

Zur Einführung [zu "Symposion über Diabetes und Schwangerschaft"]

Autor(en): **Löffler, W.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **21 (1965)**

PDF erstellt am: **26.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307594>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Zur Einführung

Von W. Löffler, Zürich

Der Diabetes mellitus teilt mit der Gicht die Ehre, schon sehr früh als Krankheitseinheit erkannt worden zu sein. Beide Krankheiten haben auch die Phantasie der Völker angeregt und blicken beide auf mindestens drei bis vier Jahrtausende zurück. Durch die Brille des Neides gesehen, galten sie lange und gelten bei manchen Leuten selbst heute noch als Krankheiten der Reichen und der Fresser und damit als Ausdruck ausgleichender Gerechtigkeit. Der Gichtiker hatte und hat zum Schaden noch den Spott, dem der Diabetes weniger Angriffsflächen bietet.

In Indien, wo selbst der Diabetes von jeher einen auffallend hohen Prozentsatz der Bevölkerung betraf, war schon im 2. Jahrtausend vor unserer Zeitrechnung der süße Geschmack des Urins des Diabetikers bekannt. Die Gicht hat ihre Natur als Stoffwechselerkrankung unverändert beibehalten. Der Diabetes rückte in die Dignität der Endokrinopathien auf, während die Fettsucht, die mit dem Diabetes so viele Berührungspunkte aufweist, aus dem Endocrinium langsam ausgeschifft wurde. Sie landete wieder, bescheiden, bei den Stoffwechselkrankheiten. Für wie lange?

Man weiß nicht, ob es sich um zu gründliches Wissen um die Fettsucht oder um das Gegenteil handelt, dem sie ihr gegenwärtiges buchmäßiges Schicksal verdankt. Für *Bouchardat* und *Lanceraux* mit ihrem «Diabète gras» und «Diabète maigre» und von Neueren für *v. Noorden* und *Joslin*, um nur diese zu nennen, bestanden und bestehen sehr enge Beziehungen zwischen den beiden Zuständen. Sie werden heute über verschiedene Insuline gesucht. *Naunyn* betonte diese Beziehungen und akzentuierte sie durch seine Untersuchung über Ketonurie und Acidose, die er als schwere Störung im Abbau der Fette auffaßt. Von ihm stammt die bekannte Formel: «Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlehydrate.» Er betonte aber mit ganz besonderem Nachdruck die engen Beziehungen, genetisch und therapeutisch, zum *Eiweißstoffwechsel* und zur *Kalorienzufuhr*. Diese Beziehungen werden durch die Kenntnis der glucoplastischen Aminosäuren und durch die Tricarbonsäure- bzw. Zitronensäure-

zyklen von *Krebs* dem Scharfblick *Naunyns* gerecht. Dieses Oscillieren in den Klassifitäten zeigt mit aller Deutlichkeit das Willkürliche und die Relativität solcher Grenzziehungen in der Medizin.

Es war a priori anzunehmen, daß eine so tiefgreifende Störung wie der Diabetes nicht ohne Einfluß auf den graviden Organismus bleiben würde und, vice versa, daß ungünstige Beeinflussungen von Mutter und Kind vielleicht sogar auch günstige erwartet werden müßten. Es scheint heute auffallend, daß die großen älteren Diabetesmonographien so wenig über das pathologische Geschehen während der Gravidität bei Diabetes berichten. Es lag dies an der Seltenheit der Gravidität bei Diabetes. *Naunyn* berichtet im Jahre 1895 über nur 13 Fälle von Diabetes mit Gravidität aus der Literatur. Auch wurde gelegentlich die Auslösung eines Diabetes durch Gravidität erwähnt, aber streng beweisende Beobachtungen über Verschlimmerung des Diabetes in der Schwangerschaft oder post partum fehlten. Rein geburtshilflich-technisch figurierte der Diabetes unter den mannigfachen Ursachen von Aborten, Frühgeburten, Totgeburten, Riesenkindern und Übertragungen.

