutung dieses Faktors im Diabetes selbst; andererseits ersehen wir aus diesem Fall, in welchem die Dyszooamylie resp. Azooamylie allein auftritt, wie beschränkt die Rolle dieses Faktors im natürlichen und experimentellen Diabetes ist. Zur Diskussion dieser Fragen werden wir noch zurückkehren.

An diese Grundlinien der Untersuchung über den Fall Siegl schlossen sich Versuche über Fragen an, für deren Aufklärung der Fall ganz besonders geeignet erschien, da hier Bedingungen vorlagen, welche bis jetzt experimentell nicht realisiert worden sind: vorwiegend Fragen

1) Verhandlungen des 25. Kongresses für innere Medizin in Wien. 1908, S. 345.

2) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **143** H. 4/7, S. 157.

3) Vielleicht außer einer anfangs beobachteten Neigung zu Untertemperaturen im Nüchternzustand, die allerdings später nicht mehr beobachtet wurden.

4) Der Deutlichkeit halber möchten wir betonen, daß wir natürlich nur an ein Fehlen von Glykogen in der Leber, also von für andere Organe mobilisierbarem Glykogen denken, und natürlich das Vorhandensein von Glykogen in den Verbrauchsorganen (Muskel, Herz usw.) hier wie auch im schweren Diabetes nicht in Frage ziehen.

der Zuckerneubildung, die Frage der Umwandlung von Fett in Zucker, über das Wesen des Phlorhizindiabetes. Über diese wird zum Teil auch an anderer Stelle berichtet<sup>1)</sup>.

### III. Experimente<sup>2)</sup>.

#### A. Versuche über Zuckerneubildung.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, daß 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit, nachdem man sich durch den positiven Ausfall der Gerhardtschen Probe von dem Zustand des Zuckerhungers überzeugt hatte, eine Blutprobe entnommen und die untersuchte Substanz in geeigneter Form verfüttert wurde. Die Menge wurde so abgemessen, daß die erwartete Zuckerneubildung einen merklichen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel ausüben konnte. Wenn wir bei dem ca. 30 kg wiegenden Kind 1,5 Liter Blut annehmen, so müßte der momentane Übertritt von etwa 1,5 g Zucker in den Kreislauf genügen, um einen normalen Blutzucker-gehalt von 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub> hervorzurufen; da wir es hier aber mit einem komplizierten dynamischen Gleichgewicht zu tun haben, dessen einzelne Faktoren — Geschwindigkeit der Resorption, der Desamidierung, Umwandlung in Kohlenhydrate, Zuckerübertritt in die Verbrauchsorgane, sowie Fettbildung und Verlust durch Glykosurie — quantitativ gar nicht abzuschätzen sind, so richteten wir unsere Versuche so ein, daß eine Zuckerneubildung von nicht unter 10 g Glykose zu erwarten war und rechneten auf viel geringere Blutzuckerwerte als diejenigen, welche nach Zufuhr von 10 g Traubenzucker auftraten. Im Verlauf der darauffolgenden Stunden wurden, während das Kind dauernd noch nüchtern blieb, weitere Blutproben entnommen und analysiert. Der Urin wurde während der ganzen Versuchsperiode gesammelt und auf Zucker und Ketonkörper untersucht. Die Blutzuckerbestimmungen wurden an mit NaF ungerinnbar gemachtem Blut nach Bertrand-Michaelis<sup>3)</sup> ausgeführt und für die Bestimmung wurden jedesmal 1 bis höchstens 2 ccm Blut verwendet<sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup> Parnas und Wagner, Biochem. Zeitschr. 1922 (im Erscheinen begriffen).

<sup>2)</sup> Die Durchführung dieser Versuche wäre unmöglich gewesen, wenn wir uns nicht der aufopfernden Unterstützung der Stationschwester der Klinik, Sr. Claudia Jakubeck erfreut hätten, die in unermüdlicher Ausdauer den exakten Gang der Versuche beaufsichtigte; dafür gebührt ihr unser besonderer Dank.

<sup>3)</sup> Biochem. Zeitschr. 59, 166.

<sup>4)</sup> Da der Einwand möglich erscheint, daß die Nichtauffindbarkeit von Zucker mit der Bertrand-Michaelisschen Methode in ähnlicher Weise auf die Anwesenheit basischer Substanzen zurückzuführen ist, wie dies von Lesser (Biochem. Zeitschr. 54, 252. 1913) im Froschblut gezeigt worden ist, möchten wir darauf aufmerksam machen, daß beigebrachter oder auch aus stickstoffhaltigen Substanzen entstandener Zucker im Blute dieses Kindes immer auffindbar war. Zur weiteren Kontrolle wurde überdies das Nüchternblut auch mehrmals mit der Bangschen Mikromethode auf Zucker untersucht, aber auch auf diesem Wege praktisch zuckerfrei befunden.

1. *Nüchternwerte.*

In der Zeit von Anfang Januar bis Ende Juli 1921 wurde insgesamt 52 mal das Blut nüchtern quantitativ auf Zucker untersucht; in der überwiegenden Mehrzahl der Untersuchungen wurde dabei am Boden des Zentrifugenröhrchens auch nicht einmal ein Hauch von rotem Kupferoxydul beobachtet, und es erscheint fraglich, ob die Reduktionswerte, welche nach Auflösung des geringen, gallertigen, grünlichen Niederschlages in der Eisensulfatlösung gefunden wurden, überhaupt auf Kupferoxydul zu beziehen sind. Daß etwas höhere Nüchternwerte an solchen Versuchstagen, im Blute gefunden wurden, vor welchen die Abendmahlzeit nicht gerade überwacht worden und vielleicht an langsamer verdauten Kohlenhydraten reichlicher als gewöhnlich war, hat keine prinzipielle Bedeutung; jedenfalls läßt sich der aglykämische Wert jederzeit reproduzieren.

2. *Blutzucker nach Kohlenhydratverabreichung.*

Den Einfluß von Kohlenhydratdarreichung auf den Blutzuckerspiegel zeigt die Tab. II.

Tabelle II.

