

Seminare für die ärztliche Fortbildung

Herausgegeben von

Professor Dr. ALBERT SCHRETZENMAYR



J. F. LEHMANNS VERLAG
MÜNCHEN

Endokrinologie für die Praxis

Endokrine und Stoffwechselkrankheiten
Fortbildungsseminare, klinische und
pathophysiologische Vorlesungen

Teil I—III

Von Professor Dr. KURT SCHWARZ

und

Professor Dr. PETER C. SCRIBA

II. Medizinische Klinik der Universität München

unter Mitarbeit von

Dr. MAXIMILIAN A. DAMBACHER

und

Privatdozent Dr. HEINRICH G. HAAS

Medizinische Universitätsklinik Basel

Mit zahlreichen Abbildungen



J. F. LEHMANN'S VERLAG
MÜNCHEN

Erscheinungsdaten: Teil I A 1971
Teil I B 1972
Teil III 1969



Teil I A: ISBN 3 469 00315 7
Teil I B: ISBN 3 469 00378 5
Teil II : ISBN 3 469 00316 5
Teil III : ISBN 3 469 00179 0

Alle Rechte vorbehalten
© J. F. Lehmanns Verlag München 1969
Satz und Druck: Gebr. Parcus KG München
Einband: NOVO-Press München
Printed in Germany

GH 76/1437
[A.E.X.]

Dem treuen Freund und Mäzen

C. B.

in Dankbarkeit

zum 65. Geburtstag gewidmet

Inhalt

Vorwort	XXI
-------------------	-----

Teil IA: Schilddrüsenkrankheiten

Von P. C. SCRIBA

A. Morbus Basedow – Graves' disease	1
1. Hyperthyreote Basedow-Struma	1
2. Zeichen der Thyreotoxizität	2
a) Herz-Kreislauf	5
a) Zum biochemischen Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone	8
b) Stoffwechsel, Magen-Darmtrakt	10
c) Gonaden	10
d) Skelet, Muskulatur	11
e) Neurologisch-psychiatrische Symptome	12
B. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik	14
1. Radiojoddiagnostik	15
2. Methoden zur Erfassung des Schilddrüsenhormongehaltes im Blut	21
a) Proteingebundenes Jod, Protein Bound Iodine (PB ¹²⁷ I)	24
b) T ₃ -in vitro-Test	28
c) Butanol-extrahierbares Jod (BE ¹²⁷ I), Serumgesamthyroxinbestimmung, „T ₄ by column“	30
3. Methoden zur Erfassung der peripheren Wirkung der Schilddrüsenhormone	31
a) Bestimmung des Grundumsatzes	32

b) Serumcholesterinbestimmung	32
c) Messung der Achillessehnenreflexzeit	32
d) Bestimmung der Kreatinphosphokinase, Kreatinurie, Krea- tinbelastungstest, Hydroxyprolinausscheidung	33
4. Weitere Laboratoriumsdiagnostik	33
5. Zusammenfassung	34
C. Endokrine Ophthalmopathie	35
D. Pathogenese des Morbus Basedow und der endokrinen Ophthal- mopathie	42
E. Das autonome Adenom (Plummers' disease), Hyperthyreosis factitia, Jod-Basedow	47
F. Therapie der Schilddrüsenüberfunktion	52
1. Morbus Basedow	52
a) Antithyreoidale Substanzen	52
b) Radiojodbehandlung	56
c) Subtotale Strumaresektion	58
d) Weitere therapeutische Maßnahmen	61
2. Autonomes Adenom	62
G. Thyreotoxische Krise — Basedow-Koma	63
H. Thyreoiditis	68
1. Chronische Formen der Thyreoiditis	68
a) Struma lymphomatosa Hashimoto und fokale lympho- zytäre Thyreoiditis	68
b) Riedelsche Thyreoiditis	69
c) Weitere chronische Thyreoiditiden	70

2. Formen der akuten Thyreoiditis	70
a) Akute Thyreoiditis	70
b) Subakute granulomatöse Riesenzellthyreoiditis de Quervain	71
I. Hypothyreose	71
1. Neurologisch-psychiatrische Symptome	72
2. Hypometabolismus	73
3. Anämie	74
4. Beziehungen zwischen Schilddrüsenunterfunktion und Adipositas	76
5. Myxödemherz	77
6. Diagnostik der Schilddrüsenunterfunktion	80
7. Einteilung der Hypothyreosen	82
8. Myxödem-Koma	83
9. Therapie mit Schilddrüsenhormonen	84
K. Kretinismus	86
L. Einfacher Kropf	89
1. Klinik	89
2. Ätiologie und Pathogenese	90
a) Endemische Struma	90
b) Sporadische Struma	92
3. Schilddrüsenfunktion bei endemischer Struma	94
a) Radiojodspeicherungstest	95
b) $PB^{127}I$ -Bestimmung und T_3 -in vitro-Tests	97
4. Prophylaxe und Therapie der blanden Struma	97
a) Jodprophylaxe	97
b) Behandlung der sog. euthyreoten Struma	99
5. Struma maligna	101
M. Schrifttum	103

Teil I B: Epithelkörperchen und metabolische Osteopathien

Von M. A. DAMBACHER, P. C. SCRIBA, und H. G. HAAS

A. Physiologische Grundlagen	143
1. Hormone: Parathormon, Kalzitoinin und Vitamin D . . .	143
a) Biochemie, Bestimmung und biologische Wirkungen des Parathormons	143
b) Entdeckung, Biochemie, Bestimmung und biologische Wirkungen des Kalzitoinins	146
c) Chemie und biologische Wirkungen der D-Vitamine; Zusammenspiel mit Parathormon	148
2. Das Zusammenspiel der einzelnen Hormone und seine Bedeutung für die Kalziumregulation	150
B. Hypoparathyreoidismus und Tetanie	151
1. Tetanie	151
a) Tetanischer Anfall	151
b) Provokationsmethoden im Intervall der manifesten und bei latenter Tetanie	153
c) Pathophysiologie der Tetanie	154
d) Diagnose und Therapie der normokalzämischen Hyperventilationstetanie	157
2. Hypoparathyreoidismus und verwandte Syndrome . . .	159
a) Klinik, Ätiologie und Pathophysiologie des Hypoparathyreoidismus	159
b) Diagnostische Kriterien inkl. Funktionsprüfungen . . .	164
a) Diagnostische Bedeutung der Hypokalzämie und anderer Laborbefunde beim Hypoparathyreoidismus .	164
b) Funktionsprüfungen	168

c)	Differentialdiagnostische Probleme beim Hypoparathyroidismus	168
a)	Differentialdiagnose der Hypokalzämie	169
β)	Pseudohypoparathyroidismus	170
d)	Therapie des Hypoparathyroidismus	171
a)	Behandlung des akuten hypokalzämischen tetanischen Anfalles	171
β)	Dauerbehandlung des chronischen Hypoparathyroidismus	172
C. Hyperparathyroidismus		173
1.	Pathophysiologie der Parathormon-Überproduktion	173
2.	Primärer Hyperparathyroidismus	174
a)	Klinik	174
α)	Niere	176
β)	Magen — Darm (inkl. Pankreas)	177
γ)	Skelet	178
δ)	Psychiatrisch-neurologische Symptome	182
ε)	Weitere Symptome	183
b)	Diagnostik des primären Hyperparathyroidismus	183
a)	Hyperkalzämie	187
β)	Alkalische Phosphatase	188
γ)	Phosphatstoffwechsel; Parathyreoidea-Suppressionstest	188
δ)	Hyperkalziurie — Hypophosphatämie	191
ε)	DENT-Test und weitere Funktionsprüfungen	192
ξ)	Lokalisationsdiagnostik	193
c)	Differentialdiagnose des primären Hyperparathyroidismus	194
a)	Differentialdiagnose der Hyperkalzämie	194
β)	Abgrenzung der idiopathischen Hyperkalziurie	197
γ)	Differentialdiagnose röntgenologisch ähnlicher Erkrankungen	198
d)	Hyperkalzämische Krisen	199

e) Therapie des primären Hyperparathyreoidismus . . .	200
α) Behandlung der Hyperkalzämie und der Kalzium- intoxikation	201
β) Behandlung des chronischen Hyperparathyreoidismus – Parathyreoidektomie (inkl. postoperative Betreuung)	204
D. Osteomalazie und Rachitis	207
1. Osteomalazie	207
2. Rachitis	211
3. Renal-tubuläre hypophosphatämisch-hyperphosphaturische Osteomalazie und Rachitis (sog. „Vitamin-D-Resistenz“)	211
E. Renale Osteodystrophie	212
F. Osteoporosen und weitere Knochenstoffwechselkrankheiten . .	215
1. Osteoporose	215
a) Definition und Pathophysiologie der Osteoporose . . .	215
b) Klinik der Osteoporose	219
c) Diagnose der Osteoporose, Differentialdiagnose der Osteo- pathien mit verminderter röntgenologischer Schattendichte	221
d) Therapie der Osteoporose	224
α) Behandlung von akuten Schmerzen	224
β) Behandlung von chronischen Schmerzen bei Osteo- porose	226
γ) Medikamentöse Behandlung der Osteoporose . . .	227
2. Osteosklerose	228
3. Morbus Paget	228
4. Anhang: Klinische Bedeutung des Kalzitons	229
a) Kalzitoningangel und Hyperkalzitonismus beim Men- schen	229

a) Kalzitoningemangel	229
β) Hyperkalzitonismus	229
b) Therapeutische Anwendung von Kalzitonin	230
 G. Methodischer Anhang	 231
1. Die röntgenologische Untersuchung des Skelets	231
a) Die Aussagekraft konventioneller Röntgenbilder bei der Beurteilung von Skeleterkrankungen	231
α) Zur Aufnahmetechnik	233
β) Zur visuellen Beurteilung der Röntgenaufnahmen .	233
b) Methoden zur quantitativen Erfassung einer Skeletdemi- neralisation	234
2. Die histologische Untersuchung des Knochens	236
a) Die Entnahme von Knochenmaterial	236
b) Die Verarbeitung des entnommenen Knochenmaterials .	238
c) Die histologische Auswertung von Knochenmaterial . .	239
α) Strukturparameter	242
β) Umbauparameter	243
d) Zusammenfassende Beurteilung der Knochenhistologie .	243
 H. Schrifttum	 246
a) Bücher und Buchbeiträge	246
b) Spezielles Schrifttum	247
 Sachverzeichnis, Teil I A und I B	 267

Teil III: Diabetes mellitus, Hypoglykämien

Von P. C. SCRIBA und K. SCHWARZ

Diabetes Mellitus	1
A. Glukosurie	1
1. Nachweis	1
a) Qualitativer Nachweis	1
b) Quantitativer Nachweis	2
2. Differentialdiagnose der Melliturie	3
a) Renale Glukosurie	3
b) Glykurie	3
B. Blutzucker	3
Methoden	3
C. Belastungsproben	4
1. Postprandialer Blutzucker	4
2. Glukosebelastungen	5
a) Einfache orale Glukosebelastung (GB)	5
b) Doppelte orale Glukosebelastung (STAUB-TRAUGOTT)	5
c) Intravenöse Glukosebelastung	7
3. Weitere Belastungsproben	9
a) i.v. Tolbutamidtest	9
b) Kortisol-Glukosetoleranztest	10
4. Glukosebelastungen und Enterohormone	10
D. Insulin-Bestimmung	11
1. Biologische in vitro-Methode (ILA)	11

2. Immunologische Bestimmungsmethoden (Immunologically Measurable Insulin = IMI)	11
3. Beeinflussung der Insulinsekretion	12
a) Steigerung	12
b) Hemmung	14
E. Insulin-Wirkungen	14
1. Fettgewebe	14
2. Muskelgewebe	15
3. Leber	16
F. Stoffwechsel bei Insulinmangel	16
G. Coma diabeticum	18
1. Symptome	18
2. Korrektions- und Kompensationsmöglichkeiten des Körpers bei Ketoazidose	19
3. Dekompensation	20
H. Therapie des Coma diabeticum	20
I. Sonderformen des Coma diabeticum	22
1. Hyperosmolares = hyperglykämisches, nicht ketotisches Koma	22
2. Laktatazidose	22
K. Stadien des Diabetes mellitus	22
L. Klinische Typen des Diabetes mellitus	25
1. Juveniler Diabetes mellitus	25
2. Altersdiabetes oder auch Reifediabetes	25
M. Ätiologie und Pathogenese des Diabetes mellitus	26
1. Erbllichkeit	26
2. Morphologische Gesichtspunkte	27

3. Insulinsekretionsstarre	27
4. Experimenteller Diabetes mellitus	28
N. Einfluß anderer Hormone auf Insulinwirkungen und Glukose- toleranz	28
1. Wachstumshormon	29
2. ACTH	29
3. Kortikosteroide	29
4. Aldosteron	30
5. Adrenalin	30
6. Glukagon	30
7. Thyroxin	30
O. Klinische Belastungsfaktoren	31
1. Hormonale Belastungsfaktoren	31
2. „Streß“	31
3. Adipositas	31
4. Pankreatitis-Pankreatektomie	32
5. Alkohol	32
6. Hämochromatose	32
7. Leberkrankheiten	33
8. Gravidität	34
9. Hypertonie	37
10. Obliterierende Gefäßkrankheiten	37
P. Diabetisches Spätsyndrom (chronische Manifestationen — Kom- plikationen)	37
1. Gefäßveränderungen	38
2. Symptomatologie der diabetischen Komplikationen	39
a) Herz	39
b) Gefäßsystem	40
c) Niere	42

α)	Glomerulosklerose	42
β)	Tubuläre Nephrose	43
γ)	Arteriosklerotische und arteriolosklerotische Nieren- veränderungen	43
δ)	Pyelonephritis	43
ε)	Papillennekrosen	43
d)	Auge	44
α)	Retinopathia diabetica	44
β)	Sonstige diabetische Augenerkrankungen	45
e)	Nervensystem	45
α)	Diabetische Polyneuropathie	46
β)	Mononeuritis multiplex	46
γ)	Autonomes Nervensystem	47
δ)	Spinale und zerebrale Syndrome	47
ε)	Muskulatur	47
f)	Haut	48
α)	Erhöhter Hautzuckergehalt	48
β)	Sog. diabetische Mikroangiopathie	48
γ)	Arzneimittelreaktionen auf Antidiabetika	48
δ)	Stoffwechselstörungen (DD. Hyperlipidämien)	48
	Differentialdiagnose der Hyperlipidämien	48
Q.	Behandlung des Diabetes mellitus	52
1.	Herabsetzung des Insulinverbrauchs	53
a)	Beseitigung von Belastungsfaktoren	53
b)	Diabetesdiät	53
c)	Psychotherapie	55
d)	Körperliche Arbeit, Sport	55
2.	Orale Antidiabetika	56
a)	Biguanide	56
b)	Sulfonylharnstoffderivate	57
3.	Insulinbehandlung	60
a)	Prinzipien	60
b)	Komplikationen	63

a) Hypoglykämische Reaktionen	63
β) Insulinresistenz	63
γ) Insulinallergie	64
δ) Insulinlipodystrophie und Insulinlipom	64
Hypoglykämien	65
A. Einleitung	65
B. Klinische Symptome der Hypoglykämien	66
C. Ursachen und Differentialdiagnose der Hypoglykämien	68
I. Insulinbedingte Hypoglykämie	71
1. Glukose-induzierte Hypoglykämie	71
a) Orale Glukosegabe	71
b) Intravenöse Glukosegabe	71
2. Funktionelle Hypoglykämie	72
3. „Organische“ Hypoglykämie	72
a) Inselzelltumoren (Klinik, Diagnostik, Therapie)	73
b) Übersicht über endokrine Krankheitsbilder bei Inselzelltumoren	78
4. Iatrogenen Hyperinsulinismus	80
5. Stimulation durch Pharmaka	81
6. Abnorme Leuzinempfindlichkeit	82
7. Abnorme Insulinempfindlichkeit	83
II. Nichtinsulinbedingte Hypoglykämie	84
1. Nichtpankreatische große Tumoren	84
2. Gesteigerte Glukoseutilisation und Ausscheidung	85
3. Kohlenhydratstoffwechselstörungen	85
a) Fruktoseintoleranz	85
b) Glykogenspeicherkrankheiten (Glykogenosen)	87
c) Galaktosämie	88

4. Infantile idiopathische unspezifische Hypoglykämie . . .	89
5. Primär hepatogene Hypoglykämie	89
6. Alkoholismus	90
D. Therapie der Hypoglykämie (Zusammenfassung)	91
E. Glukagon	91
1. Glukagonwirkungen	92
2. Regulation der Glukagonsekretion	92
3. Klinische Bedeutung des Glukagons	93
Schrifttum	95
Sachverzeichnis, Teil III	116

Diabetes mellitus

Die *anamnestischen* Angaben der Patienten mit Diabetes mellitus lassen allzu oft eine einheitliche charakteristische Vorgeschichte mit typischen Symptomen vermissen. Dennoch findet man mit einer gewissen Häufigkeit anamnestische Angaben über Polydipsie, Polyurie, Gewichtsabnahme trotz Polyphagie, Pruritus besonders der Genitalregion, Hautinfektionen, gesteigerte Ermüdbarkeit, Schwindel, Adynamie und Paraesthesien. Die Beschwerden entwickeln sich entweder langsam über Jahre (Altersdiabetes) oder im Verlaufe weniger Stunden und Tage (jugendlicher Diabetes). Besonders wichtig ist die Beachtung der Familienanamnese! – Die körperliche *Untersuchung* ergibt keine diabetes-spezifischen Befunde außer den wichtigen sog. diabetischen Komplikationen bzw. Symptomen des diabetischen Spätsyndroms (s. S. 37). – Wenn Anamnese und Befund wenig ergiebig sein können, so erhöht das noch die Bedeutung *labordiagnostischer* Verfahren für den Nachweis eines Diabetes mellitus.

A. Glukosurie

Der süße Geschmack des Urins ist schon in der Sanscrit-Literatur erwähnt. N. DOBSON (1776) zeigte die Vergärbarkeit des Urinzuckers und erbrachte damit den ersten Befund der Stoffwechselfathologie.

1. Nachweis

a) *Qualitativer Nachweis*

Die Proben nach BENEDICT, FEHLING, TROMMER und NYLANDER, die sogenannten *Reduktionsproben*, beruhen darauf, daß die in alkalischer Lösung in Halbazetalform vorliegenden Zucker, bzw. die aus ihnen entstehenden Reduktone, zweiwertiges zu einwertigem Kupfer reduzieren. Diese Proben sind natürlich *nicht glukosespezifisch*. Vitamin C, Penicillin und andere Medikamente ergeben falsche positive Reduktionsproben (12).

Teststreifenmethoden, die die Enzyme Glukoseoxydase und Peroxydase sowie einen Indikator enthalten (z. B. Glucotest[®], Clinistix[®]), erlauben den spezifischen Nachweis von β -D-Glukose mit einer unteren Empfindlichkeitsgrenze von 0,05 g%. Die Empfindlichkeit liegt also knapp über der oberen Grenze der physiologischen Glukosurie Gesunder von 30 mg% (236). Sehr hohe Urinausscheidungen von Vitamin C können unspezifisch positive Reaktionen ergeben.

b) Quantitativer Nachweis

Der quantitative Nachweis ist z. B. für die Beurteilung der Therapie erforderlich. Drei Methoden stehen heute je nach Bedarf und Indikation zur Verfügung.

Polarisation: Der auf der spezifischen Drehung der D-Glukose beruhende Nachweis ist ausgesprochen störanfällig. Einige Störfaktoren (261) sind in Tabelle 1 angegeben.

Enzymatische Methoden: Prinzip siehe Blutzuckerbestimmung; diese Verfahren sind bei ausgezeichneter Genauigkeit für Routinelaboratorien oft noch zu teuer.

Tab. 1: Substanzen mit asymmetrischem C-Atom, die in Harnproben Glukosekonzentrationen verfälschen können (spezifische Drehung im Vergleich zu Glukose; + = Rechtsdrehung, - = Linksdrehung), aus SCHMIDT (261).

Glukose	α [D] ₂₀ + 52,6°
d-Arabinose	- 105 °
d-Fruktose	- 132 °
L-Zystin	- 214 °
L-Phenylalanin	- 35 °
β -Hydroxybuttersäure	- 24,8°
Inulin	- 40,2°
Tetrazyclin	- 278 °
Chlortetrazyclin	- 228 °
Dihydrostreptomycin	- 82 °
Galaktose	+ 83,8°
Laktose	+ 85,0°
Penicillin-G	+ 305 °
Ampicillin-Na	+ 240 °
Penicillin-V-Na	+ 220 °

Verfahren zur Selbstkontrolle von Diabetikern wurden angegeben (z. B. Glukotestglas® (261), Clinitest®).

2. Differentialdiagnose der Melliturie

a) *Renale Glukosurie*

Es handelt sich um eine konstante Glukosurie ohne erhöhte Blutzuckerwerte, aufgrund kongenitaler struktureller Veränderungen des proximalen Tubulus mit verminderter Rückresorption von Glukose. Die Situation ist dem Phlorrhizin-„Diabetes“ ähnlich, bei dem auch eine Glukosurie ohne Hyperglykämie infolge Hemmung der tubulären Glukoseresorption vorliegt (209). Die Glukosetoleranz ist normal, die Prognose ist gut, gelegentlich finden sich allerdings hypoglykämische Symptome und eine Neigung zu Harnwegsinfekten infolge der Glukosurie.

b) *Glykurie*

Laktosurie, Pentosurie, Galaktosurie, Fruktosurie: z. T. genetisch bedingte Defekte, siehe Stoffwechselkrankheiten (12).

Folgerungen:

- Glukosurie** – heißt noch nicht Diabetes mellitus;
- muß bis zum Beweis des Gegenteils als diabetesverdächtig gelten;
 - bei gleichzeitig erhöhtem Nüchternblutzucker oder pathologischer Glukosetoleranz (siehe unten) beweist einen manifesten Diabetes mellitus, wobei die Glukosurie vorübergehend wieder verschwinden kann (s. S. 24).

B. Blutzucker

Methoden

1. HAGEDORN-JENSEN: Bei diesem Verfahren wird die Reduktion von Ferricyanid durch Glukose jodometrisch bestimmt (12).

Nicht mehr zu empfehlen ist die Blutzuckerbestimmung nach CRECELIUS und SEIFERT, da sie unter 80 mg⁰/₀ und über 300 mg⁰/₀ viel zu ungenau ist (38). Für große Serien hat sich die Glukosebestimmung mit dem Autoanalyser® (Ferricyanidreduktion) sehr bewährt.

Tab. 2: Richtigkeit und Reproduzierbarkeit verschiedener Methoden zur Blutzuckerbestimmung, aus SCHNOOR u. Mitarb. (263).

Methoden:	Mittelwert in % des Sollwertes
HK-G-6-PDH	101 ± 1,3%
Hagedorn-Jensen	97 ± 2,2%
GOD/POD	95,3 ± 4,4%

2. *Enzymatische Methoden*: Glukoseoxydase-Peroxydase-Methode (billig, Testpackungen), Hexokinase-Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Methode (genauer, aber teurer). Beide Verfahren sind glukosespezifisch, ein großer Vorteil, wenn nicht durch Glukose bedingte Reduktionen (z. B. Dextran-Infusion) abzuklären sind.

Tabelle 2 enthält Angaben über Richtigkeit und Reproduzierbarkeit der genannten Methoden (263).

3. *Teststreifenmethoden* (z. B. Dextrostix[®], Haemo-Glukotest[®]) eignen sich zur halbquantitativen Beurteilung (38, 105), ob ein Blutzucker hoch oder niedrig ist (Notfälle!).

Regel: Ein einzelner hoher „Nüchtern“-Blutzucker erlaubt noch nicht die Diagnose eines Diabetes mellitus; ein normaler Blutzuckerwert schließt das Vorliegen eines Diabetes mellitus nicht aus.

C. Belastungsproben

Bei klinischem Verdacht und normalem Blutzucker oder bei erhöhten Blutzuckerwerten ohne Glukosurie sind Glukosebelastungen durchzuführen (12). Wünschenswerte Voraussetzungen dafür sind eine Vorperiode von 3 Tagen mit normaler Kost und *Ruhebedingungen*, wobei der nüchterne Patient am Morgen erst nach der Glukosebelastung das Bett verlassen soll. Alle Belastungsproben zeigen bei ambulanten Patienten andere Normalwerte als bei stationär untersuchten Patienten.

1. Postprandialer-Blutzucker

BERRIS fand bei 13% seiner Probanden einen Blutzucker von über 120 mg%, von denen jedoch nur 1/4 ein pathologisches Verhalten bei der Glukosebelastung aufwies (21). Desgleichen muß das *Blutzuckertagesprofil* als völlig un-

zuverlässig im Sinne einer Belastungsprobe bezeichnet werden, während es bei der Einstellung eines Diabetikers gute Dienste leistet (s. S. 61).

2. Glukosebelastungen

a) Einfache orale Glukosebelastung (GB)

100 g Glukose (50⁰/₀ige Lösung) werden oral gegeben und außer einem Nüchternblutzucker dreimal in stündlichen Abständen Blutzuckerwerte bestimmt, Beurteilung s. Tab. 3.

Tab. 3: Blutzuckergrenzwerte bei einfacher oraler Glukosebelastung nach NADON (213):

Nü. BZ	60 Min.	120 Min.	180 Min.
95 mg ⁰ / ₀	180 mg ⁰ / ₀	120 mg ⁰ / ₀	95 mg ⁰ / ₀

In der Tabelle der WHO (Weltgesundheitsorganisation) wurde 1965 festgelegt, daß ein 2-Stunden-Wert von bis zu 120 mg⁰/₀ normal und von über 140 mg⁰/₀ diabetisch sei. Ein Diabetes mellitus wird auch diagnostiziert, wenn der 3-Stunden-Wert höher als 110 mg⁰/₀ ist. *Der 3-Stunden-Wert ist diagnostisch am wichtigsten.*

MCDONALD (193) konnte bei *6facher Wiederholung* der einfachen oralen GB bei 400 Personen innerhalb eines Jahres ganz erhebliche Schwankungen der Einzelergebnisse nachweisen. Dabei fanden sich immer wieder einzelne pathologische Teste, die nicht reproduzierbar waren. SCHILLING u. a. (258) zeigten 1966, daß die einfache orale Glukosebelastung *weniger empfindlich* als die *intravenöse GB* (siehe unten) ist.

b) Doppelte orale Glukosebelastung (STAUB-TRAUGOTT)

Nach Bestimmung eines Nüchternblutzuckers werden in 90minütigem Abstand zweimal 50 g Glukose peroral gegeben und in 30minütigen Abständen Blutzuckerwerte gemessen. Nach STAUB (298) wird das Ergebnis des Testes dann als pathologisch bezeichnet, wenn mindestens zwei der folgenden 5 Kriterien nicht erfüllt sind:

1. Nüchternblutzucker unter 100 mg⁰/₀.
2. Erstes Maximum kleiner als der doppelte Nüchternblutzucker.
3. Zweites Maximum weniger als 20 mg⁰/₀ höher als das erste Maximum.

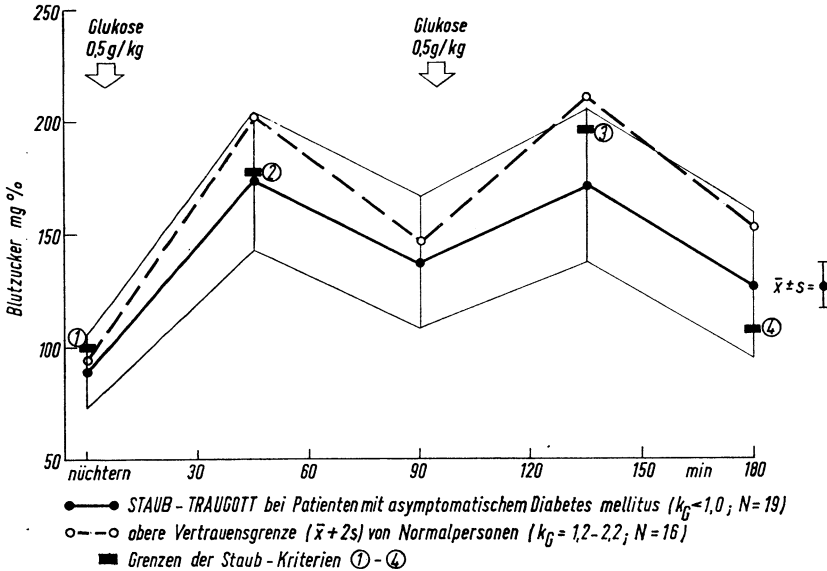


Abb. 1: Vergleich der doppelten oralen Glukosebelastung (STAUB-TRAUGOTT) mit der intravenösen GB (278).

4. Blutzucker nach 180 Min. weniger als 20 mg% höher als der Nüchternblutzucker.

5. Keine durch die Glukosebelastung hervorgerufene Glukosurie.

Abbildung 1 zeigt den Vergleich einer Staub-Traugottschen doppelten oralen Glukosebelastung mit $2 \times 0,5$ g Glukose pro kg Körpergewicht mit dem Ergebnis der intravenösen Glukosebelastung (278). Die ausgezogene Linie zeigt die Blutzuckermittelwerte von Patienten mit asymptomatischem Diabetes mellitus, d. h. Patienten, die einen k_G -Wert (siehe unten) von kleiner als 1,0, aber keine Glukosurie aufwiesen. Der Bereich der oberen einfachen Standardabweichung dieser Patienten verläuft ähnlich wie die obere Vertrauensgrenze ($\bar{x} + 2s$) von Normalpersonen. Von diesen Patienten mit asymptomatischem (früher = latentem) Diabetes mellitus (s. S. 23) wäre also weniger als ein Viertel mit der doppelten Glukosebelastung entdeckt worden. Das gilt auch für die durch Ziffern gekennzeichneten Staub-Kriterien ①—④, wobei hervorzuheben ist, daß der 180-Minuten-Wert und nicht das zweite Blutzuckermaximum als das empfindlichste Kriterium zu gelten haben.

Das Problem der oralen Glukosebelastung ist vor allem das der ungleichmäßigen Resorption, wie durch Zusatz von Röntgenkontrastmittel zur Glukoselösung gezeigt wurde (201). Ein Paradebeispiel sind Patienten mit $2/3$ -Re-

sektion des Magens, bei denen durch orale Glukosebelastung sehr hohe Blutzuckerwerte (s. S. 71) erreicht werden können, ohne daß die intravenöse Glukosebelastung eine pathologische Glukosetoleranz aufzeigt.

c) Intravenöse Glukosebelastung

Seit Anfang der zwanziger Jahre wurden eine Reihe von Vorversuchen in dieser Richtung unternommen. 1953 publizierte CONARD sein Verfahren zur Berechnung des sog. Glukoseassimilationskoeffizienten k_G (63, 64). Vorteile dieses einfachen Verfahrens sind, daß man nicht nur wie bei den oralen Glukosebelastungen erhöhte Blutzuckerwerte erhält, sondern aus der Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls nach intravenöser Glukosebelastung auf den *Diabetizitätsgrad* schließen kann (182). Das Verfahren ist *empfindlicher* als die *einfache* oder *doppelte orale Glukosebelastung* (26, 82, 182, 258, 278). Wegen dieser Vorteile wurde der Test als klinische *Routinemethode* empfohlen (70, 277, 278).

Durchführung: Dem nüchternen, liegenden Patienten wird 1 ml einer 50%igen Glukoselösung pro kg Körpergewicht innerhalb von 3 Minuten mit Rekord-spritzen injiziert. Anschließend werden zur Vermeidung von Thrombophlebitiden 20 ml physiologische Kochsalzlösung i.v. zugeführt. Nüchternblutzucker und in 10minütigen Abständen nach der Glukoseinjektion entnommene Blutzucker werden wie üblich bestimmt; die Werte werden, wie in Abbildung 2

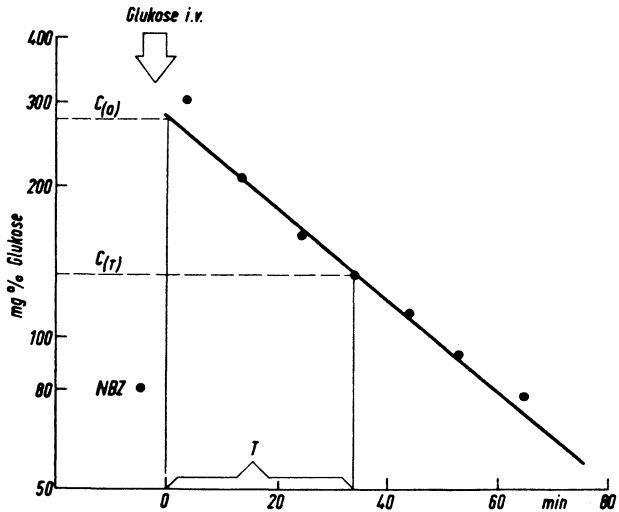


Abb. 2: Schematische Darstellung der graphischen Bestimmung der Halbwertszeit (T) der Glukose nach akuter intravenöser Injektion. NBZ = Nüchternblutzucker (278).

$$(Gl\ 1) \quad C_{(t)} = C_{(0)} \cdot e^{-k \cdot t}$$

$$(Gl\ 2) \quad k \equiv \frac{\log n 2}{T} = \frac{0.693}{T}$$

$$k_G = k \cdot 100$$

Abb. 3: Berechnung des sog. Glukoseassimilationskoeffizienten k_G (278).

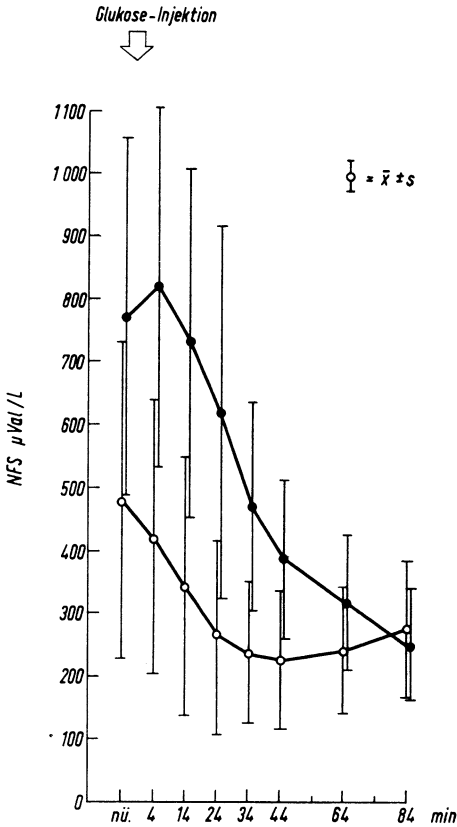


Abb. 4: Verzögerung des NFS-Nadir nach i. v. Glukose-Belastung bei Diabetes mellitus (278).

Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) von 24 nicht diabetischen (○—○) Personen und 23 Diabetikern (davon N = 20 noch ohne Glukosurie, ●—●).

graphisch dargestellt, semilogarithmisch gegen die Zeit (linear) aufgetragen. Zu den erhaltenen Punkten wird eine Gerade gelegt und an ihr die Halbwertszeit (T) der Glukose bestimmt. Von der 15. bis etwa zur 60. Minute folgt die Elimination der Glukose der Gleichung 1 (Abb. 3). Setzt man statt der variablen Zeit (t) die Halbwertszeit der Glukose (T), so berechnet sich der

Glukoseassimilationskoeffizient k_G aus Gleichung 2 (Abb. 3) durch eine einfache Division (278).

Bei unseren *stationären* Patienten unterscheiden wir:

Normale k_G -Werte:	über 1,2
einen <i>Zwischenbereich</i> :	$k_G = 1,0$ bis 1,2
und <i>erniedrigte</i> k_G -Werte:	unter 1,0.

Letztere zeigen bei fehlender Glukosurie das Vorliegen eines asymptomatischen Diabetes mellitus (siehe unten) an. – Eine wichtige Ergänzung der intravenösen Glukosebelastung stellt die gleichzeitige Bestimmung des Verhaltens der nicht veresterten Fettsäuren (NFS) im Serum dar, welche bei uns früher (278) nach DOLE und jetzt kolorimetrisch bestimmt werden (86). Die NFS des Serums nichtdiabetischer Patienten steigen nach einem anfänglichen Abfall spätestens von der 64. Minute nach intravenöser Glukosebelastung wieder an, während zu diesem Zeitpunkt die NFS im Serum diabetischer Patienten noch im Abfall begriffen sind und erst später wieder ansteigen (Abb. 4). Die *Verzögerung des Nadir der NFS* nach intravenöser Glukosebelastung ist ein diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer verminderten Glukosetoleranz (278).

3. Weitere Belastungsproben

a) *i.v. Tolbutamidtest*

Bei diesem Test werden vor und bis 60 Minuten nach intravenöser Tolbutamidzufuhr – Rastinon® – in 10minütigem Abstand Blutzuckerwerte bestimmt und das Trennmaß (T_3) berechnet (172). Dabei werden dem nüchternen Patienten entweder 1 g Tolbutamid, oder auch 30 mg Tolbutamid/kg Körpergewicht, *i.v.* injiziert. Als Trennkriterium wurde früher ein Blutzuckerabfall auf unter 80% des Ausgangsblutzuckerwertes nach 20 Minuten und auf unter 77% des Ausgangswertes nach 30 Minuten angegeben. Wird das Blutzuckerverhalten dagegen 60 Minuten lang alle 10 Minuten berücksichtigt, so kann mittels graphischer Auswertung nach LANGE und KNICK (172) das Trennmaß T_3 berechnet werden. Gesunde haben einen T_3 -Wert von $< -1,5$ cm, Diabetiker: $T_3 > -1,5$ cm. Vergleichsuntersuchungen zeigten, daß die Ergebnisse des Tolbutamidtestes nicht immer mit den Glukosebelastungen übereinstimmen (Leberzirrhosen), und daß die Empfindlichkeit dieses Verfahrens zumeist unter der von Glukosebelastungen liegt (70, 71, 172, 218, 247). Der Wert dieses Verfahrens für die Diagnostik von Insulinomen wird unten besprochen (s. S. 74).

b) Kortisol-Glukosetoleranztest

Die Durchführung oraler Glukosetoleranzteste unter Kortisolbelastung wurde von FAJANS und CONN (97) empfohlen. Sie ist bisher wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten.

Folgerung: Alle Belastungsproben ermitteln die *Glukosetoleranz*. Bei einem pathologischen Befund sollte man von einer *verminderten Glukosetoleranz* sprechen und daran denken, daß man nur das *Symptom* „Diabetes mellitus“ gefunden hat, dessen spezielle Ursache noch näher zu ermitteln ist (s. S. 28 ff.).

Übereinstimmend berichten verschiedene Autoren über eine Abnahme der Glukosetoleranz mit zunehmendem Alter. So fand man bei über 70jährigen in mehr als 70% abnormale Glukosetoleranzteste (55, 304, 310). Im Sinne der *Geriatric* wäre kritisch zu prüfen, ob im Alter mit dieser enormen Häufigkeit eine Verminderung der Glukosetoleranz und somit ein zumindest latenter Diabetes mellitus vorliegt, oder ob man diesen Befund nur als harmlose altersbedingte Stoffwechseländerung betrachten soll. Dagegen spricht die bekannte Häufigkeitszunahme des manifesten Diabetes mellitus im Alter.

4. Glukosebelastungen und Enterohormone

MCINTYRE und Mitarb. (195) verdankt man die Beobachtung, daß die arteriellen *Plasmainsulinspiegel* bei *intrajejunal*er Glukosebelastung *höher* ansteigen als bei intravenöser, obwohl die Blutzuckerspiegel sich umgekehrt verhalten. Dieser Befund wurde auch bei zwei Patienten, die wegen einer Leberzirrhose eine Ecksche Fistel hatten, erhoben. Seit diesen Untersuchungen werden intestinale humorale Faktoren (s. S. 92), die die pankreatische Insulinsekretion unabhängig vom Blutzuckerspiegel stimulieren sollen (s. u.), gesucht. UNGER (313) nennt einen dieser Faktoren nichtpankreatische *Glukagon-ähnliche Immuno-Reaktivität*. Diese Substanz verhält sich im Immuno-Assay wie Pankreas-Glukagon, weist aber keine glykogenolytische und glukoneogenesefördernde Wirkung in der Leber auf und stimuliert die pankreatische Insulinsekretion. Möglicherweise spielen auch Sekretin, Pankreozymin und Gastrin eine Rolle für die Steuerung der Insulinsekretion. Nach diesen Vorstellungen soll die Steigerung der Insulinsekretion durch oral gegebene Glukose von den bei der Glukoseresorption ausgeschütteten Enterohormonen (Gastrin, Pankreozymin, Sekretin, „Enteroglukagon“) potenziert werden. Pankreasglukagon, das Hormon der A-Zelle der Langerhansschen Inseln, nimmt dagegen in der Pankreasvene bei Hyperglykämie ab und bleibt somit ein Hormon der „Glukosebedarfssituation“ (225, 313, 314).

D. Insulin-Bestimmung

In vivo-Methoden, wie sie z. B. von der pharmazeutischen Industrie zur Standardisierung von Präparaten benutzt werden, eignen sich wegen mangelnder Spezifität und Empfindlichkeit nicht für die Bestimmung von Plasma-insulinspiegeln (Mäusehypoglykämiekrampfdosis nach LOWELL).

1. Biologische in vitro-Methoden (ILA)

Das Zwerchfell oder epididymales Fettgewebe von Ratten sind dagegen für die Bestimmung von Plasmainsulinspiegeln geeignet. Man mißt z. B. die Steigerung der Aufnahme an $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Glukose, der $^{14}\text{CO}_2$ -Produktion oder des ^{14}C -Einbaus in Fettsäuren oder auch die Steigerung des Nettogasaustausches (233, 283, 300): Empfindlichkeitsgrenze ca. $10\mu\text{E/ml}$. – Neuerdings ist es möglich, an isolierten Fettzellen die antilipolytische Wirkung des Insulins gegen die durch ACTH stimulierte Lipolyse einer biologischen Bestimmungsmethode zugrunde zu legen. Dabei fand sich eine erheblich höhere Empfindlichkeit: ca. $0,1\mu\text{E/ml}$ (136). Mit diesen Methoden wird die sogenannte Insulin-like Activity (ILA) bestimmt: Normalwerte ca. $200\mu\text{E/ml}$ Plasma. Wird Plasma mit einem Überschuß von Insulinantikörpern inkubiert, so sind etwa 10% der ILA hemmbar. Das nicht hemmbare Insulin (non suppressible ILA = NSILA), welches den Rest ausmacht, ist nicht mit Insulin identisch und wird noch Tage nach Pankreatektomie im Plasma gefunden. Die Plasmaspiegel des Antikörper-hemmbareren Insulins entsprechen etwa denen des immunologisch nachweisbaren Insulins: Normalwerte ca. $20\mu\text{E/ml}$ (118, 144, 296).