Die Bedeutung des Pankreas wurde schon vor *Minkowski* und *Mehring* diskutiert (*Brown-Séquard* und *D'Arsonval*). *Claude Bernards* Lehrmeinung, daß Pankreatektomie in kurzer Frist zum Tode führe, wirkte hemmend, bis *v. Mehring* die Operation doch gelang und *Minkowski* alles übrige tat, und das war viel.

Die Geschichte wiederholte sich für das *Inselsystem* und seine Produkte. Es lag um 1917/19 der Gedanke in der Luft, aus dem Inselsystem ein wirksames Prinzip zu isolieren. Die Lehrmeinung aber, apodiktisch wie sie meist ist, erklärte: Diese Ignoranten wissen nicht, daß das Pankreas im Gegensatz zur Schilddrüse keine Vorratsdrüse ist. – Ein Suchen nach einem Hormon im Inselsystem galt also damals als akademischer Unsinn, aber eben nur als akademischer.

Die Beobachtungen wurden erst zuverlässiger und konnten vor allem systematisiert werden mit dem Beginn der Insulin-Aera.

Es ist einer der Erfolge der Insulintherapie (Erfolge vielleicht zum Teil in Anführungszeichen zu setzen), daß sich die Prognose der Gravidität bei Diabetes für Mutter und Kind wesentlich gebessert hat und mit nun ca. 50% lebenden Kindern gerechnet wird. Zweifellos wird damit der Häufigkeit des Diabetes Vorschub geleistet.

Eine Beobachtung, die nur in großen Zügen wiedergegeben werden kann, illustriert ein Gutteil der Interferenzen zwischen Diabetes und Gravidität: Entstehung, Verlauf, Verschlimmerung bis zum praktisch totalen Diabetes nach Geburt von drei Riesenkindern (5–7 kg) mit Übertragung, Ausbleiben der Wehen am Termin, intrauterinem Fruchttod

kurz vor dem Termin, Überleben eines Kindes und sein späteres Gedeihen über Jahrzehnte ohne das Auftreten einer Stoffwechselanomalie. Es liegt eine trophotrope Wirkung des diabetischen Stoffwechsels auf das Kind und eine negativ ergotrope Wirkung auf den Uterus vor, wie sie im absolut refraktären Verhalten des Uterus gegenüber Wehenmitteln zum Ausdruck kommt.

Man gewinnt den Eindruck, es sei manchmal lediglich eine Frage des Zeitpunktes, ob das Kind überlebt oder stirbt, vielleicht nur seiner Größe wegen (?). Wird die Sectio caesarea rechtzeitig durchgeführt wie bei der 2. Gravidität, ergibt sich ein lebensfähiges Kind, das in der Folgezeit während Jahrzehnten keine Stoffwechselstörungen aufweist. Wird der Zeitpunkt verfehlt, so wird ein totes Riesenkind geboren, das keine greifbare anatomische Todesursache aufweist, außer dem (leichten) Diabetes der Mutter. Das 7-kg-Mädchen der 2. Gravidität überlebte, während seine beiden 5-kg-Brüderchen 1 Jahr zuvor bzw. 2 Jahre später intrauterin kurz vor dem Termin starben.

Frau F. C., geb. 1897, Mutter, vom 61. Jahre an mittelschwerer Diabetes, gestorben an Coronarinsuffizienz. 3 Geschwister leben und sind gesund.

1927: 1. Schwangerschaft. Vom 5. Monat an Glukosurie. Am Geburtstermin keine Wehen, 14 Tage später Kind *intrauterin* gestorben. Nach weiteren 10 Tagen Spontangeburt, auffallend großer (5 kg) Knabe. Am Tag nach der Geburt Zucker im Urin verschwunden.

Die gegen Ende dieser Schwangerschaft (8 Monate) gemachte Blutzuckerkurve zeigt bei Belastung mit 20 g Glukose normalen Nüchternwert von 0,095% und nahezu normalen Kurvenverlauf, verglichen mit einem mittleren Kurvenverlauf aus einer großen Anzahl normaler Kurven (Abb. 1, Kurve 1).