Datum	Gabe	Blutzucker %	Zeitpunkt der Bestimmung nach Eingabe
9. I. 1921	20 g Traubenzucker 30 g Weißbrot	0,292	$\frac{3}{4}$ Stunden
19. I. 1921	30 g Traubenzucker 30 g Weißbrot	0,222	$\frac{1}{2}$ „
		0,209	3 „
		0,109	$5\frac{1}{2}$ „
12. II. 1921	Reichlich Stärke und Zucker enthaltende gemischte Kost <sup>1)</sup>	0,430	2 „
16. IV. 1921	40 g Galaktose	0,193 <sup>2)</sup>	2 „
1. VI. 1921	Reichlich Stärke und Zucker enthaltende gemischte Kost	0,378	2 „

3. *Verhalten des Blutzuckers nach Adrenalin.*

Unsere Versuche, einen Adrenalineffekt nachzuweisen, zeigten die folgenden Ergebnisse:

a) 6. II. 1921. 8<sup>h</sup> 15': Nüchtern Blutentnahme, kein Zucker (0,16 cem  $n/100$   $KMnO_4$  für 1 cem Blut).

8<sup>h</sup> 30': Subcutan 0,5 mg Adrenalin (Tonogen Richter).

9<sup>h</sup> 30': Blutentnahme, kein Zucker (0,16 cem  $n/100$   $KMnO_4$  für 1 cem Blut).

<sup>1)</sup> Bouillon mit Nockerln, Rindfleisch mit Kartoffeln mit Einbrenn, Reis, Kuchen.

<sup>2)</sup> Im Urin wird in 4 Stunden nur zirka 0,5 g Galaktose ausgeschieden.

Urin während der ganzen Periode zuckerfrei; Gerhardtsche Probe ++++, Gesamtaceton in 1140 ccm (24 Stundenmenge) = 0,6 g. Derselbe Befund auch in den folgenden Adrenalinversuchen

b) 8. II. 1921. 8<sup>h</sup> 25': Nüchtern Blutentnahme: kein Zucker (0,18 ccm n/100 KMnO<sub>4</sub> für 1 ccm Blut).

8<sup>h</sup> 30': subcutan 0,5 mg Adrenalin Höchst

9<sup>h</sup> 30': Blutentnahme: für 1 ccm Blut 0,45 ccm n/100-KMnO<sub>4</sub>.

c) 28. II. 1921. 8<sup>h</sup> 00': Nüchtern Blutentnahme 0,068% Blutzucker.

8<sup>h</sup> 20': Subcutan 0,5 mg Adrenalin Höchst. Deutliche Kreislaufwirkung.

8<sup>h</sup> 50': Blutentnahme: 0,0107% Blutzucker (annähernd, da extrapoliert).

Bei einem Parallelversuch an einem gesunden Kind stieg der Blutzuckerwert innerhalb derselben Zeit und nach derselben Adrenalingabe von 0,09% auf 0,15%.

d) 1. III 1921 8<sup>h</sup> 00': Nüchtern Blutentnahme: 0,043% Blutzucker.

8<sup>h</sup> 20': Subcutan 0,5 mg Adrenalin Höchst.

8<sup>h</sup> 55': Blutentnahme 0,055% Blutzucker.

e) 20. IV. 1921. 8<sup>h</sup> 10': Nüchtern Blutentnahme: 0,066% Blutzucker.

8<sup>h</sup> 15': Subcutan 0,6 mg Adrenalin Höchst mit sehr starker Wirkung auf den Kreislauf<sup>1)</sup>.

8<sup>h</sup> 50': Blutentnahme: kein Zucker (für 1 ccm Blut das Doppelte der Zuckermenge, welche 0,30 ccm n/100-KMnO<sub>2</sub> entspricht).

9<sup>h</sup> 25': Blutentnahme mit demselben Ergebnis.

Die mitgeteilten Versuche zeigen eindeutig, daß in unserem Fall nach Adrenalinarrreichung keine Annäherung an einen normalen Blutzuckerwert, geschweige denn eine Hyperglykämie zustande kommt. In Versuchen, in welchen das Adrenalin (einmal zufällig, das andere Mal absichtlich) in einem Moment gegeben wurde, in welchem sich der Blutzuckerspiegel auf dem absteigenden Ast des täglichen Zyklus befand, ohne noch den Nullwert erreicht zu haben, folgte kein Ansteigen, sondern vielmehr ein beschleunigter Abfall des Blutzuckerwertes, vermutlich infolge eines durch erhöhte Herzarbeit, Respirationstätigkeit usw. hervorgerufenen Mehrverbrauchs an Zucker. Wir möchten bemerken, daß das Kind sich in bezug auf die Kreislaufbeeinflußbarkeit außerordentlich adrenalinempfindlich erwies, so daß die Wiederholung der Versuche schon unter großen Bedenken erfolgte.

#### 4. *Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Eiweißdarreichung.*

9. II. 1921. 8<sup>h</sup> 15': Nüchtern Blutentnahme: < 0,02% Zucker.

8<sup>h</sup> 30': 150 g fettfreies Kalbfleisch.

10<sup>h</sup> 30': Blutentnahme 0,079% Zucker; dann wieder 150 g fettfreies Kalbfleisch.

12<sup>h</sup> 30': Blutentnahme 0,097% Zucker.

In der 24stündigen Urinmenge vom 9. auf 10. II. (1200 ccm) wurden 1,284 g = 0,107% Gesamtaceton gefunden. Die Diät war am 9. II. zucker- und stärkefrei.

<sup>1)</sup> Das Kind erblaßte wenige Minuten nach der Injektion und wurde auffallend still. Puls hart, verlangsamt und arhythmisch. Nach 6 Minuten ist die Wirkung abgeklungen. Die Wirkung war eine so beängstigende, daß von weiteren Adrenalinversuchen abgesehen wurde.

21. II. 1921. 8<sup>h</sup> 00': Nüchtern; Urin zuckerfrei, Gerhardt + + +. Blutzucker: keine Reduktion.

8<sup>h</sup> 15': 25 g Erepton Höchst.