2. Immunologische Bestimmungsmethoden (Immunologically Measurable Insulin = IMI)

Diese beruhen auf der kompetitiven Hemmung der Bindung von radioaktiv markiertem Insulin an Insulinantikörper durch nichtmarkiertes Insulin. Das antikörpergebundene markierte Insulin wird dabei durch Elektrophorese, Ionenaustauscherharze oder Doppelantikörperpräzipitation vom freien markierten Insulin getrennt. Empfindlichkeit: ca. $0,25\mu\text{E/ml}$ (202, 341).

3. Beeinflussung der Insulinsekretion

In *Tabelle 4* sind Faktoren, die die Insulinsekretion in vivo und in vitro beeinflussen, zusammengestellt (331). Die Ergebnisse von in vitro-Versuchen stammen aus Experimenten mit Pankreasperfusion, Pankreaschnitten oder isolierten Inseln. Von der Vielzahl der Faktoren, die die Insulinsekretion steigern oder hemmen, hat sicher nur ein Teil physiologische oder pathophysiologische Bedeutung, während andere hier aufgeführte Faktoren nur für die experimentelle Endokrinologie, z. B. zur Untersuchung des Mechanismus der Insulinsekretion interessant sind (225 a).

a) Steigerung

Glukose steigert die pankreatische Insulinsekretion schon innerhalb einer Minute. Langzeitinfusionen von Glukose führen zu einer biphasischen Steigerung der Insulinsekretion. Man unterscheidet eine *schnelle* Phase (2 bis 3 Minuten) von einer *langsamen* Phase (z. B. 60 Minuten) der Insulinsekretion, wobei die langsame Phase der kontinuierlich zunehmenden Ausschüttung neu synthetisierten Insulins entspricht. Das konnte man dadurch zeigen, daß man gleichzeitig mit der Langzeitinfusion von Glukose die Proteinsynthese durch Puromycin blockierte, worauf nur die schnelle Phase und nicht die langsame Phase der Insulinsekretion beobachtet wurde (75). – Der Effekt von *Glukagon* (s. S. 92) und auch von *Sekretin* ist additiv zu der die Insulinsekretion steigernden Wirkung von Glukose oder Tolbutamid, wobei der Glukagoneffekt auf die Insulinsekretion (IMI) ebenfalls nach weniger als einer Minute, und zwar bevor der Blutzucker ansteigt, gesehen wird. Nach *Tolbutamid* wurde nur die schnelle Phase der Insulinsekretion beobachtet (75). – Die Steigerung der Insulinsekretion durch *Aminosäuren* ist insofern interessant, als die Insulinsekretion fetaler Inseln durch Aminosäuren zu stimulieren ist, bevor Glukose diesen Effekt zeigt, was möglicherweise eine Bedeutung für die sog. idiopathische Neugeborenenhypoglykämie (s. S. 82) hat. Untersuchungen über die Ontogenese der B-Zellen der Langerhansschen Inseln zeigen das Auftreten von Sekretionsgranula in den fetalen Inseln, in denen zunächst mittels biologischer Bestimmung noch keine Insulinaktivität gefunden werden konnte. Es könnte sich hier um Proinsulin handeln. Beim *Proinsulin* sind die N-terminale Aminosäure (Glyzin, vgl. Abb. 9) der A-Kette und die C-terminale Aminosäure (Alanin) der B-Kette durch ein verbindendes Peptid von 33 Aminosäuren (C-Peptid, connecting peptide) verbunden; durch Abspaltung des C-Peptids soll aus Proinsulin Insulin entstehen (54). Proinsulin weist eine gute immunologische Aktivität bei fehlender (?) biologischer Aktivität auf, was die Möglichkeit denkbar erscheinen läßt, daß mit

Tab. 4: Beeinflussung der Insulinsekretion, nach WILLIAMS und ENSINCK (331).

	Steigerung				Hemmung			
	in vivo	in vitro		in vivo	in vitro		in vivo	in vitro
Glukose	+	+	Thyroxin	+	±	Adrenalin	+	+
Fruktose	+	+	Östrogene	+		Noradrenalin	+	
Mannose	+	+	Isopropylnoradrenalin	+		Insulin	+	
Ribose	+	±	Phentolamin	+		Fasten	+	+
Aminosäuren	+	+	Insulinantikörper	+	+	Hypoxie		+
Ketonkörper	+	±	Sulfonylharnstoff- derivate (akut)	+	+	2-Deoxy-Glukose	+	+
Glukagon	+	+	Kalzium		+	Glukosamin		+
Somatotropin	+	±	Magnesium		+	d-Mannoheptulose	+	+
Plazentares Laktogen	+		Kalium	+	+	Phenäthylbiguanide	+	
ACTH	+	+	Adenosintriphosphat		+	Diazoxid	+	+
Kortikosteroide	+	±	Zyklisches 3', 5'-AMP		+	Vagotomie	+	
			Vagusreizung	+				
			Sekretin	+				
			Pankreozymin	+				

der radioimmunologischen Bestimmung von Insulin auch biologisch nicht aktives Proinsulin erfaßt wird. Man weiß allerdings noch nicht, ob unter physiologischen oder pathologischen Bedingungen Proinsulin die B-Zellen verlassen kann (243 a, 299). – Kortikoide, Thyroxin, Wachstumshormon und Östrogene stimulieren ebenfalls die Insulinsekretion. GRODSKY und Mitarb. zeigten, daß Kalziumionen für die Insulinsekretion notwendig sind (75). – Bei der Steigerung der Insulinsekretion durch ACTH handelt es sich um einen extraadrenalen Effekt, d. h. daß er auch bei der adrenaletomierten Ratte gefunden wurde. Man diskutiert, ob diese ACTH-Wirkung für die Hypoglykämie neigung von Addisonpatienten, welche ja bekanntlich sehr hohe ACTH-Plasmaspiegel haben, eine Rolle spielen könnte. Der Gegenbeweis wurde in Untersuchungen (40) erbracht, die zeigten, daß Addisonpatienten mit hohen ACTH-Spiegeln niedrige Nüchtern-Insulinspiegel (IMI) aufweisen. – Die Steigerung der Insulinsekretion durch *Sulfonylharnstoffe* ist sowohl *diagnostisch* (s. o., Insulinome, s. S. 74) als auch *therapeutisch* (Altersdiabetes, s. S. 57) von Bedeutung.

b) Hemmung

Die Hemmung der Insulinsekretion durch *Adrenalin* erfolgt in vivo trotz deutlicher Hyperglykämie. – Mit dem ursprünglich zur Hypertoniebehandlung vorgesehenen *Diazoxid* läßt sich die übermäßige Insulinsekretion von Inselzelltumoren bremsen (s. S. 77). *Mannoheptulose* kompetiert mit Glukose um den Transport in die Zelle, führt so zu einer Verminderung der Glukoseoxydation in der B-Zelle und bewirkt vermutlich auf diesem Wege eine Abnahme der Insulinsekretion.

E. Insulin-Wirkungen

Insulin wirkt auf die meisten Organe und Gewebe, wobei viele Gemeinsamkeiten der Wirkungen, z. B. auf Muskel- und Fettgewebe, aber auch Unterschiede (z. B. Leberwirkung) beschrieben wurden. Pathophysiologisch interessante Einzelheiten wurden kürzlich von WILLIAMS und ENSINCK (331) zusammenfassend dargestellt (s. auch 225 a).

1. Fettgewebe

Das Fettgewebe ist das Hauptspeicherorgan für Energie. Insulin steigert die Speicherung und hemmt die Abgabe der für die Energiegewinnung erforder-

lichen Substrate. – Nur 3% der vom Körper aufgenommenen Kohlenhydrate werden als Glykogen deponiert, während etwa 30% als Fett gespeichert werden. Insulin *steigert* den Transport von *Glukose* und von anderen Zuckern, die von C₁ bis C₃ mit der Glukosestruktur identisch sind, also nicht von Fruktose, welche insulinunabhängig (115) transportiert wird (R. LEVINE). Die durch Insulin gesteigerte Glukoseaufnahme der Zelle geht mit einer Steigerung der Phosphorylierung (Hexokinase – Glukokinase) einher. Das anfallende Glukose-6-Phosphat wird vermehrt verstoffwechselt (CO₂) und vermehrt zur *Glykogenogenese*, *Fettsäuresynthese* und *α-Glyzerophosphatsynthese* verwandt. Letzteres ist für die *Triglyzeridsynthese* erforderlich, da Fettgewebe keine Glyzerokinase hat. Insulin steigert ferner die Umwandlung von Glukose in Aminosäuren (Leber), nicht glukoseabhängig den Aminosäuretransport und glukoseunabhängig die *Proteinsynthese*. – Auch in Abwesenheit von Glukose hat Insulin einen fettsparenden Effekt auf das Fettgewebe, und zwar durch eine glukoseunabhängige *antilipolytische* Wirkung. Diese Insulinwirkung geht mit vermehrter Kaliumaufnahme einher, sie ist antagonistisch zu verschiedenen lipolytisch wirksamen Substanzen (Tab. 5). Eine Lipase, die in vitro in Anwesenheit von Insulin inaktiv ist, soll für die antilipolytische Wirkung von Insulin Bedeutung haben. Diese Lipase scheint aber nicht mit der z. B. durch Adrenalin stimulierbaren Lipase identisch zu sein, welche vermutlich durch den Adenylzyklase-3',5'-zyklo-AMP-Mechanismus aktiviert wird (117). Die Aufnahme von Fett in das Fettgewebe (274a) wird schließlich auch durch eine Stimulation der Lipoproteinlipase begünstigt (117). Abbildung 5a gibt einen Überblick über die Insulinwirkungen am Fettgewebe.

Tab. 5: Lipolyse-stimulierende Hormone nach WILLIAMS und ENSINCK (331).

Adrenalin	Thyreotropes Hormon
Noradrenalin	Wachstumshormon
Glukagon	ACTH
Thyroxin	Kortikosteroide
Trijodthyronin	MSH
	Vasopressin

2. Muskelgewebe

Insulin stimuliert auch das Transportsystem der Muskelzelle für Glukose, ferner den glukoseunabhängigen Aminosäuretransport und die Proteinsynthese. Über die Steigerung der Muskelproteinsynthese liegen detaillierte biochemische Untersuchungen vor (183, 336, 337). Wachstumshormon und Insulin

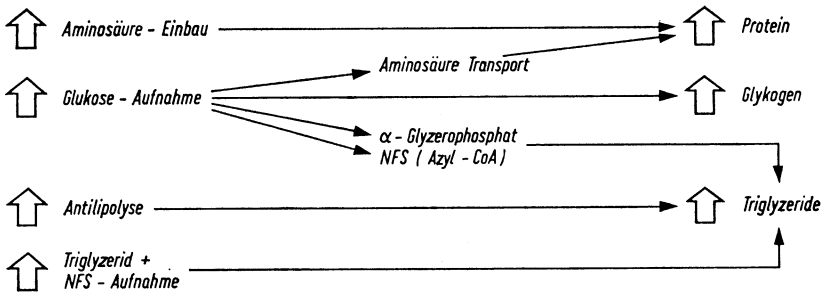


Abb. 5a: Einige Insulinwirkungen am Fettgewebe.

wirken auf die Muskelzelle bezüglich des Glukosestoffwechsels antagonistisch und in bezug auf die Proteinsynthese synergistisch. Im Hinblick auf die Steigerung der Proteinsynthese in verschiedenen Geweben durch Insulin spricht man auch von einer *anabolen Wirkung* des Insulins.

3. Leber

Der Insulineffekt auf die Leber war lange umstritten und ist es noch. Unter normalen Bedingungen findet in der Leber Glykogenogenese, Lipogenese und Proteinsynthese statt. Bei Absinken des peripheren Glukoseverbrauchs (Hunger, Diabetes mellitus) kommt es in der Leber zu Glykogenolyse, gesteigerter Glukoneogenese, Abnahme der Glykolyse und Abnahme der Lipogenese, sowie auf Grund der Fettgewebslipolyse zu Ketogenese (siehe unten). Insulin kann alle diese Veränderungen umkehren. Nach WEBER führt Insulin zur Induktion von „Schlüsselenzymen“ der Glykolyse und zu einer Abnahme der Aktivität der Schlüsselenzyme der Glukoneogenese (320). Nach neueren Vorstellungen könnte Insulin eine physiologische Rolle im Leberstoffwechsel als Antagonist zum Glukagon spielen, welches seinerseits Glykogenolyse, Glukoneogenese, Harnstoffsynthese, Ketogenese und Kaliumverlust in der perfundierten Leber fördert (203).

F. Stoffwechsel bei Insulinmangel

Unter Bezug auf die beschriebenen Wirkungen des Insulins seien hier stichwortartig die Stoffwechselbedingungen bei Insulinmangel noch einmal zusammengefaßt. Aus diesen lassen sich die Stoffwechselbefunde in der Ketoazidose (Coma diabeticum) dann wieder ableiten (225 a).

Ketogenese: Steigerung der *Fettgewebslipolyse* (gesteigerte Lipolyse, verminderte Lipogenese bei Insulinmangel) – Zunahme der im Serum albumingebundenen, nicht veresterten Fettsäuren (NFS). In der Leber Aktivierung der NFS mit CoASH (Thiokinase), vermehrter Anfall von Azetyl-CoA. Vermehrte Neubildung von Azetessigsäure aus Azetyl-CoA, da dieses weder zu Fettsäuren noch zu Zitrat verstoffwechselt werden kann, weil die CoA-Ester langkettiger Fettsäuren die Enzyme Azetylkarboxylase und Zitratsynthase hemmen (Abb. 5 b). Die verminderte Lipogenese bei akutem Insulinmangel offenbart sich in der raschen Gewichtsabnahme des juvenilen Diabetikers.

Glukoneogenese: Nach WEBER (320) Induktion von Schlüsselenzymen der Glukoneogenese (Glukose-6-Phosphatase, Fruktose-Diphosphatase, Phosphoenolpyruvatkarboxykinase, Pyruvatkarboxylase) bei Insulinmangel. Anstieg des Blutzuckers teleologisch betrachtet, ein Versuch, die Schwelle von

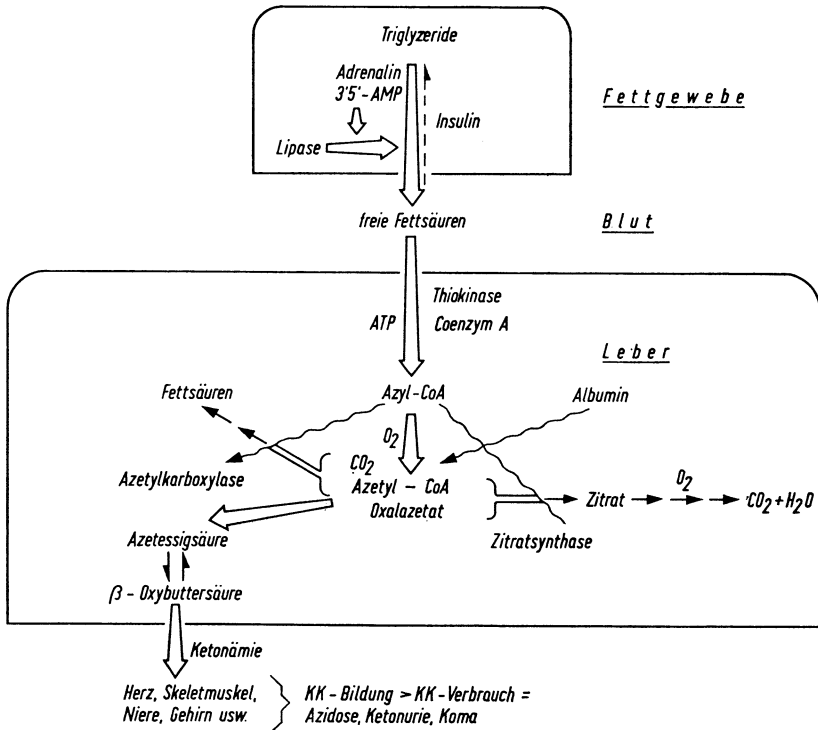


Abb. 5b: Biochemischer Mechanismus der Ketogenese, aus WIELAND (327).

600 mg⁰/_o zu erreichen, bei der der Glukosetransport ohne Insulin etwa gleich dem Glukosetransport bei normaler Insulinversorgung ist.

Proteinsynthese: Bei Insulinmangel verminderter Einbau von Aminosäuren, z. B. in Muskelproteine (Muskelatrophie des juvenilen Diabetikers).

Mukopolysaccharidstoffwechsel: Die sulfatierten Mukopolysaccharide weisen beim Alloxandiabetes eine verlängerte biologische Halbwertszeit auf (134). Die Stoffwechselstörungen, welche zu verdickten Balsalmembranen und diabetischer Angiopathie führen, sind aber noch wenig geklärt (56, 185, 186, 332).

Die Stoffwechselsituation des „akuten metabolischen Syndroms“ ist relativ gut bekannt (Ketoazidose), während die Stoffwechselbedingungen der chronischen Komplikationen (s. S. 37) noch relativ wenig erforscht sind.

G. Coma diabeticum

Vor der Einführung des Insulins in die Therapie war das Coma diabeticum die Haupttodesursache der schwer Zuckerkranken.

1. Symptome

Die Symptome können sich *schleichend* oder auch *rasch* innerhalb von Stunden entwickeln: Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, evtl. Durchfälle, Exsiccose, Oberbauchschmerzen (diffuser Druckschmerz, Differentialdiagnose: Appendizitis, Cholecystitis, Peritonitis), verminderter Bulbusdruck, Reflexausfälle, Fieber bei Komplikationen, Kußmaulsche große Atmung (Hyperventilation – subjektiv „Atemnot“). Die Bewußtseinsstörung ist nicht obligat, unter Umständen kann der Tod auch ohne längere vorhergehende Bewußtseinsstörung eintreten.

Ketoazidose: Pathophysiologie siehe oben. Überschreitet die Ketonkörperproduktion den Verbrauch an Ketonkörpern (Azetessigsäure, β -Hydroxybuttersäure), so kommt es zur *Ketonämie* (Abb. 5 b).

Nachweis: Azetongeruch! Legalsche Probe: 2 ml Urin werden mit 5 Tropfen Natriumnitroprussidlösung und 5 Tropfen 2N-Natronlauge versetzt. Die sich ergebende schwachrote Farbe schlägt nach Zusatz von Essigsäure in tiefrot um. Eine *positive Azetonprobe heißt noch nicht diabetische Azidose!* Auch im Hunger kann es zur Azetonausscheidung im Urin kommen.

2. Korrektions- und Kompensationsmöglichkeiten des Körpers bei Ketoazidose

a) Bindung der Ketonkörper (Protonenakzeptoren, anionische Basen) an Kationen führt zu *intrazellulärem Kalium- und Magnesiumverlust* und zu *extrazellulärem Natriumverlust*.

b) Vermehrter *Austausch von Protonen gegen Natriumionen* durch die Nierentubuli.

c) Verschiebung des Urin-pH zum Sauren. Azetessigsäure hat einen pK-Wert von 4,25 und liegt daher bei normalem Blut-pH zu 99% dissoziiert, d. h. als Salzbildner vor. Wird das Urin-pH auf 4,25 verschoben, so sind nur noch 50% dissoziiert. Das *Urin-pH* kann *bis auf pH 4* verschoben sein; Ausscheidung der undissoziierten Säure führt zur *Einsparung von Kationen*.

d) Ammoniaksynthese: Die Glutaminase der Niere bildet aus Glutamin und Protonen Ammoniak und Glutaminsäure. Im diabetischen Koma kommt es nach einer Latenz von etwa 24 Stunden zu einer erheblichen *Zunahme der Ammoniakausscheidung* (ROSSIER).

e) *Respiratorische Kompensation*: Die primäre Zunahme der Ketonkörper (starke Säuren) im Extrazellulärraum führt zu einem Absinken des pH und zu einer Abnahme des Bikarbonatspiegels im Plasma. CO₂ wird vermehrt abgeatmet, einmal aufgrund der Pufferung der Säurezunahme durch den Bikarbonatpuffer des Bluts und andererseits durch eine Stimulation des Atemzentrums infolge der erniedrigten Blut-pH-Werte. Letztere ist als *Kußmaul-sche Atmung* bekannt. Es handelt sich um die respiratorische Kompensation der metabolischen Azidose, welche hier eine Additionsazidose ist (173, 333). Durch Messung des Blut-pH und der Näherungswerte des Plasmabikarbonats kann man den Grad der Kompensation und das Ausmaß der Ausnützung der Kompensationsmechanismen feststellen und auch auf zusätzliche, z. B. respiratorische Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes schließen. Man findet in diesen Fällen je nach Methode z. B. eine Verminderung des totalen Plasma-CO₂, des Standardbikarbonats (= Plasmabikarbonat nach Äquilibrierung von heparinisiertem Vollblut bei P_{CO₂} = 40 mm Hg [5,6% CO₂-O₂-Gemisch], 37° C, Barometer: 760 mm Hg; pH-Messung) oder der Alkalireserve (= gebundene CO₂-Kapazität). Die Alkalireserve kann im diabetischen Koma von normal etwa 55 Vol% bis auf Werte unter 20 Vol% vermindert sein. Mit dem Astrupgerät, bzw. der Gleichgewichtsmethode, bei der CO₂-Titrationskurven von Vollblut (pH-Messungen) ermittelt werden, lassen sich mit Hilfe der Siggaard-Andersen-Nomogramme die Vollblutparameter (negativer Basenüberschuß, Summe der puffernden Basen, P_{CO₂}, Standardbikarbonat und aktuelles Plasmabikarbonat) berechnen (333).

3. Dekompensation

Bei *Dekompensation* dieser Abwehrmechanismen gegen die Ketoazidose kommt es zum *diabetischen Koma*: Bewußtseinsstörung mit Abnahme der Ansprechbarkeit des Atemzentrums unterhalb von Blut-pH-Werten von 6,9 bis 7,0 kann zum *Tod durch Atemlähmung* führen. Die Hyperglykämie von 600 bis 1000 mg⁰/₁₀₀ Blutzucker führt zu einer osmotischen Diurese mit Polyurie und weiterem Verlust an Kationen, Anionen und Wasser. Diese und evtl. Erbrechen bewirken eine schwerste *extrazelluläre und zelluläre Exsiccose* (hyperosmolare Dehydratation). Als deren Zeichen findet man eine Bluteindickung mit Hämatokritwerten von über 45⁰/₁₀₀, Hb-Werten von bis zu über 20 g⁰/₁₀₀, Leukozytosen bis 60 000, mit einer Zunahme der Plasmaosmolalität von normal < 305 bis auf über 470 mOsm/kg und mit einer Hypovolämie. All diese Veränderungen können entweder zum *Tod im Kreislaufversagen* (Absinken des Blutdrucks, Zyanose) oder durch *Nierenversagen* (Oligurie-Anurie) führen.

H. Therapie des Coma diabeticum

Das dramatische lebensbedrohliche Bild des Coma diabeticum erfordert sofortiges, intensives, gezieltes therapeutisches Handeln. Bewährt hat sich das *therapeutische Schema* der Züricher Medizinischen Universitätsklinik (116). Die wichtigsten Gesichtspunkte sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. *Insulin* wird einer Dauertropfinfusion zugesetzt, da die *intravenöse Zufuhr* raschen

Tab. 6: Die Therapie des Coma diabeticum, aus LABHART (66)
Therapieschema der Medizinischen Universitätsklinik Zürich seit 1960

1. Insulin in der Dauertropfinfusion: Senkung von Blutzucker, Osmolarität, freien Fettsäuren, Ketokörpern und Azidose.
2. Hypotone Flüssigkeitszufuhr: Behebung der Exsiccose und der hypertonen Dehydratation.
3. Na⁺-Zufuhr zur Hälfte als Bicarbonat: Ausgleich von Natriumverlust und Azidose.
4. K⁺-Zufuhr ab 4.–6. Std.: Ausgleich des Kaliumverlustes und der Kaliumverschiebung in die Zellen.

Coma diabeticum Infusionslösung:

$\frac{1}{3}$ physiol. NaCl-Lösung

$\frac{1}{3}$ physiol. Na-Bicarbonat-Lösung ($\frac{1}{6}$ molar, 14 g/l)

$\frac{1}{3}$ H₂O

Bei unkompliziertem Koma:

1. Std: 1 l mit 100 E Altinsulin
 2.–4. Std: 1 l mit 100 E Altinsulin
 5.–12. Std: 1–2 l mit 50–200 E Altinsulin
 13.–24. Std: 1–2 l mit Altinsulin nach Bedarf

Kaliumersatz: 20–40 maeq/Std (1,5–3 g KCl)

Glukose: Coma diabeticum Infusionslösung durch 5%ige Glukose ersetzen, wenn Blutzucker sich der 200-mg-%-Grenze nähert.

Wirkungseintritt mit guter Steuerbarkeit verbindet. Die Zufuhr *hypotoner Flüssigkeit* (siehe Infusionslösung) kann auch durch Lävuloselösungen erfolgen. *Fruktose* wird insulinunabhängig in Leber und Fettgewebe (115) aufgenommen. Es ist allerdings nicht ganz sicher, wieviel Fruktose in Glukose umgewandelt wird. *Natrium* sollte zur Hälfte als *Bikarbonat* und nicht als Laktat zugeführt werden, da die Laktatverwertung ungewiß ist. Spätestens von der 4. bis zur 6. Stunde der Insulinbehandlung an ist auch bei anfänglich erhöhten Kaliumspiegeln mit einer *lebensgefährlichen* und erheblichen *Hypokaliämie* zu rechnen. Spätestens von diesem Zeitpunkt an sollte der *intra-venöse Kaliumersatz* erfolgen. Bei initial hypokaliämischem diabetischem Koma (1) muß das Kalium von Anfang an substituiert werden. Solche Fälle benötigen in den ersten Stunden unter Umständen mehrere 100 mÄqv Kalium.

Tab. 7: Wasser- und Elektrolytdefizit beim Coma diabeticum nach Angaben verschiedener Autoren, aus LABHART (66)

		JOSLIN	MACH	DÉROT	BUTLER
Wasser	ml	6866	4000–5000	5000–8500	7000
Na ⁺	mval	351	350–700	350–700	350
K ⁺	mval	493	400–600	350–420	420
Ca ⁺⁺	mval	252	–	–	–
Mg ⁺⁺	mval	56	–	14	56
Cl [–]	mval	430	250–600	350	280
Phosphat	mval	344	–	–	280

Tabelle 7 (aus LABHART, 66) gibt das *Wasser- und Elektrolytdefizit* beim *Coma diabeticum* nach verschiedenen Autoren wieder. – Auf das diabetische Koma bei der *Hämochromatose*, das durch Neigung einerseits zu Insulinresistenz und andererseits zu schnell eintretenden irreversiblen Hypokaliämien gefährlich ist, sei besonders aufmerksam gemacht.

I. Sonderformen des Coma diabeticum

1. Hyperosmolares = hyperglykämisches, nicht ketotisches Koma

Es findet sich eine hyperosmolare Dehydratation ohne Azidose, mit Blutzuckerspiegeln von 700–3000 mg⁰/₀, evtl. auch bei „asymptomatischem“ Diabetes (s. u.), mit gleichzeitig erhöhten Natrium- und Chloridspiegeln im Serum bei normalem Serumkalium und mit Serumosmolalitäten von bis zu 450 mOsm/kg. Patienten mit Altersdiabetes (Fettleber?) neigen am ehesten zu dieser Komaform. Im Vordergrund der Therapie steht die exzessive Flüssigkeitszufuhr von z. B. 12–17 Litern innerhalb der ersten 12 Stunden (66, 81, 90, 242).

2. Laktatazidose

Schwere Azidosen mit exzessiv hohen Laktatspiegeln ohne gleichzeitig erhöhtes Pyruvat, ohne stärkere Ketose und ohne schwerere Hyperglykämie charakterisieren dieses Koma (305). Kreislaufkomplikationen (Anoxie) und Biguanidtherapie sollen der Laktatazidose oft vorausgehen.

Auslösende Ursachen des Coma diabeticum: Vor allem Vernachlässigung der Therapie, sehr schwere Diätfehler, Auftreten von Insulinresistenz (s. S. 63), interkurrente Infektionen (z. B. Pneumonie, Cholecystitis, Pyelitis, Tuberkulose), Traumen und andere Erkrankungen (z. B. Hyperthyreosen).

Wenn das *Koma* auch die *initiale Manifestation* des Diabetes mellitus sein kann (juvener Diabetes, siehe unten), so stellt dies doch nicht die Regel dar. Das führt zur Darstellung der Einteilung des Diabetes mellitus in verschiedene Krankheitsphasen.

K. Stadien des Diabetes mellitus

Wie auf so vielen Gebieten der Medizin haben auch hier mehrere Nomenklaturänderungen zu einer beträchtlichen Begriffsverwirrung geführt. Die Einteilung nach der WHO ist in Tabelle 8 wiedergegeben (338). In jüngster Zeit hat ein Komitee der amerikanischen Diabetes Association (133) eine eigene Einteilung vorgeschlagen (Tab. 9).

Das Stadium des *potentiellen Diabetes mellitus* (Prädiabetes) weist definitionsgemäß eine normale Glukosetoleranz bei Glukosebelastungen auf (65).

Tab. 8: Stadien des Diabetes mellitus (WHO, 1965) (338).

I. Potentieller Diabetes mellitus:*

Diabetes mellitus mit begründeter Zuverlässigkeit voraussagbar, normale Glukosetoleranz

1. Eineiige Zwillinge, deren Zwillingspartner einen Diabetes mellitus haben,
2. Kinder von zwei diabetischen Eltern,
3. Personen mit einem diabetischen Elternteil und einem potentiellen Diabetiker als Elternteil,
4. Mütter von Neugeborenen, welche schwerer als 4,5 kg waren, oder Frauen, die ein totgeborenes Kind mit Inselzellhyperplasie hatten (ohne Rh-Inkompatibilität).

II. Latenter Diabetes mellitus:

1. Normale Glukosetoleranz, aber diabetische Glukosetoleranz bei Belastungen (Gravidität, Infektionen, Adipositas etc.).
2. Diabetische Glukosetoleranz bei Provokationen, wie z. B. beim Cortisolglukosetoleranztest (97).

III. Asymptomatischer Diabetes mellitus (subklinischer, chemischer, in Deutschland auch noch „latenter“ Diabetes mellitus genannt).

1. Diabetische Glukosetoleranz, Nüchternblutzucker unter 130 mg⁰/₀, keine Glukosurie.
2. Diabetische Glukosetoleranz, Nüchternblutzucker über 130 mg⁰/₀, keine Glukosurie.

IV. Klinisch manifester Diabetes mellitus:

Diabetische Glukosetoleranz, Symptome (Glukosurie) oder Komplikationen des Diabetes mellitus.

* Der Begriff *Praediabetes*, das ist die Phase von der Geburt bis zur Diagnose, gleichgültig in welchem Stadium, wurde bei dieser Einteilung ganz fallen gelassen.

Tab. 9: Stadien des Diabetes mellitus nach der American Diabetes Association (133).

I. Klinischer Diabetes mellitus (overt diabetes mellitus)

1. Ketoseneigung
2. Ketoseresistenz

II. Chemischer oder latenter Diabetes mellitus

Pathologische Glukosetoleranz bei oraler oder intravenöser Belastung ohne Vorliegen eines „stress“.

III. Verdacht auf Diabetes mellitus (suspected diabetes mellitus)

Ein Diabetes mellitus soll vermutet und die Glukosetoleranz nach Behandlung der Grundkrankheit wieder überprüft werden bei:

1. verminderter Glukosetoleranz bei Gravidität,
2. verminderter Glukosetoleranz bei Adipositas,

3. verminderter Glukosetoleranz bei Infektionen, Traumen, Gefäßerkrankungen, Leberkrankheiten und erheblichen emotionalen Störungen,
4. verminderter Glukosetoleranz bei Kortikoid- oder Thiazid-Therapie,
5. verminderter Glukosetoleranz bei Endokrinopathien (Akromegalie, Thyreotoxikose, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom).

IV. Praediabetes

Genetische Belastung (s. Tab. 8, I) mit normaler Glukosetoleranz.

Es finden sich aber in diesem Stadium bereits erste Störungen der Insulin-Glukosebeziehungen. So war die Stimulierung der Insulinsekretion auf orale Glukosebelastungen hin bei Prädiabetikern gegenüber Normalen bereits vermindert (293), und zwar besonders deutlich, wenn die erreichten Seruminsulinspiegel als Funktion der jeweiligen Blutzuckerwerte aufgezeichnet wurden (62, 222). Während in der erwähnten Prädiabetikergruppe die Inselzellempfindlichkeit gegenüber der Glukose also bereits vermindert war, fand sich an einem anderen Kollektiv von potentiellen Diabetikern eine verminderte Insulinsekretion nach intravenöser Glukosebelastung im Vergleich zur Stimulierbarkeit der Insulinsekretion durch intravenöse Tolbutamidbelastung (240). Die Berechtigung, Personen mit normaler Glukosetoleranz aufgrund ihrer genetischen Belastung als potentielle Diabetiker zu kennzeichnen, ergibt sich vor allem aus der Notwendigkeit, die *frühesten Stoffwechselveränderungen* bei der Entstehung eines Diabetes mellitus zu suchen. – Sehr wichtig ist, daß die einzelnen Stadien des Diabetes mellitus nicht nur in der *Reihenfolge* potentieller → latenter → asymptomatischer → klinisch manifester Diabetes mellitus entstehen, sondern daß auch der *umgekehrte* Weg gegangen werden kann. Verschwindet z. B. bei einem adipösen Diabetiker nach Gewichtsreduktion die Glukosurie, so ist aus einem klinisch manifesten wieder ein asymptomatischer Diabetes mellitus geworden.

Man hat mit einer *Häufigkeit* des *manifesten Diabetes mellitus* von 2–5% der Gesamtbevölkerung zu rechnen. In der DDR fanden sich bei intensiven epidemiologischen Untersuchungen Morbiditätsquoten von 2,5–3% in der Stadt und 1,5–2% auf dem Lande (132 a). Die Häufigkeit der anderen Stadien des Diabetes mellitus (asymptomatischer, latenter, potentieller D. m.) ist nicht so genau bekannt; man schätzt allerdings die Häufigkeit der diabetischen Erbanlage auf bis zu 30% der Bevölkerung! (53, 316, 329). Die *Mortalität* betrug in Westdeutschland 13,6 Fälle auf 100 000 Einwohner (1962), dabei überwiegen unter den Todesursachen der Diabetiker die vaskulären Komplikationen mit fast 80% bei weitem (132 a).

Diese epidemiologischen Zahlen mögen die Forderungen nach *intensiverer Berücksichtigung* des *Diabetes mellitus* im *Lehrplan der Studenten* und in der

Fortbildung von in Klinik oder Praxis tätigen Ärzten, sowie nach wesentlich wirksamerer *Unterstützung* von *klinischer und Grundlagenforschung* auf dem Gebiet des Diabetes mellitus hinlänglich rechtfertigen.

L. Klinische Typen des Diabetes mellitus

1. Juveniler Diabetes mellitus

Charakteristisch ist der *plötzliche Beginn*, die Neigung zu *Ketoazidose*, die instabile Stoffwechsellage (*brittle diabetes*) und die Tatsache, daß nach 25jähriger Diabetesdauer 90% aller Patienten diabetische *Komplikationen* (siehe S. 37) aufweisen. Bei Mädchen liegt der Altersgipfel des Erkrankungsbeginns bei 10 Jahren, bei Knaben bei 13 Jahren, also etwa identisch mit dem *Pubertätsbeginn*. Anfänglich finden sich leicht erhöhte ILA-Werte, histologisch eine Inselzellhypertrophie und -hyperplasie, sowie leicht vermindertes pankreatisches Insulin. Drei Monate nach Erkrankungsbeginn haben 30% der Patienten eine Remission, in dieser Phase lohnt evtl. eine Behandlung mit oralen Antidiabetica (16). Zwölf Monate (40%) bzw. spätestens 5 Jahre (90% der Patienten) nach Erkrankungsbeginn kommt es zu einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation mit Abnahme der ILA-Werte sowohl im Plasma als auch im Pankreas, histologisch nachweisbarer Inselatrophie und der für den juvenilen Diabetes mellitus charakteristischen *Insulinabhängigkeit*. – Eine Sonderform des juvenilen Diabetes mellitus ist das sog. *Mauriac-Syndrom* (167 a, 331 a), bei dem Wachstumsverzögerung, Stammfettsucht, Hepatomegalie (Fettleber, Glykogenspeicherung), Hypogonadismus und später schwere Gefäßkomplikationen das Bild beherrschen.

2. Altersdiabetes oder auch Reifediabetes

Hier findet sich *Insulinantagonismus* (siehe unten) und *Adipositas* mit verminderter Glukosetoleranz. Man versucht, das verhältnismäßig typische Übergewicht dieser Patienten mit den unterschiedlichen Schwellenwerten (117, 136, 233, 283, 300) der Steigerung der Glukoseaufnahme durch Insulin (ca. 10 $\mu\text{E}/\text{ml}$) und der antilipolytischen Insulinwirkung (ca. 0,1 $\mu\text{E}/\text{ml}$) in vitro (s. S. 11) zu erklären. Die bei diesen Patienten nachweisbaren Insulinspiegel reichen für die antilipolytische Wirkung noch aus, während die Glukoseverwertung infolge Insulinunterempfindlichkeit bereits behindert ist (117, 136, 233, 283, 300).

Einige Charakteristika dieser beiden Diabetestypen sind in Tabelle 10 zusammengefaßt. Es gibt viele Patienten mit einem *Übergangstyp* des Diabetes mellitus, hauptsächlich zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr. Gelegentlich kommt der juvenile Diabetestyp auch im Alter vor.

Tab. 10: Vergleich von juvenilem Diabetes mellitus und Altersdiabetes, nach WILLIAMS (329).

<i>Charakteristikum</i>	<i>juvener Diabetes</i>	<i>Altersdiabetes</i>
Häufigkeit	unter 5%	über 75 %
familiäre Belastung	häufig	weniger häufig
Alter bei Beginn	unter 15 Jahre	meist über 40 Jahre
Habitus bei Beginn der Erkrankung	normal oder mager	Adipositas bei mehr als 50%
Beginn	schnell	langsam
Schweregrad	schwer	leichter
Ketoazidose	häufig	selten
Stoffwechsellage	instabil	stabil
Insulintherapie	bei fast allen	bei weniger als 25%
Insulinempfindlichkeit	empfindlicher	weniger empfindlich
Ansprechen auf Sulfonylharnstofftherapie	sehr wenige	mehr als 50%
diabetische Komplikationen	mehr als 90% nach 25 Jahren	seltener, langsame Entwicklung

M. Ätiologie und Pathogenese des Diabetes mellitus

1. Erbllichkeit

Aufgrund der familiären Häufigkeit und der Konkordanz bei eineiigen Zwillingen, bei denen von 10 Zwillingspaaren 7mal beide Zwillinge mit Diabetes mellitus erkranken, ist sicher anzunehmen, daß der Diabetes mellitus eine *genetisch bedingte Erkrankung* ist (JOSLIN). Der genaue Erbmechanismus ist jedoch noch nicht bekannt.

Man hält die verminderte Stimulierbarkeit der Insulinsekretion der Inseln durch Glukose heute für die hauptsächlich erbliche pathologische Komponente beim Diabetes mellitus (53, 62, 240, 293). Noch nicht endgültig abzu-

lehnen ist die allerdings stark bezweifelte Hypothese, daß beim Diabetes mellitus ein pathologisches Insulin sezerniert wird (244). Damit kommen wir zu dem faszinierenden Kapitel der *Pathogenese* des Diabetes mellitus.

2. Morphologische Gesichtspunkte

GEPTS (123) fand bei 22 Patienten mit *juvenilem Diabetes mellitus*, die innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erkrankung verstorben waren, relativ große Inseln mit kleinen undifferenzierten Zellen und einer Abnahme der B-Zellen auf etwa 10%. Die histologischen Zeichen der vermehrten Sekretion entsprechen den in diesem Stadium noch zu findenden teilweise erhöhten ILA-Werten. In den Inseln und um sie herum fanden sich häufig lymphozytär-histiozytäre Infiltrate im Sinne der *Insulitis* (VON MEYENBURG). Eine solche Insulitis konnte experimentell bei Rindern durch Immunisation mit arteigenem oder artfremdem Insulin hervorgerufen werden (234). Es wird diskutiert, ob bei diesem Diabetestyp Autoimmunvorgänge, etwa analog zur Situation beim idiopathischen Morbus Addison eine Rolle spielen könnten. – Bestand der juvenile Diabetes mellitus *länger als ein Jahr*, so waren (123) keine B-Zellen mehr nachweisbar. In diesem Stadium findet man auch weder im Pankreas noch im Plasma ILA oder immunologisch meßbares Insulin, daher die Insulinabhängigkeit dieser Patienten (s. S. 25).

Die morphologischen Befunde beim *Altersdiabetes* (123, 281) sind dagegen weniger aufschlußreich, die Inselmasse ist vielleicht etwas vermindert. Die B-Zellen sind bis auf etwa 40 bis 50% der Kontrollen reduziert und weisen nur mäßige Hypersekretionszeichen auf.

3. Insulinsekretionsstarre

Mehrere Arbeitsgruppen haben nachgewiesen, daß die Stimulierung der Insulinausschüttung (ILA, IMI) beim Altersdiabetiker zu höheren Insulinwerten führt, die verzögert erreicht werden und länger erhöht bleiben (STEINKE, RENOLD; PFEIFFER und Mitarb.; YALOW, BERSON; Lit. bei 234). Beim Altersdiabetes wird also Insulin im Plasma gefunden, welches aber offenbar nicht ausreichend auf den Blutzucker wirken kann. Mögliche Ursachen dieser *Insulinunterempfindlichkeit*, von denen natürlich auch mehrere gleichzeitig wirksam sein können, sind in Tabelle 11 zusammengestellt (234). Verschiedene Autoren haben die Hypothese (Somogyi-Effekt) aufgestellt, daß die Insulinunterempfindlichkeit zu einer laufenden Insulinhypersekretion

führt, welche schließlich eine *relative oder absolute „Erschöpfung“ der B-Zellen* hervorruft und den Diabetes mellitus klinisch manifest werden läßt. *Somit wäre der Diabetes mellitus als Zustand von relativem (d. h. mit Belastungsfaktoren, s. S. 31) oder absolutem (d. h. ohne Belastungsfaktoren) Insulinmangel zu charakterisieren.*

4. Experimenteller Diabetes mellitus

Seit Jahren hat für die experimentellen Untersuchungen über Pathogenese und Stoffwechsel des Diabetes mellitus das *Alloxan*, welches eine Zerstörung der B-Zellen bewirkt, eine erhebliche Bedeutung. Neuerdings hat man einen experimentellen Diabetes mellitus auch durch *Insulinantikörper* erzeugt (6) und schließlich werden Untersuchungen an *Tieren* mit *Spontandiabetes*, z. T. mit Adipositas, immer wichtiger (235).