1928: 2. Schwangerschaft. Vom 7. Monat an wieder Glukosurie. Während der Schwangerschaft wiederholt schwere Anfälle von paralytischem Ileus unbekannter Genese, Geburt tritt am Termin nicht ein, auch nicht auf Chinin, Pituitrin usw. 8 Tage später wird durch Sectio caesarea ein 7 kg schweres, 53 cm großes lebendes Mädchen gewonnen. Am Tage nach der Sectio kein Zucker mehr im Urin.

In der Folgezeit bei oft wiederholten Kontrollen kein Zucker im Urin.

1931: 3. Schwangerschaft. Diesmal vom 3. Monat an Glukosurie. Bis zum 7. Monat keine Beschwerden. Dann wieder eigentümliche Ileusanfälle. Zucker im Urin diesmal bis 8 und 9%, bei Kohlenhydrateinschränkung nicht unter 4% zu bringen. Gelegentlich auch reichlich Aceton und Acetessigsäure.

Im 7. Monat beträgt der Nüchternblutzucker 130 mg%. Die Blutzuckerkurve zeigt nach Belastung mit 20 g Glukose nun einen ausgesprochen diabetischen Verlauf (Abb. 1, Kurve 2).

Geburtstermin 4. Januar 1932. Es wird eine Sectio caesarea auf 8 Tage vor dem Termin ins Auge gefaßt. Am 16. Dezember 1931 zeigt sich aber, daß auch dieses Kind *intrauterin* gestorben ist. Es gelingt wiederum nicht, durch Chinin, Pituitrin, Thyophysin, CO₂-Einatmung Wehen zu erzeugen. Erst am 9. Januar 1932 erfolgt Spontangeburt (Knabe 5 kg, 60 cm).

10 Tage nach der Geburt Nüchternblutzucker 132 mg%. Wiederum ausgesprochen diabetischer Verlauf der Blutzuckerkurve bei Belastung mit 20 g *per os*. Im Prinzip gleich wie in den letzten Monaten der Gravidität (Abb. 1, Kurve 3).

Von diesem Zeitpunkt an erhebliche, rasche Verschlechterung der Stoffwechsellage (Abb. 1, Kurven 4 und 5). Weiterer Verlauf für unsere Frage belanglos.

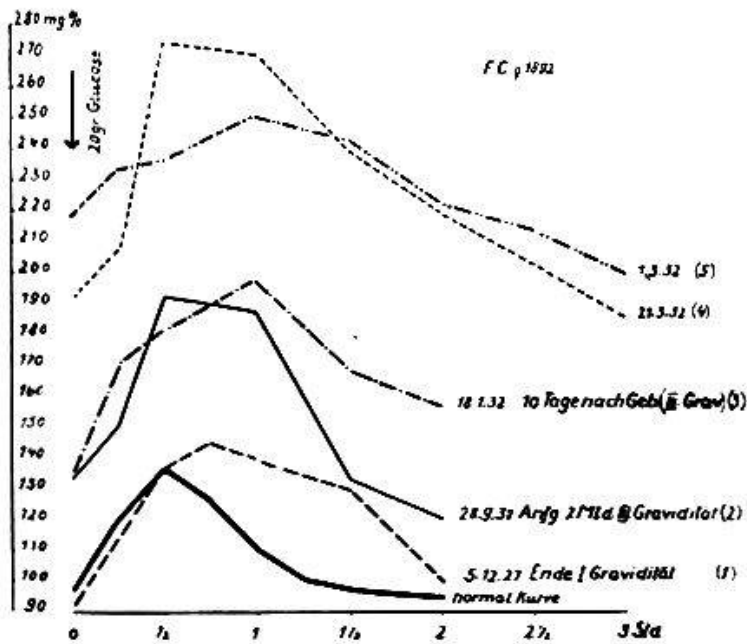


Abb. 1. Entwicklung eines schweren Diabetes aus scheinbar harmloser Schwangerschaftsglukosurie im Verlauf einer 3. Schwangerschaft.