10<sup>h</sup> 00': Blutentnahme: 0,094% Zucker.

12<sup>h</sup> 00': Blutentnahme: 0,086% Zucker.

Die Formoltitration des Urins ergab 2 Stunden nach der Ereptongabe 14%, 4 Stunden nachher 16,4% des Gesamt-N an-Aminostickstoff.

24. II. und 25. II. 1921. 19<sup>h</sup> 30' des 24. II.: Fleischbrühe + 50 g Gelatine.

8<sup>h</sup> 00' des 25. II. Nüchtern Blutentnahme: 0,0873% Zucker; dann wieder Fleischbrühe + 50 g Gelatine.

10<sup>h</sup> 00': Blutentnahme 0,0816% Zucker.

12<sup>h</sup> 00': Blutentnahme 0,0831% Zucker.

Der Harn von 8<sup>h</sup> 00' bis 12<sup>h</sup> 00' des 25. II. zuckerfrei. Die Formoltitration des 24-Stundenharns nach der Gelatinegabe ergab 16,5% des Gesamt-N an-Amino-N.

Aus allen diesen Versuchen geht eindeutig hervor, daß mit der Nahrung zugeführtes exogenes Eiweiß den Blutzucker bis zum Normalwert hebt. Wir glauben, daß dieses Ergebnis nicht anders aufzufassen ist als im Sinne einer Neubildung von Zucker aus den Aminosäuren des zugeführten Eiweißes.

#### 5. Blutzuckerspiegel nach Zufuhr stickstofffreier Substanzen.

30. V. 1921. Glycerin.

8<sup>h</sup> 00': Nüchtern. Urin zuckerfrei. Gerhardt + + +. Blutzucker < 0,02.

8<sup>h</sup> 05': 20 ccm Glycerin als Limonade.

9<sup>h</sup> 30': Blutentnahme 0,0953% Zucker.

11<sup>h</sup> 30': Blutentnahme 0,113% Zucker.

Urin 8<sup>h</sup> 00'—11<sup>h</sup> 30' reduziert deutlich. Azeton nur in Spuren; Gerhardt negativ. Das Glycerin scheint demnach ein mächtiger Zuckerbildner zu sein.

4. VI. 1921. Milchsäures Calcium.

8<sup>h</sup> 00': Nüchtern. Urin zuckerfrei. Gerhardt + + +. Blutzucker < 0,02%.

8<sup>h</sup> 20' bis 8<sup>h</sup> 30': 20 g Calciumlactat.

10<sup>h</sup> 00': Blutentnahme: 0,0792% Zucker.

11<sup>h</sup> 45': Blutentnahme: 0,100% Zucker.

Urin 8<sup>h</sup> 00' bis 11<sup>h</sup> 50' reduziert<sup>1)</sup>.

Milchsäure ist demnach, wie auch sonst bekannt, als kräftiger Zuckerbildner anzusehen.

25. VII. 1921. Glykolsäures Natrium. Der Versuch wurde leider unter ungünstigen Bedingungen ausgeführt, denn der Morgenurin dieses Tages enthielt noch Zucker und dementsprechend hatte das Blut noch einen hohen Zuckerspiegel. Indessen zeigte sich hier nach Glykolsäurearreicherung ein Abfall des Blutzuckers 0,0999% auf 0,079% im

<sup>1)</sup> Auffallend war in diesem sowie in einem analogen vorhergehenden Versuch der intensive Acetongeruch der Atmungsluft. In der Urinportion 8<sup>h</sup> 00' bis 11<sup>h</sup> 50' (130 ccm) fanden sich 2,77 g = 2,13% präformiertes Aceton und Acetessigsäure und 11,64 g = 8,97%  $\beta$ -Oxybuttersäure (nach der Methode von Shaffer bestimmt), ein Befund, für den wir vorläufig noch keine Erklärung geben können.

Verlauf von zwei Stunden; es scheint demnach Glykolsäure kein Zuckerbildner zu sein.

Außer diesen Substanzen wurde noch Propionsaures Natrium versucht, wurde aber wenige Minuten nach der Darreichung quantitativ erbrochen; ebenso erging es mit Lithiumlactat.

#### 6. Einfluß von Aminosäuren auf den Blutzucker.

a) 26. II. 1921. Alanin.

8<sup>h</sup> 00': Nüchtern. Blutentnahme: kein Zucker, dann 25 g dl Alanin.

10<sup>h</sup> 00': Blutentnahme: 0,084% Zucker.

12<sup>h</sup> 00': Blutentnahme: 0,079% Zucker.

Die Formoltitration des 24-Stundenharns nach der Alaningabe ergab 23,4% des Gesamt-N an Amino-N.

b) 9. IV. 1921. Alanin. Wie der vorherige Versuch.

Nüchternwert: 0,036% Zucker.

Nach 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden: 0,078% Zucker.

c) 11. IV. 1921. Alanin. Versuchsbedingungen wie in den vorigen Versuchen.

Nüchternwert: < 0,02% Zucker,

nach 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden noch außerhalb der Tabelle,

nach 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunden 0,082% Zucker.

Die Formoltitration des 24-Stundenharns vor der Alaningabe ergab 10,5%, nach der Alaningabe 28,1% des Gesamt-N an Amino-N.

23. II. 1921. Glutaminsäure.

8<sup>h</sup> 00': Nüchtern. Blutentnahme: < 0,02% Zucker, dann 25 g optisch aktive Glutaminsäure.

10<sup>h</sup> 00': Blutentnahme 0,062% Zucker.

12<sup>h</sup> 00': Blutentnahme 0,0616% Zucker.

Auf Grund dieser Versuche möchten wir die Ansicht aussprechen, daß die untersuchten stickstofffreien Körper, sowie auch die untersuchten Aminosäuren und Aminosäurengemische im Sinn der alten Auffassung als Muttersubstanzen der Zuckerbildung aufzufassen sind. Die Berechtigung zu dieser Auffassung erblicken wir in erster Linie in der Tatsache, daß das Kind auf Injektion von Adrenalin, dem mächtigsten unter den zuckermobilisierenden Reizen, nicht mit Hyperglykämie antwortet.