Tab. 11: Mögliche Ursachen der Insulin-Unterempfindlichkeit, aus RENOLD (234).

<i>I. Humoral – Hormonal</i>	Hypophyse (STH, ACTH...)
	Nebennierenrinde
	Nebennierenmark

– Stoffwechselbedingt:	Freie Fettsäuren
	Ketonkörper

– Antikörper	
– Unbekannt:	(meist Hypophysenabhängig):
	Synalbumin (? B-Kette des Insulins)
	Transport-Protein?
	Andere
<i>II. Verminderte Permeabilität der Kapillaren</i>	
	? Verdickte Basalmembran
<i>III. Zellgebundene Insulinresistenz</i>	

N. Einfluß anderer Hormone auf Insulinwirkungen und Glukosetoleranz

Besondere Beachtung verdienen unter den humoralen Faktoren die zu *Insulinunterempfindlichkeit* führen, also *Insulin-antagonistisch* wirken, zweifel-

los die Hormone. Eine Reihe von Krankheitsbildern, die mit dem *Symptom Diabetes mellitus* einhergehen, lassen den Einfluß dieser Hormone auf die Glukosetoleranz ja direkt erkennen (12). Die nachfolgende Aufzählung sollte mit der Tabelle 4, in der die Beeinflussung der Insulinausschüttung zusammengestellt ist, verglichen werden.

1. Wachstumshormon

Zufuhr von Wachstumshormon führt oft zu einer Minderung der Glukosetoleranz trotz immer erhöhter Plasmainsulinspiegel (331). Dieser Insulinantagonismus ist z. T. ein direkter Wachstumshormoneffekt (Hemmung des Glukosestoffwechsels im Muskel) und steht andererseits möglicherweise mit einer Steigerung der Fettgewebslipolyse in Zusammenhang. Erhöhte NFS-Spiegel können zu einer Minderung der Insulinwirkung auf die Glukoseverwertung durch den Muskel führen (RANDLE). Diese Stoffwechselbefunde passen gut zu der relativ häufigen diabetischen Stoffwechsellage (Abb. 6) bei der *Akromegalie*. Allerdings soll eine Akromegalie nur bei genetisch Belasteten (potentiellen Diabetikern) zu einem Diabetes mellitus führen, während die Nichtbelasteten die diabetogene Wirkung des Wachstumshormons durch Hyperinsulinismus kompensieren können (181). Von HOUSSAY und YOUNG wurde beobachtet, daß Hypophysektomie zur Verminderung des Insulinbedarfs, und Behandlung mit Hypophysenextrakten zu einer erneuten Verschlechterung des Diabetes mellitus nach Pankreatektomie führen (Houssay-Phänomen).

2. ACTH

ACTH steigert wie andere Hormone die Lipolyse (Tab. 5), die klinische Bedeutung dieses Befundes ist noch nicht gesichert, möglicherweise bestehen Beziehungen zu der Magerkeit des Addisonpatienten (s. S. 14).

3. Kortikosteroide

Auch hier wird eine verminderte Glukosetoleranz trotz erhöhter Insulinspiegel (7, 274) beobachtet (Antagonismus). Es spielt vermutlich eine Steigerung der Proteolyse und eine Zunahme der Glukoneogenese durch Kortikosteroide sowie eine Minderung des Insulin-stimulierten Glukosetransports

(177a) eine Rolle. Die häufig nachweisbare diabetische Stoffwechsellaage beim *Cushing-Syndrom* oder bei der Kortikoid-Therapie wurde bereits erwähnt.

4. Aldosteron

Auch hier wird eine Minderung der Glukosetoleranz beobachtet, die durch Kaliumzufuhr normalisiert werden soll (*Conn-Syndrom*).

5. Adrenalin

Hyperglykämie und Minderung der Glukosetoleranz beim *Phäochromozytom* lassen sich durch mehrere Stoffwechseleffekte des Adrenalins erklären. Adrenalin steigert die Glykogenolyse in der Leber und im Muskel (Aktivierung der Phosphorylase, 309). Es steigert ferner die Lipolyse und hemmt, auch bei Hyperglykämie, die Insulinsekretion (331).

6. Glukagon

Dieses Hormon steigert die Glykogenolyse (309), die Lipolyse, Proteolyse und Glukoneogenese (324). Im Gegensatz zum Adrenalin fördert es die Insulinausschüttung (s. S. 12, 92). UNGER hat einen A-Zelltumor mit Lebermetastasen beschrieben, der Glukagon produzierte und einen milden Diabetes mellitus hervorrief. Er nannte diesen Tumor ein *Glukagonom* (194, 312).

7. Thyroxin

Schilddrüsenhormone steigern die Lipolyse und Glukoneogenese sowie die periphere Glukoseverwertung. Bei oraler oder intravenöser Glukosebelastung findet sich in ca. 50% der Fälle von *Hyperthyreose* eine Minderung der Glukosetoleranz (88, 223, 335) und Insulinunterempfindlichkeit (88).

Diese kurze Zusammenstellung belegt besonders eindrucksvoll die wichtige *Folgerung*, daß der *Diabetes mellitus keine einheitliche Erkrankung*, sondern vielmehr ein *Syndrom* ist. In jedem diagnostizierten Fall von Diabetes mellitus bzw. verminderter Glukosetoleranz muß also gefragt werden, welche *pathogenetischen* bzw. *klinischen Zusammenhänge* liegen hier vor?

O. Klinische Belastungsfaktoren

Eine Zusammenstellung von *Faktoren*, die die *Manifestation* eines Diabetes mellitus *begünstigen* können, ist im Hinblick auf das klinische Interesse und die Häufigkeit der Erkrankung unbedingt erforderlich. Diese *Belastungsfaktoren* sind deshalb so wichtig, weil ihre *Vermeidung* bzw. Ausschaltung die zur Zeit wichtigste *Prophylaxe* des Diabetes mellitus (53) sind.

1. Hormonale Belastungsfaktoren

s. S. 28–30

2. „Stress“

Psychische Belastungen, Operationen, Traumen, Infektionen usw. sind allesamt geeignet, eine bestehende diabetische Stoffwechsellage zu verschlechtern bzw. die Manifestation eines Diabetes mellitus auszulösen.

3. Adipositas

Zum Zeitpunkt der Diagnose eines Altersdiabetes sind 40 bis 50% aller Patienten übergewichtig. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nimmt die Häufigkeit der Adipositas dann bis auf über 80% zu (329). Die normale Bevölkerung weist dagegen eine Adipositashäufigkeit von etwa 10% auf. Nachdem in *Hungerzeiten* die Diabetesfrequenz eindeutig abnimmt, kann kein Zweifel an der Berechtigung der Charakterisierung des Diabetes mellitus als *Zivilisationskrankheit* (BERTRAM) bestehen. Besonders drastisch zeigen das auch bestimmte Wüstenmäuse, die unter den kargen Ernährungsbedingungen der Wüste nur selten einen Diabetes mellitus bekommen, bei der geregelten *übermäßigen Ernährung* in einem Tierstall dagegen praktisch alle mit Adipositas und Diabetes erkranken (235). Die Adipositas ist zusammen mit der *mangelnden Bewegung* in „zivilisierten“ Ländern einerseits eine *Teilursache* des Diabetes mellitus, da die vermehrte Fettgewebsmasse einen erhöhten Insulinbedarf hat und damit höhere Anforderungen an die Insulinsekretion des Pankreas bedeutet und da die zunehmende Zellgröße der Fettzelle beim Adipösen und die erhöhten NFS-Spiegel zu einer Insulinunterempfindlichkeit führen (249). Bei nichtdiabetischen Adipösen finden sich exzessiv hohe Plasma-insulinspiegel, bezogen auf gleiche Blutzuckerwerte im Vergleich zum Normalen (151, 222). Die Insulinspiegel adipöser Diabetiker sind dagegen nied-

riger als die von nichtdiabetischen Übergewichtigen. Nach Gewichtsreduktion kann sich die Insulinempfindlichkeit der Fettzelle und die Glukosetoleranz des adipösen, latent oder sogar manifest diabetischen Patienten normalisieren (176, 249). – Man vermutet, daß die Adipositas andererseits auch *Folge* des relativen Insulinmangels sein könne, der zwar die Glukoseverwertung beeinträchtigt, dessen Insulinspiegel aber noch ausreichen, um die volle antilipolytische Wirkung auszuüben (136, 233, 283, 300). Gesteigerte Kortisolsekretionsraten (KARL) und verminderte Schilddrüsenhormonspiegel (278 a) sind weitere endokrine Faktoren, deren Rolle für die Pathogenese der Adipositas noch nicht ganz zu übersehen sind (Übersicht, 275 a).

4. Pankreatitis-Pankreatektomie

Die Hypothese, daß der Diabetes mellitus eine Infektionskrankheit sei, ist immer wieder vorgebracht worden. Für diese Hypothese, die heute abgelehnt wird, wurde z. B. die Mumpspankreatitis angeführt. – Andererseits findet sich bei der *chronischen Pankreatitis* zweifellos relativ häufig ein Diabetes mellitus, evtl. auch „Reizhypoglykämien“ (s. S. 73). – Eine Verursachung des Diabetes mellitus durch Pankreastraumen (stumpfe Bauchtraumen) ist dagegen auch in Einzelfällen meist unwahrscheinlich. – Die *exkretorische Pankreasfunktion* ist beim Diabetes mellitus sehr häufig beeinträchtigt (238, 315). – Bei *totaler Pankreatektomie*, z. B. wegen eines Karzinoms, findet sich ein instabiler Diabetes mellitus mit einem Insulinbedarf von nur 30–50 E pro Tag.

5. Alkohol

Der *chronische Alkoholismus* ist mit seinen Folgeerscheinungen – Fettleber, chronische (kalzifizierende) Pankreatitis (253) und Hypokaliämie (317) – durchaus als Belastungsfaktor für die Glukosetoleranz anzusehen.

6. Hämochromatose

Gefürchtet ist die Labilität des „*Bronzediabetes*“, der einerseits zu Hypoglykämien und andererseits (seltener) zu Ketoazidose neigt (s. o.). Bei der idiopathischen Hämochromatose beruht die Minderung der Glukosetoleranz meist auf einer Insulinunterempfindlichkeit, wobei allerdings auch einmal

eine direkte B-Zellenschädigung durch die Eisenspeicherung zum Diabetes mellitus führen kann (229).

7. Leberkrankheiten

Schon NAUNYN prägte den Begriff *Leberdiabetes*, auf den auch CREUTZFELD immer wieder hingewiesen hat (70). Charakteristisch ist auch hier eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit als Ursache der sehr häufig verminderten Glukosetoleranz bei oraler oder i.v. Glukosebelastung. Da die Insulinausschüttung (IMI) auch auf Tolbutamidgaben erhöht ist, kann die diabetische Stoff-

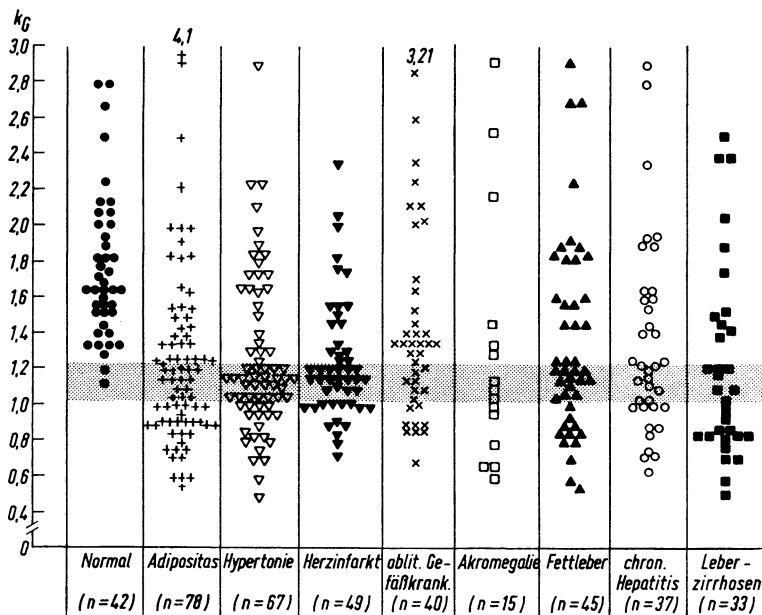


Abb. 6: Glukosetoleranz (k_G -Werte) bei bioptisch gesicherten Lebererkrankungen und anderen „Belastungsfaktoren“.

$k_G < 1,0$ = diabetisch, $k_G : 1,0 - 1,2$ = Zwischenbereich, $k_G > 1,2$ = normal (278). Aus DIETERLE und Mitarb. (83, ergänzt).

wechsellage nicht durch eine Störung der Pankreasfunktion bedingt sein (71). Der Abfall des Blutzuckers nach intravenöser Tolbutamidgabe ist bei Leberzirrhosen mit erniedrigter Glukosetoleranz oft normal (71), der Wiederanstieg verzögert, was zu falschen Beurteilungen des Tolbutamidtests im Sinne des

T₃-Tests (172) als „normal“ führen kann. Berücksichtigt man diese Tatsache, so kann man aber mit dem Tolbutamidtest möglicherweise einen *hepatogenen Diabetes* von sonstigen Diabetesformen unterscheiden. – Wie von CREUTZFELDT und Mitarb. (71, 277) beobachtet, fand sich auch in unserem Untersuchungsgut von Patienten mit Fettleber, chronischer Hepatitis oder Leberzirrhose in beträchtlicher Anzahl ein k_G-Wert von unter 1,0 bzw. 1,2, also eine Verminderung der Glukosetoleranz (Abb. 6). Der Mechanismus des *Insulinantagonismus* bei Leberkrankheiten ist noch nicht geklärt, möglicherweise spielen erhöhte NFS-Spiegel eine Rolle (167). Auch bei *Cholelithiasis* wird häufig eine diabetische Stoffwechsellage gefunden (41).

8. Gravidität

Generell gilt die Regel, daß eine Gravidität zu einer *Verschlechterung* eines bestehenden Diabetes mellitus führt (zunehmende Zahl der Komplikationen). Mit der *Häufigkeit* der Graviditäten nimmt auch die Diabeteshäufigkeit bei Frauen zu. Ein bestehender Diabetes mellitus ist daher eine Indikation zur *Geburtenregelung* z. B. mit Ovulationshemmern. – Von großer Aktualität ist die Frage nach dem Einfluß der *Antiovulantien* auf die *Glukosetoleranz*. Während die intravenöse Glukosebelastung nicht oder nur in weniger als 10 bis 15% der Fälle eine Verminderung der Glukosetoleranz zeigt (36, 49, 340), fand sich bei oraler Glukosebelastung schon eher eine Minderung der Glukosetoleranz (49, 340). Höhere Anstiege des Plasmainsulins nach intravenöser Glukosebelastung bei Patientinnen, die unter Behandlung mit Antiovulantien standen, im Vergleich zur Steigerung der Insulinsekretion vor Behandlung mit oralen Kontrazeptiva sprechen für eine gewisse Insulinunterempfindlichkeit in diesen Fällen (297). In Einzelfällen wurde eine wesentliche Verschlechterung der Stoffwechsellage beim manifesten Diabetes unter Ovulationshemmern gefunden (231). Man wird also beim manifesten Diabetes mellitus ohne entsprechende Indikation lieber auf eine andere antikonzptionelle Methode ausweichen. Bei Patientinnen mit normaler Glukosetoleranz spielt die insulinantagonistische Wirkung der in den Ovulationshemmern enthaltenen Östrogene quantitativ wohl nur eine geringe Rolle. Sie ist aber zu beachten, wenn weitere Belastungsfaktoren in dem hier besprochenen Sinne vorliegen. Bei schweren diabetischen Komplikationen (s. u.), insbesondere bei fortgeschrittener Glomerulosklerose, ist u. U. eine *Interruptio* indiziert. *Mütterliche Komplikationen* der Gravidität sind Eklampsie (bis 25%) und Hydramnion. *Kindliche Komplikationen* sind Übergröße der Neugeborenen sowie die Gefahr der Plazentadegeneration. Mütterliche Hyperglykämien

können zu Hyperinsulinismus und Inselzellhyperplasie beim Fetus führen, was dann die gefürchteten *Neugeborenenhypoglykämien* (s. S. 83) hervorrufen kann. Neugeborene Kinder haben normalerweise eine niedrige Glukosetoleranz (k_G -Werte), die Neugeborenen diabetischer Mütter weisen dagegen hohe k_G -Werte und hohe Insulinspiegel auf. Die kindliche *Mortalität* liegt zwischen 10 und 30%. Atelektasen durch hyaline Membranen scheinen hier eine besondere Rolle zu spielen (191 a). Wichtig ist, daß diese Komplikationen der *Manifestation* eines Diabetes mellitus bei der Mutter *vorausgehen* können. Eine *Schwangerschaftsdiabetes* bedeutet bekanntlich noch nicht das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Nach der Entbindung sollte in genügendem Abstand (3 Monate oder mehr) jedoch eine Glukosebelastung in diesen Fällen durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere bei vorausgegangenen Totgeburten. Es empfiehlt sich im Falle einer *verminderten Glukosetoleranz* eine Be-

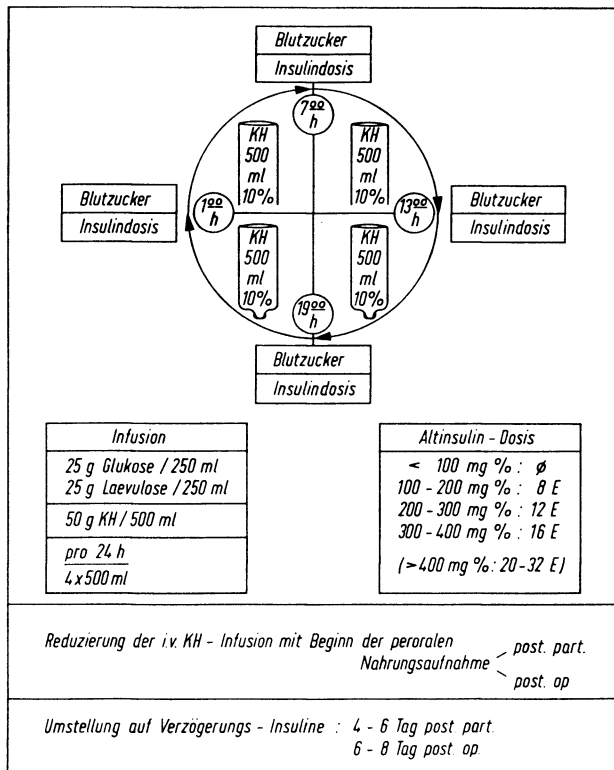


Abb. 7: Diabetestherapie sub partu, aus CREUTZFELDT (72).

handlung der erneut graviden Mutter mit Diät, Gewichtskontrolle, Insulin je nach Blutzucker und, falls noch kein manifester Diabetes vorliegt, auch mit oralen Antidiabetica (214), von denen manche Autoren jedoch noch nicht restlos überzeugt sind, daß sie keine teratogene Wirkung haben (68).

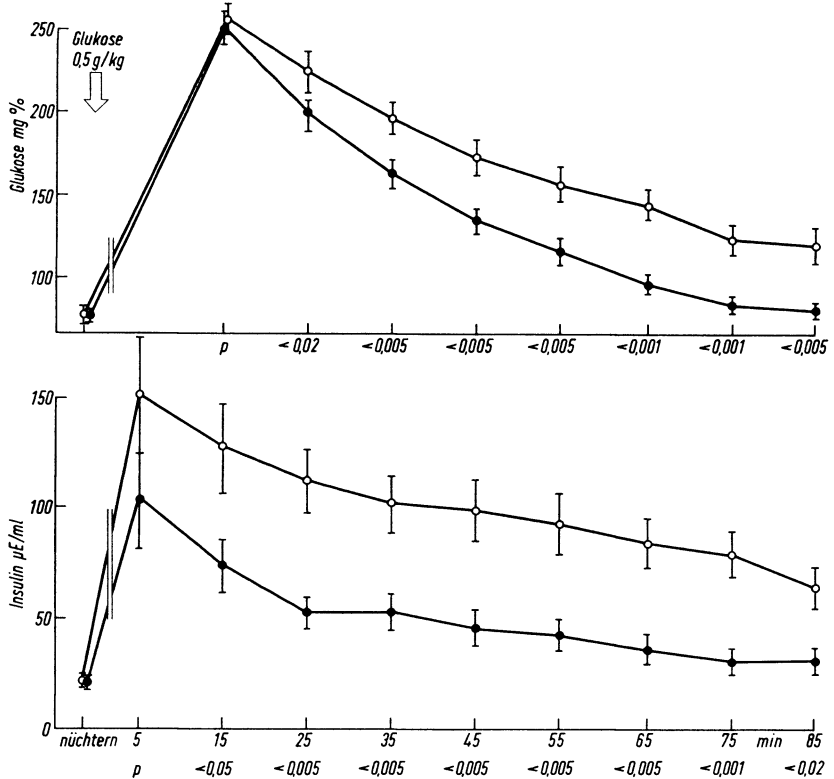


Abb. 8: Glukose und immunologisch meßbares Insulin nach intravenöser Glukosebelastung bei Gesunden (●) und Hypertonikern (○). In der oberen Hälfte sind die Mittelwerte ± S.E.M. für Glukose, in der unteren Hälfte die Mittelwerte ± S.E.M. für Insulin aufgetragen. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Glukose-Injektion. Aus DIETERLE und Mitarb. (85).

Zur Vermeidung der Komplikationen wird heute eine frühzeitige Entbindung (36. Woche) durch Einleitung oder evtl. Sectio empfohlen (67, 72, 246, 254, 284). Abbildung 7 gibt ein Schema der Diabetestherapie von CREUTZFELDT während der Entbindung (72) wieder. In analoger Weise sollten die Glukose-

Lävulose-Infusionsbehandlung und Insulintherapie auch bei einem Diabetiker, der z. B. magenreseziert werden muß, durchgeführt werden.

9. Hypertonie

An einer normalgewichtigen Hypertonikergruppe wurde in unserer Klinik kürzlich gezeigt, daß auch bei *Hypertonie ohne Adipositas* eine verminderte Glukosetoleranz und ein *Insulinantagonismus* – erkenntlich an im Vergleich zu Gesunden erhöhten Insulinspiegeln nach Glukoseinjektion – zu finden ist. Abbildung 8 zeigt den verzögerten Blutzuckerabfall und die erhöhten Insulinwerte (IMI) nach Glukoseinjektion bei normalgewichtigen Hypertonikern (85). Auch hier ist der Mechanismus des Insulinantagonismus keineswegs klar. Diese Hypertoniker waren nicht mit *Diuretika* vorbehandelt, was im Hinblick auf die diabetogene Wirkung einiger Diuretika durch Kaliumverarmung zu betonen ist.

10. Obliterierende Gefäßkrankheiten

Periphere Gefäßverschlüsse und Herzinfarkte sind bei manifestem Diabetes mellitus häufig (siehe unten). Ein außerordentlich hoher Prozentsatz von Patienten mit Koronarinfarkt (32, 137) oder mit peripheren obliterierenden Gefäßkrankheiten (32, 83) hat einen latenten Diabetes mellitus bzw. eine verminderte Glukosetoleranz.

P. Diabetisches Spätsyndrom (chronische Manifestationen – Komplikationen)

Unter diabetischen *Komplikationen* sollte man strenggenommen gehäuft bei Diabetes mellitus auftretende interkurrente Ereignisse, wie z. B. Infektionen (Tbc), verstehen und diese von den *chronischen Manifestationen* als eigentliche Folgekrankheiten der diabetischen Stoffwechsellage, wie z. B. der Glomerulosklerose, trennen. Letztere werden aber im allgemeinen Sprachgebrauch ebenfalls diabetische Komplikationen genannt.

Prinzipiell besteht *keine strenge Korrelation* der diabetischen Komplikationen mit *Dauer-* und *Schweregrad* der Glukosetoleranzstörung, in einer Reihe von Fällen treten die Komplikationen *vor der Manifestation* (151 a) des Diabetes mellitus (Glukosurie) auf. – Die diabetischen Komplikationen kommen bei

allen Arten des *diabetischen Syndroms* vor, also beim juvenilen Diabetes, Altersdiabetes, beim hormonal mitbedingten Diabetes usw. Die morphologischen Alterationen betreffen in erster Linie das *Gefäßsystem*, an dem es im Prinzip zu Gefäßwandverdickungen und Einengungen der Lumina kommt.

1. Gefäßveränderungen

Bei den *Gefäßkomplika­tionen* unterscheidet man verschiedene Typen. Arteriosklerose und Arteriolosklerose (Makroangiopathie) sind als unspezifisch, die sog. Mikroangiopathie vielleicht als *spezifisch* für den Diabetes mellitus anzusehen. Die Charakteristika der *diabetischen Mikroangiopathie* sind in Tabelle 12 zusammengestellt (126). Das ubiquitäre Vorkommen dieser Veränderungen wurde von BUEGER (1954) mit dem Begriff „Microangiopathia diabetica universalis“ beschrieben. Die Diabetesspezifität (126) der Mikroangiopathie wird u. a. von der Zollinger-Schule (121) allerdings angezweifelt. Über die Frage, ob die Verdickung der Basalmembran als Frühsymptom auch schon des latenten Diabetes mellitus anzusehen ist, liegen widersprüchliche Mitteilungen vor (157, 220, 286, 287). Für die *Arteriolosklerose* und *Arteriosklerose* gilt, daß sie bei Patienten mit Diabetes mellitus häufiger, schwerer und früher als bei Nichtdiabetikern auftreten.

Die *Pathogenese der Gefäßveränderungen* beim Diabetes mellitus ist noch durchaus ungeklärt (134, 185, 186, 276). Man weiß zwar heute, daß das Insulin keineswegs nur den Zuckerstoffwechsel reguliert, sondern einen wichtigen Einfluß auf den Fettstoffwechsel und den Proteinstoffwechsel (s. S. 14) hat. Ferner kennt man klinisch-chemische Befunde, wie eine Zunahme der Spiegel von nicht veresterten Fettsäuren, Triglyzeriden, Cholesterin, Phospho-

Tab. 12: Sog. Diabetische Mikroangiopathie, nach GOLDENBERG (126).

Diabetesspezifisch – von Dauer und Schweregrad abhängig
(alle Manifestationen auch als Frühsymptom)

Arteriolen, Kapillaren und Venolen betroffen

Histologie: Hypertrophie und Proliferation der Intima – Lumeneinengung
(PAS-pos., Kolloideisen-neg. Endarteriitis)
Verdickung der endothelialen Basalmembran
(erhaltene *Elastica interna*)

Media atrophisch, z. T. einbezogen in PAS-pos. Schichten

Ubiquitäres Auftreten: Glomerulosklerose, Retinopathie, Vasa vasorum, Vasa nervorum, Muskel-, Myocard-, Haut-, Plazentargefäße

lipiden, Ketonkörpern, S_{12-20} Lipoproteinen, Alpha-2-Globulinen, Beta-Globulinen, Glukosamin, proteingebundenen Kohlenhydraten (Alpha-1- + Alpha-2-Globuline) und von anderen Substanzen; es fehlt aber an einer Korrelation dieser Stoffwechselbefunde zu den morphologischen Gefäßveränderungen. – Gefäßveränderungen scheinen bei „guter Kontrolle“ des Diabetes mellitus weniger häufig vorzukommen (186). Es gibt aber auch Diabetiker mit Gefäßkomplikationen bei „guter Kontrolle“ und fehlender Hyperglykämie, und umgekehrt gibt es Patienten mit ausgesprochen „schlechter Kontrolle“, die keine Gefäßveränderungen haben.

Man hat diskutiert, ob eine *unabhängige Vererbung* des Stoffwechseldefektes (Diabetes mellitus) und der Tendenz zu vaskulären Komplikationen (Mikroangiopathie) vorliegt. Gegen diese Annahme spricht das Auftreten typischer vaskulärer Komplikationen auch bei nicht erblichem Diabetes mellitus, z. B. bei Hämochromatose oder Pankreatektomie (186).

Neben der *metabolischen* und *genetischen* Theorie zur Pathogenese der Mikroangiopathie gibt es eine noch sehr hypothetische *immunpathologische* Theorie (87). Wegen der Besserung der diabetischen Angiopathie nach Adrenalektomie oder Hypophysektomie (s. u.) hat man eine vierte Hypothese, nach der Mikroangiopathie durch einen *hormonalen Faktor* mitbedingt sein soll, herausgestellt (87).

2. Symptomatologie der diabetischen Komplikationen (Tab. 13)

a) Herz

Koronarinsuffizienz und Myokardinfarkt sind die häufigsten Todesursachen des Patienten mit Diabetes mellitus. Der *Herzinfarkt* des Diabetikers zeigt

Tab. 13: Wichtige diabetische Komplikationen.

Herz:	Koronarinsuffizienz, Myokardinfarkt	
Gefäß-		
System:	Claudicatio intermittens – Ortnersche Krankheit – Gangrän a) Arteriosklerosetyp b) Mikroangiopathischer Typ (trophische Ulcera?)	
Niere:	Glomerulosklerose (noduläre) tubuläre Nephrose	} diabetesspezifisch
	Arteriosklerose, Arteriolosklerose Pyelonephritis, Papillennekrosen	
Auge:	Retinopathia diabetica, Katarakt, Iridopathie	
Haut:	Nekrobiosis lipoidica, Xanthoma diabeticorum, Infektionen	

anders als beim Normalen kein überwiegendes Auftreten beim Mann. Die Prognose gilt besonders bezüglich eines Reinfarktes als schlecht. Schon beim üblichen Herzinfarkt kommt es fast regelmäßig zu einem *Blutzuckeranstieg* (stress) ohne Glukosurie. Kontrolliert man einige Wochen nach dem akuten Ereignis die Glukosetoleranz (Abb. 6), so findet sich bei etwa 70% aller Patienten mit Herzinfarkt eine *verminderte Glukosetoleranz* (32). – Bei einem *Diabetiker* kommt es akut durch den Myokardinfarkt regelmäßig zu einer *Verschlechterung* des Diabetes mellitus. Häufig ist eine Umstellung auf Alt-Insulin erforderlich, das jedoch sehr vorsichtig dosiert werden muß, um auf jeden Fall eine *Hypoglykämie*, die eine erneute schwere Belastung des Herzens (Adrenalinausschüttung) bedeuten würde (s. S. 66), zu vermeiden. Wichtig ist die *Insulinreduktion* nach Restabilisierung des Diabetes!

b) Gefäßsystem

Die Beschwerden des Patienten mit obliterierender Gefäßerkrankung sind *intermittierendes Hinken*, Kältegefühl, evtl. Ruheschmerzen, Parästhesien, Brennen, Taubheit, die auch mit einer gleichzeitig vorliegenden Neuropathie in Zusammenhang stehen können. Symptome sind die dünne atrophische Haut, Kälte der Extremitäten, eine Rötung der Haut bei Herabhängen, welche bei fehlender venöser Insuffizienz für eine arterielle Insuffizienz spricht und schließlich eine wächserne Blässe der Extremität bei Anheben oder Belastung durch Rollübungen (RATSCHOW). Zieht man die Verschlüsse der zerebralen und der Koronargefäße ab, so finden sich 80% der Gefäßverschlüsse an den unteren Extremitäten, die restlichen 20% im Bereich der übrigen peripheren Gefäßprovinzen. – Methoden zum Nachweis obliterierender Gefäßerkrankungen sind die Palpation der peripheren Pulse, die Oszillographie, Angiographie zur Lokalisation, die ¹³³Xe-Clearance zur quantitativen Durchblutungsmessung (Therapieerfolg?), die Ophthalmodynamographie und schließlich die Infrarotthermographie.

Schreitet die *Verschlusskrankheit* fort oder kommen Infektionen oder Traumen hinzu, so kommt es zur *diabetischen Gangrän*. Die Gangrän der unteren Extremitäten ist bei Patienten mit *Diabetes mellitus* vom 50.–70. Lebensjahr 150- bis 50mal *häufiger* als bei gleichaltrigen Nichtdiabetikern. Während bei normaler Glukosetoleranz Männer viel häufiger eine Gangrän bekommen, ist diese bei Diabetikern beiden Geschlechts gleich häufig anzutreffen. Wichtig ist, daß etwa 70–80% aller Patienten mit obliterierenden Gefäßkrankheiten, die aglukosurisch sind, bei Belastungsproben eine *verminderte Glukosetoleranz* aufweisen.

Man unterscheidet bei der diabetischen Gangrän einen *Arteriosklerosetyp*, bei dem man die übliche massive, den ganzen Fuß oder Unterschenkel befallende Gangrän antrifft, von einem *mikroangiopathischen Typ*, bei dem sich *partielle* Läsionen, z. B. an einer Zehe oder der Fußsohle finden. Die partielle Gangrän macht etwa 70% aller Fälle von diabetischer Gangrän aus. Bei einem Drittel der Patienten mit diabetischer Gangrän sind die peripheren Pulse durchaus zu tasten. Die diabetische Gangrän vom mikroangiopathischen Typ wird insbesondere dann, wenn gleichzeitig eine diabetische Polyneuropathie vorliegt, gern als „*trophisches Ulkus*“ angesprochen. Gegen diesen Begriff bestehen aber grundsätzliche Bedenken, da eine trophische Funktion der Nerven nicht erwiesen ist.

Wichtige Grundsätze sind bei der *Behandlung* der diabetischen Gangrän zu beachten: Die *konservative Therapie* hat das Ziel, den Kollateralkreislauf zu verbessern. Das geschieht durch eine aktive Übungsbehandlung, durch physikalische Therapie (keine Wechselbäder!), durch intraarterielle Infusionen von Laevadosin® und von Antibiotika und evtl. durch Antikoagulantienbehandlung. Dicumarol soll den Tolbutamideffekt durch Verlängerung der Halbwertszeit des Tolbutamids z. B. von 4,9 auf 17,5 Stunden (s. S. 57 und S. 81) potenzieren können (cave Hypoglykämien!) (169). Orale oder intravenöse Verabfolgung gefäßerweiternder Mittel führt zu einer unerwünschten allgemeinen Gefäßerweiterung mit Luxusdurchblutung nicht von dem Gefäßverschluß abhängiger Gebiete, sie ist deshalb nicht indiziert. – Die Indikationen für die *chirurgische Behandlung* richten sich nach dem Schweregrad (I = Symptomlosigkeit, II = Claudicatio intermittens, III = Ruheschmerzen, IV = Ruheschmerzen + Nekrosen), nach der Lokalisation des Gefäßverschlusses und nach allgemeinen Gesichtspunkten. Es können *Desobliterationen* der mittelgroßen Gefäße vom muskulären Typ (Aa. femoralis, brachialis, jugularis, carotis) mit anschließender Antikoagulantienbehandlung zur Vermeidung einer Rethrombosierung durchgeführt werden. Größere Gefäße vom elastischen Typ (Aorta, Beckenarterien) werden besser durch einen *Bypass* ersetzt. Im Stadium IV der Verschlußkrankheit, wenn keine rekonstruktiven Maßnahmen möglich sind, kann durch eine *Sympathektomie* versucht werden, die Ruheschmerzen zu beseitigen. Dieser Eingriff führt bei einem Teil der Fälle zu einer vermehrten peripheren Durchblutung und besseren Hautdurchblutung. Er ist nicht indiziert bei proximalem Verschluß und bei Ödemneigung. Nicht zu vermeidende Amputationen werden bei diabetischer Gangrän sparsam durchgeführt. – Die lokale *Behandlung von Nekrosen* mit tryptischen Präparaten und lokaler Antibiotikaapplikation hat das Ziel, eine *trockene Mumifizierung* zu erreichen. Auch die lokale Applikation von insulingetränkten Gazestreifen wird empfohlen.

c) Niere

Wie in Tabelle 13 angegeben, unterscheidet man ausgesprochen *diabetes-spezifische* Nierenerkrankungen, wie die noduläre Glomerulosklerose und die tubuläre Nephrose von anderen Krankheiten der Nieren, die beim Diabetes mellitus zwar ausgesprochen *gehäuft* auftreten, aber nicht rein diabetesspezifisch sind. Die im folgenden beschriebenen Krankheitsbilder treten natürlich häufig gemischt auf, wobei der Häufigkeit nach Kombinationen von Pyelonephritis, arterio-arteriosklerotischer Nierenerkrankung und Glomerulosklerose vorherrschen. Diese Erkrankungen werden unter dem Begriff *diabetische Nephropathie* zusammengefaßt.

α) Glomerulosklerose

Man unterscheidet nach KIMMELSTIEL-WILSON (1936) eine noduläre und nach FAHR (1942) eine diffuse Glomerulosklerose. Die noduläre diabetische Glomerulosklerose gilt als fast spezifische Veränderung für den Diabetes mellitus. Die hyalinen Ablagerungen im Mesangium scheinen durch proliferierende Mesangiumzellen mit basalmembranartigen Trabekulae gebildet zu werden. Die nicht diabetesspezifische diffuse Glomerulosklerose zeigt eine Verdickung der peripheren Basalmembran des Glomerulums nur in solchen Fällen, bei denen gleichzeitig auch entsprechende Läsionen im Mesangium nachweisbar sind. Das spricht gegen die Auffassung, daß die Verdickungen der Basalmembran die primäre Ursache der Glomerulosklerose ist. Bei den in der Literatur beschriebenen Verdickungen der Basalmembran handelt es sich häufig nur um basalmembranartiges Material. Die Glomerulosklerose wird heute als Teil der ubiquitären Mikroangiopathie aufgefaßt. Diese soll auf einer Funktionsstörung der Perizyten (Mesangiumzellen der Glomerula, murale Zellen der Retina) beruhen, welche ihrerseits Stoffwechsel und Dicke der Basalmembran regulieren (157).

Die *Diagnose* wird nur in sehr wenigen der tatsächlichen Fälle klinisch gestellt, da die Symptome nicht besonders spezifisch sind. Bei 25% aller zur Sektion gelangenden Diabetiker und bei 75% aller Patienten, die mehr als 20 Jahre mit einem juvenilen Diabetes mellitus erkrankt waren, wurde eine Glomerulosklerose festgestellt (143, 156, 329).

Klinisch finden sich Leukozyturie, Zylindrurie und Proteinurie, welche besonders bei diffuser Glomerulosklerose zu einem ausgeprägten *nephrotischen Syndrom* führen kann. Die Herabsetzung des Glomerulumfiltrats entspricht nicht streng der Ausdehnung der nodulären Form. Ist die tubuläre Funktion weniger und das Glomerulumfiltrat mehr herabgesetzt, so kann es zu der Konstellation einer relativ geringen Glukosurie mit gutem Konzentrationsvermögen

bei erheblicher Hyperglykämie kommen. Komplikationen der renalen *Hyper-tonie* und *Urämie* bei dekompensierender Niereninsuffizienz infolge fortschreitender Verödung von Glomerula können das Leben dieser Patienten beenden.

Die Diagnose der Glomerulosklerose ist bei der mangelnden Spezifität der Nierenfunktionsstörungen oder z. B. bei gleichzeitig bestehender Pyelonephritis klinisch nicht einfach, man wird sich an das gleichzeitige Vorliegen anderer Manifestationen der diabetischen Mikroangiopathie halten müssen und evtl. durch Clearance-Untersuchungen die glomeruläre gegenüber der tubulären Schädigung abgrenzen wollen. Der Beweis ist in der Klinik nur durch die *Nierenbiopsie* möglich. Die *Behandlung* ist rein symptomatisch und hat neben einer sorgfältigen Einstellung des Diabetes nach dem Blutzucker die Aufgabe, der Dekompensation der Niereninsuffizienz entgegenzuwirken. Nach Hypophysektomie wegen diabetischer Retinopathie (siehe unten) wurde eine Verminderung der Verdickung der glomerulären Basalmembran beobachtet (142). Diese Behandlungsmethode ist vorläufig allerdings noch „in Erprobung“.

β) Tubuläre Nephrose

Hier werden glykogenhaltige Vakuolen und evtl. eine tropfige Verfettung in den proximalen Tubuli gefunden (66).

γ) Arteriosklerotische und arteriolosklerotische Nierenveränderungen

Diese werden bei Diabetikern jenseits des 50. Lebensjahres bei 83% der zur Autopsie gelangten Patienten gefunden (66).

δ) Pyelonephritis

Die chronische Pyelonephritis hat wegen ihrer enormen Häufigkeit beim Diabetes mellitus ihre ganz besondere Bedeutung. Diabetiker sterben viel häufiger als Nichtdiabetiker an der chronischen Pyelonephritis. Eine erwähnenswerte Besonderheit ist, daß eine scheinbare Minderung der Glukosurie durch Verstoffwechslung der in den Harn gelangenden Glukose durch Mikroorganismen vorgetäuscht werden kann. Vermeidung überflüssiger Katheterisierungen sowie intensive Langzeitantibiotikabehandlung sind wärmstens zu empfehlen. Entleerungsstörungen der Blase (Prostatahypertrophie, viszerale Neuropathie) begünstigen die Entstehung einer Pyelonephritis.

ε) Papillennekrosen

Hier handelt es sich um eine seltene diabetische Komplikation. Papillennekrosen machen ein akutes schweres Krankheitsbild mit hohem Fieber,

Hämaturie und kolikartigen Schmerzen. Die Nierenfunktion verschlechtert sich meist rapide, die Patienten sterben in der Urämie. Bei intensiver antibiotischer Therapie (evtl. Dialyse) überleben manche Patienten, bei denen sich dann ein typischer Pyelogrammbefund findet. Im Urinsediment kann man Papillenreste im akuten Stadium unter Umständen nachweisen.

d) *Auge*

α) Retinopathia diabetica

Die Bedeutung der diabetischen Retinopathie wird durch die Tatsache unterstrichen, daß nach WHITE ca. 80% aller Patienten mit juvenilem Diabetes mellitus nach 20jähriger Krankheitsdauer eine diabetische Retinopathie haben. In England waren im Jahre 1959 16% aller 30 bis 39 Jahre alten Blinden infolge eines Diabetes mellitus erblindet (zit. nach 175).