Epikrise. Eine von Mutters Seite mit Diabetes belastete Patientin zeigt in der ersten Gravidität vom 5. Monat an, in der zweiten vom 7. Monat und in der dritten vom 3. Monat an *Glykosurie*. Nach der ersten und zweiten Gravidität wird der Urin unmittelbar nach den Geburten wieder zuckerfrei und bleibt es. Der Nüchternblutzucker hielt sich im Bereich der Norm, die Belastungskurve am Ende der 1. Gravidität mit 20 g Glukose verläuft etwas protrahiert und zeigt ein den Durchschnitt leicht überschreitendes Maximum.

Während der 3. Gravidität und im Anschluß daran liegt bei hoher Intensität (bis 9%) und Quantität der Glukosurie der Nüchternblutzucker noch relativ niedrig (132 mg%). Schon in den folgenden Monaten aber erheblicher Anstieg des Blutzuckers und relativ rasche Ausbildung eines fast totalen Diabetes.

Besonders merkwürdig ist, daß hier *der Grad* der direkt meßbaren diabetischen Störung allein nicht ausschlaggebend zu sein scheint. Die Störung in der ersten Gravidität hat die üblichen, *damals* meßbaren wesentlichen Größen der Norm kaum überschritten, und doch resultierte ein totes Kind. Die zweite Gravidität bei *wenig verschlechterter* Stoffwechsellage der Mutter ergab ein lebendes Kind, das bis zum 20. Jahr keinerlei Stoffwechselstörungen aufweist.

Die 3. Gravidität verlief *bei wesentlich verschlechterter* Stoffwechsellage und führte kurz vor dem Termin wie bei der 1. Gravidität zum Fruchttod.

Die Graviditätsfälle bieten noch nach einer andern Seite Interesse.

Bei hereditär belasteten Frauen, bei denen schon vor der Schwangerschaft und in graviditate eine strenge Überwachung bezüglich Auftreten eines Diabetes durchgeführt wird, läßt sich der Beginn der Erkrankung oft sowohl zeitlich und auch seiner Natur nach schärfer feststellen, als dies sonst in der überwiegenden Zahl der Fälle möglich ist. Die Schwierigkeit der Abgrenzung zwischen renalem und pankreatischem Diabetes wird leicht durch die Glukosebelastungsprobe überwunden.

Renale Glukosurie in graviditate ist ja so häufig, daß seinerzeit der Vorschlag gemacht worden ist, das Auftreten von kleinen Zuckermengen im Urin für die Graviditätsdiagnose zu verwenden, eine heute überflüssig gewordene Nutzung dieses Phänomens.

Im Bestreben, Anfänge des Diabetes bzw. des Übergangs des physiologischen Stoffwechsels in den pathologischen schärfer zu erfassen, haben wir bei hereditär mit Diabetes Bedrohten über Jahre hin Belastungskurven durchgeführt. Eine beispielsweise wiedergegebene Beobachtung über 12 Jahre zeigt, daß sich Nüchternblutzuckerwerte und Belastungskurven allmählich dem Verhalten bei Diabetes annähern.

Beispiel eines *prädiabetischen* Zustandes außerhalb der Gravidität:

A. S., 1898. Steht seit 13 Jahren in fortlaufender Kontrolle in größeren Abständen, weil der Vater seit Anfang seiner Fünfzigerjahre an *schwerem Diabetes* gelitten hatte. Urin dauernd zuckerfrei bei gewöhnlicher Kost bei zahlreichen Kontrollen.

Die erste Zuckerbelastungskurve (20 g) zeigt bei dem damals 27jährigen Mann bei niedrig normalem Nüchternwert eine leichte, aber deutliche Abweichung von der Norm. Die Kurve erinnert an solche, wie sie bei Hyperthyreose gefunden werden, doch bestehen keinerlei Hinweise auf eine solche Störung (Abb. 2, Kurve 1). Nach Belastung mit 100 g Glukose nüchtern betrug die Zuckerausscheidung total 0,34 g in den ersten 4 Stunden.