#### B. Die Wirkung der Schilddrüsenfütterung.

Die Prüfung der Schilddrüsenwirkung wurde in der Weise vorgenommen, daß bei nahezu konstanter Diät Thyreoidin „Richter“ verfüttert und dabei das Kind einer genauen Beobachtung unterzogen wurde. Es wurde täglich das Körpergewicht bestimmt, in gewissen Versuchsabschnitten Harnzucker und Ketonkörper, Stickstoffausscheidung und Blutzucker.

Das Kind erwies sich, wie schon erwähnt, gegen Schilddrüsenfütterung recht refraktär. Während man Schilddrüsenbehandlung im Kindesalter gewöhnlich mit 0,1–0,2 g Schilddrüse beginnt und sich die Wirkung z. B. bei Myxödemem alsbald einstellt, haben wir mit 0,25 g begonnen und zunächst keinerlei Wirkung auf Körpergewicht und Kreislauf beobachtet. Als wir auf 0,5 g hinaufgingen, fiel das Körpergewicht bei einer normalen Erhaltungsdiät (18 Hektonem entsprechend 5,3 Zehntel Sitzhöhequadrat bei Bettruhe), aber es war noch keine Wirkung auf den Blutzucker nachweisbar; als wir aber zur Dosis 0,75 g pro die übergingen, fing das Körpergewicht, das nach der vorigen Dosis schon stationär geworden war, weiter zu sinken an und zu gleicher Zeit ging der Blutzuckerwert mächtig in die Höhe und erreichte am sechsten Tage nach Beginn der Schilddrüsenfütterung von 0,75 g und einen Tag nach Aussetzen der Schilddrüsenfütterung einen Maximalwert von 0,09%; bald darauf fiel der Blutzucker wieder auf den für das Kind normalen, chemisch unfaßbaren Wert. Tab. III und Abb. 3 geben die quantitativen Einzelheiten der Schilddrüsenperiode wieder.

Nachdem die Schilddrüsendosis 0,75 g während vier Tagen verabreicht worden war, trat eine in diesem Zusammenhang neue Erscheinung auf: Es trat gleichzeitig Lipaemie, Lipurie und Steatorrhöe auf, welche nach Aussetzen der Schilddrüsenfütterung zunächst noch etwa drei Tage andauerten und dann wieder zurückgingen. Die tägliche Acetonausscheidung ging in dieser Zeit erheblich herunter. Ohne noch auf die Bedeutung dieser Lipaemie und Lipurie einzugehen, möchten wir ergänzend hinzufügen, daß bei Siegl, die als ein fetttes Individuum zu bezeichnen ist (Pelidisi = 101), der Fettstoffwechsel als recht labil bezeichnet werden muß. Wir müssen annehmen, daß das Kohlenhydrat der Nahrung zum großen Teil in endogenes Fett übergeht und die Quelle der gut entwickelten Fettpölster darstellt. Das Nahrungsfett aber führt schon bei mäßigem Angebot zu Lipaemie, bei reichlichem Angebot aber kommt es zu Lipurie<sup>1)</sup>; die Schilddrüse aber scheint die Toleranzgrenze für Fett herabzusetzen. Das Merkwürdigste aber ist, daß gleichzeitig mit der Lipaemie und Lipurie nach Schilddrüsenfütterung auch Steatorrhöe auftritt, als ob mit der inneren Verwertung und Fixierung des Fettes eine Störung in der Verdauung und Resorption zusammenhänge. Diese Tatsache führt in das Gebiet hinüber, welches

<sup>1)</sup> Zur Beweisführung dafür, daß das im Urin ausgeschiedene Fett tatsächlich mit dem Nahrungsfett identisch sei, wurden 50 g Olivenöl als Emulsion stomachal einverleibt und das Urinfett und Nahrungsfett in bezug auf Verseifungs- und Jodzahl miteinander verglichen; es ergab sich dabei völlige Übereinstimmung; die Verseifungszahl des Nahrungsfetts betrug 190,4, die des Urinfetts 191; die Jodzahl des Nahrungsfetts betrug 86,3, die des Urinfetts 86,1.

Tabelle III. Schilddrüsenperiode.

	22.—28. III.		23.—24.		24.—25.		25.—26.		26.—27.		27.—28.		29.—30.		31. III.—I. IV.		
	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	
Harnmenge cem . . . . .	840	450	710	415	803	250	710	400	900	463	652	530	690	420	920	330	
Harnzucker {	%	1,3	0,3	2,0	0,5	2,8	0,5	2,9	1,8	2,9	3,0	2,5	2,8	1,7	2,1	0,8	
	Gramm . . . . .	10,92	1,35	14,2	2,08	22,5	1,25	20,6	7,21	26,1	19,6	9,5	19,3	7,15	19,3	2,64	
Gesamtacetone {	%	0,59	0,082	0,079	0,050	0,043	0,054	0,036	0,026	0,042	0,010	0,037	0,015	0,043	0,016	0,035	0,020
	Gramm . . . . .	0,495	0,367	0,563	0,207	0,341	0,134	0,257	0,104	0,382	0,039	0,374	0,081	0,297	0,067	0,321	0,065
Blutzucker nüchtern % . . . . .		0,862	0,770	0,770	0,770	0,475	0,361	0,361	0,361	0,421	0,455	0,455	0,364	0,364	0,386	0,386	0,386
		0,056	0,056	0,056	0,056	0,0945	0,0945	0,0945	0,0945	0,068	0,068	0,068	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064

Tabelle III (Fortsetzung).