Während beim *juvenilen* Diabetes mellitus eine Neigung zu frühzeitiger Entwicklung des schweren Bildes der *Retinitis proliferans* (nach THIEL) besteht, entwickelt sich die diabetische Retinopathie beim *Altersdiabetes stadienweise* (171, 175, 216, 269). Man findet anfänglich nur eine Venenerweiterung (Verlangsamung des Blutstromes nach THIEL), dann treten kapilläre Mikroaneurysmen, besonders am hinteren Augenpol auf. Schließlich kommt es zu gepunkteten oder flachen (peripheren) Hämorrhagien und später zu Glaskörperblutungen, die u. U. einen akuten Glaukomanfall hervorrufen können. Am Fundus findet man weiter punktförmige, wachsartige oder streifige, cotton wool Exsudate. Um bunte Degenerationsherde herum treten endlich Gefäßneubildungen, die von der Papille aus sich in die Peripherie und in den Glaskörper hinein fortsetzen auf, so daß das Endstadium der Retinitis proliferans entsteht.

Schon unabhängig von der Güte der Diabeteskontrolle wird die Retinopathie mit *längerer Dauer* der Erkrankung *häufiger*, wobei eine *schlechte Stoffwechselführung* noch zu einer eindeutig größeren Retinopathiehäufigkeit führt (60). Für die *Behandlung* auch der diabetischen Retinopathie ergibt sich daher die Forderung nach möglichst *optimaler Stoffwechselführung*. – Beobachtungen von Besserungen diabetischer Retinopathien beim spontanen Auftreten einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Sheehan-Syndrom) liegen vor (228). Eine Reihe von Untersuchungen haben Besserungen von 30–50% der Fälle von diabetischer Retinopathie nach *Hypophysektomie* (chirurgisch, ⁹⁰Yttrium-Implantationen) ergeben (96, 147, 269). Gleichzeitig bessert sich in diesen Fällen die Stoffwechsellage im Sinne des Houssay-Phänomens (s. S. 29). JOPLIN und Mitarb. (147) berichteten Besserungen von Mikroaneurysmen,

Blutungen und Neovaskularisation nach ^{90}Y trium-Implantation, während sich die Exsudate, die Retinitis proliferans und die Sehschärfe nicht besserten. Die erreichten Besserungen waren abhängig von dem *Grad* der erzielten *Hypophysenvorderlappeninsuffizienz*. Die Erfolge dieses Vorgehens sind u. a. von der Kooperation des Patienten abhängig, was für die optimale Beherrschung so komplexer Krankheitsbilder, wie eines komplizierten manifesten Diabetes mellitus und einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und evtl. Diabetes insipidus auch erforderlich erscheint (189). Vorläufig ist diese Behandlungsmethode noch wenigen klinischen Zentren vorbehalten. – Neuerdings wird über gute Erfolge bei der diabetischen Retinopathie mit *Lichtkoagulationen* der Retina berichtet. Die anabolen Steroide haben sich zur Behandlung der diabetischen Retinopathie dagegen nicht durchgesetzt.

β) Sonstige diabetische Augenerkrankungen

Bei bekanntem Diabetes mellitus ist ein *Katarakt* 4–6mal häufiger als bei Nichtdiabetikern (52). Daraus ergibt sich die wichtige praktische Konsequenz, bei allen zu Kataraktextraktion gelangenden Patienten die Glukosetoleranz zu überprüfen. Eine *transitorische Myopie* aufgrund osmotischer Veränderungen in der Linse wird bei der Manifestation eines Diabetes mellitus gelegentlich gefunden (171). Seltener ist die diabetische *Iridopathie*, bei der es zu mottenfraßähnlicher Depigmentation der Iris infolge gesteigerter Glykogenablagerung und zu Neovaskularisierung kommen kann. Vorderkammerblutungen, die einen Glaukomanfall auslösen können, wurden beobachtet. Die *Bulbushypotonie* im Coma diabeticum wurde bereits erwähnt.

e) Nervensystem

Die Angaben über die *Häufigkeit* neurologischer Störungen bei Patienten mit Diabetes mellitus schwanken zwischen 40 und 60%. Man muß sich aber vor einer kritiklosen Zuordnung häufiger neurologischer Ausfälle (z. B. ASR-Verlust nach Ischialgie) zu einem möglicherweise nur zufällig gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus hüten (27, 31, 58, 84, 95, 179, 282). Neuropathie, Retinopathie und Glomerulosklerose werden zusammen auch als *diabetische Triopathie* (31, 95) bezeichnet. Sie sind typische diabetische Komplikationen und können, wie schon mehrfach betont, auch schon im Stadium des potentiellen, latenten oder asymptomatischen Diabetes mellitus auftreten (91). Wir wissen noch nicht, ob die diabetische Polyneuropathie mit einer Mikroangiopathie der Vasa nervorum in Zusammenhang steht oder eine stoffwechselbedingte Erkrankung ist (28, 122, 237).

Tabelle 14 stellt einen Versuch dar, Ordnung in die verschiedenen Formen der Erkrankungen des Nervensystems bei Diabetes mellitus zu bringen.

Tab. 14: Neurologische Störungen bei Diabetes mellitus, nach LOGOTHETIS und BAKER (179).

- Erkrankungen des peripheren Nervensystems
 - diabetische Neuropathie (periphere symmetrische Polyneuropathie)
 - Mononeuritis multiplex (asymmetrische Neuropathie)
 - Radiculopathie
 - autonomes Nervensystem
 - Retinopathie
- spinale Syndrome
 - diabetische Myelopathie (diabet. Pseudotabes)
 - vaskuläre Myelomalazie
- zerebrale Syndrome
 - zerebrovasculäre Syndrome
 - Coma diabeticum
- diabetische Amyotrophie

α) Diabetische Polyneuropathie

Besonders häufig wird beim Diabetes mellitus die vorwiegend *sensible Polyneuropathie* gefunden. Betroffen sind in erster Linie die unteren Extremitäten. Charakteristisch sind symmetrische Ausfälle. Parästhesien (Ameisenlaufen, Kribbeln, Taubheit) und Schmerzen (Brennen, Stechen) sind die Beschwerden des Patienten (Burning Feet). Man kennt einen *hyperalgetischen* Typ, der äußerst unangenehm sein kann und den Patienten besonders in der Nacht so belästigen kann, daß er nicht einmal eine Decke über den Beinen verträgt (*Anaesthesia dolorosa*, bei gleichzeitigen Sensibilitätsausfällen). Neben den genannten *Reizerscheinungen* kommen folgende *Ausfallserscheinungen* zur Beobachtung: Verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit, gestörte Pallästhesie (Vibration), strumpfförmige Sensibilitätsausfälle, Reflexausfälle (ASR), Verlangsamung des Achillessehnenreflexes (4). Die *motorischen* Ausfälle treten demgegenüber zurück. Im Elektromyogramm finden sich Denervierungszeichen, histologisch ist gelegentlich eine diskrete neurogene Atrophie nachweisbar. Fallen neben der Pallästhesie weitere Qualitäten der Tiefensensibilität aus, so kommt es zu *ataktischen* Formen (Pseudotabes diabetica). – Auf die Problematik der trophischen Ulcera wurde oben bereits eingegangen. Bei ausgeprägter Analgesie soll es zu einer diabetischen *Arthropathie*, in Analogie zur tabischen Arthropathie, kommen können.

β) Mononeuritis multiplex

Für diese Komplikation ist das Nach- und Nebeneinander motorischer und sensibler Ausfälle von seiten verschiedenster *peripherer* Nerven charakteri-

stisch. Auch hier sind die unteren Extremitäten und daneben vor allem die *Hirnnerven* (Ophthalmoplegie, Abduzensparese) betroffen. Differentialdiagnostisch ist eine Panarteriitis nodosa auszuschließen. Typisch ist das schlagartige Auftreten unter gleichzeitigen Kopfschmerzen, so daß man meist eine vaskuläre Genese annehmen kann (347). Auch bei kompletter Ophthalmoplegie ist die Pupille meist nicht weit; *Pupillenstörungen* kommen beim Diabetes mellitus aber unabhängig von einer Neuropathie des III. Hirnnerven vor. Die verzögerte Lichtreaktion wird von manchen Autoren als Ausdruck einer „autonomen“ Neuropathie der parasympathischen Anteile des III. Hirnnerven aufgefaßt (113).

γ) Autonomes Nervensystem

Die Ausfälle von seiten des autonomen Nervensystems sind sicher häufiger, als sie diagnostiziert werden. Man kennt eine diabetische *Anhidrose* (128), bei der fleckförmig oder segmental anhidrotische Bezirke zur Beobachtung kommen. Der Rest der Körperoberfläche kann eine Hyperhidrose zeigen. *Weitere Störungen* werden beobachtet: Orthostatische Hypotension, „trophische“ Ödeme, paroxysmale nächtliche Diarrhoen im Wechsel mit Obstipation, Magenatonien (Erbrechen, gastrische Krisen), Mega-Ösophagus (Differentialdiagnose: Achalasie), Blasenstörungen (Detrusorparese – Überlaufblase), viszerale Analgesie, Impotentia coeundi und retrograde Ejakulation (4, 17, 27, 31, 58, 84, 91, 92, 93, 95, 128, 179, 184, 230, 282).

δ) Spinale und zerebrale Syndrome

Diese sind, wie oben erwähnt, im Zusammenhang mit der beim Diabetes mellitus häufigeren Arteriosklerose zu sehen. Zerebrale Herdbefunde können, insbesondere wenn sie flüchtig nach der Art der intermittierenden Ischämie auftreten, durch nächtliche Hypoglykämien (s. S. 63, 80) bei insulinbehandelten Diabetikern hervorgerufen sein. Um die Entstehung der Herdbefunde zu erklären, muß man jedoch zu der Hypoglykämie eine zusätzliche vaskuläre Insuffizienz annehmen. Ähnlich wie beim Blutdruckabfall reicht dann die Glukoseversorgung des Gehirns in dem minderdurchbluteten Gebiet nicht mehr aus.

ε) Muskulatur

Unabhängig von der diabetischen Neuropathie kann es zum Auftreten einer *diabetischen Amyotrophie* kommen. Asymmetrische Atrophien der stammnahen Muskulatur (besonders Beckengürtel) sind für diese charakteristisch (230, 282). Elektronenoptisch wurde auch an der Skelettmuskulatur eine diabetische Mikroangiopathie nachgewiesen (17, 286). – Die Differential-

diagnose zur amyotrophischen Lateralsklerose kann Schwierigkeiten bereiten. Bei letzterer wurde relativ häufig eine herabgesetzte Glukosetoleranz gefunden (302).

f) Haut

Zwischen Diabetes mellitus und Hauterkrankungen gibt es viele Beziehungen. Die Krankheitsbilder werden hier nach MARGHESCU (45, 187) nach ihrem überwiegenden *pathogenetischen* Faktor eingeteilt.

α) Erhöhter Hautzuckergehalt

An der Haut manifestiert sich die herabgesetzte Resistenz des Diabetikers gegen *Infektionen*. Die rezidivierende Furunkulose und die Candidamykose sind hierfür wichtige Beispiele.

β) Sog. diabetische Mikroangiopathie

Bei der *Necrobiosis lipidica* (211) finden sich sklerodermiforme, entzündlich veränderte Plaques im Bereich der Unterschenkel, welche zu Ulzerationen neigen. Die *diabetische Gangrän* wurde oben bereits erwähnt. Gerade an der Haut kann die diabetische Mikroangiopathie gut nachgewiesen werden (10, 220).

γ) Arzneimittelreaktionen auf Antidiabetika

Insulinallergie (s. S. 64), Insulinlipodystrophie (s. S. 64), morbilliforme, skarlatiniforme Arzneimittlexantheme und Fotoallergien bei Behandlung mit oralen Antidiabetika (s. S. 60).

δ) Stoffwechselstörungen (DD. der Hyperlipidämien)

Bei *Hyperlipidämie* kann es zu gelblich-rötlichen Papeln von etwa Erbsgröße, in denen histologisch lipidbeladene Histiocyten gefunden werden, den diabetischen Xanthomen kommen. Diese Patienten haben infolge der Hyperlipidämie ein milchig-trübes Nüchternserum. Die *diabetischen Xanthome* können eruptiv, sehr zahlreich und disseminiert auftreten.

Differentialdiagnose der Hyperlipidämien

Unter *diabetischer Hyperlipidämie* versteht man die mit einem milchigen Plasma einhergehende Hyperlipoproteinämie bei schwerem insulinabhängigem Diabetes mellitus. Vom diätetischen Standpunkt aus ist diese Hyperlipidämie durch kohlenhydratreiche Ernährung zu bessern und durch fettreiche Ernährung zu verschlechtern (8). Für die exogene Genese dieser Hyperlipidämie spricht auch die Beschaffenheit der Plasmafettpartikel (Ultrazentrifuga-

tion). Es finden sich eine subnormale post-Heparin lipolytische Aktivität (Lipoproteidlipase) und subnormale Plasmainsulinspiegel (IMI). Durch Insulin wird die Hyperlipidämie und die Lipoproteidlipaseaktivität normalisiert (8).

Von dieser diabetischen Hyperlipidämie im engeren Sinne muß die schlecht definierte banale *symptomatische Hyperlipidämie* bei Patienten mit Altersdiabetes, sei es, daß sie unter Tabletten- oder Insulinbehandlung stehen, abgegrenzt werden. BRAUNSTEINER und Mitarb. (42) fanden bei diesen Patienten vor allem eine Erhöhung der Plasmatriglyzeride und nicht veresterten Fettsäuren. Das Gesamtcholesterin und die Phospholipide waren dagegen nur bei den insulinbehandelten Diabetikern erhöht. Diese Hyperlipidämie ist bei Übergewicht ausgeprägter (42). – *Symptomatische Hyperlipidämien* (257) finden sich außer beim Diabetes mellitus bei Gicht, Hypothyreose, Gravidität, beim Cushing-Syndrom, bei der biliären Leberzirrhose, bei Pankreatitis, nephrotischem Syndrom, bei Alkoholikern und als Hungerlipidämie. Bei Hypothyreose überwiegt die Hypercholesterinämie, bei biliärer cholangiolitischer Leberzirrhose die Vermehrung des Serumcholesterins und der Phosphatide (106).

Bei *chronischem Alkoholismus* ist der Fettstoffwechsel ebenfalls betroffen. Die Fettleber des Alkoholikers ist einerseits durch eine gesteigerte Fettgewebslipolyse und andererseits durch eine vermehrte Neusynthese freier Fettsäuren nach Erhöhung der NADH-Spiegel infolge von Oxydation des Äthanol zu Azetyl-CoA bedingt. Dabei ist die Fettsäureoxydation (vermindertes NAD) gehemmt, es resultiert eine vermehrte Triglyzeridsynthese aus α -Glycerophosphat und freien Fettsäuren (33, 256). – Seltener ist bei chronischem Alkoholabusus das Zieve-Syndrom, bei dem eine hämolytische Anämie, ein Icterus, der hämolytisch und durch intrahepatische Cholestase bedingt ist, eine Hyperlipidämie und eine chronische Pankreatitis mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz vorliegen (285).

Von diesen sehr häufigen symptomatischen Hyperlipidämien sind die sehr viel *selteneren essentiellen Hyperlipidämien* abzugrenzen. Bei diesen werden ebenfalls *Störungen der Glukosetoleranz* und *Xanthome* gesehen, so daß sie differentialdiagnostisch zur diabetischen Hyperlipidämie in Erwägung gezogen werden müssen.

Die wichtigsten *Methoden* zur Charakterisierung einer Hyperlipidämie sind folgende:

1. Messung der lipämischen Trübung (307, 345).
2. Bestimmung der veresterten Fettsäuren (Triglyzeride + Cholesterinester + Phosphatide).
3. Triglyzeridbestimmung (enzymatisch).

4. Gesamtcholesterin, Estercholesterin.
5. Nicht veresterte Fettsäuren (86).
6. Lipidelektrophorese [Chylomikronen = Startpunktlipide, hauptsächlich Neutralfett; α -Lipoproteide (25–30% der Lipoproteide); β -Lipoproteide (70–75%) (18)].
7. Lipoproteidlipase: Man unterscheidet die heparinstimulierbare Lipoproteidlipase der Fettzellmembran von der hormonempfindlichen Triglyzeridlipase der Fettzelle. Die Lipoproteidlipase ist für die Triglyzeridaufnahme der verschiedenen Gewebe verantwortlich. Sie wird als post-Heparin-lipolytische-Aktivität (clearing factor) gemessen (248).

Die *Differenzierung der essentiellen Hyperlipidämien* erfolgt nach FREDERICKSON (107, 150, 257, 270):

Typ I: Stark erhöhte Chylomikronen und Serumtriglyzeride, mäßig erhöhtes Gesamtcholesterin. Auftreten in der Kindheit, Hepatosplenomegalie, Abdominalkoliken, eruptive Xanthome. Normale Glukosetoleranz, niedrige oder fehlende Lipoproteidlipase. Diese Hyperlipidämie ist fettinduziert.

Typ II: Stark erhöhte Cholesterinspiegel, normale Triglyzeride, normale Lipoproteidlipase und Glukosetoleranz. Alle Altersgruppen, Xanthe lasmen, Arcus lipoides (Gerontoxon) und Xanthome.

Typ III: Familiäre Erkrankung, Manifestation im Erwachsenenalter mit Xanthomen der Haut und der Sehnen sowie Arcus lipoides. Vaskuläre Komplikationen sind häufig, die Erkrankung ist kohlenhydratinduziert. Erhöhte Cholesterinfraktion, mäßig erhöhte Triglyzeride, β - und Prae- β -Lipoproteinämie, normale Lipoproteidlipase, pathologische Glukosetoleranz.

Typ IV: Familiäre Hyper-Prae- β -Lipoproteinämie. Manifestation im Erwachsenenalter, Xanthome, Adipositas, Diabetes mellitus, Hepatosplenomegalie. Post-Heparin-lipolytische Aktivität normal, starke Vermehrung der Triglyzeride, mäßige Vermehrung des Cholesterins, kohlenhydratinduzierbar.

Typ V: Familiäre Hyperchylomikronämie, Erwachsenenalter, Xanthome, Abdominalkoliken, Diabetes mellitus, Adipositas. Fett- und kohlenhydratinduzierbar, meist normale Lipoproteidlipase nach Heparin, milchig-trübes Plasma, stark vermehrte Chylomikronen, gering vermehrte Triglyzeride und Cholesterin.

Einen *Überblick* über die *essentiellen Hyperlipidämien* gibt *Tabelle 15* nach einer Übersicht von KAHLKE (150). – Bei kohlenhydratinduzierter, essentieller

Tab. 15: Einteilung der essentiellen Hyperlipidaemien, aus KAHLKE (150)

	Essentielle Hypertriglyzeridämien			Familiäre Hypercholesterinämien	
	fettinduzierte Form (Typ I)	kohlenhydrat-induzierte Form (Typ IV)	Kalorisch (fett- u. kohlenhydrat-) induzierte Form (Typ V)	ohne begleitende Hypertriglyzeridämie (Typ II)	mit begleitender Hypertriglyzeridämie (Typ III)
Plasma	milchig trüb	klar oder trüb	milchig trüb	klar	klar oder trüb
Cholesterin	leicht erhöht	normal oder leicht erhöht	leicht erhöht	erhöht	erhöht
Triglyzeride	stark erhöht	erhöht	erhöht	normal	erhöht
Chylomikronen	stark vermehrt	normal	stark vermehrt	normal	normal
β -Lipoproteine	normal	normal	normal	vermehrt	vermehrt
α_2 -Lipoproteine (= „pre- β -lipoproteins“)	normal	vermehrt	vermehrt	normal	vermehrt
Lipoproteinlipase-Aktivität nach Heparin	vermindert	normal	normal oder vermindert	normal	normal
Glukose-Toleranztest	normal	pathologisch	pathologisch	normal	pathologisch

Hyperlipidämie mit manifestem Diabetes mellitus und mit schmerzhaften, eruptiven, exulzierenden Xanthomen und pektanginösen Beschwerden kann durch Insulinbehandlung die Triglyzeridsynthese zusätzlich ungünstig beeinflusst, d. h. gesteigert werden (44). In solchen Fällen kann unter Umständen erst nach Absetzen der Insulinbehandlung und Reduktion der Hypertriglyzeridämie durch kohlenhydratarme, kalorienarme Kost das Krankheitsbild gebessert werden (44).

Für die *Behandlung* sowohl der symptomatischen als auch der essentiellen Hyperlipidämien kommen diätetische Maßnahmen (!), Nikotinsäurepräparate (Ronicol® retard), und Clofibrat (Regelan®, Atromid-S®), D-Thyroxin und D-Trijodthyronin sowie Heparinoide (SP-54®) in Frage (43, 106, 265, 273).

Zusammenfassung

Die Darstellung der *diabetischen chronischen Manifestationen* und *Komplikationen* muß in diesem Rahmen leider kurz und unvollständig bleiben. Auch das *exokrine Pankreas* (238, 315), die *Gonaden* (264) und weitere Organe und Gewebe können betroffen sein. Es sind die diabetischen Komplikationen, welche die außerordentliche Buntheit der Krankheitsbilder von Patienten mit Diabetes mellitus ausmachen. So sehr im Vordergrund ihrer Pathogenese immer wieder die diabetische Mikroangiopathie zu stehen scheint, so wenig wissen wir über die Stoffwechselveränderungen, die zu dieser führen (s. S. 38). Zweifellos wird eine Aufklärung der *Ätiologie* und *Pathogenese* der diabetischen Mikroangiopathie unser Bild vom Diabetes mellitus wesentlich erweitern.

Q. Behandlung des Diabetes mellitus

Die *Ziele* der Diabetestherapie sind Verlängerung des Überlebens der Diabetiker, Erreichung von normalem Wachstum und Entwicklung, Normalisierung der Leistungsfähigkeit und physisches und psychisches Wohlbefinden der Patienten. Mit diesen Zielen im Sinn versucht der Arzt eine *Normalisierung des Stoffwechsels* zu erreichen, worunter man beim manifesten Diabetes mellitus eine Einhaltung von Blutzuckerwerten unterhalb von 140 bis 160 mg% und von Urinzuckerausscheidungen von unter 10 g/pro Tag versteht. Die therapeutischen Maßnahmen lassen sich in 3 Kategorien einteilen:

1. Herabsetzung des Insulinverbrauchs.
2. Orale Antidiabetika.
3. Insulinzufuhr.

1. Herabsetzung des Insulinverbrauchs

a) Beseitigung von Belastungsfaktoren (s. S. 31)

Die oben erwähnten Belastungsfaktoren müssen durch allgemeinärztliche Maßnahmen beseitigt werden. Kalorienarme Kost, körperliches Training und evtl. Schilddrüsenhormone (275 a, 278 a) in niedriger Dosierung (z. B. 10 bis 20 γ Thybon[®], 25–50 γ L-Thyroxin[®]-Henning oder Novothyral[®] 1/4 Tbl., d. h. 25 γ L-Thyroxin plus 5 γ L-Trijodthyronin) bei *Übergewicht*, Alkoholverbot, gezielte Behandlung bei Hämochromatose und Leberkrankheiten, antihypertensive Therapie bei *Hypertonie* unter Vermeidung von Salidiuretika mit kaliopenischer Wirkung (s. S. 37) gegebenenfalls Digitalisbehandlung bei Herzinsuffizienz, spezielle Behandlung bei endokrinen Begleiterkrankungen, Substitutionsbehandlung mit Verdauungsenzymen bei exkretorischer Pankreasinsuffizienz und sedierende Medikamente, u. U. Psychopharmaka und sympathikolytische Medikamente (Hydergin[®]) gehören zum Rüstzeug dieser *Allgemeintherapie* und sollten gezielt eingesetzt werden. Auch der Ausgleich eines Vitaminmangels und die antibiotische Behandlung von Infektionen tragen zur Minderung des Insulinbedarfs bei.

b) Diabetesdiät

Auf die Bedeutung und die praktische Durchführung der Diabetesdiät ist in Fach- und Laienzeitschriften zur Genüge hingewiesen worden. Gesetze, wie die notwendige *Verteilung* der Mahlzeiten über den ganzen Tag, die Möglichkeit der *Austauschbarkeit* von Broteinheiten usw., das *Verbot* von *schnell resorbierbaren Zuckern*, die Aufstellung einer *Standarddiät* und die Unterweisung im Gebrauch von *Nahrungsmitteltabellen* (Gruppenunterricht) gehören zur täglichen Praxis außerordentlich vieler Ärzte. Die Nahrungsmitteltabellen enthalten im allgemeinen Angaben über den Gesamtkohlenhydratgehalt der Nahrungsmittel, vorzuziehen wäre die Angabe der Kohlenhydratzusammensetzung der einzelnen Nahrungsmittel (125). Die Wichtigkeit der Einhaltung einer Diät (22, 79, 108, 199, 239) sei auch von unserer Seite noch einmal betont. Zu der anzustrebenden möglichst optimalen Unterrichtung des Diabetikers über die Natur seiner Erkrankung und ihre soziale Bedeutung sollte auch der Hinweis auf die Zeitschrift „Der Diabetiker“ des Deutschen Diabetiker-Bundes, Frankfurt a. M., gehören. – Man wird aber in der Praxis immer wieder Diabetikern begegnen, bei denen mangelnde Mitarbeit und ungenügende Intelligenz oder sonstige, in der Persönlichkeit des Patienten begründete Umstände die Einhaltung einer strengen Diät nicht ermöglichen. Für diese Fälle hat die *Minimalregel* zu gelten, daß durch Ver-

abreichung einer kalorienarmen Kost zunächst das *Körpergewicht* des Patienten auf sein Idealgewicht reduziert werden sollte und er sich in der Folgezeit vor allem an das *Verbot* des Genusses *schnell resorbierbarer Zucker* halten sollte. – Besondere Umstände gelten auch für die Diabetesdiät bei *kindlichen Diabetikern*. Die Instabilität des juvenilen Diabetes mellitus hat einzelne Kinderkliniker dazu veranlaßt, die sog. *freie Diät* zu dulden (165), wobei allerdings Urinausscheidungen von bis oder über 70 g Zucker pro Tag in Kauf genommen werden müssen.

Die *Berechnung der Diät* erfolgt nach *Broteinheiten* zu 12 g Kohlenhydrat (von NOORDEN) oder nach *Brotwerten* zu 10 g Kohlenhydrat (CONSTAM, 66). Broteinheiten bzw. Brotwerte sind dabei austauschbar, wobei zu berücksichtigen ist, daß die Kohlenhydrate in den einzelnen Nahrungsmitteln verschiedenen schnell aufschließbar sind. Nach JOSLIN heißt es, daß der Zucker aus Gemüse ins Blut sickert, aus Obst fließt und aus dem Brot strömt. Schnell resorbierbare Zucker sind bei Diabetes mellitus natürlich verboten. Nach CONSTAM (66) wird die Nahrung ferner in *Milchwerte* (10 g Kohlenhydrate plus 5 g Eiweiß), *Eiweißwerte* (10 g Eiweiß), *Fettwerte* (10 g Fett) und *Rahm-Nußwerte* (zu 10 g Fett, 1–6 g Kohlenhydrat und 2–6 g Eiweiß) aufgeschlüsselt. Daneben gibt es eine ganze Reihe von Nahrungsmitteln mit belanglosem Nährstoffgehalt (79, 108, 125, 239).

Eine *Standarddiät* für den Diabetiker von ca. 1600 Kalorien besteht z. B. aus 140 g Kohlenhydraten, 55 g Eiweiß und 80 g Fett. Eine solche Diät könnte folgendermaßen verteilt sein (66):

1. Frühstück: 3 Brotwerte (BW) + 1 Eiweißwert (EW) + 1 Milchwert (MW)
+ 1 Fettwert (FW),
2. Frühstück: 2 Obstwerte,
- Mittagessen: 1 Gemüsewert + 2 EW + 2 Obstwerte + 3–4 FW,
- Jause: 2 Obstwerte,
- Abendessen: wie Mittagessen.

Die vorgesehene Kalorienmenge hat sich dabei danach zu richten, ob das Körpergewicht des Diabetikers reduziert werden muß oder ob z. B. schwere körperliche Arbeit geleistet wird.

Ein Wort muß auch noch über die „freie“ Zulassung von Fruktose für den Diabetiker gesagt werden. Bis zu 60 g *Fruktose* pro Tag sollen insulinunabhängig verwertet werden können (198). Nachteile dieses Vorgehens sind aber, daß unsicher bleibt, wieviel Fruktose in Glukose umgewandelt wird (205) und daß die Fruktose bevorzugt in das Fettgewebe aufgenommen wird und hier für die Lipogenese zur Verfügung steht (115), was der im allgemeinen erforderlichen Gewichtsreduktion nicht gerade zuträglich ist.

Die Suche nach einem *insulinunabhängig verwertbaren Kohlenhydrat* (Fruktose, Sorbitol) ist von besonderer Wichtigkeit für diejenigen Diabetiker, die infolge einer Insulinresistenz (s. u.) oder bei instabilem juvenilem Diabetes mellitus eine durch Insulin nicht oder schlecht beherrschbare Ketoazidose-neigung haben. FREUND (112) zeigte kürzlich, daß die Verabreichung von 4mal tgl. 20–50 g *Glyzerin* p.o., welche isokalorisch für Glukose gegeben wurden, bei insulinabhängigen Diabetikern bei teilweisem Insulinentzug die erhöhten Ketonkörper normalisierte und die Glukosurie wesentlich verminderte. Gesamtlipide, nicht veresterte Fettsäuren und β -Lipoproteine im Plasma änderten sich dabei nicht. Damit wäre das *Glyzerin*, oral gegeben, ein insulinunabhängig wirksames Kohlenhydrat mit *antiketogener Wirkung*. Der Mechanismus der antiketogenen Wirkung ist noch nicht gesichert. Es kommt sowohl ein verminderter Anfall von Azyl-CoA durch Triglyzeridsynthese oder durch Kompetition von Glyzerin und freien Fettsäuren um ATP (WIELAND), als auch eine Normalisierung der Azetatoxydation im Krebszyklus nach Phosphorylierung des Glyzerins mit ATP und Einschleusung in den Embden-Meyerhof-Weg auf der Stufe der Triosephosphate in Frage (112). Letztere Vorstellung ist mit der Wielandschen Auffassung (Abb. 5 b), die gesteigerte Ketogenese bei Insulinmangel sei kein Substratmangel (Oxalazetat), sondern durch eine allosterische Hemmung der Enzyme Azetylkarboxylase und Zitratsynthase durch die CoA-Ester langkettiger Fettsäuren (s. S. 17) bedingt, nicht ganz vereinbar (327).

c) Psychotherapie

Üblicherweise braucht der Diabetiker keine Psychotherapie im eigentlichen Sinne des Wortes. Um so wichtiger ist eine gute ärztliche Führung und Aufklärung über alles, was mit der vorliegenden Erkrankung zusammenhängt. Bei ausgesprochen emotional instabilen Patienten kann eine Behandlung mit Sedativa zur Beruhigung des Stoffwechselgeschehens beitragen.

d) Körperliche Arbeit, Sport

Auf die Wichtigkeit regelmäßiger körperlicher Belastung (s. S. 72) ist völlig zu Recht immer wieder hingewiesen worden. Der Nachteil einer stationären Einstellung eines Diabetes mellitus pflegt zu sein, daß dieser Faktor auch bei bestem Willen keineswegs ausreichend zu berücksichtigen ist. Die Frage, wann ein Diabetiker *stationär behandelt* werden muß, läßt sich dahingehend beantworten, daß alle Fälle, bei denen die sog. diabetischen Komplikationen im Vordergrund stehen oder bei denen Stoffwechselentgleisungen (Coma diabeticum, Hypoglykämie) vorliegen, alle Ersteinstellungen eines vermutlich in-

Tab. 16: Indikationen der Therapie mit oralen Antidiabetika, nach CONSTAM und BERGER (19, 68)

a) Indikationen der Biguanid-Behandlung

1. Erwachsene, übergewichtige Diabetiker, bei denen eine Diätbehandlung allein nicht genügt.
2. Als Zusatztherapie bei Diabetikern, die mit Sulfonylharnstoffen ungenügend eingestellt sind.
3. Labiler Diabetes, der mit Insulin und Diät nicht befriedigend eingestellt werden kann (versuchsweise).
4. Insulinresistenz (versuchsweise).

b) Kontraindikationen der Biguanid-Behandlung

1. Entzündliche Veränderungen im Magen-Darm-Trakt.
2. Feuchte Gangrän.
3. Schockgefährdete Patienten.
4. Nieren- und Leberinsuffizienz.
5. Schwere konsumierende Krankheiten.

c) Indikationen der Therapie mit Sulfonylharnstoff- und Pyrimidin-Derivaten

1. Erwachsene, die noch nie Insulin brauchten, mit Diät allein nicht einstellbar sind und keine Zeichen von Ketoazidose aufweisen.
2. Zuckerkranken, deren Stoffwechselstörung nach dem 40. Lebensjahr manifest wurde, deren Insulintherapie weniger als 5 Jahre dauerte und die mit 30 oder weniger Einheiten Insulin pro Tag auskommen.
3. Bei Übergewichtigen ist ein Versuch möglich, auch wenn die Insulinbehandlung schon länger gedauert und höhere Dosen erfordert hat.
4. Insulinresistenz (versuchsweise).

sulinbedürftigen Diabetes und alle Neueinstellungen bei beträchtlicher Dekompensation stationär aufgenommen werden sollten (215).

2. Orale Antidiabetika

Übersichten über die Behandlung mit oralen Antidiabetika liegen vor (14, 15, 19, 68, 73, 197, 294). Auf eine Besprechung der Geschichte und Wirkungsweise dieser Medikamente sei hier verzichtet.

a) Biguanide

Die körpereigene Insulinproduktion wird durch Biguanide nicht angeregt. Die Wirkung scheint vielmehr in einer Steigerung der peripheren Wirkung von

Insulin zu bestehen, wobei die Wirkungsweise nicht gesichert ist. In Tabelle 16 a und b sind Indikationen und Kontraindikationen (19, 68) zusammengefaßt.

b) Sulfonylharnstoffderivate


Da diese Präparate im wesentlichen über eine Stimulierung der pankreatischen Insulinausschüttung wirken (68, 73), ist ihre Domäne die Behandlung des *Altersdiabetes*, bei dem die Insulinsekretion ja bekanntlich noch stimuliert werden kann (siehe oben). Die Behandlung von jugendlichen Diabetikern in der Phase der initialen Spontanremission ist von fraglichem Wert (16). Für Patienten mit *latentem Diabetes mellitus* ist sowohl die Biguanid-Therapie (328), als auch die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen empfohlen worden (303). Wenn der noch nicht manifeste Diabetes mellitus überhaupt mit Tabletten behandelt wird, so bevorzugen wir – insbesondere bei Übergewicht – hier die Biguanid-Derivate.



Die Indikationen für die Sulfonylharnstofftherapie sind in Tabelle 16 c zusammengestellt (19, 68). – Ob sich die einmalige morgendliche Applikation der gesamten Sulfonylharnstoffdosis als Therapieform durchsetzt, bleibt abzuwarten. Man weiß neuerdings, daß das Pankreas bei mehrmaliger täglicher Tolbutamidabgabe mehrfach zu Insulinausschüttung angeregt werden kann.

In Tabelle 17 sind *Strukturformel, Warenzeichen, Dosierung, Halbwertszeit* und *Ausscheidungsmodus* von Sulfonylharnstoffderivaten und Biguaniden zusammengestellt (68). – Besondere Beachtung verdienen *Komplikationen* (50, 76, 119, 140, 149, 163, 168, 169, 227, 275), die bei der *Sulfonylharnstofftherapie* auftreten können, sowie *Nebenwirkungen der Biguanidbehandlung* (Tab. 18).

Bedauerlicherweise werden von vielen Patienten nach Beginn einer Tablettenbehandlung die Diätvorschriften weniger ernst genommen. So gibt es neben 16% *Primärversagern* der Sulfonylharnstofftherapie (Indikation?) mindestens 9% Diätversager (197). Unter *Sekundärversagern* bei Sulfonylharnstofftherapie versteht man Patienten, die zunächst gut eingestellt waren, bei denen aber später erhöhte Blutzuckerwerte und ausgeprägte Glukosurie die weitere Tablettenbehandlung für unzweckmäßig erscheinen lassen (197). – Eine Notwendigkeit, eine *Sicherheitsausscheidung* von mindestens 5 g Glukose pro Tag zu belassen, besteht bei der Behandlung mit oralen Antidiabetika nicht. – *Hypoglykämische Reaktionen* (s. S. 81) kommen bei Sulfonylharnstofftherapie vor, sie sind aber selten.

Tab. 17: Orale Antidiabetika, nach CONSTAM und BERGER (68)

Stoffgruppe	Trivialname	Warenzeichen	Tagesdosis	biologische Halbwertszeit	Abbau im Organismus	Ausscheidung
Sulfonylharnstoffderivate*) $\text{SO}_2\text{-NH-CO-NH}$ 	Tolbutamid $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$	Artosin, Rastinon, Orinase, Dolipol, Orabet	0,5–2 g	4–8 Std.	rasche und vollständige Carboxylierung (inaktiv) ¹	Niere, 97% in 36 Std., vorwiegend tubulär als Carbonsäure
	Carbutamid $\text{R}_1 = \text{NH}_2$ $\text{R}_2 = (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$	Invenol, Nadisan, Glucidoral, Midosal, Oranil, Glucofren	0,5–1 g	rund 40 Std.	langsame Acetylierung (inaktiv) ¹	Niere, 50% als acetylierte Verbindung
	Chlorpropamid $\text{R}_1 = \text{Cl}$ $\text{R}_2 = (\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$	Diabetoral, Diabinese, Mellinese, Catanil	0,1–0,5 g	rund 35 Std.	kein Abbau	Niere, 80% in 96 Std. als Chlorpropamid
	Acetohexamid $\text{R}_1 = \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \langle \text{---} \rangle$	Dimelor	0,25 bis 1,5 g	4–8 Std.	Reduktion der Acetylgruppe (aktiv) ¹	Niere, 50% in 24 Std. als L-Hydroxyhexamid
	Tolazamid $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2 \end{cases}$	Norglycin	0,125 bis 0,5 g	rund 7 Std.	Carboxylierung, Hydroxylierung u. a.	Niere 85%

Pyrimidinderivate $\text{SO}_2\text{-NH-C} \begin{array}{c} \diagup \text{N-C} \\ \diagdown \text{N=C} \end{array} \text{C-R}_2$  R_1	Glycodiazin (Glymidin- Natrium) $\text{R}_1 = \emptyset$ $\text{R}_2 = \text{OCH}_2\text{-CH}_2$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{OCH}_3$	Gondafon, Redul, Lycanol	0,25 bis 1,5 g	rund 4 Std.	1. Stufe: Demethylierung (aktiv) ¹ 2. Stufe: Oxydation zur Carbonsäure (inaktiv) ¹	Niere, 60% in 24 Std., 70% als Carbonsäure
Biguanide $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ \text{N-C-N-C-NH}_2 \\ \quad \\ \text{R}_2 \text{ NH} \quad \text{NH} \end{array}$	Phenformin $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2$  $\text{R}_2 = \text{H}$ (vorübergehende Speicherung in Leber, Speicheldrüse und Magen- und Darmwand)	DBI, DBI-retard, Insoral, Dibotin	50 bis 200 mg	3,2 Std.	zum Teil zu Monoguanidinen in der Leber	vorwiegend Niere, 60% in 24 Std.
	Buformin $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{H}$ (vorübergehende Speicherung in Leber, Niere, Speicheldrüse und Magen- und Darmwand)	Silubin, Silubin retard	150 bis 400 mg	2,2 Std.	kein Abbau	vorwiegend Niere, 85% in 24 Std.
	Metformin $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ (vorübergehende Speicherung in Speicheldrüse und Magen- und Darmwand)	Glucophage	500 bis 3000 mg	2,9 Std.	kein Abbau	vorwiegend Niere, etwa 60% in 24 Std.

*) Das Glybenclamid = HB 419 (Daonil®, Euglucon®) ist ein besonders potentes Sulfonylharnstoffderivat. Tagesdosis: 2,5–15 mg, biologische Halbwertszeit 5–7 Std., 45% Resorption bei oraler Verabreichung, Abbau: 25% Hydroxylierung in der Niere, bis 75% unverändert im Stuhl.

¹ Inaktiv oder aktiv vergleichend mit der blutzuckersenkenden Wirkung der Ursprungssubstanz.

Tab. 18: Komplikationen der Sulfonylharnstofftherapie (76, 140, 149, 168, 169, 227, 275) (Häufigkeit 1–6⁰/o)

1. *Allergische Hautreaktionen* (Fieber, Juckreiz)
morbilliformes Exanthem, Urtikaria, photoallergisches Exanthem, Dermatitis exfoliativa (u. U. keine gekreuzte Allergie: Tolbutamid – Carbutamid)
2. *Knochenmark*
Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie
3. *Nervensystem*
Polyneuritis
4. *Hypoglykämie*
Leber-, Nierenranke (verzögerter Abbau → ↑ Halbwertszeit), potenzierende Medikamente (z. B. Phenylbutazon, Salicylate, Dicumarol?)
5. *Drogenikterus* (Chlorpropamid)
6. *Hypothyreose* (↓ PB¹²⁷I)?
7. *Alkoholunverträglichkeit* (Tachycardie, Flush, Rauschsymptome)

Nebenwirkungen der Biguanidtherapie

Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Durchfall, Ketonurie ohne Azidose, Rolle für Laktatazidose?, keine toxisch-allergischen Erscheinungen, keine Hypoglykämie.

3. Insulinbehandlung

a) Prinzipien

Abbildung 9 zeigt die Primärstruktur von Rinderinsulin (46, 224). Von den vielen Einzelbefunden über Chemie und Biochemie des Insulins (158), dessen

B-Kette

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
Phe. Val. Asn. Gln. His. Leu. Cys. Gly. Ser. His. Leu. Val. Glu. Ala. Leu. Tyr. Leu. Val. Cys. Gly. Glu. Arg. Gly. Phe. Phe. Tyr. Thr. Pro. Lys. Ala.

A-Kette

1 2 3 4 5 6 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 21
Gly. Ile. Val. Glu. Gln. Cys. Cys. Ala. Ser. Val. Cys. Ser. Leu. Tyr. Gln. Leu. Glu. Asn. Tyr. Cys. Asn.

Abb. 9: Primärstruktur von Rinderinsulin (46, 224).