Blutzuckerkurve 2 Jahre später (Abb. 2, Kurve 2) zeigt bei Nüchternwert von 104 mg% einen sehr ähnlichen Kurvenverlauf; das gleiche gilt für die Kurve 3: Nüchternwert 0,100 mg% weitere 4 Jahre später. Erst die Kurve 4 weitere 4 Jahre später überschreitet mit 118 mg% den zulässigen Nüchternwert und erreicht auch ein höheres Maximum. Diese Verhältnisse haben sich weitere 3 Jahre später nicht wesentlich geändert (Kurve 5).

Es liegt eine Progredienz vor, die als außerordentlich gering, für kurze Zeit fast als infinitesimal bezeichnet werden kann und die sich erst in der Gesamtbeobachtungszeit von 13½ Jahren manifestiert. Daß aber eine wirkliche Progredienz und nicht eine Streuung vorliegt, wird gezeigt durch den Ausfall der Belastungsproben mit 100 g Glukose:

	Höchste Intensität	Quantität
1927: 100 g per os Ausscheidung	0,2%	0,34 g in 4 Std.
1937: 100 g per os Ausscheidung	0,5%	0,22 g in 4 Std.
1940: 100 g per os Ausscheidung	1,5%	1,38 g in 4 Std.

Die Progredienz, die bei Betrachtung der gesamten Serie doch merklich ist, zeigt, daß die Stoffwechsellage sich langsam dem Diabetes entgegen entwickelt. Erst weitere 12 Jahre später trat der Diabetes klinisch in Erscheinung (6% Zucker). Heute besteht bei einem Nüchternblutzucker zwischen 120 und 140 weder Glukosurie noch Ketonurie.

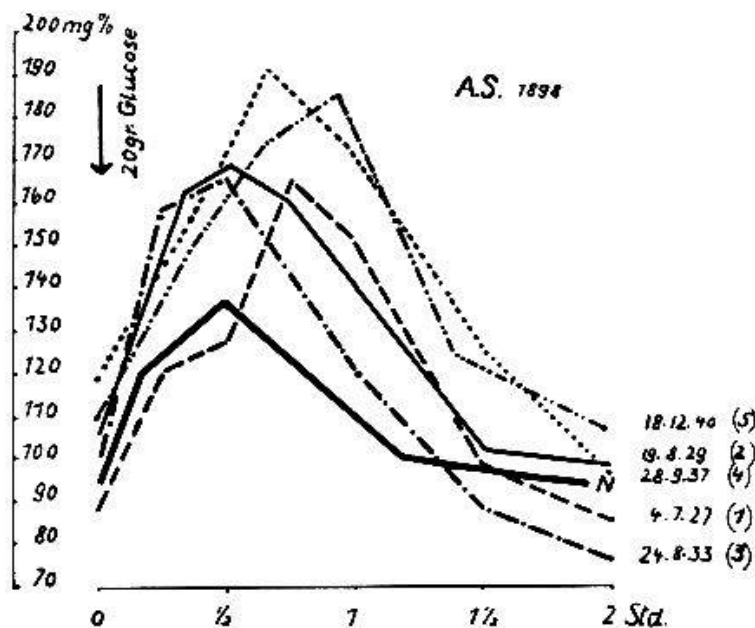


Abb. 2. Verhalten der Blutzuckerkurve im Verlauf von 13 Jahren bei einem Individuum mit mutmaßlicher diabetischer Anlage. Allmähliche Annäherung von Nüchternblutzucker und Kurvenverlauf an das Verhalten bei echtem Diabetes.

Endokrine Beziehungen des Diabetes sind (um 1930) besonders von *Houssay* zwischen Inselapparat, Hypophysenhinterlappen und Nebennierenrinde gefunden worden.

In einem Zustand, der das ganze vegetative System so tiefgreifend in Mitleidenschaft zieht wie die Gravidität, ist es leicht, auf die eine oder die andere Waagschale auch noch andere Hormone zu legen oder eben auf beide. Wir wissen, daß bei Hyperthyreose der Nüchternblutzucker höher liegt als in der Norm und die Belastungskurve derjenigen des Diabetes sich annähert. Bei Hypothyreose andererseits sind beide Daten niedriger als in der Norm.