	1. IV.—2. IV.		2.—3.		3.—4.		4.—5.		5.—6.		6.—7.		7.—8.		8.—9.	
	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht	Tag	Nacht
Harnmenge cem . . . . .	550	330	540	490	600	340	790	810	320	670	360	650	420	760	500	
Harnzucker {	%	1,1	0,5	0,8	0,5	1,2	0,00	1,2	<0,1	1,1	0,2	0,7	0,1	1,1	0,00	
	Gramm . . . . .	6,05	1,65	4,32	2,45	7,2	0,00	9,5	8,91	7,37	10,72	4,55	0,42	8,36	0,00	
Gesamtacetone {	%	0,019	0,088	0,038	0,052	0,025	0,033	0,045	0,033	0,045	0,029	0,057	0,032	0,068	0,028	0,046
	Gramm . . . . .	0,104	0,123	0,205	0,256	0,151	0,113	0,354	0,271	0,145	0,195	0,206	0,206	0,284	0,214	0,232
Blutzucker nüchtern % . . . . .		0,227	0,461	0,461	0,461	0,264	0,264	<0,02	0,416	0,416	0,401	0,490	0,490	0,490	0,490	0,490
		0,064	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064

Vom 1.—24. März wurde Schilddrüse (Thyreoidin „Richter“) gegeben; die Dosen sind aus Abb. 3 zu entnehmen. Am 8., 10. und 17. III. war der Blutzucker chemisch noch nicht fassbar. Am 19. III. betrug er 0,060% und am 21. III. 0,064%; der Höhepunkt wurde knapp nach dem Aussetzen der Schilddrüsenarretierung erreicht. Die Stickstoffausscheidung aus dem Harn ist hier nicht wiedergegeben; sie entspricht genau dem Gang der Körpergewichtskurve (vgl. Abb. 3). Die Diät wurde während des ganzen Versuchs konstant gehalten; sie bestand aus:

Brot 150 g; Fett 22,5 g; Milch 550 g; Zucker 34 g; Grießbrei 200 g; Biskuit 40 g.

von U. Lombroso<sup>1)</sup> erschlossen, von Fleckseder<sup>2)</sup> und von Groß<sup>3)</sup> weiter bearbeitet worden ist: diese Forscher haben bekanntlich die Beeinflussung der Fettresorption durch die innere Sekretion des Pankreas nachgewiesen. Wir werden auf diese Frage im Zusammenhang mit der Korrelation Pankreas-Schilddrüse noch weiter unten eingehen.

Als wir zur Kontrolle der ersten eine zweite Schilddrüsenfütterungsperiode ansetzten, in welcher wir, um Lipaemie, Lipurie und Steatorrhöe zu vermeiden, die Nahrung fettfrei verabreichten, mußten wir nach

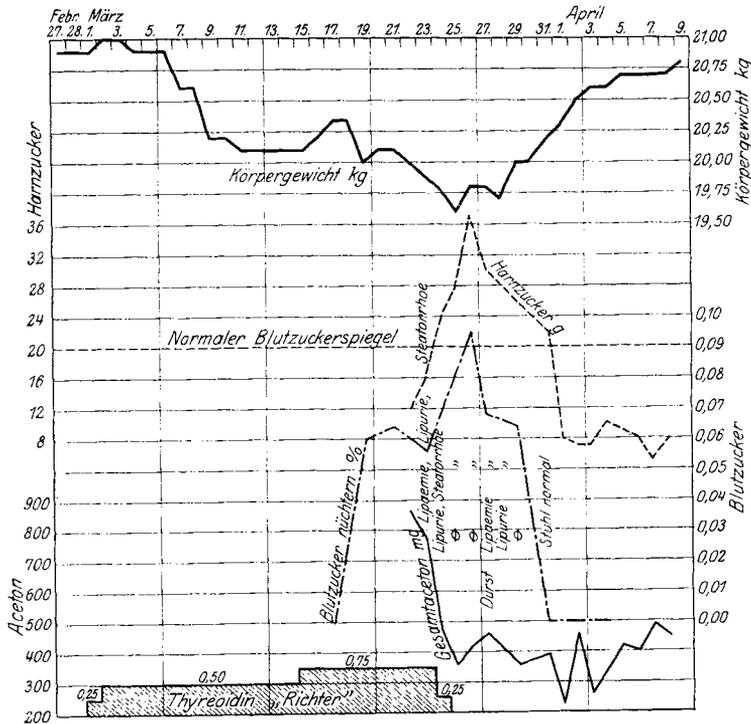


Abb. 3.

fünfwöchiger Schilddrüsendarreichung den Versuch unterbrechen, noch ehe ein Effekt auf den Blutzuckerspiegel nachweisbar war, da eines Tages ausgesprochene Xerophthalmie bemerkt wurde. Bekanntlich wird die Xerophthalmie von einer Reihe von Forschern [Bloch<sup>4)</sup>, Frank,

<sup>1)</sup> Ann. del manic. prov. di Perugia **60**, 99. 1908; Arch. ital. di biol. **55**, 75; Akadem. d. Lincei Cl. disc. fis. e. nat. **19**, F. 10, 518. 1910; Arch. di fisiol. **8**, 209. 1910; Ergebn. d. Physiol. **9**. 1909. Literatur nach Biedl, Innere Sekretion, II. Aufl., 2. Bd., S. 376.

<sup>2)</sup> Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **59**, 6, 407.

<sup>3)</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. **108**, 106. 1912.

<sup>4)</sup> Jahrb. f. Kinderheilk. **89**. Band; der dritten Folge **39**, 405. 1919.

Goldschmied und Freise<sup>1)</sup>, Hopkins und Chick<sup>2)</sup> u. a.] mit guten Gründen als durch den Mangel des akzessorischen Faktors A aufgefaßt, während andere [A. Heß und Unger<sup>3)</sup>] die Xerophthalmie nur als Folge einer kalorisch insuffizienten Ernährung ansehen. In unserem Falle betrug zur Zeit des Auftretens der Xerophthalmie die Nahrungszufuhr 24 Hektonem =  $\frac{7}{10}$  Sitzhöhequadrat, es war folglich eine reichliche Ernährung. Ob die Schilddrüsenfütterung einen beschleunigenden Einfluß auf das Auftreten der Störung ausgeübt hat, läßt sich ohne entsprechende Kontrolle nicht behaupten. Die Abb. 4 gibt das Verhältnis der Zucker- und Acetonausscheidung in 12stündigen Perioden während der Zeit wieder, als das Kind unter dem Einfluß der Schilddrüsenfütterung stand, und in der