Synthese inzwischen mehreren Arbeitsgruppen gelang (343), seien hier nur Artunterschiede einiger Aminosäuren in einzelnen Positionen der A- und B-Kette (291) erwähnt (Tab. 19).

Tab. 19: Artsspezifische Unterschiede der Aminosäuresequenzen der Insuline, bezogen auf Schweine-Insulin, aus SMITH (291).

Soweit nicht angegeben, sind die Aminosäuren mit Abb. 9 identisch.

Spezies	A-Kette				B-Kette					
	4	8	9	10	1	2	3	27	29	30
Schwein	Glu	Thr	Ser	Ilu	Phe	Val	Asn	Thr	Lys	Ala
Hund	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pottwal	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Finnwal	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blauwal	—	Ala	—	Thr	—	—	—	—	—	—
Mensch	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Thr
Elefant	—	—	Gly	Val	—	—	—	—	—	Thr
Kaninchen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Ser
Ziege	—	Ala	Gly	Val	—	—	—	—	—	—
Ratte 1	Asp	—	—	—	—	—	Lys	—	—	Ser
Ratte 2	Asp	—	—	—	—	—	Lys	—	Met	Ser
Huhn	—	His	Asn	Thr	Ala	Ala	—	Ser	—	—

Bezüglich der zur Auswahl stehenden *Präparate* sei auf einschlägige Veröffentlichungen verwiesen (66, 200). Bekanntlich unterscheidet man *Alt-Insuline* mit kurzer Wirkungsdauer, wie sie im Coma diabeticum, sub partu, bei Operationen und zur Einstellung von Patienten mit juvenilem Diabetes mellitus vor allem gebraucht werden, von sogenannten *Verzögerungs-Insulinen*. Bei letzteren ist es zweckmäßig, *Intermediär-Insuline* mit einer Wirkungsdauer von bis zu 20 Stunden von ausgesprochenen *Dauer-Insulinen* zu unterscheiden, die eine Wirkungsdauer von 24 Stunden und mehr haben (66). Die *Wirkungsdauer* einiger Insuline ist in Abbildung 10 dargestellt (200). — Die *Wahl* des Insulins beruht im allgemeinen auf der persönlichen Erfahrung des behandelnden Arztes mit einigen Präparaten und muß der individuellen Reaktionsweise des jeweiligen Patienten angepaßt werden. Die *Kontrolle* der Stoffwechselwirkung erfolgt am einfachsten durch Messung der täglichen *Harnzucker ausscheidung* in 3 Portionen (7–12 Uhr, 12–19 Uhr, 19–7 Uhr). Dazu wird eine *Zeitlang* das *Blutzuckertagesprofil* geprüft. — Die *Kriterien* für eine *gute Diabeteseinstellung* bei Insulinbehandlung sind:

Blutzucker nie über 300 mg^o/_o.

Weniger als 25^o/_o der Blutzucker größer als 200 mg^o/_o.

Weniger als 10^o/_o der Urinzucker > 10 g pro Tag.

Weniger als eine Insulinreaktion (Hypoglykämie) pro Monat.

Eine feste Regel für die Beziehung zwischen z. B. der Höhe der Urinzucker-
ausscheidung und erforderlicher *Dosierung* existiert nicht, obwohl die Faust-
regel, daß pro 2 g Urinzucker eine Einheit Insulin erforderlich sei, immer
wieder zu hören ist. Man wird beim *jugendlichen Diabetiker* mit *Alt-Insulin*

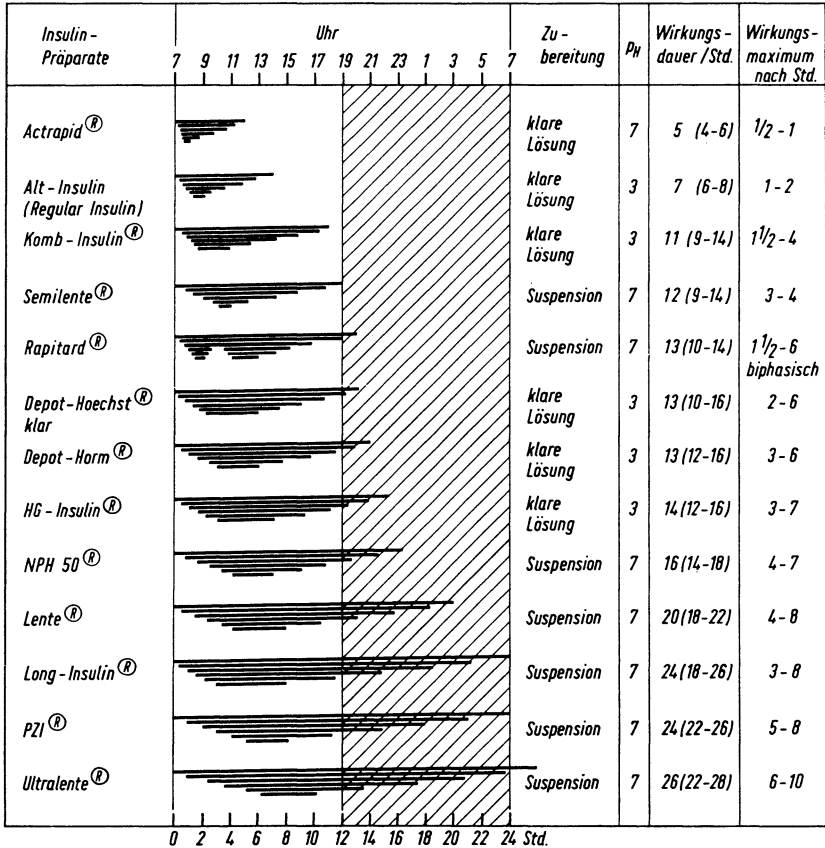


Abb. 10: Wirkungsdauer gebräuchlicher Insuline, aus MEHNERT (200).

z. B. 3mal tägl. 12 E. Alt-Insulin beginnen und diese Dosis so lange steigern,
bis eine ausreichende Stoffwechsellkompensation erreicht ist. Im allgemeinen
gilt die Regel, daß bei *Umsetzen* von Alt- auf Verzögerungsinsulin die Dosie-
rung letzteren Insulins etwa 20% niedriger liegt als die vorher erforderliche
Alt-Insulindosis.

Wenn *Altersdiabetiker* durch Diät allein oder orale Antidiabetika nicht ausreichend zu kompensieren sind, so erfolgt eine zusätzliche Behandlung mit Verzögerungsinsulin, wobei sich auch hier zur Vermeidung hypoglykämischer Reaktionen (s. S. 80) mit der Dosierung langsam eingeschlichen wird. Erschreckend zahlreich sind die *Dosierungsfehler* von Patienten, die sich ihr Insulin zu Hause oder auch in Kliniken selber spritzen. Mit ähnlich häufigen Fehlern ist natürlich auch bei der Behandlung mit oralen Antidiabetika zu rechnen, sei es, daß der Patient die Medikation vergißt oder von sich aus erhöht (319). Das ist eine Erfahrung, die jeder Arzt, der mit Diabetikern zu tun hat, bei entsprechenden Nachforschungen immer wieder machen muß. Dazu kommen die entsprechenden Diätfehler, so daß man sich nicht wundern muß, daß nach den oben erwähnten Kriterien für eine gute Diabeteseinstellung nur bis zu 20% der Patienten optimal behandelt sind.

b) Komplikationen

Einige Komplikationen der Insulinbehandlung erfordern noch eine kurze Besprechung:

α) Hypoglykämische Reaktionen

Nach Rekompensation eines entgleiten Diabetes mellitus beobachtet man nicht selten eine Besserung der Glukosetoleranz gegenüber dem Therapiebeginn. Wird die dann erforderliche *Dosisreduktion* versäumt, so kommt es zu den gefürchteten hypoglykämischen Reaktionen (s. S. 80). Für diese gibt es eine ganze Reihe anderer Ursachen, die im Zusammenhang in dem Kapitel Hypoglykämien (s. S. 68 ff.) besprochen werden. Differentialdiagnostisch wichtig (Tab. 23) ist vielleicht noch, daß dem hypoglykämischen Koma im allgemeinen eine Phase des Hungers vorausgeht, während eine Phase der Appetitlosigkeit beim Diabetiker eher für ein drohendes Coma diabeticum spricht.

β) Insulinresistenz

Der pankreatektomierte Patient entwickelt im allgemeinen einen milden Diabetes mellitus mit einem Insulinbedarf von 30 bis 50 E pro Tag. Demgegenüber benötigten fast 60% der Patienten einer größeren Diabetikerambulanz (224) mehr als 40 E. Insulin pro Tag. Das spiegelt die Wirkung der verschiedenen oben diskutierten *Belastungsfaktoren* wieder. – Unter *Insulinresistenz* im engeren Sinne versteht man dagegen, bei einer etwas willkürlichen Definition, daß ein Diabetiker mehr als 2 Tage lang, ohne daß eine schwere Ketoazidose vorliegt, mehr als 200 Einheiten Insulin pro Tag benötigt und trotzdem eine Hyperglykämie und Neigung zu Ketoazidose vorliegt (77, 153,

217, 224). Diese Art von Insulinresistenz beruht im allgemeinen auf der Bildung von *Insulinantikörpern*, welche fluoreszenzmikroskopisch, mit dem Intrakutantest oder durch Bestimmung der Insulinbindungskapazität nachgewiesen werden können (153, 217, 224). Therapeutisch empfiehlt sich in diesen Fällen zunächst der Wechsel z. B. von Rinder- auf Schweineinsulin, wobei die Verwendung der *Monoinsuline*, welche Insulinpräparate von einer Spezies sind, natürlich vorzuziehen ist. Erfolge hat man ferner mit der *Kortikoidtherapie* gehabt (217, 224); immunsuppressive Maßnahmen und Antihistaminika sind dagegen von fraglichem Wert.

Da praktisch bei jedem insulinspritzenden Diabetiker mit dem Auftreten von Antikörpern zu rechnen ist, ist es vor allem eine Frage des Antikörpertiters, ob eine Insulinresistenz i. e. S. entsteht. KERB und Mitarb. haben neuerdings gezeigt, daß aber auch bei *niedrigerem* Antikörpertiter eine Korrelation zwischen *Insulinbedarf* und *Antikörpertiter* besteht (154).

γ) Insulinallergie

Diese kann *lokal* eine Reaktion von verzögertem Typ zeigen und differentialdiagnostisch gegenüber einem Injektionsabszeß anfänglich Schwierigkeiten bereiten. Es kann sich auch eine *Urtikaria* und in sehr seltenen Fällen eine Anaphylaxie zeigen. Die Insulinallergie besteht seltener gegen das Insulinmolekül als solches, als vielmehr in erster Linie gegenüber Konservierungs- und Verzögerungssubstanzen. Auch hier ist mit einem Wechsel des Insulins (Mono-Insuline) häufig zu helfen.

δ) Insulinlipodystrophie und Insulinlipom (66, 200)

Sie sind lokale Reaktionen auf die Insulininjektion in Form von Fettgewebsschwund (-atrophie) bzw. „Lipohypertrophie“ (187). Eine Kombination beider Formen kann vorkommen. Von 1096 Diabetespatienten berichtete MARBLE (148) eine Häufigkeit von 24⁰/₀, das weibliche Geschlecht ist in den ersten 3 Lebensjahrzehnten bevorzugt betroffen. Zur Vermeidung ist der Wechsel der Injektionstechnik zu empfehlen, z. B. statt subkutan intramuskulär, oder Seitenwechsel der Einstichstellen. Übrigens ist die Prognose zur Rückbildung günstig, wenn auch meist nach längerer Dauer.

Hypoglykämien

A. Einleitung

Den Schlüssel zum Verständnis der Symptomatik einer Hypoglykämie gibt die Tatsache, daß das Gehirn im Gegensatz zu anderen Geweben fast *ausschließlich* auf die *Glukose als Stoffwechselfsubstrat* angewiesen ist. Von HIMWICH (138, 330) stammt die Auffassung, daß mit Abnahme des Blutzuckers der Sauerstoffverbrauch des Gehirns parallel absinkt und mit Absinken der a-v-Differenz für Sauerstoff eine Stimulation des Sympathikus einerseits und die Störungen der Funktion des Gehirns andererseits hervorgerufen werden. Je phylogenetisch jünger ein Hirnanteil ist, desto ausgeprägter ist seine Empfindlichkeit gegen die Hypoglykämie (Tab. 20).

Neuere Stoffwechseluntersuchungen in der Hypoglykämie (161, 162) zeigten dagegen, daß bei Eintritt einer Hypoglykämie zunächst eine stärkere Ausnützung des Glukoseangebotes durch Steigerung der Hirndurchblutung und Zunahme der a-v-Differenz für Glukose erreicht wird. – In einer zweiten Phase findet sich dann eine hinter der Abnahme der Glukoseutilisation zurückbleibende Abnahme des O₂-Verbrauches. Daraus muß geschlossen werden, daß auch *andere Substrate* vom Gehirn verstoffwechselt werden. KNAUFF (161, 162) zeigte, daß hierfür die freien Plasmaamino-säuren sowie hirneigene Substrate (Aminosäuren, Phospholipide) in Frage kommen. Bei zunächst ausreichender Energieversorgung kommt es dennoch zu *Funktionsstörungen*, die z. B. durch den veränderten Hirnstoffwechsel funktionell bedeutsamer Aminosäuren und schließlich durch Verlust von Strukturbestandteilen bedingt sein könnten. – In einer dritten Phase kommt es dann zu *morphologisch* nachweisbaren Schäden (94).

Eine Hypoglykämie ruft die Mehrausschüttung einer ganzen Reihe von *gegenregulatorisch* auf den Blutzucker *wirkenden Hormonen* auf den Plan. So bedient man sich der Insulinhypoglykämie zur Provokation der Sekretion von Wachstumshormonen, ACTH und Corticosteroiden sowie Adrenalin und Noradrenalin. Nicht nur für das Auftreten der klinischen Symptome, sondern auch für die Ausschüttung der gegenregulatorischen Hormone ist *weniger die absolute Höhe* des Blutzuckers als mehr die *Geschwindigkeit des Blutzucker-*

Tab. 20: Stufenweise Entwicklung neurologisch-psychiatrischer Symptome bei Hypoglykämie (modifiziert nach HIMWICH, 1951), aus (275).

Parasympathikotone Reaktionen:

Heißhunger, Nausea, Erbrechen, Muskelschwäche

Kortikale Phase:

Merkschwäche, Schläfrigkeit, Benommenheit, Verwirrtheit, psychomotorische Krisen, delirante oder amente Psychosen, Herdsymptome (Aphasien, Hemiplegien, Dysopsien)

Adrenalinsymptome:

Tremor, Schweißausbrüche, Tachycardie, Hypertonie, Unruhe, Hyperventilation, Parästhesien, Mydriasis

Subkortikale Phase:

Somnolenz → Bewußtlosigkeit, motorische Primitivbewegungen (Schmatzen, Grimassieren u. a.)
Rindenfokale oder generalisierte Krampfanfälle (seltener)

Mesenzephal Phase:

Coma hypoglycaemicum (tonisch-klonische Krämpfe, Massenbewegungen, nicht konjugierte Augenbewegungen)

Pontine Phase:

Enthirnungsstarre (Streckkrämpfe, Spontan-Babinski), irreversible Hirnschädigung

Medulläre Phase:

Dezerebration (Miosis, fehlender Kornealreflex), spinale Automatismen, Exitus

abfalles entscheidend (30, 191). Die hypoglykämiebedingte Mehrausschüttung von Adrenalin (318) kann einerseits durch Steigerung der Glykogenolyse und Hemmung der Insulinwirkung und -sekretion (s. S. 14, 30) den Blutzucker erhöhen und durch Steigerung der Fettgewebslipolyse (Tab. 5) zu einem Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma führen (2). Andererseits bedingt die Adrenalinausschüttung klinische Symptome, die als *Adrenalinsymptome* in Tabelle 20 zusammengefaßt sind.

B. Klinische Symptome der Hypoglykämien

Der hypoglykämische Anfall bietet eine besonders bunte Symptomatik. Dabei stehen *neurologisch-psychiatrische* Symptome oft ganz im Vordergrund. Die differentialdiagnostische Klärung z. B. eines hypoglykämisch bedingten An-

fallsleidens ist von besonderer Wichtigkeit; diagnostische Irrtümer kommen immer wieder vor und haben unangenehmste Konsequenzen.

Im Zuge der Entwicklung einer Hypoglykämie kommt es *stufenweise* zum Auftreten immer schwerwiegenderer Symptome. Der kurzen Phase von Heißhunger, evtl. Übelkeit und Erbrechen sowie muskulärer Schwäche und Übel-launigkeit, folgt eine Phase der Beeinträchtigung der kortikalen Funktionen (Tab. 20). Die *Muskelschwäche* ist so regelmäßig, daß sie z. B. der pharmakologischen Standardisierung von Insulinpräparaten im Mäuseermüdungstest zugrunde gelegt wurde. In der Phase der Störungen der *kortikalen Funktion* kommt es, neben Beeinträchtigung der Merkfähigkeit und ersten Störungen des Bewußtseins, unter Umständen zu Fehlhandlungen, welche auch krimineller Art sein können. Neben diesen episodenhaften Verwirrheitszuständen bzw. besonnen wirkenden Dämmerzuständen kommen psychomotorische Krisen, z. B. mit Schmatzbewegungen, welche auch Temporallappenepilepsie oder Dämmerattacken genannt werden, zur Beobachtung. Diese Störungen lassen sich als *Exzitationssymptome* auffassen. Zu ihnen gehören auch zerebrale Krampfanfälle, welche hier als synchrone Entladungen subkortikaler Ganglienzellverbände nach Fortfall der kortikalen Hemmungen aufgefaßt werden. Diese rein hypoglykämisch bedingten Krampfanfälle werden *Gelegenheitskrämpfe* genannt, eine Bezeichnung, die der Abgrenzung dieser Anfälle, z. B. von einer narbenbedingten Epilepsie dienen soll (11, 94). Zerebrale *Krampfanfälle* werden bei etwa 40% der Patienten mit Inselzelltumoren beobachtet, bei unseren 15 Patienten kam der zerebrale Krampfanfall in der Hälfte der Vorgeschichten vor (94, 210, 245, 275, 311).

Gleichzeitig mit diesen Symptomen treten die in Tabelle 20 als *Adrenalin-symptome* gekennzeichneten Erscheinungen auf. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten kann hier die Hyperventilationstetanie bereiten, welche bei den gleichzeitig zu funktionellen Hypoglykämien neigenden jüngeren Frauen nicht selten zu beobachten ist.

Herdförmige zerebrale Ausfälle werden im Zusammenhang mit einer gleichzeitig vorliegenden latenten vaskulären Insuffizienz beobachtet (30, 166, 206, 275, 288). *Hemiparesen*, z. T. flüchtig, z. T. persistierend, gelegentlich auch rezidivierend entsprechen in ihrer Entstehung ganz dem intermittierenden Ischämiesyndrom bei Gefäßstenose und bei O₂-Mangel. Auf dem Boden einer fokalen Hirnschädigung mit Hirnnarbe kann es selbstverständlich auch zu einer eigenständigen *symptomatischen Epilepsie*, also zu Jackson-Anfällen mit und ohne Generalisation kommen.

Bei persistierender oder fortschreitender Hypoglykämie kommt es dann zu einer gradweisen Verschlechterung der *Bewußtseinsstörung*, also von Benommenheit und Somnolenz zu Sopor und schließlich tiefem *Koma*. Im Zuge der

Entwicklung oder auch bei der Rückbildung einer Bewußtseinsstörung werden *psychotische Bilder* im Sinne eines Durchgangssyndroms beobachtet. Während die bisher geschilderten Symptome im wesentlichen *paroxysmal* und *reversibel* sind, ist besonders die länger anhaltende Bewußtseinsstörung ein ernstes Zeichen. Bei länger anhaltender Hypoglykämie kommt es zu *irreversibler*, schließlich morphologisch faßbarer Hirnschädigung, zum *Defektsyndrom*. Der Patient weist eine Enthirnungsstarre mit Streckkrämpfen und Spontanbabinski auf und stirbt schließlich an der *Atemlähmung*. Überlebt er bei irreversibler Hirnschädigung, so besteht ein amnestisches Psychosyndrom mit schwerer organischer *Demenz*; das Pneumenzephalogramm zeigt in diesen Fällen als Ausdruck der Hirnatrophie weite Ventrikel (3, 94, 100, 174, 232). Mit Ausnahme des Defektsyndroms und der bleibenden herdförmigen neurologischen Ausfälle nach Hypoglykämie sind vegetative Symptome, zerebrale Exzitationssymptome und Bewußtseinsstörungen von paroxysmalem Charakter. Die neurologische *Differentialdiagnose* wird also anfallsweise auftretende neurologische Störungen, Krampfanfälle, Hemiparesen usw. betreffen. Die endokrinologische Differentialdiagnose hat das Phäochromozytom, die Hyperventilationstetanie und, internistischerseits, weiter Angina-pectoris-Anfälle und Herzrhythmusstörungen zu berücksichtigen. Ist die Hypoglykämie diagnostiziert, so hat man differentialdiagnostisch nach der *Ursache der Hypoglykämie* zu suchen.

C. Ursachen und Differentialdiagnose der Hypoglykämien

Der Blutzucker ist beim Erwachsenen normalerweise recht konstant zwischen 50 und 160 mg⁰/₁₀₀ wahre Glukose eingestellt (323). Man unterscheidet *blutzuckersteigernde* Stoffwechselfvorgänge wie Resorption, Leberglykogenolyse und Glukoneogenese von *blutzuckersenkenden* Stoffwechselfvorgängen: Glykolyse, Glukoseoxydation, Glykogenogenese. Der Blutzuckerspiegel wird hormonal gesteuert, einerseits durch das *blutzuckersenkende Insulin* und andererseits durch die insulinantagonistischen Hormone: *Wachstumshormon, Kortikosteroide, Adrenalin, Schilddrüsenhormone und Glukagon* (s. S. 28 ff.). – Von einer *Hypoglykämie* spricht man im allgemeinen, wenn der wahre Blutzuckerspiegel unter 40 mg⁰/₁₀₀ sinkt. Der *kritische* Blutzuckerspiegel ist individuell jedoch recht verschieden, oft kommt es erst bei niedrigeren Blutzuckerspiegeln zu Symptomen. Wichtiger als die absolute Höhe des Blutzuckerspiegels ist die Geschwindigkeit, mit der er absinkt, und die Fähigkeit der glukoseabhängigen peripheren Gewebe, die Glukose zu verwerten. Das zeigt das Auftreten von hypoglykämischen Symptomen bei Verabreichung von

Tab. 21: Ursachen und Differentialdiagnose der Hypoglykämien.

1. *Insulinbedingte Hypoglykämie*

- a) Glukose-induzierte Hypoglykämie:
 Orale Glukosegabe:
 Nach $\frac{2}{3}$ -Resektion des Magens (spätes Dumping-Syndrom).
 Frühphase des Reifediabetes.
 I. V. Glukosegabe:
 Abrupt beendete Glukoseinfusion.
- b) Funktionelle Hypoglykämie:
 Hunger-Hypoglykämie.
 Reaktive alimentäre Hypoglykämie (Tachyalimentation).
 Sportkrankheit (Effort-Syndrom).
- c) „Organische“ Hypoglykämie (= „perniziöser“, primär pankreatogener Hyperinsulinismus):
 Inselzellhypertrophie, – Hyperplasie, – Adenomatose, – Adenome, – Karzinome.
 Pankreatitis (selten, Reizhypoglykämie), Obstruktion des Ductus Pancreaticus, ektopische Insulinsekretion nicht-pankreatischer Tumoren (?)
- d) Iatrogener Hyperinsulinismus:
 Überdosierung (Diabetestherapie, psychiatrisch-therapeutische Hypoglykämie, Suicid-Mord, Psychopathen).
- e) Stimulation der Insulinsekretion durch Pharmaka:
 Sulfonylharnstoffderivate (potenzierende Medikamente!).
 Koffein, Nikotin, häufige kohlenhydratreiche Mahlzeiten.
- f) Abnorme Leuzinempfindlichkeit:
 Bei Inselzelltumoren.
 Bei Normalen Sulfonylharnstoff-induziert.
 Bei „idiopathischer“ (fam.) kindlicher Hypoglykämie.
 DD. Embryopathia hypoglycaemica bei manifest diabetischer Mutter – Neugeborenenhypoglykämie bei potentiell/latent diabetischer Mutter.
- g) Abnorme Insulinempfindlichkeit:
 HVL-Insuffizienz, NNR-Insuffizienz, Hypothyreose, Mangel an A-Zellen (McQuarrie), (Leberkrankheiten s. u.).

2. *Nicht insulinbedingte Hypoglykämie*

- a) Nicht-pankreatische große Tumoren.
- b) Gesteigerte Glukoseutilisation und -Ausscheidung:
 Laktation, renale Glukosurie.
- c) Kohlenhydratstoffwechselstörungen:
 Fruktoseintoleranz, Glykogenose, Galaktosämie.
- d) Infantile idiopathische unspezifische Hypoglykämie (heterogen).
- e) Primär hepatogene Hypoglykämie.
- f) Alkoholismus.

2-Deoxy-D-Glukose. Die Deoxy-Glukose (330) stört dabei die Verwertung der D-Glukose, die hypoglykämischen Symptome treten auf, ohne daß der Blutzucker absinkt.

Für die Beurteilung der Rolle des Insulins bei der Hypoglykämie ist eine kurze Rekapitulation des *Insulinstoffwechsels* erforderlich. Das Insulin gelangt von der B-Zelle über die Vena portae zur Leber. In der Leber (s. S. 16) wirkt Insulin steigernd auf die Glukosespeicherung (Glykogenogenese) und senkend auf die Glukoseabgabe. – Der Insulinspiegel ist nach Passage der Leber gegenüber dem Spiegel in der Vena portae vermindert (207). Etwa 50% des Plasmainsulins werden bei einer transhepatischen Zirkulation extrahiert (342). In der Leber wird das Insulin abgebaut, und zwar vermutlich durch eine sog. Insulinase, bei der es sich um eine Glutathion-Insulin-Transhydrogenase handeln soll, welche das Insulin in A- und B-Ketten spalten und in ihrer Aktivität von der Hypophysenvorderlappenfunktion abhängig sein soll (316). Nach der Hypothese von VALLANCE-OWEN (316) führt eine milde Hypoglykämie zu vermehrter Ausschüttung von Wachstumshormon, dieses zu einer gesteigerten Aktivität der Glutathion-Insulin-Transhydrogenase, und diese zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels an B-Ketten, welche mit Albumin zusammen einen insulinantagonistischen Effekt haben sollen und so zu einer Erhöhung des Blutzuckers führen können. – Nach der Passage der Leber verteilt sich das Insulin auf ein Verteilungsvolumen, das etwa 37% des Körpergewichts ausmacht. Die Plasmahalbwertszeit von ¹³¹Jod-markiertem Insulin beträgt 35 Minuten, die Urinausscheidung scheint gering zu sein (342). Hält man sich dieses komplizierte System vor Augen, so leuchtet ein, daß die Insulinsekretionsraten durch Bestimmung des *Insulinplasmaspiegels* (s. S. 11) nur ungenau erfaßt werden und daß der Insulinplasmaspiegel durch verschiedene Mechanismen schnell verändert werden kann. Entscheidend für die Wirkung auf die peripheren Gewebe ist darüber hinaus nicht der Insulinplasmaspiegel, sondern der *Insulingewebsspiegel*, der auch durch Ermittlung des Verteilungsvolumens für Insulin nur ungenau erfaßt wird.

Die *Einteilung der Hypoglykämien* erfolgt am zweckmäßigsten nach dem Gesichtspunkt, ob die Hypoglykämie durch einen Hyperinsulinismus bedingt ist oder ob sie insulinunabhängig ist (Tab. 21). Der *Hyperinsulinismus* kann dabei *absolut oder relativ* sein. Ein relativer Hyperinsulinismus würde z. B. vorliegen, wenn bei niedrigen Blutzuckerspiegeln, z. B. bei einem Patienten mit Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, eine *inadäquate*, noch so geringfügige Insulinsekretion zu einer weiteren Erniedrigung des Blutzuckerspiegels führt. Ein Schutzmechanismus liegt insofern vor, als es eine Blutzuckerschwelle im Pankreas gibt, unterhalb der keine Insulinsekretion mehr auftritt (342).

I. Insulinbedingte Hypoglykämie

1. Glukoseinduzierte Hypoglykämie

a) Orale Glukosegabe

Patienten, bei denen eine $\frac{2}{3}$ -Resektion des Magens vorgenommen wurde, selten auch Patienten mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen, z. B. mit *Ulcera duodeni* oder *ventriculi*, weisen nach oraler Glukosebelastung infolge der raschen Glukoseresorption unter Umständen *pathologische alimentäre Hyperglykämien* auf. Es kommt durch diese schnell einsetzende alimentäre Hyperglykämie zu einer beträchtlichen Insulinsekretion, und nachdem die Glukose schneller als normal aus dem Dünndarm verschwindet, zu „überschießender“ Insulinwirkung. Die überschießende Insulinsekretion führt also schließlich zu einer absoluten Hyperinsulinämie mit nachfolgender Hypoglykämie. – Man beobachtet bekanntlich ein *spätes Dumping-Syndrom*, bei dem es 1–4 Stunden nach Nahrungsaufnahme zu typischen hypoglykämischen Symptomen kommt (135). Die Diagnose wird mittels oraler Glukosebelastung unter Bestimmung von Blutzucker und Insulinpiegeln (IMI) gestellt. Davon muß das *frühe Dumping-Syndrom* unterschieden werden. Bei diesem kommt es sofort oder bis zu 20 Minuten nach der Mahlzeit zu Beschwerden, bei denen die Hypotonie im Vordergrund steht. Diese „alimentäre Kollapsneigung“ ist therapeutisch durch Verteilung der Nahrung auf kleine Mahlzeiten, durch Anlegen einer Leibbinde zur Mahlzeit, durch Einnahme der Mahlzeit im Liegen und Vermeidung von körperlicher Arbeit nach dem Essen günstig zu beeinflussen.

In der *Frühphase* eines *Reifediabetes* findet sich, wie oben näher ausgeführt (s. S. 25 und S. 27), eine verzögerte Insulinsekretion nach oraler Glukosebelastung und gleichzeitig eine Insulinunterempfindlichkeit. Bei einigen dieser Patienten wird die Insulinunterempfindlichkeit schließlich doch durchbrochen, so daß hypoglykämische Symptome auftreten können.

b) Intravenöse Glukosegabe

Bei abruptem Abbruch intravenöser Glukoseinfusionen (342) oder auch nach der intravenösen Glukosebelastung (278) werden gelegentlich Blutzuckerspiegel von unter 50 mg^o/% beobachtet. Diese Hypoglykämien machen jedoch meist keine Symptome.

2. Funktionelle Hypoglykämie

Die sogenannten funktionellen Hypoglykämien sind außerordentlich häufig. Sie sollen bei bis zu 10% der Bevölkerung vorkommen (207). Man kennt einmal die *Hungerhypoglykämie*. Ein Beispiel dafür ist die Anorexia mentalis, bei der Blutzuckerwerte von 30 mg% ohne hypoglykämische Symptome auftreten können. Auch die *reaktive alimentäre Hypoglykämie* verursacht meist nur harmlose Störungen des Allgemeinbefindens. Man stellt sich vor, daß hier durch „Tachyalimentation“ eine überschießende Vagotonie und dadurch eine überschießende Stimulation der B-Zellen hervorgerufen wird. Von dieser Vorstellung her kommt (Tab. 4) der Versuch einer Therapie mit anticholinergen Medikamenten (Belladonna-Präparate), z. B. Bellergal®. Die harmlosen Formen der funktionellen Hypoglykämien (s. o.) werden in Kombination mit anderen Zeichen der vegetativen Fehlsteuerung, wie hypotoner Kreislaufregulation und normokalzämischer Tetanie, vor allem bei jüngeren Frauen gefunden. Bei ihnen besteht kein absoluter, allenfalls ein relativer Hyperinsulinismus (308, 342). – Nicht so ganz harmlose hypoglykämische Zustände werden in diesem Zusammenhang gesehen, wenn die funktionelle Hypoglykämie durch eine gleichzeitige Leberkrankheit (s. u.), durch ungewöhnliche Ernährungsgewohnheiten oder chronischen Alkoholgenuß potenziert werden (207, 342).

Bei der sogenannten *Sportkrankheit* (JOKL, 1930) kann von flüchtigen hypoglykämischen Symptomen bis zur Bewußtlosigkeit und zerebralen Krampfanfällen die ganze Skala des hypoglykämischen Symptomenkomplexes beobachtet werden (207). Diese Hypoglykämien sind nicht durch Insulin bedingt, der Plasmainsulin Spiegel hat unter stärkerer körperlicher Belastung eher eine Tendenz zum Fallen. In Kreuztransfusionsexperimenten vom arbeitenden zum Ruhetier wurde ein *humoraler hypoglykämisierender Faktor* gefunden, welcher nicht Insulin ist und dessen chemische Natur noch nicht bekannt ist (127). Die Rolle dieses humoralen Faktors für die Sportkrankheit (*Effort-Syndrom*) ist noch nicht zu übersehen.

3. „Organische“ Hypoglykämie

Unter dem Begriff „organische“ Hypoglykämie werden Fälle von primär pankreatogenem Hyperinsulinismus („perniziöser“ Hyperinsulinismus, KATSCH) zusammengefaßt, wie sie bei *Inselzellhypertrophie*, *-hyperplasie* oder bei *Inselzelladenomatose* und schließlich bei *Inselzelltumoren* (*Adenome – Karzinome*) beobachtet werden. Charakteristisch für die Insulinsekretion ist in

diesen Fällen, daß sie *autonom* abläuft und zu *Spontanhypoglykämien* führt. Differentialdiagnostische Bedeutung haben die hypoglykämisierenden Pankreatitiden und die Obstruktion des Ductus pancreaticus durch Tumoren, welche ebenfalls zu hypoglykämischen Attacken führen können. Die *Pankreatitis* hat an sich wesentlich häufiger eine diabetische Stoffwechsellage zur Folge (s. S. 32). Es werden aber Reizhypoglykämien bei Pankreatitiden gelegentlich gesehen. Bei Tumoren im Pankreaskopfbereich mit Obstruktion des Ductus pancreaticus soll es, nach Atrophie des exkretorischen Pankreasgewebes, zu einer Inselzellhyperplasie und dadurch zu Hypoglykämien kommen können (51, 192)

a) Inselzelltumoren (Klinik, Diagnostik, Therapie)

Charakteristisch für die *B-Zelltumoren* des Pankreas ist, daß sie unter Umständen recht *klein*, z. B. nur kirschgroß sein können und in 12% der Fälle *multipel* sind (207). Die Inselzelltumoren kommen z. T. auch *extrapankreatisch* vor (Pankreasheterotopie) (170), so daß die Abgrenzung von den *Inselzellkarzinomen*, die etwa 10% der B-Zelltumoren ausmachen, für den Chirurgen schwierig sein kann. Intraoperative Schnellschnitte sind zur Unterscheidung der Inselzellhyperplasie von der Inselzelladenomatose und zur Beurteilung von extrapankreatischen Inselzelladenomen und Metastasen von Inselzellkarzinomen erforderlich, wobei die histologische Diagnose des Inselzellkarzinoms keineswegs einfach ist.

Keineswegs bei allen Patienten mit Insulinomen läßt sich spontan ein absolut erhöhter Insulinspiegel nachweisen. Während normale nichtdiabetische Patienten nach Fasten über Nacht Plasmainsulinspiegel von bis zu 70 $\mu\text{E/ml}$ (IMI), bei Blutzuckerwerten zwischen 68 und 110 $\text{mg}\%$ aufweisen und nach 60stündigem Fasten praktisch unmeßbare Insulinspiegel, bei Blutzuckerwerten zwischen 54 und 70 $\text{mg}\%$ haben, weisen die Patienten mit Insulinomen nach nächtlichem *Fasten* in 90% eine relative oder absolute *Hyperinsulinämie* bei Blutzuckerspiegeln unter 60 $\text{mg}\%$ auf (342). Bei noch längerem Fasten erhöht sich die Treffsicherheit dieser Suchmethode noch weiter (342). – *Paradoxe Weise* findet sich bei Patienten mit Insulinomen bei der Untersuchung der Glukosetoleranz durch Belastungsproben häufig eine gewisse *Minderung der Glukosetoleranz*. Man hat hier eine Insulinunterempfindlichkeit durch ständige Stimulation der Sekretion gegenregulatorischer Faktoren (Adrenalin, Wachstumshormon, Kortikosteroide) bei rezidivierenden Hypoglykämien anzunehmen (342).

α) Diagnostik von Inselzelltumoren

Bei jedem paroxysmalen neurologischen Erscheinungsbild können Hypoglykämien zugrunde liegen. Diese sind Ausdruck des Glukosemangels des ZNS. Daher sollte bei solchen Zuständen immer der Blutzucker bestimmt werden, insbesondere wenn gleichzeitig Symptome von seiten der gegenregulatorischen Adrenalinausschüttung beobachtet werden (Tab. 20). – Hat man den Verdacht auf das Vorliegen eines organischen Hyperinsulinismus, so sollte zunächst die Beobachtung der *Whippleschen Trias* im Anfall versucht werden:

1. Auftreten der Zeichen des hypoglykämischen Symptomenkomplexes (Tab. 20).
2. Nachweis einer Hypoglykämie.
3. Promptes Ansprechen auf intravenöse Glukoseinjektionen.

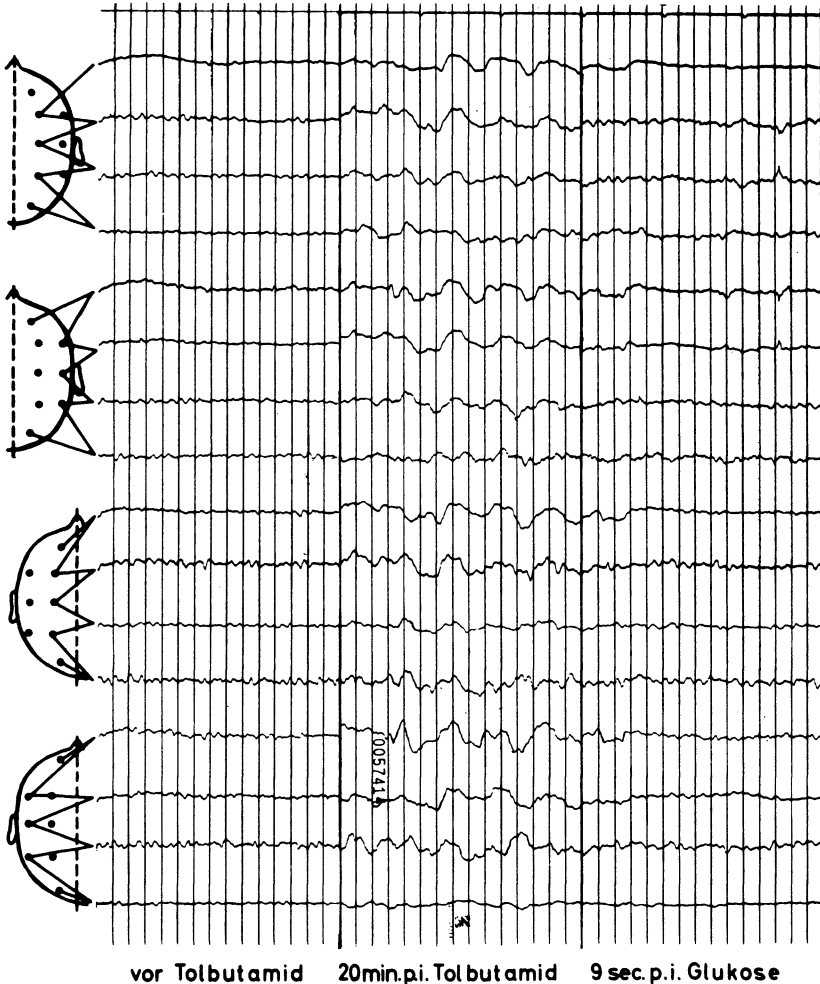
Zu dieser Whippleschen Trias ist heute auch der *Nachweis* eines zum Zeitpunkt einer Hypoglykämie gleichzeitig bestehenden *Hyperinsulinismus* (IMI) zu fordern (23, 37, 301). Vor der Injektion der Glukose sollte daher Blut zur Insulinbestimmung abgenommen werden, das Serum abgetrennt und bis zur Bestimmung eingefroren werden. Hohe Insulinspiegel ohne Hypoglykämie zeigen dagegen nur eine Insulinunterempfindlichkeit an (s. S. 28). Da sich der absolute Hyperinsulinismus spontan nicht immer erfassen läßt, sind *Provokationsmethoden* zum Nachweis des autonomen, primär pankreatischen – „perniziösen“ – organischen Hyperinsulinismus mit Bestimmung von Blutzucker und Plasmainsulin (IMI) erforderlich:

1. *Hungerversuch*: Nahrungskarenz bis zu 36 Stunden (37, 342), große Treffsicherheit!
2. *Tolbutamidbelastung*: 25 mg Tolbutamid/kg Körpergewicht werden i.v. injiziert und Proben zur Bestimmung des Blutzuckers und des Plasmainsulins in 10minütigen Abständen über 1 Stunde entnommen. Bei diesem Test kommen 10 bis 20% falsche negative Ergebnisse vor (98, 104). Da die Tolbutamidprovokation nicht selten zu unangenehmen hypoglykämischen Anfällen führt, wird bei uns die Tolbutamidbelastung mit simultaner EEG-Schreibung vorgenommen (Abb. 11). Das EEG läßt die drohende Hypoglykämie rechtzeitig erkennen.
3. *Glukagonbelastung*: 1 mg Glukagon wird i.v. injiziert (Abb. 12), Glukagon stimuliert ebenfalls die Insulinsekretion (188). Simultan-EEG!
4. *Leuzinbelastung*: Das Insulinom ist durch eine abnorme Leuzinempfindlichkeit (272, 342) gekennzeichnet. Bei der diagnostischen oralen Leuzinbelastung mit 150 mg Leuzin/kg Körpergewicht kommen jedoch sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse vor (23, 110).

S.L. 50 J. ♂

4. 2. 67

Inselzelladenom



vor Tolbutamid 20min.pi.Tolbutamid 9 sec.p.i. Glukose

Abb. 11: Elektroenzephalogramm eines Patienten mit Inselzelladenom vor, während und nach Tolbutamidbelastung.