Die Kenntnis des Zuckerabbaues wurde wesentlich gefördert durch die Arbeiten *Eulers* über die alkoholische Gärung.

Auf einen interessanten Punkt möchte ich noch hinweisen. Eine historische Bagatelle: *Bunges* Lehrbuch der Chemie für Mediziner, ausgezeichnet an sich, führt die Brenztraubensäure so wenig an wie sein Lehrbuch der physiologischen Chemie. Sapiienti sat (1904).

Milchsäureumwandlung und Rückverwandlung nach den Zitronensäure- und Tricarbonsäurezyklen klären über viele Fragen der Beziehungen zwischen Eiweiß, Zucker und Fettsäuren fast automatisch auf.

Zur Zeit meines Studienbeginns (1906) lieferten sich die Spitzen der damaligen physiologischen Chemie geradezu homerische Kämpfe über Wert und Unwert der Kupfer- und der Wismuthreduktionsproben, so der große *Pflüger*, der Mann des Glykogens, der als «Trommer»-Anhänger *Hammarsten* angriff, welcher naturgemäß den «Nylander» verteidigte, während beide schon längst durch die *Benedict*-Methode ersetzt sind.

Durch die *Mikroanalyse* (*Pregl, Bang*) ist die physiologische Chemie «biologischer» geworden.

Heute steht im Vordergrund des Interesses die Mechanik des Aufbaus des Eiweißkörpers in der Zelle und damit auch der des Insulins mit seiner Kette von 51 Aminosäuren, deren Reihenfolge von *Sanger* festgestellt worden ist.

Die Bezeichnung Molekularbiochemie für diese Vorgänge scheint wenig angemessen. Längst hat man bei diesen zellinternen und zellstrukturchemischen Vorgängen mit molekularen Reaktionen gerechnet, lange bevor die Riesenmolekel im Elektronenmikroskop sichtbar gemacht werden konnten. Die *Ribosomen*, bestehend aus einem Protein + Ribonucleinsäure (RNS bzw. RNA), vollziehen die Eiweißsynthese während ihrer Wanderung entlang der *Watson-Crick-Doppelspirale* und formen unter Aktivierung durch ATP (Adenosintriphosphat) als energieliefernde Substanz die Aminosäurenketten. Dabei gibt die sogenannte «Messenger»-Ribonucleinsäure die «Information» am Ort der Synthese, woselbst ein spezielles Enzym katalytisch je die bestimmte Aminosäure durch die entsprechende «transfer»-Ribonucleinsäure an die Kette des «gewünschten» Proteins anhängt. Das Elektronenmikroskop macht die Ribosomen in ihrer Wanderung entlang der Ribonucleinsäurespirale sichtbar. In diesem faszinierenden Ablauf der Synthese ist anthropomorph nur staunenswert, daß sich nicht häufiger Störungen bzw. Irrtümer geltend machen.

Trotz alledem ist die Behandlung des Diabetes keineswegs einfacher geworden und ist *nicht lediglich angewandte Biochemie*. Die Therapie gewährleistet dem Patienten bei richtigem Verständnis auch von seiner Seite eine nahezu normale Lebenserwartung. Diese längere Lebensdauer aber setzt den Patienten auch länger all den endogenen und exogenen Noxen aus, deren Wirkungen sich schleichend, aber hartnäckig addieren und die bekannten Komplikationen der späten Krankheitsstadien hervorrufen bzw. häufiger haben werden lassen.

Das irrationale Moment, die persönliche Seite des Krankseins, tritt dadurch noch stärker hervor als früher. Wohlbefinden, Arbeitsfreude und Arbeitsmut zu erhalten, bleiben immer noch das Ziel der Therapie. Eine Krankheit ohne Ende und eine Krankheit mit Einschränkungen der Diät bleibt eine schwere Last. Es soll nicht nach *Allen* gehen, der eine rationale, aber praktisch unmögliche Diät erfunden hatte. Als eine junge Patientin unter seiner Diät starb, schrieb er: «She died, but she died sugarfree.»