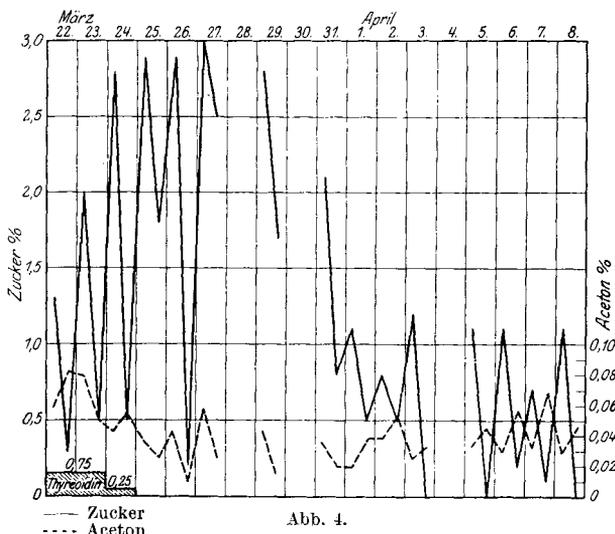


Abb. 4.

darauf folgenden Zeit, als die Wirkung schon abgeklungen war. In dieser letzteren Periode zeigt sich besonders deutlich die Gegenläufigkeit der Zucker- und Acetonausscheidung im Laufe des Tages und der Nacht, dergestalt, daß in der blutzuckerfreien Zeit der Acetonwert anschwillt und der Zuckerwert absinkt und umgekehrt. Auf der Höhe der Schilddrüsenwirkung scheint diese Regelmäßigkeit der Ausscheidung verwischt, was weiter nicht überraschend ist, da ja der Blutzuckerwert dauernd hoch bleibt.

Die Tatsachen, welche die Analyse des Falles Siegl aufgedeckt hat, bieten, wenn sie auch dürftig sein mögen, in ihrem Zusammenhange

<sup>1)</sup> Monatsschr. f. Kinderheilk. **13**, S. 424.

<sup>2)</sup> Medical Research Council Special Report Series No. 38. London. 1919.

<sup>3)</sup> Ber. d. ges. Phys. **2**, 535. 1920 (Referat).

doch einen deutlichen Umriß, der die Deutung des Falles gestattet; zugleich aber ergeben sich Ausblicke auf das Wesen einer anderen Erkrankung, deren Gemeinsames und Unterscheidendes gegenüber dem Fall Siegl klar hervortritt: wir meinen den Diabetes mellitus.

Wie wir schon betont haben, erblicken wir das Wesen des Falles Siegl vor allem in einer Azooamylie oder schweren Dyszooamylie, d. h. in dem Fehlen der Fähigkeit, mobilisierbare Glykogenvorräte in der Leber aufzubauen und anzuhäufen. Da die histopathologische Natur des Lebertumors völlig im Dunkeln liegt und es außerdem nicht feststeht, ob nicht das Pankreas von demselben Prozeß ergriffen ist, läßt sich die Lokalisation der Störung vorläufig noch nicht genau festlegen. Die Eigenart des Falles läßt uns eher annehmen, daß die Herabsetzung oder Aufhebung der Glykogenfunktion hepatogen bedingt ist. Doch möchten wir hervorheben, daß die Labilität der Fettaufsaugung vielleicht auch eine Affektion des Pankreas vermuten läßt.

Die Leberaffektion berührt also vorwiegend die Glykogenfunktion, welche ja eine der empfindlichsten Funktionen der Leberzelle ist. Was die anderen Funktionen betrifft, so ist wohl nach dem Ausfall der Labbéschen Probe die Leistungsfähigkeit der Leber in Hinsicht auf Abbau der Aminosäuren etwas herabgesetzt, aber im wesentlichen vorhanden. Der Eiweißstoffwechsel, i. e. die Umsetzung des exogenen Eiweißes, vollzieht sich anscheinend in ganz normalen Bahnen.

Soweit ähnelt der Fall Siegl einem leichten Diabetesfall, bei welchem die Toleranzgrenze auch gegen Zucker ex amylo sehr heruntergerückt ist; er unterscheidet sich aber wesentlich im Verhalten bei Zuckerkarenz. Es tritt dann keine Einrichtung in Aktion, welche den verbrauchten Blutzucker aus den Körpervorräten ersetzt, weder aus den mobilisierbaren Reservekohlenhydraten noch aus dem Körpereiweiß. Und doch ist die Fähigkeit, aus Eiweiß oder seinen Bausteinen Zucker zu bilden, erhalten; es fehlt nur an dem regulierenden Faktor, welcher die Einschmelzung von Körpereiweiß für die Zwecke der Zuckerbildung bedingt und auf diese Weise den Blutzuckerspiegel aufrecht erhält. Dieser Faktor ist es, der bei normalen Hungernden den Blutzuckerspiegel konstant hält<sup>1)</sup>, bei Phlorhizinglykosurie vergebens gegen den Blut-

<sup>1)</sup> Es fehlen, soviel uns bekannt, Daten über den Blutzuckergehalt beim Menschen in lange dauerndem Hunger, d. h. in einem Hungerzustand, der sich über die Erschöpfung der Glykogenvorräte hinaus erstreckt. Die Frage des Hungereiweißumsatzes scheint im Zusammenhang mit der Blutzuckerregulierung bis jetzt nicht behandelt worden zu sein. Wenn die Vorstellung richtig ist, daß Fett nicht zur Neubildung von Zucker dienen kann (vgl. Parnas-Wagner, Biochem. Zeitschr. 1922 [im Erscheinen begriffen]), dann müßte der Eiweißumsatz im Hunger nicht nur die normale Abnutzung des Gewebeeiweißes darstellen, sondern im Dienste der Blutzuckerregulierung stehen, und es ergibt sich die Frage, ob die Größe des Eiweißumsatzes im Hunger durch die Abnutzung der Gewebe oder durch

zuckerverlust ankämpft, im schweren Diabetes aber das Gewebseiweiß weit über den Bedarf hinaus für Zuckerneubildung einschmilzt.