Bei dem Patienten fand sich 25 Minuten nach Tolbutamid eine zunehmende Frequenzverlangsamung im EEG und weitere 10 Minuten später nur mehr überwiegend eine diffuse Deltatätigkeit, so daß die Untersuchung durch Glukoseinjektion beendet wurde. Durch die Tolbutamidbelastung wurde eine Hypoglykämie von 20 mg⁰/₁₀₀ (wahre Glukose) und eine Hyperinsulinämie von 890 μ E/ml (IMI) provoziert (aus BOTTERMANN und Mitarb. 37).

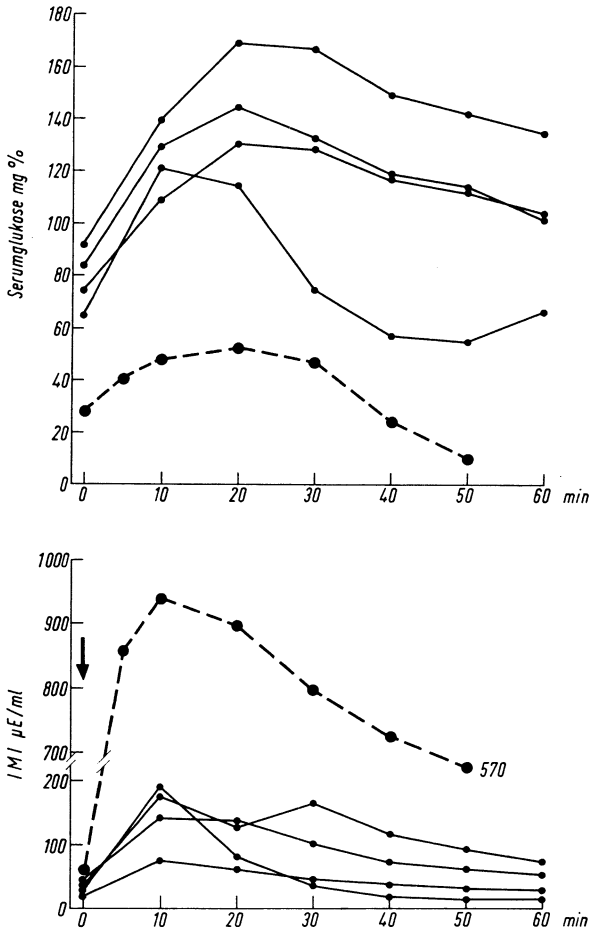


Abb. 12: Glukagon-provozierte Hypoglykämie und Hyperinsulinämie bei einem Patienten mit Inselzelltumor im Vergleich zu den Werten von Normalpersonen (aus BOTTERMANN und Mitarb. 39).

5. *Glukosebelastung* (s. S. 7): Es werden 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht i.v. injiziert (278). Der diagnostische Wert dieser Methode ist beim Insulinom gering, da paradoxe Minderungen der Glukosetoleranz vorkommen (s. o.). Ist ein *organischer Hyperinsulinismus* nachgewiesen, so muß der Versuch einer *Tumorlokalisation* unternommen werden.

1. Magenbreipassage zur Beurteilung der Pankreaskopfgegend.
2. Pankreasarteriographie unter selektiver Darstellung der A. coeliaca und der A. mesenterica cranialis mittels Seldinger-Katheters.
3. Pankreasszintigraphie mit ⁷⁵Se-Methionin: Dieses Verfahren hat nicht gehalten, was man sich von ihm versprach (48).

β) Therapie des Insulinoms

Soforttherapie der hypoglykämischen Anfälle

Hier sind intravenöse Glukoseinjektionen und Infusionen erforderlich, die orale Gabe von Glukose ist nicht ausreichend.

Dauertherapie und Prophylaxe hypoglykämischer Anfälle

- a) Durch *häufige kleine Mahlzeiten* lassen sich die hypoglykämischen Attacken meist vermeiden.
- b) Die *Glukagontherapie* ist problematisch. Es sind häufige, z. B. 2stündliche Injektionen erforderlich, wobei nach einer Phase der Steigerung des Blutzuckers schwere Hypoglykämien drohen, da die Insulinsekretion des Tumors, wie bei den Provokationsmethoden erwähnt, durch Glukagon stimuliert wird (188). Schon besser bewährt haben sich Glukagon-Depotpräparate (Fa. Lilly), die palliativ bei refraktärer Hypoglykämie gegeben werden (243, 267, 324).
- c) Ein ausgezeichnetes Mittel ist das *Diazoxid* (Schering Corporation, USA), das leider noch nicht im Handel ist. Es handelt sich um ein Antihypertonikum aus der Benzothiazin-Reihe, das als solches nicht benutzt werden kann, da es zu Hyperglykämien führt. Das Präparat ist therapeutisch bei der Insulinomhypoglykämie sehr wirksam. Es hemmt die Insulinsekretion des Tumors (Tab. 4), führt zu Absinken der Plasmainsulinspiegel (IMI), steigert den Blutzucker und ruft u. U. eine diabetische Stoffwechsellage hervor. Diazoxid hat sich insbesondere bei Operationskontraindikation, z. B. bei schlechtem Allgemeinzustand oder inoperablen Inselzellkarzinomen, bewährt (111, 129). Nebenwirkungen sind Ödeme durch Natriumretention, Tachykardie, Hirsutismus und gastrointestinale Symptome. – Über den Wert des Streptozotocins (Upjohn) für die Insulinombehandlung läßt sich noch nichts sicheres aussagen. Streptozotocin wirkt β -zytostatisch und wird zur Induktion eines experimentellen Diabetes mellitus verwandt (212).

Kausale Therapie

Die Therapie der Wahl beim Insulinom ist einerseits die operative Totalentfernung des Adenoms oder Karzinoms und andererseits, bei kleinen Adenomen, Adenomatose oder Inselzellhypertrophie bzw. -hyperplasie (Schnellschnitte!), die subtotale Pankreatektomie. Da die Adenome, wie erwähnt,

sehr klein sein können, erfordert dieser Eingriff eine erhebliche Geduld vom Operateur.

*b) Übersicht über endokrine Krankheitsbilder bei Inselzelltumoren (78, 160)
s. Tabelle 22*

Insulinom: B-Zelltumor (s. o.).

Zollinger-Ellison-Syndrom: Es handelt sich um einen Nicht-B-Zellinseltumor. Diese Tumoren sind z. T. multipel, gelegentlich findet sich auch eine Inselzellhyperplasie. Mehr als 50% der Tumoren sind maligne (346), sie produzieren *Gastrin* (262) und üblicherweise kein Insulin. Bei weniger als 10% der Fälle wurde aber doch ein Hyperinsulinismus beobachtet (322). Die Gastrinsekre-

Tab. 22: Endokrine Krankheitsbilder bei Inselzelltumoren.

Insulinom	B-Zelle	Insulin	Hypoglykämie
Zollinger-Ellison-Syndrom	Nicht-B-Zelle	Gastrin	Gastrale Hypersekretion Ulcera (Diarrhoe)
Priest-Alexander-Verner-Morrison-Syndrom	Nicht-B-Zelle	(Serotonin??)	Diarrhoe Hypokaliämie
Glukagonom	A-Zelle	Glukagon	Hyperglykämie
Inselzell-Karzinom (exkretor. Pankreas-Karzinom)	?	ACTH	Ektopisches ACTH-Syndrom
Endokrine Poly-Adenomatose (sporad.-familiär)	Inselzellen, Epithelkörperchen HVL, NNR (Schilddrüse) u. a.	Multiple Hormone	Verschiedene Symptome (MEHA-Syndrom)
Mischsekretion bei Inselzelltumoren	?	Multiple Hormone	Verschiedene Symptome
Ektopische Insulin-Sekretion (?) bei nichtpankreatischen Tumoren	Verschiedene Epitheliale + Mesenchymale (?)	Insulin (?) Insulinähnliche Aktivität (?)	Hypoglykämie

tion führt einerseits zu einer *gastralen Hypersekretion* (78, 160, 219, 306) und andererseits zu einer *fulminanten Ulkusdiathese* mit Neigung zu atypischer Lokalisation, Resistenz gegen internistische Therapie und häufigen Komplikationen, sowie Rezidiven. Die gastrale Hypersekretion ist erkennbar an der auf 1–4 Liter pro 12 Stunden, d. h. auf mehr als 100 bis 150 ml/Stunde gesteigerten Sekretmenge (78, 160, 219, 306). Die Basalsekretion an HCl ist auf über 100 mÄqu/12 Std. (normal etwa 18 mÄqu/12 Std.) gesteigert.

In etwa 30% der Fälle bestehen zusätzlich Durchfälle, bei ca. 25% (?) pluri-glanduläre Adenome (MEHA-Syndrom, s. u., 160).

Priest-Alexander-Verner-Morrison-Variante des Zollinger-Ellison-Syndroms (159, 160, 190, 344): Auch hier handelt es sich um einen Nicht-B-Zelltumor. Klinisch stehen die *exzessive Diarrhoeneigung*, bis zu 20 Stuhlentleerungen von bis zu 8 Litern pro Tag, und schwerste *Kaliumverluste* von bis zu 200 bis 400 mÄqu/Tag mit daraus resultierender *Hypokaliämie* im Vordergrund. Die Hypokaliämie geht mit Adynamie, Hypotonie und kalipenischer Nephropathie einher. Da bei diesem Syndrom gelegentlich auch Ulzera beobachtet werden, ist eine sichere Abgrenzung vom Zollinger-Ellison-Syndrom nicht immer möglich. – Einige dieser Fälle weisen Flush-Symptome auf, so daß man an eine Auslösung der Durchfälle durch das *Serotonin* gedacht hat (Tab. 22); der humorale Faktor, der dieses Syndrom auslöst, ist jedoch noch nicht bekannt (159, 160, 190, 290, 344). Einige Fälle weisen eine Hyperglykämie auf (159), so daß eine Glukagonsekretion angenommen wurde.

Glukagonom: Es handelt sich um einen A-Zelltumor, wobei die Sekretion von Glukagon zum Auftreten eines milden Diabetes mellitus führt (194, 312). Glukagon hat keine ulzerogene Wirkung.

Inselzelltumoren (Karzinome) und Karzinome des exkretorischen Pankreas mit Cushing-Syndrom: In diesen Fällen handelt es sich um eine der möglichen Lokalisationen des ektopisch ACTH-produzierenden Tumors (226, 279). Daß Pankreaskopftumoren gelegentlich zu Hypoglykämien führen können, wurde bereits erwähnt (51, 192).

Syndrom multipler endokriner Hyperplasien und Adenome = MEHA-Syndrom: Das Zollinger-Ellison-Syndrom oder seine Varianten können mit Adenomen anderer endokriner Drüsen, z. B. der Epithelkörperchen, des Hypophysenvorderlappens oder der Nebenniere, welche meist benigne sind, kombiniert sein (34, 47, 160). Neben dem sporadischen Auftreten des MEHA-Syndroms kennt man eine familiäre Form der endokrinen Polyadenomatose, das Wermer-Syndrom (13, 146, 160).

Mischsekretion bei Inselzelltumoren (160, 212): Die Symptome: Hypoglykämie – Ulzera – Durchfälle, Hypokaliämie – Cushing-Syndrom – Pigmen-

tierung – Hyperglykämie entsprechen der Sekretion von: Insulin – Gastrin – Serotonin? – ACTH – MSH – und Glukagon.

Die ektopische Insulinsekretion durch nichtpankreatische Tumoren (35, 102, 180) wurde verschiedentlich postuliert. Es ist noch nicht sicher entschieden, ob diese Möglichkeit vorkommt; zumindest sind keineswegs alle Hypoglykämien bei großen nichtpankreatischen Tumoren durch Insulinsekretion bedingt (siehe S. 84).

4. Iatrogenen Hyperinsulinismus

Am geläufigsten ist der *hypoglykämische Schock* bei *Insulinüberdosierung* im Zusammenhang mit der *Diabetestherapie* (s. S. 63). Die differentialdiagnostischen Kriterien, die zwischen hypoglykämischem Koma und diabetischem Koma unterscheiden lassen, sind in Tabelle 23 zusammengestellt. Bei der Therapie des Diabetes mellitus mit Insulin kommt es zu Überdosierungen durch *Medikationsfehler* von seiten des Patienten oder zu *nächtlichen Hypoglykämien* insbesondere bei Anwendung von Verzögerungsinsulinen, welche der Aufmerksamkeit des Arztes entgehen können, zumal die einsetzende Gegenregulation den Nüchternblutzucker des Patienten am nächsten Morgen nicht selten besonders hoch erscheinen läßt. Durch Hypoglykämie gefährdet ist ins-

Tab. 23: Differentialdiagnose.

Hypoglykämisches Koma

Angst
 Hungergefühl
 feuchte Haut
 nicht-hypotone Bulbi
 weite Pupillen
 Babinski, Tremor
 normale Atmung
 Tachykardie,
 gut gefüllter Puls
 RR normal-hoch
 Unruhe-Krämpfe
 kein Azetongeruch
 Urin: Zucker \emptyset
 Azeton \emptyset
 Blut: Keine Azidose

Diabetisches Koma

Polyurie-Polydipsie
 Anorexie, Erbrechen
 Oberbauchschmerzen
 trockene Haut
 (Fieber)
 weiche Bulbi
 große Atmung (Kußmaul)
 Tachykardie
 flacher Puls
 RR normal-niedrig
 Bewußtseinstrübung – Koma
 Azetongeruch
 Urin: Zucker +
 Azeton +
 Blut: Azidose

besonders der *juvenile Diabetiker*, dessen instabiler Stoffwechsel einerseits zur Entgleisung ins diabetische Koma und andererseits zu Hypoglykämien neigt. Im Falle einer *Insulinresistenz* (s. S. 63), welche mit enorm hohen Insulindosen bekämpft wird, kann es nach Sättigung der Antikörperkapazität zu einem überschießenden Insulinangebot durch Dissoziation des Antikörper-Insulin-komplexes nach Normalisierung der Stoffwechsellage kommen (342). – Ein hypoglykämischer Schock bei Insulintherapie kann durch zeitweisen Leistungs-sport ausgelöst werden. Die hypoglykämischen Reaktionen bei der Insulin-therapie sind nicht nur wegen der in Tabelle 20 zusammengestellten Symptome und Komplikationen bedeutsam. Sie haben eine beträchtliche soziale Bedeutung, z. B. infolge der *Verkehrsfährdung* durch insulinbedingte hypo-glykämische Bewußtseinsstörungen.

Die von SAKEL eingeführte *Insulinschockbehandlung* von endogenen Psycho-sen ist eigentlich auf eine Zufallsbeobachtung zurückzuführen. SAKEL ver-suchte, bei katatonen Patienten durch Insulin das Hungergefühl anzureizen und diese dadurch zum Essen zu bringen. Er fand empirisch, daß der hypo-glykämische Schock zu einer Besserung der Psychose führte. Die Gefahren der psychiatrisch-therapeutischen Hypoglykämie sind vor allem das Entstehen eines prolongierten hypoglykämischen Komats, evtl. mit Hirnödemen (232), sowie die Erzeugung eines hypoglykämischen Defektsyndroms.

Insulinüberdosierungen kommen aus *suizidaler Absicht* oder bei Mordver-suchen vor. Stoffwechselgesunde *Psychopathen* spritzen sich manchmal Insulin, in diesen Fällen kann der Beweis durch den Nachweis von zirkulierenden Antikörpern gegen Insulin erbracht werden (s. o.). Es wurde auch eine Insulin-sucht beschrieben. – Bei *kindlichen* Diabetikern werden hypoglykämische Reaktionen nach *heimlicher Insulinüberdosierung* zum Ausgleich erheblicher Diätfehler beobachtet.

5. Stimulation durch Pharmaka

Hypoglykämien durch Sulfonylharnstoffderivate sind eine keineswegs ganz seltene Komplikation (s. S. 57). Beim Normalen ist der Insulinanstieg nach Tolbutamid im allgemeinen nicht höher als der glukosebedingte Anstieg des Plasmainsulins (342). Eine *abnorme Empfindlichkeit* gegen Sulfonylharnstoff-derivate findet sich dagegen beim Insulinom (s. S. 74). In Gefahr, eine Hypo-glykämie zu bekommen sind Patienten, die unter Sulfonylharnstofftherapie stehend *potenzierende Medikamente* (Pyrazolon, Salizylate, Sulfonamide, Phenylbutazon, Alkohol, Tris) erhalten (103). Diese können die normale Halbwertszeit des Tolbutamids (Tab. 17) von 5 Stunden auf z. B. ca. 30 Stun-

den erhöhen (168, 268). In besonderer Gefahr sind die *Leber- und die Nierenkranken*, bei denen ebenfalls eine verlängerte Halbwertszeit des Tolbutamids beobachtet wurde (20). Schwere hypoglykämische Reaktionen, mit den in Tabelle 20 wiedergegebenen Symptomen, wurden nach allen Sulfonylharnstoffderivaten (Tab. 17) beschrieben (20, 74, 177, 268, 271, 275, 292). Sie kommen auch bei *Nichtdiabetikern* (20, 271) und bei Suizidversuchen (74, 275) vor.

Bei exzessivem *Koffein- und Nikotingenuß* kann es zu häufig wiederkehrenden Steigerungen des Blutzuckerspiegels und damit zu einer Zunahme des Insulingehaltes im Plasma und in den B-Zellen kommen. Letztere führen dann unter Umständen zu erheblichen Hypoglykämien (342). Sie haben ferner eine laufende Befriedigung des Hungergefühls und damit eine „pankreatogene“ Fettsucht (s. S. 31) zur Folge. Auch bei häufiger *kohlenhydratreicher* Nahrungsaufnahme wird dieses Phänomen beobachtet.

6. Abnorme Leuzinempfindlichkeit

Orale oder intravenöse Leuzingaben führen zu einer Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion. Der Wirkungsmechanismus des Leuzins ist noch nicht geklärt. Weitere Untersuchungen zeigten, daß fast alle Aminosäuren wirksam sind, wobei das Arginin die stärkste Wirkung hat. Teleologisch gesehen ist die Steigerung der Insulinsekretion durch Aminosäuren sinnvoll, da Insulin bezüglich der Proteinsynthese einen anabolen Effekt hat (s. S. 16). Ob eine Hypoglykämie durch Leuzin ausgelöst werden kann, ist von der Potenz des insulinantagonistischen Systems abhängig.

Die *abnorme Leuzinempfindlichkeit der Inselzelltumoren* (272) wurde bei der Diagnostik der Inselzelltumoren schon erwähnt. Die diagnostische Bedeutung der Leuzinbelastung ist wegen falsch positiver und falsch negativer Testergebnisse beschränkt (110).

Auch bei *normalen Erwachsenen* kann eine *Leuzinüberempfindlichkeit* durch *Tolbutamid* und *Chlorpropamid* induziert werden (61, 99). Diese Beobachtung erklärt das Auftreten hypoglykämischer Reaktionen nach Sulfonylharnstoffbehandlung von Nichtdiabetikern.

COCHRANE und Mitarb. (57) zeigten, daß ca. $\frac{1}{3}$ der zweifellos heterogenen *idiopathischen Hypoglykämien des Kindesalters* (s. S. 89) durch Leuzin provozierbar ist. Das Leuzin stimuliert auch hier die pankreatische Insulinsekretion (25, 89). Die Behandlung besteht in einer Verteilung des Leuzinmindestbedarfes über den ganzen Tag und zusätzlicher ACTH-Therapie. Evtl kann Diazoxid eingesetzt werden (9).

Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist die *Hypoglykämie der Neugeborenen und Kleinkinder* (25, 191a) von *Müttern mit Diabetes mellitus*. Wir kennen einerseits die *Embryopathia diabetica* oder *hypoglykaemica* der Neugeborenen *manifest* diabetischer Mütter (s. S. 34), insbesondere wenn diese zusätzlich eklamptische Symptome hatten. Bei den Neugeborenen findet sich eine erhöhte Insulinaktivität im Plasma (208). Diese führt zur Hypoglykämie, unter Umständen mit plötzlichem Tod, oder mit kongenitalen Mißbildungen, Lungenhyalinose, Ataxie, Spastik, Tremor und glykogenotischen Kardiomegalien (207). Tod oder schwere hirnorganische Schäden (bleibendes Anfallsleiden, Demenz) bei Neugeborenen oder Kleinkindern mit rezidivierenden Hypoglykämien sind bei Kindern von normalen Müttern seltener oder weniger schwerwiegend als bei Kindern diabetischer Mütter. Man nimmt daher zusätzliche Faktoren, die zu intrauteriner oder perinataler Hirnschädigung führen, an (3, 164). – Von diesen Fällen müssen die hypoglykämischen Attacken der Neugeborenen *potentiell oder latent diabetischer Mütter* abgegrenzt werden. Kinder mit sogenannter „idiopathischer“ Hypoglykämie, die jünger als 2 Jahre sind, haben in ihrer Familie eine vermehrte Häufigkeit des Diabetes mellitus (241, 289). Klinisch äußern sich diese Hypoglykämien in Form verschiedener Anfallsleiden; das Plasmainsulin ist meist erhöht (289). Nach der Hypothese von VALLANCE-OWEN (316) soll von der potentiell diabetischen Mutter das dominant erbliche insulinantagonistische Synalbumin (Tab. 11) über die Plazenta in den Föten gelangen. Hier wirkt es insulinantagonistisch und erklärt somit die Inselzellhypertrophie und die erhöhten Plasmainsulinspiegel (IMI), die bei übergewichtigen Totgeburten bzw. Neugeborenen von potentiell diabetischen Müttern mit normaler Glukosetoleranz (Tab. 8) beobachtet werden. Bei verminderter Insulinaktivierung (Unreife der Leber?) führt der Hyperinsulinismus bei den Neugeborenen zu hypoglykämischen Symptomen.

Die *Diagnose* einer *Neugeborenenhypoglykämie* ist insofern nicht ganz einfach, als normale Neugeborene einen mittleren Blutzuckerspiegel von nur 35 mg⁰/o haben (316). Auch bei niedrigeren Blutzuckerspiegeln finden sich normalerweise keine Symptome. Man diagnostiziert eine Neugeborenenhypoglykämie daher, wenn die Symptome bei einem Blutzuckerspiegel von unter 20 mg⁰/o auf eine Glukoseinjektion ansprechen.

7. Abnorme Insulinempfindlichkeit

Von *relativem Hyperinsulinismus* oder *inadäquater Insulinsekretion* spricht man, wenn eine noch so geringe Insulinsekretion durch Schwächen im insulin-

antagonistischen hormonalen System zu hypoglykämischen Symptomen führen. Diese Situation wird bei kombinierten oder isolierten Defekten der hormonalen gegenregulatorischen Faktoren (s. S. 28 ff. und S. 68) beobachtet. Es handelt sich zumeist um eine *sekundäre hepatische Hypoglykämie*, da diese Faktoren die Glykogenolyse und Glukoneogenese in der Leber stimulieren. Eine solche abnorme Insulinempfindlichkeit wird bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Nebennierenrindeninsuffizienz (40), Hypothyreose, Mangel oder Fehlen an A-Zellen (McQuarrie-Syndrom) (131, 196), bei isoliertem Wachstumshormon- oder ACTH-Mangel (139, 141, 334) und schließlich bei mangelnder Adrenalinsekretion auf eine Insulinhypoglykämie hin (141, 280, 321) gesehen. Eine mangelnde Adrenalinsekretion läßt sich durch Zufuhr von 2-Deoxy-D-Glukose nachweisen, die beim Normalen und beim Patienten mit idiopathischem Morbus Addison zu einer Steigerung der Urinausscheidung an Adrenalin und zu erhöhten Blutzuckerspiegeln führt, während dies bei der Nebennierenrindeninsuffizienz vom Adrenalektomietyp nicht der Fall ist.

Die *Störungen der hormonalen Gegenregulation* sind durch entsprechende klinische Untersuchungen meist sicher zu erkennen. Die in diesen Fällen abnorm gesteigerte Insulinempfindlichkeit ist u. a. durch den früher zu diagnostischen Zwecken angewandten, heute aber als gefährlich erkannten Insulintoleranztest dokumentiert, bei dem es zum Absinken des Blutzuckers auf unter 50 mg% kam (Simultan-EEG, s. S. 74). Die Behandlung besteht in einer Substitutionstherapie der vorliegenden endokrinologischen Erkrankung.

II. Nichtinsulinbedingte Hypoglykämie

1. Nichtpankreatische große Tumoren

Eine Reihe von Beobachtungen von schweren Hypoglykämien bei großen, meist retroperitonealen, epithelialen oder mesenchymalen Tumoren liegt vor (35, 102, 120, 145, 180, 251, 342). Diese Tumoren sind häufig maligne (180). Man nahm zunächst an, daß die Hypoglykämie durch eine ektopische Insulinsekretion hervorgerufen würde (35, 102, 180). Die größere Zahl dieser Tumoren führte jedoch zu keiner Hyperinsulinämie; es ließ sich auch kein Insulin aus dem Tumor extrahieren (120, 145, 342). Auch die Möglichkeit, daß der Tumor infolge seiner aeroben Glykolyse einen extrem großen Glukosebedarf habe, scheint ausgeschlossen (251). Der Tumor scheint eher eine noch nicht näher charakterisierte Substanz (Leuzin? Tryptophan?) zu produzieren, welche die pankreatische Insulinsekretion stimuliert (120, 145, 251).

2. Gesteigerte Glukoseutilisation und Ausscheidung

Hypoglykämische Symptome, die auf diesen Mechanismus zu beziehen sind, werden bei der Laktation und bei der renalen Glukosurie (s. S. 3) beobachtet.

3. Kohlenhydratstoffwechselstörungen

a) Fruktoseintoleranz

Diese erbliche Erkrankung hat keine Beziehung zu der benignen Fruktosurie. Bei *Säuglingen und Kleinkindern* kommt es nach Fruktose- oder Saccharoseaufnahme zu einer *akuten Hypoglykämie*. Gleichzeitig kommt es zum Anstieg des Blutfruktosespiegels, des Laktatspiegels sowie zum Abfall des Serumphosphors und zum Abfall der insulinähnlichen Aktivität (ILA). Die Hypoglykämie bessert sich auf Glukagon nicht, sie führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Wachstumshormon. Wenn die Säuglinge an dieser Hypoglykämie nicht sterben, so kommt es bei den Kindern, die unter rezidivierenden Hypoglykämien leiden, bei chronischer Fruktoseresorption zu Fettleber und Leberzirrhose. Erreichen die Patienten das Erwachsenenalter, so haben sie ein kariesresistentes Gebiß. – Die Diagnose wird durch einen Fruktosebelastungstest gestellt, Heterozygotenteste (24) erlauben die Erkennung von Merkmalsträgern dieser *rezessiv-erblichen Erkrankung*. – Die Behandlung besteht in einer streng fruktose- und saccharosefreien Diät unter Ascorbinsäurezusatz.

Im Mittelpunkt der Pathophysiologie dieser Erkrankung steht der extreme *Mangel an Fruktose-1-P-Aldolase* (114). Bei Leberbiopsien (29) werden u. U. nur 40% der normalen Aktivität gefunden. Infolge dieses enzymatischen Defektes kommt es zu einem Anstieg der Gewebsspiegel an Fruktose-1-P (29, 141), welches einerseits die Aktivität der Fruktokinase hemmt und so zum Anstieg der Fruktosespiegel im Blut führt. Andererseits hemmt das Fruktose-1-P auch die Fruktose-1,6-Diphosphat-Aldolase, so daß der Aldolase-Quotient (F-1,6-DP/F-1-P), der in der Leber normalerweise 1 ist, hier nur mehr auf 6 gesteigert ist (29). Die Minderung der Aktivität der Fruktose-1,6-DP-Aldolase führt zu einer Beeinträchtigung der Glukoneogenese. Hierdurch und durch eine verminderte Aktivierbarkeit der Leberphosphorylase (Glukagonresistenz, 69), welche eine Verminderung der Glykogenolyse zur Folge hat, ist die *Glukoseproduktion* durch die *Leber* beeinträchtigt, was die Hypoglykämie zur Folge hat.

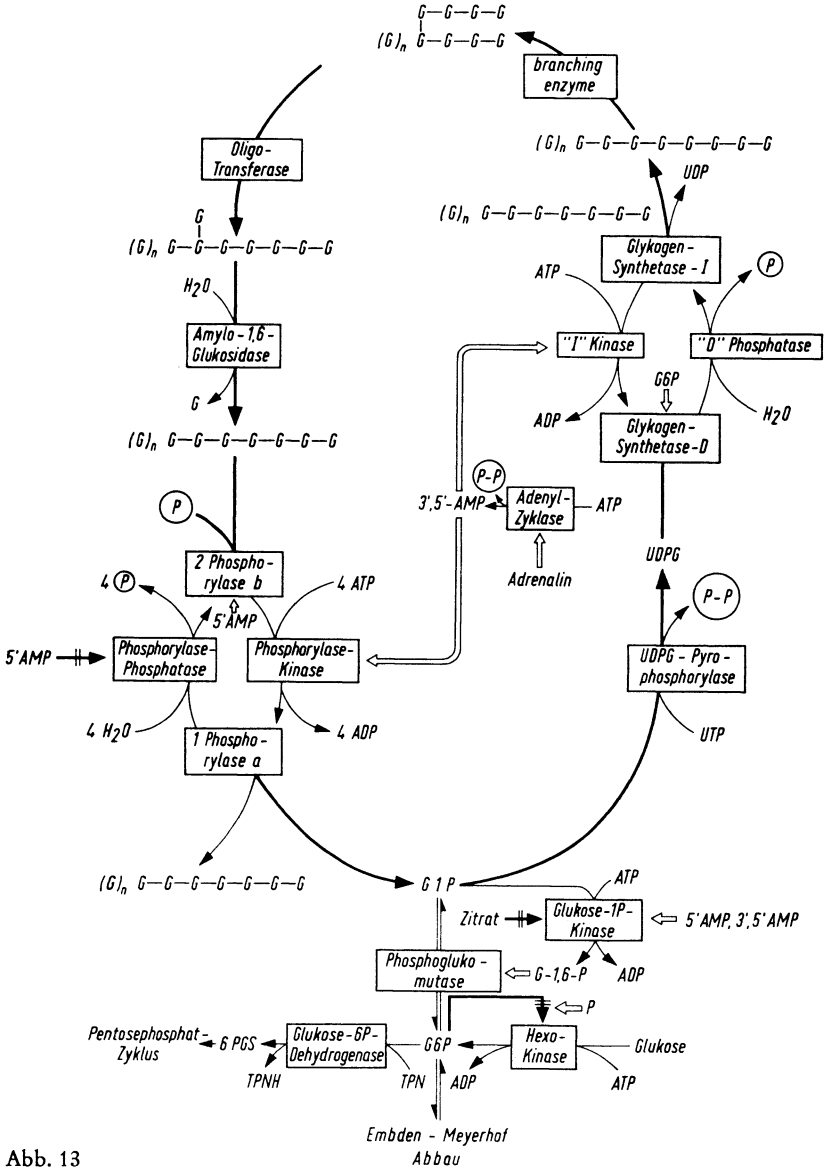


Abb. 13

Emden - Meyerhof
Abbau

b) Glykogenspeicherkrankheiten (Glykogenosen)

Verschiedene enzymatische Defekte (Abb. 13) führen zu verschiedenen Formen der Glykogenosen (12, 141, 178, 325), die unterschiedliche klinische Bilder und keineswegs alle Hypoglykämien zur Folge haben.

Typ I: Hepatorenale Glykogenose – von Gierkesche Krankheit: Bei dieser autosomal-rezessiv erblichen Erkrankung kommt es zu Kleinwuchs, Hepatomegalie, vergrößerten Nieren, puppenhaftem Gesicht, Hypoglykämien, Laktatazidose bei körperlicher Belastung und Hämaturie. Dieser Erkrankung liegt ein *Glukose-6-Phosphatase*mangel (CORI, 1952) zugrunde, welcher in Leber- und Nierenpunktaten oder in Thrombozyten nachgewiesen werden kann (141, 178). Dementsprechend läßt sich mit Adrenalin und Glukagon bei diesen Patienten die Glykogenolyse zwar aktivieren, es kann aber zu keinem Anstieg des Blutzuckers kommen, da Glukose-6-P nicht dephosphoriert werden kann. Das Glukose-6-Phosphat wird bei Aktivierung der Glykogenolyse über den Emden-Meyerhof-Weg zu Laktat abgebaut, so daß die bei diesen Patienten beobachteten Laktatazidosen entstehen. – Die Behandlung dieses Typs der Glykogenosen besteht in der Verabreichung häufiger Mahlzeiten; eine Langzeitbehandlung mit Glukagon führt zu keinem Anstieg des Blutzuckers (221, 342).

Typ II: Generalisierte Glykogenose – Pompesche Krankheit: Bei dieser schwersten Form der Glykogenosen kommt es zum Tod im Säuglings- oder Kleinkindesalter. Im Vordergrund stehen die glykogenotische Kardiomegalie und Hepatomegalie. Daneben wurde eine neuromuskuläre Form beschrieben, bei der dystrophischer Muskelschwund, Intentionstremor, Spastik und andere Symptome beobachtet werden. Die Erkrankung scheint durch einen Mangel an α -Glukosidase hervorgerufen zu sein. Der Glykogengehalt der Organe

Abb. 13: Schematische Darstellung des Glykogenstoffwechsels aus SCHIMRIGK und Mitarb. (260).

Da das Schema für den Muskelstoffwechsel entworfen wurde, ist als die Adenylzyklase stimulierendes Hormon nur das Adrenalin und nicht das Glukagon aufgeführt. Ausgehend von Glukose-1-Phosphat (G-1-P) sind rechts die Reaktionen der Glykogensynthese und links der Glykogenabbau dargestellt. Die Enzymdefekte der Glykogenosen sind im Text erläutert. Der dem Typ II (Pompesche Krankheit) vermutlich zugrunde liegende Mangel an lysosomaler saurer α -1,4-Glukosidase (H. G. HERS in 325) ist in dem Schema nicht berücksichtigt. In diesen Fällen wird das strukturell normale Glykogen in von Membranen umgebenen Granula intrazellulär gespeichert, da die α -1,4-Glukosidase-freien Lysosomen mit ihren Katespsinen die normalerweise glykogenabbauenden Enzyme, Phosphorylase und Amylo-1-6-Glukosidase zerstören.

kann 2–15% des Frischgewichtes betragen! Hypoglykämien und Laktatazidosen werden nicht beobachtet.

Typ III: Grenzdextrinose: Hier handelt es sich um einen Mangel an *Amylo-1,6-Glukosidase*, debranching enzyme, der eine Speicherung kurzketziger Grenzdextrine zur Folge hat (Abb. 13). Hypoglykämien werden nur bei jüngeren Kindern beobachtet, Hepatomegalie und Muskelschwäche stehen im Vordergrund des klinischen Bildes.

Typ IV: Amylopektinose: Bei dieser Form besteht ein Mangel an branching enzyme(?), der zur Speicherung eines wenig verästelten Amylopektins mit längeren Ketten führt. Meist wird nur eine mäßige Nüchternhypoglykämie beobachtet. Kinder haben eine Hepatosplenomegalie, aus der sich später eine Leberzirrhose entwickelt.

Typ V: Muskuläre Glykogenose – McArdle-Syndrom: Bei dieser Erkrankung fehlt isoliert die *Muskelphosphorylase* (250, 260), das Enzymmuster im Muskel ist sonst unauffällig. Das Muskelglykogen ist bis auf 4% des Frischgewichtes vermehrt. Hypoglykämien werden nicht beobachtet, die Blutzuckerregulation ist normal. Klinisch bestehen myasthenische Symptome, krampfartige Muskelschmerzen bei Belastung und eine Pseudohypertrophie des glykogenotischen Muskels.

Typ VI: Leberphosphorylase-Typ: Bei dieser Erkrankung besteht ein isolierter Mangel an *Leberphosphorylase*, dementsprechend wird die Glykogenspeicherung nur in der Leber gefunden. Klinisch zeigt sich, neben milder Nüchternhypoglykämie, eine Hepatomegalie.

Einen schematischen Überblick über den Glykogenstoffwechsel gibt Abbildung 13 (260).

c) Galaktosämie

Bei dieser erblichen Erkrankung (141) führen Galaktosebelastungen zu Absinken des Blutspiegels an wahrer Glukose (enzymatische Bestimmung) auf hypoglykämische Werte, während Reduktionsproben einen Anstieg der „Blutzuckerwerte“ zeigen. Die Neugeborenen erkranken mit Erbrechen, Durchfällen, Ikterus, Hepatomegalie, Katarakt und Hypoglykämien. Es handelt sich um einen Mangel an *Galaktose-1-P-Uridyltransferase* (59, 141). Die Diagnose kann durch Galaktosebelastung oder durch einen enzymatischen Test (59, 132), welcher auch als Heterozygotentest verwandt wird, gestellt werden. Die Therapie besteht in einer galaktosearmen Diät, bei Erwachsenen bessert sich die Symptomatik spontan, da die UDP-Gal-Pyrophosphorylase einspringt (141). – Infolge des Mangels an Gal-1-P-Uridyltransferase kommt es zu einem erhöhten Gehalt an Galaktose-1-P in den Geweben. Galaktose-1-P hat offensichtlich eine direkte toxische Wirkung auf das ZNS, so daß

die Debität in diesen Fällen nicht durch die Hypoglykämie bedingt sein muß. Der Mechanismus der Entstehung der Hypoglykämie bei der Galaktosämie ist noch nicht ganz klar. Es wird eine partielle Hemmung und Inaktivierung der Phosphoglukomutase, mit nachfolgender Minderung der Glykogenolyse, und ferner eine Minderung der Glukoneogenese postuliert, welche durch eine Hemmung der tubulären Aminosäurerückresorption durch Galaktose-1-P mit Aminoazidurie und nachfolgendem Mangel an Substraten für die Glukoneogenese bedingt sein soll (141).

4. Infantile idiopathische unspezifische Hypoglykämie

Bei der unspezifischen idiopathischen Hypoglykämie des Kindes ohne Leuzinempfindlichkeit (25) handelt es sich offensichtlich um eine *heterogen* zusammengesetzte Gruppe: Kinder mit erhöhten Plasmainsulinspiegeln (289) sollten abgegrenzt und in der Verwandtschaft nach einem Diabetes mellitus (s. S. 83) geforscht werden. – Die zweite Gruppe sind die Kinder mit idiopathischer unspezifischer Hypoglykämie, die keine erhöhten oder sogar eher etwas niedrige Nüchterninsulinspiegel haben (25, 342). Die Pathogenese der Hypoglykämie ist in diesen Fällen nicht geklärt. – Ferner müssen Neugeborene abgegrenzt werden, die bei niedrigen Plasmainsulinspiegeln (IMI) eine verminderte Glukoseelimination und einen noch stärker verminderten Zufluß von endogener Glukose aufweisen und gravierende Symptome von seiten des ZNS durch ihre Hypoglykämien haben (124). Bei diesen meist untergewichtigen Neugeborenen besteht eine Verminderung der Glykogenolyse in den ersten 5–10 Lebenstagen, die nach dieser Periode im Zuge der Reifung der Stoffwechselforgänge spontan heilt. Die Prognose der zentralnervösen Symptome ist hier allerdings besonders schlecht (bleibende Intelligenzminderung). Einige dieser Neugeborenen weisen eine subnormale Mehrausschüttung von Adrenalin nach Insulinhypoglykämie auf, einige haben vielleicht einen Glukagonmangel (141). Der Versuch einer Glukagontherapie ist in diesen Fällen nützlich (324).

5. Primär hepatogene Hypoglykämie

Hypoglykämien bei verschiedenen Lebererkrankungen (207) können auf sehr *unterschiedliche Weise* entstehen. Im Hinblick auf die zentrale Bedeutung der Leber für die Blutzuckerhomöostase ist das nicht überraschend. Die Insulinwirkung ist nach der Leberpassage, wie MEYTHALER schon 1930 zeigte, ver-

mindert (207). Bei Leberparenchymschäden, insbesondere auch bei portalem Umgehungskreislauf, kann die Insulininaktivierung durch die Leber gestört sein. Ferner wird bei Lebererkrankungen eine gesteigerte Tolbutamidempfindlichkeit mit verlängerter Halbwertszeit des Tolbutamids beobachtet (s. o.). Auch eine erhebliche Verminderung des Glykogengehaltes der Leber, z. B. beim Leberkarzinom, kann Ursache der Hypoglykämie sein. Schließlich findet sich eine verminderte Glukoneogenese, z. B. bei der Hepatitis, in diesen Fällen führt die Injektion von 1 mg Glukagon zu keinem Blutzuckeranstieg. – Paradoxe Weise findet sich beim Leberparenchymschaden häufig eine durch Belastungsproben aufzudeckende Minderung der Glukosetoleranz aufgrund einer *Insulinunterempfindlichkeit* (s. S. 33). Andererseits kommt es dann aber 3–5 Stunden nach der Glukosebelastung zu hypoglykämischen Symptomen, wenn die exogene Glukose verbraucht ist und die Nachlieferung endogener Glukose durch verminderte Glykogenbestände und gestörte Glukoneogenese nicht ausreicht.

6. Alkoholismus

Bei chronischen Alkoholikern werden schwere neurologische Ausfälle und komatöse Zustände beobachtet, die *nicht* durch eine schwere *Alkoholintoxikation*, sondern, wie die Reversibilität bei Glukoseinjektion zeigt, durch eine nachweisbare *Hypoglykämie* bedingt sind. Diese Fälle sind keineswegs selten (109). Es handelt sich um Hypoglykämien, die durch reinen Alkohol provozierbar sind und einige Stunden nach der Alkoholaufnahme auftreten. Durch längeres *Fasten* wird sowohl der chronische Alkoholiker, aber auch der Normale gegen diese Nebenwirkung des Alkohols sensibilisiert. Die nähere Untersuchung der Hypoglykämien dieser chronischen Alkoholiker (109) ergab keine Zeichen der akuten Leber- oder Pankreasschädigung (SGOT und Amylase normal). Weder die biologische (ILA) noch die radioimmunologische (IMI) Bestimmung der Plasmainsulinspiegel zeigte einen Hyperinsulinismus. Die Stimulierung der Insulinsekretion durch Tolbutamid und Glukose war in diesen Fällen normal. Gegen die Beteiligung des Insulins an der Alkoholhypoglykämie spricht die Tatsache, daß sie auch bei juvenilen Insulinmangeldiabetikern beobachtet wird, und daß Untersuchungen mit ¹⁴C-Glukose zeigten, daß die periphere Glukoseutilisation nicht vermehrt ist, also *kein vermehrter Insulineffekt* nachweisbar ist. Da durch Glukagon der Blutzucker bei der Alkoholhypoglykämie nicht zu steigern ist, nimmt man eine *Glykogenverarmung* der Leber an. Zusätzlich besteht eine *Verminderung der Glukoneogenese*, für deren Entstehung eine durch die Äthanoloxidation

1. Glukagonwirkungen

Leber: In der Leber wirkt Glukagon antagonistisch (s. S. 16) zum Insulin (203, 204). Es steigert die *Glykogenolyse*. Für diesen Effekt ist eine *Aktivierung der Phosphorylase* über eine Stimulierung der Adenylzyklase und eine Steigerung des Gehaltes an zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat, bei gleichzeitiger *Aktivitätsminderung der Glykogensynthetase* verantwortlich (80, 204, 309). Glukagon ist um fast zwei Zehnerpotenzen glykogenolytisch wirksamer als Adrenalin und somit das physiologische glykogenolytische Agens (259, 295), es wirkt allerdings nur in der Leber und nicht im Muskel. – Glukagon steigert ferner die *Glukoneogenese* (155, 204, 259, 324), was eine vermehrte Aufnahme von Aminosäuren durch die Leber mit absinkenden Aminosäureplasmaspiegeln und gesteigerter Harnstoffsynthese in der Leber zur Folge hat. Glukagon steigert ferner die Ketogenese und die Kaliumabgabe der Leber (204).