Dieser Faktor fehlt nun im Falle Siegl und läßt sich durch Schilddrüsenfütterung ersetzen: daraus entspringt der naheliegende Schluß, daß dieser Faktor eine Funktion der Schilddrüse selbst ist.

Wir erblicken demnach in der Schilddrüse einen sehr bedeutenden Faktor im Zuckerstoffwechsel, weil dieses Organ den endogenen Eiweißstoffwechsel reguliert und dadurch das Material für die endogene Kohlenhydratneubildung flüssig macht; das exogen zugeführte Eiweiß verfällt ohnehin der Umwandlung in Kohlenhydrat, soweit es nicht anderen Zwecken dient; das Gewebseiweiß aber bedarf dafür eines besonderen Auslösungsmechanismus, der von der Schilddrüse beherrscht wird.

Überlegen wir die Wechselbeziehung zwischen diesem Faktor, den wir von nun an als eine Schilddrüsenfunktion bezeichnen wollen, und anderen innersekretorischen Drüsenfunktionen, welche auf den Kohlenhydratstoffwechsel Einfluß nehmen, vor allem die Beziehungen zum Pankreas. Die Beziehungen des Pankreas zum Zuckerstoffwechsel sind zunächst der Art, daß die Anwesenheit des Pankreasgewebes und seiner angenommenen inneren Sekretion den Aufbau und die Stabilität des Glykogens in der Leber bedingt. Die Pankreasexstirpation hat die Aufhebung oder Herabsetzung der Glykogenfunktion zur Folge und diese Wirkung tritt besonders in dem sog. Sandma yerschen schwachen Diabetes auf<sup>1)</sup>. Sofern haben wir es mit einer Beziehung Pankreas-He par zu tun; es tritt aber bei totaler Entfernung des Pankreas eine andere Wirkung zutage (die unseres Erachtens nicht klar genug von der ersten geschieden wird). Es ist dies die Steigerung der Gewebseiweiß-einschmelzung, die zu einer erhöhten Zuckerneubildung trotz vorhandener Hyperglykämie führt. Das Verhältnis D/N geht dann bis auf 2,6 hinauf und steigert sich bis zum Maximalwert 3,6, wenn noch die Exstirpation der Epithelkörperchen hinzutritt. Wir fassen diese Steigerung des Eiweißumsatzes als eine Wirkung der Schilddrüse auf, die im normalen Zustand durch ihre Korrelation mit der

---

die Inanspruchnahme für die Zuckerneubildung begrenzt ist. Es ist denkbar, daß unter Ruhebedingungen die Zuckerneubildung aus dem Eiweiß, welches durch die Abnutzung der Gewebe frei wird, für die Deckung des Zuckerbedürfnisses gerade hinreicht, daß aber unter Umständen (so z. B. bei schwerer Arbeit) der erhöhte Zuckerverbrauch zu dem Faktor wird, welcher die Größe des Eiweißumsatzes bestimmt. Es ist ja bekannt, daß bei schwerer Arbeit im Hunger der Eiweißumsatz wesentlich erhöht wird.

<sup>1)</sup> Die Wirkung der Pankreasentfernung auf die Stabilität des Glykogens in der Leber ist besonders durch die schönen Arbeiten E. J. Lessers klargestellt worden.

Bauchspeicheldrüse gedämpft und reguliert wird, nach Ausschaltung dieses letzteren Organs aber entbremst, zur Überfunktion veranlaßt wird, um so mehr, wenn noch die Epithelkörperchen entfernt werden. Eine schöne Stütze für diesen Zusammenhang bietet der schon angeführte Versuch von Eppinger, Falta und Rudinger (l. c.), welche gefunden haben, daß nach vorheriger Schilddrüsenexstirpation die Pankreasentfernung beim Hunde keine Steigerung des Stickstoffumsatzes bedingt. So wirkt denn das Pankreas zugleich auf Leber und Schilddrüse: In der Leber dämpft es die Mobilisierung der Reservekohlenhydrate, durch die Schilddrüse beeinflußt es die Zuckerneubildung; seine Entfernung entbremst beide Prozesse und führt daher zum vollen experimentellen Diabetes.

Es scheint aber, daß die Beziehungen Schilddrüse-Pankreas gegenseitig sind und daß bei lokal bedingter Hyperfunktion der Schilddrüse, z. B. im Basedow, eine hemmende Wirkung auf das Pankreas zustande kommt, welche unter Umständen zu den für Basedowkranke charakteristischen Fettdiarrhöen<sup>1)</sup> führt; hängt doch die Fettersorption auch mit der inneren Pankreassekretion zusammen. Diese Wirkung auf das Pankreas haben auch wir bei intensiver Schilddrüsenfütterung am Fall Siegl beobachtet. Die Wirkung der Schilddrüse auf den Zuckerstoffwechsel kann dann durch Zusammenwirken zweier Faktoren zustande kommen: 1. durch Herabsetzung der hemmenden Pankreaswirkung auf die Zuckermobilisierung in der Leber und 2. durch direkte Steigerung der Zuckerneubildung aus dem mehrzersetzten Körperweiß. Bei Unterfunktion der Schilddrüse, z. B. im Myxödem, ist dann die Wirkung beider Faktoren herabgesetzt. So ist es denn auch bekannt, daß im Basedow die mächtig herabgesetzte Zuckertoleranz häufig zu Glykosurien führt, während im Myxödem erhöhte Toleranz für Zucker besteht<sup>2)</sup>.

Nicht unerwähnt dürfen in diesem Zusammenhang neuere Untersuchungen zweier amerikanischer Forscher, Janney und Isaacson<sup>3)</sup>, bleiben, welche Blutzuckerstudien sowohl bei experimentell erzeugter Athyrose als auch bei verschiedenen Affektionen der Schilddrüse und anderer endokriner Drüsen machten. Sie fanden beim Hund nach Schilddrüsenexstirpation und bei Zurücklassung der Epithelkörperchen regelmäßige Absinken des Blutzuckerniveaus und eine Verzögerung in der Resorption von stomachal einverleibtem Traubenzucker (6.5 g pro

<sup>1)</sup> Biedl, Innere Sekretion, II. Aufl., I. Bd., S. 224.