Peripherie: Für die Peripherie wirkt Glukagon durch Erhöhung des Blutzuckers synergistisch zum Insulin. Eine Steigerung des Glukoseumsatzes im *Muskel* durch Glukagon war dagegen nicht nachweisbar. Am *Fettgewebe* stimuliert Glukagon die Lipolyse, und zwar vermutlich wiederum durch Aktivierung der Adenylzyklase, Anstieg des zyklischen 3',5'-AMP-Gehaltes und Aktivierung der hormonabhängigen Triglyzeridlipase (130, 324). – Kreislaufwirkungen des Glukagons wie eine Steigerung der Leberdurchblutung und eine Senkung des mittleren Blutdrucks bei Normalpersonen (101), sowie ein positiv chronotroper Effekt (326) scheinen von untergeordneter Bedeutung zu sein. Glukagon wurde zur Provokation beim Phäochromozytom vorgeschlagen.

2. Regulation der Glukagonsekretion

Bei *absinkendem Blutzucker* läßt sich mittels radioimmunologischer Bestimmung eine Steigerung der Sekretion des *pankreatischen Glukagons* in der Pankreasvene nachweisen. Dieses führt dann (s. o.) zu einer gesteigerten Glukoseproduktion durch die Leber. Umgekehrt vermindert ein steigender Blutzucker die Sekretion des pankreatischen Glukagons und damit die Glukoseproduktion der Leber. Das Glukagon wird wegen seiner in der Leber glykogenolytischen und glukoneogenesefördernden und im Fettgewebe die Lipolyse stimulierenden Wirkung auch als *Hungerhormon* (313, 324) bezeichnet, während Adrenalin Notfallshormon genannt wurde. – Wird *Glukose* aus dem *Darm* resorbiert, so beobachtet man einen Anstieg der Spiegel an nichtpankreatischem *Enteroglukagon*, aber nicht an pankreatischem Glukagon, wie von

SAMOLS und Mitarb. (252) ursprünglich angenommen. Das Enteroglukagon verdankt seine Entdeckung der bereits erwähnten Beobachtung (s. S. 10), daß nach peroraler Glukosegabe die Insulinspiegel (IMI) im Plasma stärker ansteigen als nach intravenöser Glukoseinjektion (195), und der Steigerung der Insulinsekretion durch *intestinale Faktoren* (Sekretin, Pankreozymin, „Enteroglukagon“), die diese Beobachtung (195) erklären könnten (225, 313, 314). Pankreasglukagon hat ein Molekulargewicht von etwa 3485. Es erhöht in der Leber den Gehalt an zyklischem 3',5'-AMP, steigert die Glykogenolyse, erhöht den Blutzucker und ist radioimmunologisch nachweisbar. Enteroglukagon hat dagegen ein Molekulargewicht von etwa 7000, steigert weder den Gehalt an zyklischem 3',5'-AMP, noch die Glykogenolyse, noch den Blutzucker, reagiert aber ebenfalls bei der radioimmunologischen Glukagonbestimmung. Aus diesem Grunde wird das Enteroglukagon von UNGER (313, 314) auch glukagonähnliche Immunoreaktivität (GLI) genannt. Die *Aufgabe der GLI* und anderer *Enterohormone* bei der Glukoseresorption scheint die *Steigerung der pankreatischen Insulinsekretion* (s. S. 10 und S. 12) zu sein. Das *pankreatische Glukagon* ist dagegen das *Hungerhormon*, das bei absinkendem Blutzuckerspiegel vermehrt ausgeschüttet wird. – Wichtig sind die Beziehungen zwischen Aminosäure- und Glukosespiegeln einerseits und Insulin- und Glukagonsekretion andererseits. Infusion eines Gemisches von 10 *Aminosäuren* führte zu einer Steigerung der Insulinspiegel (s. S. 12) und der pankreatischen Glukagonsekretion. Dabei kam es trotz aminogener Hyperinsulinämie zu keiner Hypoglykämie. Wurden die Aminosäuren dagegen zusammen mit Glukose infundiert, so stiegen zwar die Insulinspiegel (IMI) an, die pankreatische Glukagonsekretion wurde dagegen nicht gesteigert und die Blutzuckerwerte fielen ab (313). Glukagon verhindert demnach die Hypoglykämie bei reiner Proteinkost.

3. Klinische Bedeutung des Glukagons

Das McQuarrie-Syndrom (s. S. 84) und das Glukagonom (s. S. 30) wurden bereits erwähnt. – Als *Therapeutikum* wurde das Glukagon für eine Reihe von Stoffwechselstörungen vorgeschlagen (324). So wurde die Möglichkeit, den instabilen Diabetes mellitus vom Pankreatektomietyp durch Glukagon (Glukagon-Novo®) und evtl. auch den instabilen Diabetes mellitus vom juvenilen Typ auszugleichen und die Insulinbehandlung zu erleichtern, erwogen. Die Rolle des Glukagons bei der präoperativen Behandlung des Insulinoms wurde bereits diskutiert (s. S. 77). Günstige Erfahrungen über die Behandlung mit Glukagon liegen bei der Insulinüberdosierung, bei der Hypoglykämie

durch Sulfonylharnstoffderivate, und bei der „idiopathischen“ kindlichen Hypoglykämie mit und ohne Leuzinempfindlichkeit vor. Das Glukagon soll hier eine bessere Blutzuckerhomöostase ermöglichen, als sie bei alleiniger Zufuhr von Glukose zu erreichen ist. Schließlich sollen Abmagerungskuren mit zusätzlicher Glukagonbehandlung besser zu ertragen sein (324).

Schrifttum

- 1 ABRAMSON, E. and R. ARKY: Diabetic acidosis with initial hypokalemia. *J. Amer. med. Ass.* 196, 401 (1966)
- 2 ABRAMSON, E. A., R. A. ARKY and K. A. WOEBER: Effects of propranolol on the hormonal and metabolic responses to insulin-induced hypoglycemia. *Lancet* (1966) *II*, 1386
- 3 ANDERSON, J. M., R. D. G. MILNER and S. J. STRICH: Effects of neonatal hypoglycaemia on the nervous system: a pathological study. *J. Neurol.* 30, 295 (1967)
- 4 ANDREEV, D. and D. STRASCHIMIROV: Achilles reflex time in diabetic patients and its correlation with the diabetic myopathy. *Acta diabet. latina.* 4, 195 (1967)
- 5 ARKY, R. A. and N. FREINKEL: Alcohol hypoglycemia. Effects of ethanol on plasma: III. Glucose, ketones and free fatty acids in „juvenile“ diabetics: A model for nonketotic diabetic acidosis. *Arch. Int. Med.* 114, 501 (1964)
- 6 ARNIM, J., R. T. GRANT and P. H. WRIGHT: Experimental diabetes in rats produced by parenteral administration of anti-insulin serum. *J. Physiol.* 153, 146 (1960)
- 7 ASHMORE, J.: The effects of glucocorticoids on insulin action. *Diabetes* 13, 349 (1964)
- 8 BAGDADE, J. D., D. PORTE and E. L. BIERMAN: Diabetic lipemia. *New Engl. J. Med.* 276, 427 (1967)
- 9 BAKER, L., R. KAYE, A. W. ROOT and A. L. N. PRASAD: Diazoxide treatment of idiopathic hypoglycemia of infancy. *J. Pediatr.* 71, 494 (1967)
- 10 BANSON, B. B. and P. E. LACY: Diabetic microangiopathy in human toes, with emphasis on the ultrastructural change in dermal capillaries. *Amer. J. Path.* 45, 41 (1964)
- 11 BAROLIN, G. S. und J. KUGLER: Gelegenheitskrämpfe im höheren Lebensalter. *Fortschr. Med.* 86, 223 (1968)
- 12 BARTELHEIMER, H., W. HEYDE und W. THORN (Herausg.): D-Glukose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1966
- 13 BECKER, V. und H. H. SCHNEIDER: Das Wermer-Syndrom: hereditäre endokrine Polyadenomatose. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 935 (1968)
- 14 BECKMANN, R.: Zum Wirkungsmechanismus der Biguanide (Übersicht). *Dtsch. med. Wschr.* 90, 1589 (1965)

- 15 BECKMANN, R.: Über die Resorption und den biologischen Abbau von 1-(β -Phenäthyl)-biguanid (Phenformin) *Diabetologia* 3, 368 (1967)
- 16 De BELLE, R., M. M. BELMONTE and E. COLLE: Effect of intravenous tolbutamid in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 16, 215 (1967)
- 17 BENCOSME, S. A., R. O. WEST, J. W. KERR and D. L. WILSON: Diabetic capillary angiopathy in human skeletal muscles. *Amer. J. Med.* 40, 67 (1966)
- 18 BERG, G.: Die diagnostische Bedeutung der Lipid-Elektrophorese für die Beurteilung von Störungen des Lipidstoffwechsel. *Z. klin. Chem.* 1, 48 (1963)
- 19 BERGER, W. und G. R. CONSTAM: Perorale Behandlung des Diabetes mellitus mit Medikamenten von verschiedenem Wirkungsmechanismus. *Schweiz. med. Wschr.* 97, 444 (1967)
- 20 BERGMAN, H.: Hypoglycemic coma during sulfonyleurea therapy. *Acta med. Scand.* 177, 287 (1965)
- 21 BERRIS, R. F., W. A. HUTTNER and R. L. ROGERS: Routine postprandial blood glucose determinations in a general hospital. *J. Amer. Med. Ass.* 198, 135 (1966)
- 22 BERTRAM, F. und H. OTTO: ABC für Zuckerkrankte. Ein Ratgeber für den Kranken. 13. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965
- 23 BEYER, J., H. DITSCHUNEIT, F. MELANI und E. F. PFEIFFER: Die Wertigkeit verschiedener Belastungsversuche bei der Diagnose des Insuloms. *Verh. Dt. Ges. Inn. Med.* 73, 1079 (1967)
- 24 BEYREISS, K., H. WILLGERODT und H. THEILE: Untersuchungen bei heterozygoten Merkmalsträgern für Fruktoseintoleranz. *Klin. Wschr.* 46, 465 (1968)
- 25 BICKEL, H. und W. TELLER: Klinik und Differentialdiagnose der idiopathischen Hypoglykämie des Kindes. 14. Sympos. *Dt. Ges. Endokrinologie, Heidelberg* 1968. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968, S. 120
- 26 BILLIS, A. and G. K. RASTOGI: Studies in methods of investigating carbohydrate. *Diabetologia* 2, 169 (1966)
- 27 BISCHOFF, A.: Die diabetische Neuropathie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
- 28 BISCHOFF, A.: Diabetische Neuropathie. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 237 (1968)
- 29 BLACK, J. A. und K. SIMPSON: Fructose intolerance. *Brit. med. J.* (1967) 4, 138
- 30 BODECHTEL, G.: Der hypoglykämische Schock und seine Wirkung auf das Zentralnervensystem, zugleich ein Beitrag zur Pathogenese. *Dt. Arch. klin. Med.* 175, 188 (1933)
- 31 BODECHTEL, G.: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
- 32 BÖHLE, E. und W. SCHRADER: Über latente Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei nichtdiabetischen Arteriosklerotikern. *Münch. med. Wschr.* 102, 565 (1960)
- 33 BÖHLE, E., W. ERB und W. SIEDE: Alkohol und Fettleber. *Internist* 9, 247 (1968)

- 34 BÖHM, N., E. NÄGELE, H. G. GRUNDNER, E. WAGNER und G. BENEKE: Syndrom multipler endokriner Hyperplasien und Adenome (MEHA-Syndrom) mit Zollinger-Ellison-Syndrom. *Med. Welt* 18, 2633 (1967)
- 35 BOSHELL, B. R., J. J. KIRSCHENFELD and P. SOTERES: Extrapancratic insulin-secreting tumor. *New Engl. J. Med.* 270, 338 (1964)
- 36 BOTTERMANN, P., P. DIETERLE, W. HOCHHEUSER, K. HORN, K. KOPETZ, K. SCHLEYPEN, K. SCHWARZ und P. C. SCRIBA: Zur Frage der endokrinen Nebenwirkungen von Ovulationshemmern. Einfluß auf Glukosetoleranz, unveresterte Fettsäuren, Insulin- und Cortisolspiegel sowie auf proteingebundenes Jod und Trijodthyronin im Serum. *Münch. med. Wschr.* 109, 685 (1967)
- 37 BOTTERMANN, P., A. KOLLMANNBERGER, K. SCHWARZ und K. KOPETZ: Zur Diagnostik von Inselzelltumoren. *Verh. Dt. Ges. Inn. Med.* 73, 1083 (1967)
- 38 BOTTERMANN, P.: Früherkennung des Diabetes mellitus (Übersicht). *Med. Klin.* 64, 49 (1969)
- 39 BOTTERMANN, P., K. SCHWARZ, A. KOLLMANNBERGER und K. KOPETZ: Zur klinischen Diagnostik von Inselzelladenomen. Klinische Erfahrungen und diagnostisches Vorgehen beim organischen Hyperinsulinismus. *Med. Klin.* 64, 479 (1969)
- 40 BOTTERMANN, P., P. DIETERLE, K. SCHWARZ, P. C. SCRIBA und A. SOUVATZOGLOU: Zum Mechanismus der Addison-Hypoglykämie: Glukosetoleranz, 11-Hydroxycorticosteroid-, ACTH- und Insulinspiegel bei Nebennierenrindeninsuffizienz. *Med. Klin.* 64, 500 (1969)
- 41 BRAUNSTEINER, H., R. Di PAULI, S. SAILER und F. SANDHOFER: Cholelithiasis und latent diabetische Stoffwechsellage. *Schweiz. med. Wschr.* 96, 44 (1966)
- 42 BRAUNSTEINER, H., S. SAILER und F. SANDHOFER: Plasmalipide bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Klin. Wschr.* 44, 116 (1966)
- 43 BRAUNSTEINER, H., M. HERBST, F. SANDHOFER und S. SAILER: Langzeitbehandlung von bisher therapierefraktären Fällen primärer Hypertriglyceridämie des Erwachsenen mit Äthyl-p-chlorphenoxyisobutyrate. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2302 (1967)
- 44 BRAUNSTEINER, H., M. HERBST, S. SAILER und F. SANDHOFER: Diabetes mellitus bei primärer Hypertriglyceridämie mit Kontraindikation zur Insulinbehandlung. *Wien. klin. Wschr.* 80, 415 (1968)
- 45 BREHM, G. und M. SANEI: Dermatologische Erkrankungen bei Diabetes mellitus. *Med. Klin.* 63, 201 (1968)
- 46 BROWN, H., F. SANGER and R. KITAY: The structure of pig and sheep insulins. *Biochem. J.* 60, 556 (1955)
- 47 BROWN, C. H. and G. C. CLEVELAND: Pancreatic adenoma with intractable diarrhea, hypokalemia and hypercalcemia. *J. Amer. med. Ass.* 190, 30 (1964)
- 48 BROWN, P. W., W. SIRCUS, A. A. DONALDSON, C. W. A. FALCONER, A. N. SMITH, I. W. DYMOCK and W. P. SMALL: Scintillography in the diagnosis of pancreatic disease. *Lancet* (1968) *I*, 160

- 49 BUCHLER, D. and J. C. WARREN: Effects of estrogen on glucose tolerance, *Amer. J. Obst. Gyn.* 95, 479 (1966)
- 50 BURKE, G., G. F. SILVERSTEIN and A. I. SORKIN: Effect of long-term sulfonyl-urea therapy on thyroid function in man. *Metabolism* 16, 651 (1957)
- 51 BURKHARDT, L.: Inselneubildung im Pankreas bei Stenose des Ausführungsganges durch Pankreaskopfcarcinom. *Virchows Arch. Path. Anat.* 296, 655 (1936)
- 52 CAIRD, F. I., M. HUTCHINSON and A. PIRIE: Cataract and diabetes. *Brit. med. J.* (1964) 2, 665
- 53 CERASI, E. and R. LUFT: „What is inherited — what is added“ hypothesis for the pathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes* 16, 615 (1967)
- 54 CHANCE, R. E., R. M. ELLIS and W. W. BROMER: Porcine proinsulin: Characterization and amino acid sequence. *Science* 161, 165 (1968)
- 55 CHLOUVERAKIS, C., R. J. JARETT and H. KEEN: Glucose tolerance, age and circulating insulin. *Lancet* (1967) I, 806
- 56 CLEVE, H., K. ALEXANDER, H. J. MITZKAT, P. NISSEN und I. SALZMANN: Serumglykoproteine beim Diabetes mellitus; quantitative immunologische Bestimmung von saurem α_1 -Glykoprotein, Gc, α_2 -Macroglobulin und Haemopexin bei Diabetikern mit und ohne Angiopathien. *Diabetologia* 4, 48 (1968)
- 57 COCHRANE, W. A., W. W. PAYNE, M. J. SIMPKISS and L. I. WOOLF: Familial hypoglycemia precipitated by amino acids. *J. clin. Invest.* 35, 411 (1956)
- 58 COLBY, A. O.: Neurologic disorders of diabetes mellitus. *Diabetes* 14, 424 und 516 (1965)
- 59 COLOMBO, J. P., H. MOSER, S. ROSIN, R. RICHTERICH, E. ROSSI und B. KLEPS: Bestimmung der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase im Kapillarnetzbild bei der Galaktosaemie. *Klin. Wschr.* 43, 1074 (1965)
- 60 COLWELL, J. A.: Effect of diabetic control on retinopathy. *Diabetes* 15, 497 (1966)
- 61 COLWELL, A. R.: Hypoglycemia due to intrapancreatic infusion of leucine. *Diabetes* 15, 560 (1966)
- 62 COLWELL, J. A. and A. LEIN: Diminished insulin response to hyperglycemia in prediabetes and diabetes. *Diabetes* 16, 560 (1967)
- 63 CONARD, V., J. R. M. FRANCKSON, P. A. BASTENIE, J. KESTENS und L. KOVACS: Etude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et détermination d'un „coefficient d'assimilation glucidique“. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 93, 277 (1953)
- 64 CONARD, V.: Mesure de l'assimilation du glucose. Bases théoriques et application clinique. *Acta Gastro-Enterol. Belg.* 18, 803 (1955)
- 65 CONN, J. W. and S. S. FAJANS: The prediabetic state. A concept of dynamic resistance to a genetic diabetogenic influence. *Amer. J. Med.* 31, 839 (1961)
- 66 CONSTAM, G. R.: Das Pankreas. in: „Klinik der inneren Sekretion“ von A. LABHART. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957

- 67 CONSTAM, G. R.: Diabetes und Schwangerschaft: Intern-medizinische Probleme. *Gynaecologia* 159, 193 (1965)
- 68 CONSTAM, G. R. und W. BERGER: Die Behandlung des Diabetes mellitus mit oral wirksamen blutzuckersenkenden Medikamenten. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2278 (1967)
- 69 CORNBATH, M., I. M. ROSENTHAL, S. H. REISNER, S. H. WYBREGT and R. K. CRANE: Hereditary fructose intolerance. *New Engl. J. Med.* 269, 1271 (1963)
- 70 CREUTZFELDT, W., K. WILLE und K. KAUP: Intravenöse Belastungen mit Glukose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Lebercirrhotikern und Insulomträgern. *Dtsch. med. Wschr.* 87, 2189 (1962)
- 71 CREUTZFELDT, W. und A. CZZYK (Edit.): On the intravenous tolbutamide test. *Acta diabetologica latina* Vol. IV, Suppl. 1 (1967)
- 72 CREUTZFELDT, W. und E. PERINGS: Diabetes und Schwangerschaft. *Wien. med. Wschr.* 117, 281 (1967)
- 73 CREUTZFELDT, W., E. SKUTELLA, D. MOSHAGEN, P. KNEER und H. D. SÖLING: Die Wirkung von N₁-Sulfanyl-N₂-butylcarbamid (Carbutamid) auf den Stoffwechsel der isolierten perfundierten Leber von normalen und alloxandiabetischen ketotischen Ratten. *Diabetologia* 3, 9 (1967)
- 74 CREUTZFELDT, W., H. FRERICHS und E. PERINGS: Serum-Insulinwerte im hypoglykämischen Schock bei Suizidversuchen mit Tolbutamid und Insulin. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 856 (1968)
- 75 CURRY, D. L., L. L. BENETT and G. M. GRODSKY: Dynamics of insulin secretion by the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 83, 572 (1968)
- 76 DAVIES, D. M., A. Mac INTYRE, E. J. MILLAR, S. M. BELL and S. K. MEHRA: Need for Glucagon in severe hypoglycaemia induced by sulphonylurea drugs. *Lancet* (1967) *I*, 363
- 77 DAWEKE, H.: Klinik der Insulinresistenz. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 973 (1966)
- 78 DEMLING, L.: Zollinger-Ellison-Syndrom. *Dtsch. med. Wschr.* 85, 899 (1960)
- 79 Dtsch. Diabetes-Komitee: Kohlenhydrat-Austauschtabelle für Diabetiker. 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965
- 80 DeWULF, H. and H. G. HERS: The role of glucose, glucagon and glucocorticoids in the regulation of liver glycogen synthesis. *Europ. J. Biochem.* 6, 558 (1968)
- 81 DiBENEDETTO, R. J., J. A. CROCCO and J. L. SOSCIA: Hyperglycemic non-ketotic coma. *Arch. Intern. Med.* 116, 74 (1965)
- 82 DICK, D. R. and J. A. MOORHOUSE: A high dose intravenous glucose tolerance test. *J. clin. Endocr.* 26, 1032 (1966)
- 83 DIETERLE, P., K. P. EYMER, P. KIEFHABER, P. C. SCRIBA und K. SCHWARZ: Neuere diagnostische Möglichkeiten zur Erfassung eines latenten Diabetes mellitus. 12. Sympos. Dt. Ges. Endokrinol. S. 109. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967
- 84 DIETERLE, P.: Zur Klinik der diabetischen Neuropathie. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 696 (1967)

- 85 DIETERLE, P., H. FEHM, W. STRÖDER, J. HENNER, P. BOTTERMANN und K. SCHWARZ: Asymptomatischer Diabetes mellitus bei normalgewichtigen Hypertonikern. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2376 (1967)
- 86 DIETERLE, P., C. WÜLFERT-HELDRICH, J. HENNER und K. SCHWARZ: Erfahrungen mit einer kolorimetrischen Methode zur Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren im Serum. *Z. klin. Chem.* 5, 153 (1968)
- 87 DIETERLE, P.: Pathogenese und Therapie der diabetischen Angiopathie (Übersicht). *Med. Klin.* 64, 55 (1969)
- 88 DIETERLE, P., P. BOTTERMANN, R. LANDGRAF, K. SCHWARZ und P. C. SCRIBA: Der Kohlenhydratstoffwechsel bei Schilddrüsenfunktionsstörungen. *Med. Klin.* 64, 489 (1969)
- 89 DiGEORGE, A. M. and V. H. AUERBACH: Leucine-induced hypoglycemia: A review and speculations. *Am. J. Med. Sci.* 240, 792 (1960)
- 90 DÜRR, F.: Beitrag zum hyperosmolaren, nicht acidotischen Coma bei Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* 89, 76 (1964)
- 91 ELLENBERG, M.: Diabetic Neuropathy: A consideration of factors in onset. *Ann. Int. Med.* 52, 1067 (1960)
- 92 ELLENBERG, M.: Diabetogenic neurogenic vesical dysfunction. *Arch. int. Med.* 117, 348 (1966)
- 93 ELLENBERG, M.: Treatment of diabetic neuropathy. *Modern Treatment* 4, 44 (1967)
- 94 ERBSLÖH, F.: Das Zentralnervensystem bei Krankheiten der Drüsen mit innerer Sekretion. *Hdb. Spez. Path. Anat. Histol.* XIII/2 B. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958
- 95 ERBSLÖH, F. und A. SCHRADER: Zur Klinik und Pathogenese neurologischer Krankheitsbilder beim Diabetes mellitus. *Med. Klin.* 58, 50 (1963)
- 96 FAGER, C. A., S. B. REES and R. F. BRADLEY: Surgical ablation of the pituitary in the treatment of diabetic retinopathy. *J. Neurosurg.* 24, 727 (1966)
- 97 FAJANS, S. S. and J. W. CONN: Approach to prediction of diabetes mellitus by modification of glucose tolerance test with cortisone. *Diabetes* 3, 296 (1954)
- 98 FAJANS, S. S., J. M. SCHNEIDER, D. E. SCHEINGART and J. W. CONN: The diagnostic value of sodium tolbutamide in hypoglycemic states. *J. clin. Endocr.* 21, 371 (1961)
- 99 FAJANS, S. S., R. F. KNOPF, J. C. FLOYD, jr., L. POWER and J. W. CONN: The experimental induction in man of sensitivity to leucine hypoglycemia. *J. clin. Invest.* 42, 216 (1963)
- 100 FAZEKAS, J. F., R. W. ALMAN and A. E. PARISH: Irreversible post-hypoglycemic coma. *Am. J. Med. Sci.* 222, 640 (1951)
- 101 FERUGLIO, F. S., L. CHIANDUSSI, F. GRECO, L. CESANO, D. INDOVINA, F. MURATORI, A. VACCARINO und G. SARDI: Effetto dell'infusione di glucagone sull'emodinamica sistemica ed epatosplancnica nei soggetti normali e nei cirrotici. *Minerva med.* 55, 3740 (1964)

- 102 FIELD, J. B., H. KEEN, P. JOHNSON and B. HERRINGS: Insulinlike activity of nonpancreatic tumors associated with hypoglycemia. *J. clin. Endocr.* 23, 1229 (1963)
- 103 FIELD, J. B., M. OHTA, C. BOYLE and A. REMER: Potentiation of acetohe-xamide hypoglycemia by phenylbutazone. *New Engl. J. Med.* 277, 889 (1967)
- 104 FLOYD, J. C. jr., S. S. FAJANS, R. F. KNOPF and J. W. CONN: Plasma insulin in organic hyperinsulinism: Comparative effects of tolbutamide, leucine and glucose. *J. clin. Endocr.* 24, 747 (1964)
- 105 FÖRSTER, H., H. MEHNERT und H. ZILBAUER: Wert der Dextrostix-Methode für die Blutglukosebestimmung. *Med. Klin.* 61, 1704 (1966)
- 106 FORSTER, G., J. MÜLLER, U. ALSLEBEN und C. BERNHEIM: Zur Klinik und Therapie der Hyperlipidämien. *Schweiz. med. Wschr.* 94, 833 (1964)
- 107 FREDERICKSON, D. S.: A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 31, 321 (1965)
- 108 FREHNER, H. U.: Diabetes-Fibel für Ärzte und Studierende. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966
- 109 FREINKEL, N., R. A. ARKY, D. L. SINGER, A. K. COHEN, S. J. BLEICHER, J. B. ANDERSON, C. K. SILBERT and A. E. FOSTER: Alcohol hypoglycemia. IV: Current Concepts of its pathogenesis. *Diabetes* 14, 350 (1965)
- 110 FRERICHS, H. und W. CREUTZFELDT: Die Leucin-Hypoglykämie (Übersicht). *Dtsch. med. Wschr.* 90, 960 (1965)
- 111 FRERICHS, H., C. CREUTZFELDT und W. CREUTZFELDT: Klinische Beobachtungen und experimentelle Befunde bei der Behandlung des Hyperinsulinismus mit Diazoxide. *Verh. Dt. Ges. Inn. Med.* 73, 1086 (1967)
- 112 FREUND, G.: The metabolic effects of glycerol administered to diabetic patients. *Arch. intern. Med.* 121, 123 (1968)
- 113 FRIEDMAN, S. A., R. FEINBERG, E. PODOLAK and R. H. S. BEDELL: Pupillary abnormalities in diabetic neuropathy. *Ann. intern. Med.* 67, 977 (1967)
- 114 FROESCH, E. R., A. PRADER, A. LABHART, H. W. STUBER und H. P. WOLFF: Die hereditäre Fruktoseintoleranz, eine bisher nicht bekannte kongenitale Stoffwechselstörung. *Schweiz. med. Wschr.* 87, 1168 (1957)
- 115 FROESCH, E. R. and J. L. GINSBERG: Fructose metabolism of adipose tissue. I. Comparison of fructose and glucose metabolism in epididymal adipose tissue of normal rats. *J. biol. Chem.* 237, 3317 (1962)
- 116 FROESCH, E. R. und P. H. ROSSIER: Das Coma diabeticum. *Der Internist* 6, 400 (1965)
- 117 FROESCH, E. R.: The physiology and pharmacology of adipose tissue lipolysis: Its inhibition and implications for the treatment of diabetes. The MINKOWSKI Award Lecture. *Diabetologia* 3, 475 (1967)
- 118 FROESCH, E. R., H. BÜRGI, W. A. MÜLLER, R. E. HUMBEL, A. JAKOB und A. LABHART: Nonsuppressible insulin like activity of human serum: Purification, Physicochemical and Biological Properties and its relation to total serum ILA. *Rec. Progr. Horm. Res.* 23, 565 (1967)

- 119 FROESCH, E. R.: Alkoholunverträglichkeit durch Chlorpropamid. Dtsch. med. Wschr. 93, 2141 (1968)
- 120 FROESCH, E. R., A. JAKOB und A. LABHART: Hypoglykämie bei extrapancreatischen Tumoren. 14. Sympos. Dt. Ges. Endokrinologie, Heidelberg 1968. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968, S. 132
- 121 FUNK, H. U.: Veränderungen an kleinen Extremitätengefäßen von Diabetikern. Schweiz. med. Wschr. 95, 487 (1965)
- 122 GABAY, K. H. and J. B. O'SULLIVAN: The sorbitol pathway. Enzyme localization and content in normal and diabetic nerve and cord. Diabetes 17, 239 (1968)
- 123 GEPTS, W.: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. Diabetes 14, 619 (1965)
- 124 GLADTKE, E., F. H. DOST, M. v. HATTINGBERG und H. RIND: Glukoseumsatz beim Neugeborenen. Dtsch. med. Wschr. 93, 684 (1968)
- 125 GÖTHE, S. und F. LINNEWEH: Die Kohlenhydrat-Zusammensetzung pflanzlicher Nahrungsmittel als Grundlage der diätetischen Behandlung erheblicher Stoffwechselstörungen. Klin. Wschr. 46, 468 (1968)
- 126 GOLDENBERG, S., M. ALEX, R. A. JOSHI and H. T. BLUMENTHAL: Nonatheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus. Diabetes 8, 261 (1959)
- 127 GOLDSTEIN, M. S.: Muscular exercise and subsequent glucose utilization. In: „Nature and treatment of diabetes“, S. 308. Edit. B. S. LEIBEL and G. A. WRENSHALL. Excerpta Medica Foundat., Amsterdam 1965
- 128 GOODMAN, J. I.: Diabetic anhidrosis. Amer. J. Med. 41, 831 (1966)
- 129 GRABER, A. L., D. PORTE and R. H. WILLIAMS: Clinical use of diazoxide and mechanism for its hyperglycemic effects. Diabetes 15, 143 (1966)
- 130 GRIES, F. A.: Wirkungen von Glukagon auf den Stoffwechsel des Fettgewebes. 14. Sympos. Dt. Ges. Endokrinologie, Heidelberg 1968. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968, S. 235
- 131 GROLLMAN, A., W. E. MCCALED and F. N. WHITE: Glucagon deficiency as a cause of hypoglycemia. Metabolism 13, 686 (1964)
- 132 GRÜMER, H. D.: Stoffwechselbedingte Schwachsinnformen und ihre Erkennung. II. Galaktosämie. Z. klin. Chemie 4, 123 (1966)
- 132a) GSELL, O.: Epidemiologie des Diabetes unter besonderer Berücksichtigung von Morbidität und Mortalität (Übersicht). Dtsch. med. Wschr. 93, 2446 (1968)
- 133 HAMWI, G. J., et al.: Special Report: Classification of genetic diabetes mellitus. Diabetes. 16, 540 (1967)
- 134 HAUSS, W. H., G. JUNGE-HÜLSING, I. KUCKULIES, H. OTTO, J. RAWYTSCH und H. WAGNER: Verlängerte biologische Halbwertszeit der sulfatierten Mucopolysaccharide bei Alloxandiabetes als Ursache der diabetischen Mesenchymstoffwechselstörung. Z. klin. Chem. 6, 241 (1968)
- 135 HEINECKER, R.: Die Diagnose des Dumping-Syndroms. Dtsch. med. Wschr. 90, 309 (1965)

- 136 HEPP, D., P. L. POFFENBARGER, J. W. ENSICK and R. H. WILLIAMS: Effects of nonsuppressible insulin-like-activity and insulin on glucose oxidation and lipolysis in the isolated adipose cell. *Metabolism* 16, 393 (1967)
- 137 HERMAN, M. V. and R. GORLIN: Premature coronary artery disease and the preclinical diabetic state. *Amer. J. Med.* 38, 481 (1965)
- 138 HIMWICH, H. E. and J. F. FAZEKAS: The effect of hypoglycemia on the metabolism of the brain. *Endocrinology* 21, 800 (1937)
- 139 HUNG, W. and C. J. MIGEON: Hypoglycemia in a two-year-old boy with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency (probably isolated) and adrenal medullary unresponsiveness to insulin-induced hypoglycemia. *J. clin. Endocr.* 28, 146 (1968)
- 140 HUNTON, R. B., M. U. WELLS and E. W. SKIPPER: Hypothyroidism in diabetics treated with sulfonylurea. *Lancet* (1965) II, 449
- 141 ILLINGWORTH, B.: Enzymatic defects as causes of hypoglycemia. *Diabetes* 14, 333 (1965)
- 142 IRELAND, J. T., B. K. PATNAIK and L. J. P. DUNCAN: Effect of pituitary ablation on the renal arteriolar and glomerular lesions in diabetes. *Diabetes* 16, 636 (1967)
- 143 JAHNKE, K., K. IRMSCHER und H. G. SOLBACH: Zur klinischen und morphologischen Differenzierung der renalen Komplikationen bei Diabetes mellitus. *Klin. Wschr.* 42, 259 (1964)
- 144 JAKOB, A., H. BÜRGI, E. R. FROESCH and A. LABHART: Die mit Insulinantikörpern nicht hemmbare Insulinaktivität des Serums. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 1314 (1966)
- 145 JAKOB, A., U. A. MEYER, R. FLURY, W. H. ZIEGLER, A. LABHART and E. R. FROESCH: The pathogenesis of tumour hypoglycemia: Blocks of hepatic glucose release and of adipose tissue lipolysis. *Diabetologia* 3, 506 (1967)
- 146 JOHNSON, G. J., W. H. J. SUMMERSKILL, V. E. ANDERSON and F. R. KEATING: Clinical and genetic investigation of a large kindred with multiple endocrine adenomatosis. *New. Engl. J. Med.* 277, 1379 (1967)
- 147 JOPLIN, G. F., N. W. OAKLEY, D. W. HILL, E. M. KOHNER and T. R. FRASER: Diabetic retinopathy: II. Comparison of disease remission induced by various degrees of pituitary ablation by ⁹⁰Y. *Diabetologia* 3, 406 (1967)
- 148 JOSLIN, E. P., H. F. ROOT, P. WHITE and A. MARBLE: *The Treatment of Diabetes mellitus*. p. 526, Tenth edition. Lee & Febinger, Philadelphia 1959
- 149 JUNG, H.-D. und K.-H. MICHELS: Allergotoxische Komplikationen am Hautorgan durch orale Antidiabetika. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 1464 (1967)
- 150 KAHLKE, W.: Differenzierung der essentiellen familiären Hyperlipoproteinämien (Hyperlipidämien). *Dtsch. med. Wschr.* 91, 26 (1966)
- 151 KARAM, J. H., G. M. GRODSKY and P. H. FORSHAM: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes* 12, 197 (1963)
- 151a KATSCH, G.: Über die prädiabetische Phase der Zuckerkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* 75, 1331 (1950)

- 152 KERN, H. F. und D. KERN: Das A-Zell-System des Menschen und der Wirbeltiere. 14. Sympos. Dt. Ges. Endokrinologie, Heidelberg 1968. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968, S. 186
- 153 KERP, L., S. STEINHILBER, F. KIELING und W. CREUTZFELDT: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Insulinallergie und Insulinresistenz. Dtsch. med. Wschr. 90, 806 (1965)
- 154 KERP, L., H. KASEMIR und F. KIELING: Insulinbindende Antikörper und Insulinbedarf bei Diabetikern. Klin. Wschr. 46, 376 (1968)
- 155 KIBLER, R. F., W. J. TAYLOR and J. D. MYERS: The effect of glucagon on net splanchnic balances of glucose, amino acid nitrogen, urea, ketones and oxygen in man. J. clin. Invest. 43, 904 (1964)
- 156 KIMMELSTIEL, P., G. OSAWA and J. BERES: Glomerular basement membrane in diabetics. Amer. J. clin. Path. 45, 21 (1966)
- 157 KIMMELSTIEL, P.: Diabetische Glomerulosklerose. Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 74, 95 (1968)
- 158 KLOSTERMEYER, H. und R. E. HUMBEL: Chemie und Biochemie des Insulins. Angew. Chem. 78, 871 (1966)
- 159 KNAPPE, G., F. FLEMMING, H. STOBBE und F. WENDT: Pankreasinselzelladenom mit der Trias Diarrhöe, Hypokaliämie und Hyperglykämie. Dtsch. med. Wschr. 91, 1224 (1966)
- 160 KNAPPE, G.: Endokrin bedingte Krankheitsbilder bei Inselzelltumoren des Pankreas. Dtsch. med. Wschr. 92, 168 (1967)
- 161 KNAUFF, H. G., D. MARX und G. MAYER: Das Verhalten der Proteine und der serin- und colaminhaltigen Phosphatide des Zentralnervensystems während der Insulinhypoglykämie. Z. Physiol. Chem. 326, 227 (1961)
- 162 KNAUFF, H. G.: Die tiefe Hypoglykämie und ihre Folgen für das Zentralnervensystem. Münch. med. Wschr. 108, 2483 (1966)
- 163 KNICK, B.: Nebenwirkungen der antidiabetischen Therapie. Physikalische Med. u. Rehabilitation 8, 1 (1967)
- 164 KNOBLOCH, H., J. F. SOTOS, S. SHERARD, W. A. HODSON and R. A. WEHE: Prognostic and etiologic factors in hypoglycemia. J. Pediat. 70, 876 (1967)
- 165 KNOWLES, H. C. JR., G. M. GUEST, J. LAMPE, M. KESSLER and T. G. SKILLMANN: The course of juvenile diabetes treated with unmeasured diet. Diabetes 14, 239 (1965)
- 166 KOLLMANNBERGER, A. und J. KUGLER: Zerebrale Herdsymptome während Hypoglykämien. Münch. med. Wschr. 109, 2222 (1967)
- 167 KOPETZ, K., P. BOTTERMANN, K. P. EYMER und K. SCHWARZ: Untersuchungen über den Fettstoffwechsel bei Leberzirrhosen nach Glukose- und Tolbutamidbelastung. Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 71, 762 (1965)
- 167a KORP, W. und R. E. LEVETT: Das Mauriacsche Syndrom — eine Sonderform des juvenilen Diabetes mit schwerer Angiopathie im Erwachsenenalter. Wien. klin. Wschr. 77, 414 (1965)
- 168 KRISTENSEN, M.: Drug induced prolongation of tolbutamide-halflife in man. Diabetologia 2, 205 (1966)

- 169 KRISTENSEN, M. and J. M. HANSEN: Potentation of the tolbutamide effect by dicoumarol. *Diabetes* 16, 211 (1967)
- 170 KRÖHL, R. und H. KASPERAT: Das klinische Bild der Pankreasheterotopie. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 1361 (1968)
- 171 KÜCHLE, H. J.: Diabetes und Auge. *Med. Welt* 21, 1985 (1967)
- 172 LANGE, H. J. und B. KNICK: Vermehrte Informationsausnutzung beim Auswerten des intravenösen Tolbutamidtestes. *Klin. Wschr.* 43, 215 (1965)
- 173 LAWIN, P.: Störungen des Säure-Basen-Haushaltes: Differentialdiagnose und Therapie (Übersicht). *Dtsch. med. Wschr.* 93, 1664 (1968)
- 174 LAWRENCE, R. D., A. MEYER and S. NEVIN: The pathological changes in the brain in fatal hypoglycaemia. *Quart. J. Med.* 35, 181 (1942)
- 175 LIEB, W. A. und N. STÄRK: Die diabetische Mikroangiopathie der Netzhaut. *Med. Welt* 21, 851 (1967)
- 176 LIEBERMEISTER, H., H. DAWECKE, F. A. GRIES, W. H. SCHILLING, D. GRÜNEKLEE, G. PROBST und K. JAHNKE: Einfluß der Gewichtsreduktion auf Metaboliten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und auf das Verhalten des Seruminsulins bei Adipositas. *Diabetologia* 4, 123 (1968)
- 177 LINDEMANN, R. D.: Severe hypoglycemia caused by chlorpropamide. *Diabetes* 9, 110 (1960)
- 177a LÖFFLER, G. und K. F. WEINGES: Die endokrine Beeinflussung des Stoffwechsels im Fettgewebe. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 773 (1966)
- 178 LÖHR, G. W.: Pathogenese und Differentialdiagnose der Glykogenosen. *Dtsch. med. Wschr.* 90, 1549 (1965)
- 179 LOGOTHETIS, J. and A. B. BAKER: Neurologic manifestations in diabetes mellitus. *Med. Clin. N. Amer.* 47, 1459 (1963)
- 180 LOWBEER, L.: Hypoglycemia-producing extrapancreatic neoplasms. A review. *Amer. J. clin. Path.* 35, 233 (1961)
- 181 LUFT, R., E. CERASI and C. A. HAMBERGER: Studies on the pathogenesis of diabetes in acromegaly. *Acta endocrin.* 56, 593 (1967)
- 182 LUNDBAEK, K.: Intravenous glucose tolerance as a tool in definition and diagnosis of diabetes mellitus. *Brit. med. J.* (1962) 1, 1507
- 183 MANCHESTER, K. L. and I. G. WOOL: Insulin and incorporation of amino acids into protein of muscle. *Biochem. J.* 89, 202 (1963)
- 184 MANDELSTAM, P. and A. LIEBER: Esophageal dysfunction in diabetic neuropathy-gastroenteropathy. *J. Amer. med. Ass.* 201, 582 (1967)
- 185 MARBLE, A. and S. B. REES: Die Pathophysiologie der Mikroangiopathie bei Diabetes. *Triangel* 7, 17 (1965)
- 186 MARBLE, A.: Angiopathy in Diabetes: An unsolved problem. *Diabetes* 16, 825 (1967)
- 187 MARGHESCU, S.: Hauterkrankungen bei Diabetes mellitus. *Ärztl. Praxis* 20, 2801 (1968)
- 188 MARKS, V. and E. SAMOLS: Glucagon test for insulinoma: a chemical study in 25 cases. *J. clin. Path.* 21, 346 (1968)