<sup>2)</sup> Es sollen bei hypothyreogener Fettsucht manchmal sehr niedrige Blutzuckerwerte zwischen 0,06 und 0,07% nüchtern vorkommen (zit. nach v. Noorden, Die Zuckerkrankheit, 7. Aufl., S. 66).

<sup>3)</sup> Arch. of internal med. **22**, No. 2, S. 160. 1918.

kg Körpergewicht in 40 proz. Lösung) vom Blute aus, dergestalt, daß der Blutzuckerwert bei thyreoidektomierten Tieren erst nach 5 Stunden auf sein (durch die Exstirpation bedingtes) hypoglykämisches Niveau absinkt, während er bei Normaltieren schon nach längstens 3 Stunden wieder zur Norm zurückkehrt. Diese Verzögerung der Assimilation ist aber niemals so groß, daß sie zu Hyperglykämie und Glykosurie führt. A priori würde man, wie auch die beiden Autoren ausführen, keine Verzögerung der Blutzuckerassimilation bei Hypoglykämie erwarten; denn man könnte argumentieren: je weniger Zucker im Blut, um so schneller müßte die Glykose wieder daraus entfernt werden. Es könnte paradox erscheinen, von einer erhöhten Toleranz unter Bedingungen zu sprechen, unter welchen eine verzögerte Blutzuckerkurve besteht. Der entscheidende Faktor ist eben nur die Hypoglykämie. Janney und Isaacson erblicken in der Hypoglykämie die mögliche Ursache für die erhöhte Zuckertoleranz bei gewissen innersekretorischen Störungen. So einfach liegen aber im Falle Siegl die Verhältnisse nicht: wir haben es hier mit der extremsten Form von Hypoglykämie zu tun, gleichzeitig aber mit einer sehr herabgesetzten Zuckertoleranz: das Unterscheidende zwischen unserem Fall und den klinischen Fällen von Janney und Isaacson liegt aber darin, daß in unserem Fall der Lebertumor klinisch im Vordergrund steht, während die manifesten klinischen Zeichen des Hypothyreoidismus in den Hintergrund treten. Die von Janney und Isaacson in bezug auf die Zuckerassimilationsgeschwindigkeit vom Blute aus untersuchten Fälle waren meist Myxödeme, Kretinismus, Hypothyreoidismus, Dysthyreoidismus, Basedow, Akromegalie und Muskeldystrophie. Ob der Einfluß der Schilddrüse auf den Kohlenhydratstoffwechsel über die Leber geht, diese Frage lassen Janney und Isaacson offen. Sie meinen aber, daß, wenn die Schilddrüse die Glykogenfunktion der Leber herabsetzen würde, eine Ansicht, die von Cramer und Krause<sup>1)</sup> vertreten wird, eher Hyperglykämie bei Ausfall oder herabgesetzter Funktion zu erwarten wäre. Bei der Kompliziertheit dieser Fragen und in Anbetracht der Tatsache, daß die innersekretorischen Apparate im wesentlichen als ein kooperierendes System aufzufassen sind, stößt es meist auf unüberwindliche Schwierigkeiten, bei irgendeiner Störung an diesen Apparaten die Erscheinungen von einem Organ aus erklären zu wollen. Auch die Ansichten über die Dignität der Blutzuckerkurve sind im Einzelfall noch kontrovers: so haben Janney und Henderson<sup>2)</sup> in einer späteren Arbeit an 12 Fällen von latenter Hypothyreose den Blutzuckerspiegel bald erhöht, bald erniedrigt, bald normal gefunden.

Wie ist nun die Korrelation von Schilddrüse - Leber - Pankreas

<sup>1)</sup> Proc. of the roy. soc. of med. **86**, 550. 1912—1913.

<sup>2)</sup> Arch. of internal med. **26**, No. 3, S. 297—318. 1920.

im Falle Siegl zu denken? Bei normalen Menschen besteht diese Korrelation in vollem Umfang und funktioniert so, daß das konstante normale Niveau des Blutzuckergehaltes erhalten wird; die Einschmelzung des Körpereißweißes zwecks Zuckerbildung wird bei normaler Ernährung nicht in Anspruch genommen, wohl aber im Hunger; sie wirkt mächtig, wenn auch vergebens, im durch Phlorhizinglykosurie verstärkten Zuckerrhung. Im schweren experimentellen oder natürlichen Diabetes bewirkt der Pankreasausfall zugleich mit Dyszooamylie die Überproduktion von Zucker, letzteres durch Entbremsung der Schilddrüse. Im Fall Siegl vermögen wir den Zusammenhang nicht klar zu erfassen. Ist hier anzunehmen, daß zugleich mit der hepatogenen Störung, die zur Azooamylie führt, eine unabhängige Störung der Schilddrüsenfunktion zustande gekommen ist, welche eine Dämpfung des endogenen Eiweißumsatzes zur Folge hat? Oder ist anzunehmen, daß die Aufhebung der Glykogenfunktion und die erhöhte Dämpfung der Schilddrüse eine gemeinsame Ursache haben, die vielleicht mit dem Pankreas zusammenhängt? Über diesen Punkt haben die bisherigen Experimente keine Klarheit verschaffen können.

In dem von der Natur angestellten Experiment, an dessen Deutung wir uns versucht haben, steht die letzte Entscheidung durch den Anatomen wahrscheinlich in sehr weiter Zukunft. Vielleicht wird die weitere Untersuchung des Falles exaktere Stützen der hier vertretenen Anschauungen liefern; vielleicht werden — wie dies in der Geschichte der Medizin so oft der Fall war — mehrere derartige Fälle bekannt werden, die in verschiedenen Varianten eine breitere Grundlage für die Untersuchung der hepatogenen Dyszooamylie und der Korrelation der stoffwechselbeeinflussenden Blutdrüsen bieten werden; wir hielten jedenfalls die bisherigen Ergebnisse für wichtig genug, um dieselben samt der vorliegenden Deutung zu veröffentlichen.

---