- 189 MARTENET, A. C.: Zur Hypophysektomie bei der diabetischen Retinopathie. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 2129 (1968)
- 190 MARTINI, G. A., G. STROHMEYER, P. HAUG und W. GUSEK: Inselzelladenom des Pankreas mit urtikariellem Exanthem, Durchfällen sowie Kalium- und Eiweißverlust über den Darm. *Dtsch. med. Wschr.* 89, 313 (1964)
- 191 MATSUI, N. and J. E. PLAGER: Rate of blood glucose fall as a determinant factor in insulin-induced adrenocortical stimulation. *Endocrinology* 79, 737 (1966)
- 191a MAYER, J. B. und J. J. R. CAMARA: Die Auswirkungen der diabetischen Stoffwechsellage der Mutter auf das werdende Kind. *Dtsch. med. Wschr.* 89, 974 (1964)
- 192 MCBEE, J. W., F. L. LANZA and E. E. ERICKSON: Hypoglycemia due to obstruction of pancreatic excretory ducts by carcinoma. *Arch. Path.* 81, 287 (1966)
- 193 McDONALD, G. W., G. F. FISHER and C. BURNHAM: Reproducibility of the oral glucose tolerance test. *Diabetes* 14, 473 (1965)
- 194 MCGAVRAN, M. H., R. H. UNGER, L. RECANT, H. C. POLK, C. KILO and M. E. LEVIN: A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *New Engl. J. Med.* 274, 1408 (1966)
- 195 McINTYRE, N., C. D. HOLDSWORTH and D. S. TURNER: Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J. clin. Endocr.* 25, 1317 (1965)
- 196 McQUARRIE, I., E. T. BELL, B. ZIMMERMANN and W. S. WRIGHT: Deficiency of alpha cells of pancreas as possible etiological factor in familial hypoglycemoses. *Feder. Proc.* 9, 337 (1950)
- 197 MEHNERT, H.: Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit oralen Antidiabetika. *Dt. Ärzteblatt* 62, 2553 (1964)
- 198 MEHNERT, H., E. MAHRHOFER und H. FÖRSTER: Indikationen und Kontraindikationen für die Verabreichung von Fruktose an Diabetiker. *Münch. med. Wschr.* 106, 193 (1964)
- 199 MEHNERT, H.: Diätetische Behandlung der diabetischen Stoffwechselstörung. *Dt. Ärzteblatt* 64, 1693 (1967)
- 200 MEHNERT, H.: Insulintherapie des Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 1937 (1966)
- 201 MEHNERT, H. und H. FÖRSTER: Untersuchungen über den Mechanismus der Magenentleerung bei Mensch und Ratte nach oraler Applikation verschiedener Zucker. *Diabetologia* 4, 26 (1968)
- 202 MELANI, F., H. DITSCHUNEIT, K. M. BARTELT, H. FRIEDRICH und E. F. PFEIFFER: Über die radioimmunologische Bestimmung von Insulin im Blut. *Klin. Wschr.* 43, 1000 (1965)
- 203 MENAHAN, L. A. and O. WIELAND: Interactions of glucagon and insulin on the metabolism of perfused liver from fasted rats. *Europ. J. Biochem.* (1969) in prep.
- 204 MENAHAN, L. A. and O. WIELAND: Glucagon-like action of N⁶,2'-O-dibutyryl cyclic 3',5'-AMP on perfused rat liver. *Z. physiol. Chem.* 349, 10 (1968)

- 205 METZ, R., M. MAKO, T. STEVES and J. FRANKLIN: The metabolism of fructose in diabetes mellitus. *J. Lab. clin. Med.* 69, 494 (1967)
- 206 MEYER, J. S. and H. D. PORTNOY: Localized cerebral hypoglycemia simulating stroke. *Neurology* 8, 601 (1968)
- 207 MEYTHALER, F.: Erkennung, Gefahren und Behandlung der Hypoglykämie. *Internist* 6, 426 (1965)
- 208 MILNER, R. D. G. and C. N. HALES: Effect of intravenous glucose on concentration of insulin in maternal and umbilical-cord plasma. *Brit. Med. J.* (1965) 1, 284
- 209 MONASTERIO, G., J. OLIVER, G. MUIESAN, G. PARDELLI, V. MARINOZZI and M. MacDOWELL: Renal diabetes as a congenital tubular dysplasia. *Amer. J. Med.* 37, 44 (1964)
- 210 MULDER, D. W. and J. G. RUSHTON: Hyperinsulinism: rare cause of epilepsy. *Neurology* 9, 288 (1959)
- 211 MULLER, S. A. and R. K. WINKELMANN: Necrobiosis lipoidica diabetorum. Results of glucose tolerance tests in nondiabetic patients. *J. Amer. med. Ass.* 195, 433 (1966)
- 212 MURRAY-LYON, I. M., A. L. W. F. EDDLESTON, R. WILLIAMS, M. BROWN, B. M. HOGBIN, A. BENETT, J. C. EDWARDS and K. W. TAYLOR: Treatment of multiple-hormone-producing malignant islet-cell tumor with streptozotocin. *Lancet* (1968) II, 895
- 213 NADON, G. W., J. A. LITTLE, W. E. HALL, M. O. SULLIVAN and A. CSIMA: A comparison of the oral and intravenous glucose tolerance tests in non-diabetic, possible diabetic and diabetic subjects. *Canad. med. Ass. J.* 91, 1350 (1964)
- 214 NAVARRETE, V. N., I. H. TORRES, L. C. AYALA, C. R. ALGER and H. V. FLORES: Modification of response to the triamcinolone glucose tolerance test by treatment with oral hypoglycemic agents. *Diabetes* 15, 726 (1966)
- 215 NUSSER, E.: Indikationen für die stationäre Diabetesbehandlung. *Mat. Med.* 20, 437 (1968)
- 216 OAKLEY, N., D. W. HILL, G. F. JOPLIN, E. M. KOHNER and T. R. FRASER: Diabetic Retinopathy. I. The Assessment of severity and progress by comparison with a set of standard fundus photographs. *Diabetologia* 3, 402 (1967)
- 217 OAKLEY, W. G., V. E. JONES and A. C. CUNLIFFE: Insulin resistance. *Brit. med. J.* (1967) II, 134
- 218 OBERDISSE, K., H. BLANK and K. A. HÜTER: Die Erfassung prädiabetischer Zustände. *Klin. Wschr.* 40, 446 (1962)
- 219 OTTENJANN, R. und H. PETERS: Gastrale Sekretionsanalysen bei Zollinger-Ellison-Syndrom. *Klin. Wschr.* 46, 870 (1968)
- 220 OTTO, H., H. THEMANN und H. WAGNER: Qualitative und quantitative elektronenmikroskopische Untersuchungen an Hautcapillaren jugendlicher Diabetiker. *Klin. Wschr.* 45, 299 (1967)

- 221 PERKOFF, G. T., V. J. PARKER and R. F. HAHN: The effects of glucagon in three forms of glycogen storage disease. *J. clin. Invest.* *41*, 1099 (1962)
- 222 PERLEY, M. and KIPNIS, D. M.: Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes* *15*, 867 (1966)
- 223 PFEIFFER, E. F.: Anerkannte diabetogene Hormone und Zuckerkrankheit des Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* *90*, 855 (1965)
- 224 PFEIFFER, E. F.: Die Immunologie des Insulins. *Verh. Dt. Ges. Inn. Med.* *72*, 811 (1967)
- 225 PFEIFFER, E. F. und S. RAPTIS: Intestinale Hormone und Insulinsekretion. *Klin. Wschr.* *46*, 337 (1968)
- 225a PFEIFFER, E. F. (Herausg.): Handbuch des Diabetes mellitus. Band 1: Pathophysiologie und Klinik. J. F. Lehmanns Verlag, München 1969
- 226 PFOTENHAUER, R. und J. KRACHT: Die extrahypophysären corticotropen Geschwülste. *Endokrinologie* *51*, 23 (1967)
- 227 POUCHER, R. L. and T. J. VECCHIO: Absence of tolbutamide effect on anti-coagulant therapy. *J. Amer. med. Ass.* *197*, 1069 (1966)
- 228 POULSEN, J. E.: Diabetes and anterior pituitary insufficiency. *Diabetes* *15*, 73 (1966)
- 229 POZZA, G. and A. GHIDONI: Studies on the diabetic syndrome of idiopathic haemochromatosis. *Diabetologia* *4*, 83 (1968)
- 230 PUFF, K. H.: Die sogenannte diabetische Amyotrophie. *Dtsch. med. Wschr.* *87*, 255 (1962)
- 231 REDER, J. A. and H. TULGAN: Impairment of diabetic control by norethynodrel with mestranol. *New York State J. Med.* *67*, 1074 (1967)
- 232 REIMER, F.: Das Hirnödem als Zwischenfall der Insulin-Subcomabehandlung. *Schweiz. Arch. Neurol.* *100*, 203 (1967)
- 233 RENOLD, A. E., D. B. MARTIN, Y. M. DAGENAIS, J. STEINKE, R. J. NICKERSON, M. C. SHEPS and V. LAURIS: Measurement of small quantities of insulin-like-activity using rat adipose tissue. I. Proposed procedure. *J. clin. Invest.* *39*, 1487 (1960)
- 234 RENOLD, A. E.: Zur Pathogenese des Diabetes mellitus. *Verh. Dt. Ges. Inn. Med.* *72*, 839 (1967)
- 235 RENOLD, A. E. and W. E. DULIN (Edit.): Brook lodge workshop on spontaneous diabetes in laboratory animals. *Diabetologia* *3*, 63 (1967)
- 236 RENSCHLER, H. E., H. WEICKER und H. v. BAEYER: Die obere Normgrenze der Glukosekonzentrantion im Urin Gesunder. *Dtsch. med. Wschr.* *90*, 2349 (1965)
- 237 RESKE-NIELSEN, E. and K. LUNDBAEK: Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics. II. The spinal cord and peripheral nerves. *Diabetologia* *4*, 34 (1968)
- 238 RITTER, U.: Die exkretorische Pankreassekretion bei Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* *90*, 1063 (1965)

- 239 ROBBERS, H. und K. J. TRAUMANN: Diätbuch für Zuckerkrankte. Ein Ratgeber für Ärzte und Diabetiker. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966
- 240 ROJAS, L., R. E. GLEASON, C. B. KAHN and J. S. SOELDNER: Differential insulin response to i. v. glucose and i. v. tolbutamide: Abnormality in genetic prediabetes. *Excerpta med., Int. Congr. Ser.* 157, 537 (1968)
- 241 ROSENBLUM, A. L. and L. SHERMAN: The natural history of idiopathic hypoglycemia of infancy and its relation to diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 274, 815 (1966)
- 242 ROSSIER, P. H., E. R. FROESCH, K. R. VÖLLM und A. LABHART: Fortschritte in der Kenntnis der diabetischen Acidose und ihre Konsequenzen für die Therapie. *Schweiz. med. Wschr.* 90, 952 (1960)
- 243 ROTH, H., S. THIER and S. SEGAL: Zinc glucagon in the management of refractory hypoglycemia due to insulin-producing tumors. *New Engl. J. Med.* 274, 493 (1966)
- 243a ROTH, J., P. GORDON and I. PASTAN: „Big insulin“: A new component of plasma insulin detected by immunoassay. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 61, 138 (1968)
- 244 ROY, C. C., D. J. SHAPCOTT and D. O'BRIEN: The case for an abnormal insulin in diabetes mellitus. *Diabetologia* 4, 111 (1968)
- 245 RUNGE, T. M., J. T. GILBERT, C. F. PELPHREY and H. R. GADDY: Insulinoma simulating epilepsy. *Neurology* 7, 870 (1957)
- 246 RUST, T.: Der Einfluß des Diabetes auf die Schwangerschaft. Geburtshilfliche Aspekte. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 21, 90 (1965)
- 247 SACHSSE, B.: Vergleichende Untersuchungen verschiedener Belastungsmethoden des Kohlenhydratstoffwechsels. *Dtsch. med. Wschr.* 89, 2281 (1964)
- 248 SAILER, S., F. SANDHOFER und H. BRAUNSTEINER: Steuerung der endogenen Lipoprotein-Lipase-Aktivität im Plasma bei Normalpersonen und Patienten mit essentieller Hyperlipämie. *Dtsch. med. Wschr.* 90, 864 (1967)
- 249 SALANS, L. B., J. L. KNITTLE and J. HIRSCH: The role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensitivity in the carbohydrate intolerance of human obesity. *J. clin. Invest.* 47, 153 (1968)
- 250 SALTER, R. H., D. G. ADAMSON and G. W. PEARCE: McArdle's syndrome (Myophosphorylase deficiency). *Quart. J. Med.* 36, 565 (1967)
- 251 SAMAN, N., F. LAL, R. FRASER and R. B. WELBOURNE: Insulin assays in two cases of spontaneous hypoglycemia due to retroperitoneal mesothelioma. *Brit. med. J.* (1965) 2, 195
- 252 SAMOLS, E., J. TYLER, G. MARRI and V. MARKS: Stimulation of glucagon secretion by oral glucose. *Lancet* (1965) II, 1257
- 253 SARLES, H., R. MURATORE, J. C. SARLES, C. GUIEN und R. CAMATTE: Die chronischen Pankreatitiden. *Dtsch. med. Wschr.* 87, 125 (1962)
- 254 SAUER, H., E. SCHMOLLING und H. J. SIEGLER: Schwangerschaftsführung und Geburtsleitung bei Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* 90, 817 (1965)

- 255 SCHAETZ, A.: Glukagon, unentbehrlicher Begleiter des insulinspritzenden Diabetikers. *Münch. med. Wschr.* 109, 2134 (1967)
- 256 SCHAPIRO, R. H., G. D. DRUMMEY, Y. SHIMIZU und K. J. ISSELBACHER: Studies on the pathogenesis of the ethanol-induced fatty liver. II. Effect of ethanol on palmitate-1-C¹⁴ metabolism by the isolated perfused rat liver. *J. clin. Invest.* 43, 1338 (1964)
- 257 SCHETTLER, G.: Klinische Lipidforschung. *Z. klin. Chem.* 1, 6 (1963)
- 258 SCHILLING, W. H., K. OBERDISSE, K. A. HÜTER und H. BLANK: Vergleichende Untersuchungen mit der oralen und intravenösen Glukosebelastung zur Erfassung einer verminderten Kohlenhydrattoleranz. *Diabetologia* 1, 187 (1965)
- 259 SCHIMASSEK, H.: Glukagon und Glukoneogenese. 14. Sympos. Dt. Ges. Endokrinologie, Heidelberg 1968. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968, S. 229
- 260 SCHIMRIGK, K., H. G. MERTENS, K. RICKER, J. FÜHR, P. EYER und D. PETTE: Mc Ardle-Syndrom (Myopathie bei fehlender Muskelphosphorylase). *Klin. Wschr.* 45, 1 (1967)
- 261 SCHMIDT, F. H.: Fehlmessungen der Harnglukose durch Polarisation. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 2025 (1967)
- 262 SCHMIDT, H. A., E. O. RIECKEN, H. GOEBELL, W. DÖLLE und G. A. MARTINI: Histochemische und biochemische Untersuchungen an einem Pankreastumor eines Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom. *Klin. Wschr.* 45, 1180 (1967)
- 263 SCHNOOR, O., A. DELBRÜCK und W. BARTHELMAI: Vergleichende Untersuchungen zur enzymatischen und reduktimetrischen Glukosebestimmung. *Med. Klin.* 59, 1230 (1964)
- 264 SCHÖFFLING, K., K. FEDERLIN, H. DITSCHUNEIT und E. F. PFEIFFER: Disorders of sexual function in male diabetes. *Diabetes* 12, 519 (1963)
- 265 SCHÖN, H., W. ZELLER und N. HENNING: Untersuchungen zur Behandlung der endogenen Hyperlipoproteidämie mit β -Pyridyl-carbinol. *Klin. Wschr.* 41, 1108 (1963)
- 266 SCHULMANN, J. L. and S. E. GREBEN: The effect of glucagon on the blood glucose level and the clinical state in the presence of marked insulin hypoglycemia. *J. clin. Invest.* 36, 74 (1957)
- 267 SCHULTIS, K., J. E. WILDBERGER und E. WAGNER: Beobachtungen zur Substitution mit Depot-Glukagon nach totaler Pankreatektomie. *Klin. Wschr.* 45, 956 (1967)
- 268 SCHULZ, E. und W. BRINKMANN: Rezidivierendes hypoglykämisches Koma infolge Abbaustörung von Tolbutamid. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 485 (1968)
- 269 SCHUMACHER, H.: Klinik und Pathophysiologie der diabetischen Retinopathie. *Med. Welt* 21, 96 (1967)
- 270 SCHWANDT, P.: Medikamentöse Beeinflussung des Fettstoffwechsels. *Fortschr. Med.* 86, 1047 (1968)

- 271 SCHWARTZ, J. F.: Tolbutamide-induced hypoglycemia in Parkinson's disease. *J. Amer. med. Ass.* 176, 107 (1961)
- 272 SCHWARTZ, T. B., G. C. FLANAGAN, G. W. STUPPY and D. W. TARUM: The hypoglycemia effect of L-leucine in organic hyperinsulinism. *J. Lab. clin. Med.* 54, 944 (1959)
- 273 SCHWARZ, G. und K. HUHNSTOCK: Die Behandlung von Hyperlipämien und Hypercholesterinämien mit D-Trijodthyronin. *Dtsch. Med. Wschr.* 89, 1635 (1964)
- 274 SCHWARZ, K., K. F. WEINGES, K. P. EYMER und K. KOPETZ: Das Verhalten der insulinähnlichen Aktivität im Blut bei Patienten mit einem Cushing-Syndrom während einer Glukose-Doppelbelastung. *Verh. Dt. Ges. Inn. Med.* 68, 289 (1962)
- 274a SCHWARZ, K. und P. BOTTERMANN: Über die Wirkung des Insulins auf die Fettaufnahme durch das Fettgewebe. 10. Sympos. *Dtsch. Ges. Endokrin.*, Wien 1963, S. 266. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964
- 275 SCHWARZ, K. und P. C. SCRIBA: Endokrin bedingte Enzephalopathien (Referat). *Verh. Dt. Ges. Inn. Med.* 72, 238 (1966)
- 275a SCHWARZ, K.: Fettsucht und Endokrinologie, in: Fettsucht: Gefahren, Prophylaxe, Therapie., S. 115. Herausg. H. J. HOLTMEIER und L. HEILMEYER. J. F. Lehmanns Verlag, München 1968
- 276 SCHWARZ, K.: Zur Pathogenese der diabetischen Angiopathie (Referat). *Dtsch. Diabetes-Gesellschaft* 1968
- 277 SCRIBA, P. C. und K. SCHWARZ: Zur Früherfassung einer latenten diabetischen Stoffwechsellage. *Münch. med. Wschr.* 106, 1522 (1964)
- 278 SCRIBA, P. C., K. SCHWARZ und G. G. HOFMANN: Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 753 (1966)
- 278a SCRIBA, P. C., J. RICHTER, K. HORN, J. BECKEBANS und K. SCHWARZ: Zur Frage der Schilddrüsenfunktion bei Adipositas. *Klin. Wschr.* 45, 323 (1967) und 46, 1058 (1968)
- 279 SCRIBA, P. C., K. v. WERDER, J. RICHTER und K. SCHWARZ: Ein Beitrag zur klinischen Diagnostik des ektopischen ACTH-Syndroms. *Klin. Wschr.* 46, 49 (1968)
- 280 SEIF, F. J. und K. FABER: 2-Desoxy-D-Glukose zur Bestimmung der Funktionsreserve des Nebennierenmarks beim Morbus Addison. *Med. Welt* 22, 2264 (1968)
- 281 SEIFERT, G.: Die pathologische Anatomie des Inselapparates beim juvenilen Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 778 (1966)
- 282 SEITZ, D.: Diabetes mellitus und Nervensystem. *Internist. Prax.* 4, 227 (1964)
- 283 SHEPS, M. C., R. J. NICKERSON, Y. M. DAGENAIS, J. STEINKE, D. B. MARTIN and A. E. RENOLD: Measurement of small quantities of insulin-like activity using rat adipose tissue. II. Evaluation of performance. *J. clin. Invest.* 39, 1499 (1960)

- 284 SIEGELER, H. J.: Praktische Gesichtspunkte zur Führung der graviden Diabetikerin. *Med. Welt* (1964) 1688
- 285 SIEGENTHALER, W. und L. FILIPPINI: Zur Diagnostik des Zieve-Syndroms. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 977 (1967)
- 286 SIPERSTEIN, M. D., W. NORTON, R. H. UNGER and L. L. MADISON: Muscle capillary basement membrane width in normal, diabetic and prediabetic patients. *Clin. Res.* 14, 101 (1966)
- 287 SIPERSTEIN, M. D., W. NORTON, R. H. UNGER and L. L. MADISON: Capillary basement membrane width in normal, diabetic and prediabetic patients, in: *Diabetes*, S. 572. Herausg. J. ÖSTMANN and R. D. G. MILNER. *Excerpta Med. Found.*, Amsterdam 1969
- 288 SKILLERN, P. G. and E. H. RYNEARSON: Medical aspects of hypoglycemia. *J. clin. Endocr.* 13, 587 (1953)
- 289 SLONE, D., J. S. SOELDNER, J. STEINKE and J. F. CRIGLER: Serum insulin measurements in children with idiopathic spontaneous hypoglycemia and in normal infants, children and adults. *New Engl. J. Med.* 274, 820 (1966)
- 290 van der SLUYS VEER, J., J. C. CHOUFOER, A. QUERIDO, R. O. van der HEUL, C. F. HOLLANDER and T. G. van RIJSSEL: Metastatising islet-cell tumour of the pancreas associated with hypoglycaemia and carcinoid syndrome. *Lancet* (1964) I, 1416
- 291 SMITH, L. F.: Species variation in the amino acid sequence of insulin. *Amer. J. Med.* 40, 662 (1966)
- 292 SOELDNER, J. S. and J. STEINKE: Hypoglycemia in tolbutamide-treated diabetes. Report of two cases with measurement of serum insulin. *J. Amer. med. Ass.* 193, 398 (1965)
- 293 SOELDNER, J. S., R. E. GLEASON, R. F. WILLIAMS, M. J. GARCIA, D. M. BEARDWOOD and A. MARBLE: Diminished serum insulin response to glucose in genetic prediabetic males with normal glucose tolerance. *Diabetes* 17, 17 (1968)
- 294 SÖLING, H. D., D. MOSHAGEN, E. SKUTELLA, P. KNEER und W. CREUTZFELDT: Die Wirkung von Ni,n-Butylbiguanid auf den Stoffwechsel der isolierten perfundierten Leber normaler und alloxandiabetischer ketotischer Ratten. *Diabetologia* 3, 318 (1967)
- 295 SOKAL, J. E. and E. J. SARCIONE: Relative potency of glucagon and epinephrine as hepatic glycogenolytic agents: Studies with the isolated perfused rat liver. *Endocrinology* 74, 930 (1964)
- 296 SOLOMON, S. S., P. L. POFFENBARGER, D. K. HEPP, L. F. FENSTER, J. W. ENSICK and R. H. WILLIAMS: Quantitation and partial characterization of non-suppressible insulin-like-activity in serum and tissue extracts of the rat. *Endocrinology* 81, 213 (1967)
- 297 SPELLACY, W. N., K. L. CARLSON and S. A. BIRK: Carbohydrate metabolic studies after six cycles of combined type oral contraceptive tablets. *Diabetes* 16, 590 (1967)

- 298 STAUB, H.: Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel des Menschen. I. Über das Verhalten des Blutzuckers nach peroraler Zufuhr kleiner Glukosemengen. *Z. klin. Med.* 91, 44 (1921)
- 299 STEINER, D. F., D. CUNNINGHAM, L. SPIGELMAN and B. ALTEN: Insulin Biosynthesis: Evidence for a precursor. *Science* 157, 697 (1967)
- 300 STEINKE, J., A. SIREK, V. LAURIS, F. D. W. LUKENS and A. E. RENOLD: Measurement of small quantities of insulin-like-activity using rat adipose tissue. III. Persistence of serum insulin-like-activity after pancreatectomy. *J. clin. Invest.* 41, 1699 (1962)
- 301 STEINKE, J., J. S. SOELDNER and A. E. RENOLD: Measurement of small quantities of insulinlike aktivty with rat adipose tissue. IV: Serum ILA in patients with functioning islet cell tumors. *J. clin. Invest.* 42, 1322 (1963)
- 302 STEINKE, J. and H. R. TYLER: The association of amyotrophic lateral sclerosis (motor neuron disease) and carbohydrate intolerance, a clinical study. *Metabolism* 13, 1376 (1964)
- 303 STOWERS, J. M. and T. HELGASON: Trial of Chlorpropamide in subclinical diabetes. *Diabetologia* 1, 128 (1965)
- 304 STREETEN, D. H. P., M. M. GERSTEIN, B. M. MARMOR and R. J. DOISY: Reduced glucose tolerance in elderly human subjects. *Diabetes* 14, 579 (1965)
- 305 STROHMAYER, G., W. DÖLLE und H. SAUER: Milchsäureazidose mit Exzeßlaktat bei Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* 90, 2238 (1965)
- 306 STROMEYER, G.: Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf Zollinger-Ellison-Syndrom. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 1283 (1968)
- 307 STURZENEGGER, V. und E. R. FROESCH: Eine neue, einfache und sehr informative Blutlipidbestimmung mit dem Nephelometer von Stone und Thorp. *Schweiz. med. Wschr.* 98, 923 (1968)
- 308 SUSSMANN, K. E., L. STIMMLER and H. BIRENBOIM: Plasma insulin levels during reactive hypoglycemia. *Diabetes* 15, 1 (1966)
- 309 SUTHERLAND, E. W. and T. W. RALL: The properties of an adenine ribonucleotide produced with cellular particles, ATP, Mg⁺⁺ and epinephrine or glucagon. *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 3608 (1957)
- 310 SWERDLOFF, R. S., P. POZEFSKY, J. D. TOBIN and R. ANDERS: Influence of age on the intravenous tolbutamide response test. *Diabetes* 16, 161 (1967)
- 311 TODD, J., A. D. COLLINS, F. R. R. MARTIN and K. E. DEWHURST: Mental symptoms due to insulinomata. *Brit. Med. J.* (1962) II, 828
- 312 UNGER, R. H., L. RECANT, M. MCGRAVAN and M. D. SIPERSTEIN: Identification of glucagonoma, a new clinical entity. *Diabetologia* 2, 223 (1966)
- 313 UNGER, R. H.: New ideas concerning the physiologic roles of glucagon. *Amer. J. med. Scie.* 255, 273 (1968)
- 314 OHNEDA, A., E. PARADA, A. EISENTRAUT and R. H. UNGER: The physiological roles of pancreatic glucagon and a gastrointestinal glucagon-like hormone. 14. Sympos. Dt. Ges. Endokrinologie, Heidelberg 1968. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1968, S. 224

- 315 VACCA, J. B., W. J. HENKE and W. A. KNIGHT: The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann. intern. Med.* 61, 242 (1964)
- 316 VALLANCE-OWEN, J., T. L. DORMANDY, G. A. NELIGAN and J. K. LLOYD: Hypoglycaemia in childhood. *Proc. Royal Soc. Med.* 57, 1055 (1964)
- 317 VETTER, W. R., L. H. COHN and M. REICHGOTT: Hypokalemia and electrocardiographic abnormalities during acute alcohol withdrawal. *Arch. intern. Med.* 120, 536 (1967)
- 318 WALLACE, J. M. and W. R. HARLAN: Significance of epinephrine in insulin hypoglycemia in man. *Amer. J. Med.* 38, 531 (1965)
- 319 WATKINS, J. D., D. E. ROBERTS, T. F. WILLIAMS, D. A. MARTIN and V. COYLE: Observations of medication errors made by diabetic patients in the home. *Diabetes* 16, 882 (1967)
- 320 WEBER, G., R. L. SINGHAL, N. B. STAMM and S. K. SRIVASTAVA: Hormonal induction and suppression of liver enzyme biosynthesis. *Fed. Proc.* 24, 745 (1965)
- 321 WEGIENKA, L. C., S. G. GRASSO and P. H. FORSHAM: Estimation of adreno-medullary reserve by infusion of 2-deoxy-D-glucose. *J. clin. Endocr.* 26, 37 (1966)
- 322 WEGMANN, T., H. U. ZOLLINGER und N. G. MARKOFF: Zollinger-Ellison-Syndrom mit terminaler letaler Hypoglykämie. *Dtsch. med. Wschr.* 89, 2223 (1964)
- 323 WEINGES, K. F., G. LÖFFLER und H. GEERLING: Ursache und Differentialdiagnose hypoglykämischer Zustände. *Med. Klin.* 60, 697 (1965)
- 324 WEINGES, K. F.: Glucagon (Monographie). Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967.
- 325 WHELAN, W. J. and M. P. CAMERON (Edits.): Control of glycogen metabolism. Ciba Foundation Sympos. Churchill Publ. Co., London 1964
- 326 WHITEHOUSE, F. W. and T. N. JAMES: Chronotropic action of glucagon on the sinus node. *Proc. Soc. exp. Biol.* 122, 823 (1966)
- 327 WIELAND, O.: Formen und klinische Bedeutung nicht hereditärer Enzymstörungen im Bereich innerer Erkrankungen. *Verh. Dt. Ges. Inn. Med.* 70, 548 (1964)
- 328 WILANSKY, D. L., I. HAHN: Modification of latent diabetes by short-term phenformin administration. *Metabolism* 16, 199 (1967)
- 329 WILLIAMS, R. H.: Textbook of Endocrinology, 4. Ausgabe. W. B. Saunders Co., Philadelphia-London 1968
- 330 WILLIAMS, R. H.: Hypoglycemia and hypoglycemoses, in: R. H. Williams: Textbook of Endocrinology, 3. Ausgabe, S. 714. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London 1962
- 331 WILLIAMS, R. H. and W. J. ENSICK: Secretion, fates and actions of insulin and related products (Banting Memorial Lecture 1966). *Diabetes* 15, 623 (1966)
- 331a WINDORFER, A.: Das Syndrom Mauriac (Diabetes im Kindesalter mit sekundärer Glykogenose). *Erg. Inn. Med. N. F.* 4, 392 (1953)

- 332 WINEGRAD, A. I. and C. L. BURDEN: L-xylulose metabolism in diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 274, 298 (1966)
- 333 WINTERS, R. W., K. ENGEL and R. B. DELL: Acid base physiology in medicine. The London Company, Westlake/Ohio 1967
- 334 WOEBER, K. A. and R. ARKY: Hypoglycemia as the result of isolated corticotrophin-deficiency. *Brit. med. J.* (1965) *II*, 857
- 335 WOEBER, K. A., R. AKRY and L. E. BRAVERMAN: Reversal by guanethidine of abnormal oral glucose tolerance in thyrotoxicosis. *Lancet* (1966) *I*, 845
- 336 WOOL, I. G.: Effect of insulin on accumulation of radioactivity from aminoacids by isolated intact rat diaphragm. *Nature* 202, 196 (1964)
- 337 WOOL, I. G.: Insulin and amino acid transport in muscle. In: Protein and Polypeptide Hormones, S. 285. Hrsg. M. Margoulies, Excerpt. Med., Amsterdam 1968
- 338 Diabetes mellitus. Report of a WHO Expert Committee. WHO, Techn. Report Ser. No. 310 (1965)
- 339 WÜNSCH, E.: Die Biochemie der Polypeptid-Naturstoffe: Totalsynthese des biologisch wirksamen Glukagons. 14. Sympos. Dt. Ges. Endokrinologie, Heidelberg 1968. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968, S. 205
- 340 WYNN V. and J. W. H. DOAR: Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. *Lancet* (1966) *II*, 715
- 341 YALOW, R. S. and S. A. BERSON: Immuno-assay of endogenous plasma insulin in man. *J. clin. Invest.* 39, 1157 (1960)
- 342 YALOW, R. S. and S. A. BERSON: Dynamics of insulin secretion in hypoglycemia. *Diabetes* 14, 341 (1965)
- 343 ZAHN, H.: Struktur und Synthese von Insulin. *Verh. Dt. Ges. Inn. Med.* 72, 800 (1967)
- 344 ZENKER, R., M. M. FORELL und R. ERPENBECK: Zur Kenntnis eines seltenen, durch ein Pankreasadenom verursachten Krankheitssyndroms. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 634 (1968)
- 345 ZÖLLNER, N.: Untersuchungen über das Verhalten der Plasmalipoide bei idiopathischer Hypercholesterinaemie unter besonderer Berücksichtigung der Cholesterinester. *Z. klin. Chem.* 1, 18 (1963)
- 346 ZOLLINGER, R. M. and G. N. GRANT: Ulcerogenic tumor of the pankreas. *J. Amer. med. Ass.* 190, 181 (1964)
- 347 ZORRILLA, E. and G. P. KOZAK: Ophthalmoplegia in Diabetes mellitus. *Ann. intern. Med.* 67, 968 (1967)

Sachverzeichnis

- Abdzensparese bei Diabetes mellitus III/47
- ACTH, Insulinsekretion III/14
- , Lipolyse III/29
- Adipositas III/31
- , Altersdiabetes III/25
- , Glukosetoleranz III/23
- , Pathogenese III/31, 32
- Adrenalin, verminderte Glukosetoleranz III/30
- Adrenalinsymptome, Hypoglykämie III/66, III/67
- Adynamie bei Hypoglykämie III/67
- Agranulozytose bei Sulfonylharnstofftherapie III/60
- Akromegalie, Diabetes mellitus III/29
- Aldosteron, verminderte Glukosetoleranz III/30
- Alkohol-Hypoglykämie III/90
- Alkoholismus, chronischer, Hyperlipidämie III/49
- , Glukosetoleranz III/32
- , kalzifizierende Pankreatitis III/32
- Alkoholunverträglichkeit bei Sulfonylharnstofftherapie III/60
- Alloxan III/28
- Altersdiabetes III/1, III/25
- , Inselzellhistologie III/27
- , Insulinunterempfindlichkeit III/27
- , verzögerte Insulinsekretion III/27
- Altinsulin III/61
- Aminosäuren, Glukagonsekretion III/93
- Amylopektinose III/88
- Amyotrophie, diabetische III/47
- Anaesthesia dolorosa III/46
- Anamnese bei Diabetes mellitus III/1
- Anhidrose, diabetische III/47
- Antikörper-titer, Insulin III/64
- Antilipolyse, Altersdiabetes III/25
- Antioovulantien, Glukosetoleranz III/34
- Arcus lipoides III/50
- Arteriosklerose, Diabetes mellitus III/38
- Arteriosklerotische Nephropathie III/43
- Arthropathie, diabetische III/46
- Arzneimittelreaktionen auf Antidiabetika III/48
- Asymptomatischer Diabetes mellitus III/23 ff.
- Ataxie, Diabetes mellitus III/46
- A-Zellen der Langerhans'schen Inseln III/84, III/91
- Basalmembran, verdickte III/28
- , — bei Glomerulosklerose III/42
- Bauchtrauma, Diabetes mellitus III/32
- Belastungsfaktoren, Manifestation des Diabetes mellitus III/31
- Biguanidpräparate, Struktur, Warenzeichen, Dosierung, Halbwertszeit und Ausscheidungsmodus III/59
- Biguanidtherapie III/56
- Blasentleerungsstörungen bei Diabetes mellitus III/47
- Blutzucker, Autoanalyzer III/3
- , enzymatische Bestimmung III/4
- , Glukagonsekretion III/92
- , postprandialer III/4
- , Teststreifenmethoden III/4
- Blutzuckerregulation III/68
- Blutzuckertagesprofil III/4, III/61
- Brittle Diabetes III/25
- Bronzediabetes III/32
- Broteinheiten III/54
- Brotwerte III/54
- B-Zellener-schöpfung III/28
- Chemischer Diabetes mellitus III/23
- Cholelithiasis, Diabetes mellitus III/34

- Coma diabeticum III/18, III/20
 —, Ammoniakausscheidung III/19
 —, auslösende Ursachen III/22
 —, Bewußtseinsstörung III/18
 —, Elektrolytverlust III/19
 —, Exsiccose III/20
 —, Hypokaliämie III/21
 —, hypotone Infusionslösung III/21
 —, initiale Manifestation des Diabetes mellitus III/22
 —, intravenöse Insulinbehandlung III/20
 —, Kußmaul'sche Atmung III/18
 —, Oberbauchschmerzen III/18
 —, respiratorische Kompensation III/19
 —, Standardbikarbonat, Alkalireserve III/19
 —, Symptome III/18
 —, Therapie III/20
 —, Urin-pH III/19
 Coma hypoglycaemicum III/67, III/80
 Conn-Syndrom III/30
 Corticosteroide, verminderte Glukosetoleranz III/29
 Crecelius-Seifert III/3
 Cushing-Syndrom, diabetische Stoffwechsellage III/30
- Dämmerattacken, Hypoglykämie III/67
 Dauerinsulin III/61
 Defektsyndrom nach Hypoglykämie III/68
 Demenz, organische nach Hypoglykämie III/68
 Deoxy-D-Glukose III/70, III/84
 Deutscher Diabetikerbund III/53
 Diabetesbehandlung, allgemeine Therapie III/53
 —, Belastungsfaktoren III/53
 Diabetesdiät III/53–55
 DiabetesEinstellung, Kriterien III/61
 Diabetes mellitus, Ätiologie III/26
 —, Epidemiologie III/24
 —, Erblichkeit III/23, III/26
 —, experimenteller durch Insulinantikörper III/28
 —, Häufigkeitszunahme im Alter III/10
 —, Pathogenese III/27 ff.
 —, Therapie III/52 ff.
 —, Zwillinge III/23
- Diabetisches Spätsyndrom III/37 ff.
 Diabetizitätsgrad III/7
 Diät bei Diabetes mellitus III/53–55
 Diätfehler, Coma diabeticum III/22
 Diazoxid bei Insulinom III/77
 Diuretika, Diabetogene Wirkung III/37
 Dosierungsfehler III/63
 Dumping-Syndrom III/71
- EEG bei Insulinomprovokation III/74
 Effort-Syndrom III/72
 Eklampsie bei Diabetes mellitus III/34
 Ektopisches ACTH-Syndrom III/79
 Ektopische Insulinsekretion III/80
 Elektrolytdefizit bei Coma diabeticum III/21
 Embryopathia diabetica III/83
 Embryopathia hypoglycaemica III/83
 Entbindung, Diabetestherapie III/35
 Enteroglukagon III/92
 Epilepsie, symptomatische nach Hypoglykämie III/67
 Experimenteller Diabetes mellitus III/28
 Exsiccose, Coma diabeticum III/20
- Familienanamnese bei Diabetes mellitus III/1, III/23
 Fehlhandlungen bei Hypoglykämie III/67
 Fettsäuren, nicht veresterte (freie) III/28, III/38, III/50
 —, —, Insulinunempfindlichkeit III/29, III/34
 —, —, Nadir nach i. v. Glukosebelastung III/9
 Fettzellgröße, Insulinunempfindlichkeit III/31
 Freie Diät bei kindlichen Diabetikern III/54
 Fruktose, Diabetesdiät III/54
 Fruktoseintoleranz, Fructose-1-P-Aldolase-mangel III/85
- Galaktosämie, Galaktose-1-P-Uridyltransferasemangel III/88
 Gangrän, diabetische III/40
 —, Arteriosklerosetyp III/41
 —, mikroangiopathischer Typ III/41
 Gastrin III/78

- Gefäßerkkrankungen, obliterierende,
 Glukosetoleranz III/24, III/37
 —, —, vermind. Glukosetoleranz III/40
 Gefäßveränderungen, diabetische, Patho-
 genese III/38
 —, Diabetes mellitus III/38
 Gefäßverschuß, Diabetes mellitus III/40
 —, —, Therapie III/41
 Genetische Ursachen des Diabetes
 mellitus III/26
 Gewichtsabnahme, Diabetes mellitus
 III/1
 —, juveniler Diabetiker III/17
 Glaskörperblutungen III/44
 Glomerulosklerose III/42
 —, Diagnose III/42
 Glukagon, Aktivierung der Leberphos-
 phorylase III/92
 —, Glukoneogenese III/92
 —, Hyperglykämie III/30
 —, pankreatisches, Glukosebedarfs-
 situation III/10
 —, peripherer Effekt III/92
 —, Regulation der Sekretion III/92
 Glukagon-ähnliche Immunoreaktivität,
 Enteroglukagon, bei oraler Glukose-
 belastung III/10
 —, —, Insulinsekretion III/93
 Glukagonbelastung, Insulinom III/74
 Glukagonom III/30, III/79
 Glukagonstruktur III/91
 Glukagontherapie III/93
 — bei Hypoglykämie III/91
 — bei Insulinom III/77
 Glukoneogenese III/17
 Glukoseassimilationskoeffizient k_G III/7
 Glukosebelastung bei Insulinom III/76
 —, Beziehung zur Insulinsekretion III/24
 —, doppelte orale III/5
 —, doppelte orale, diagnostische Be-
 deutung III/6
 —, einfache orale III/5
 —, einfache orale, diagnostische Bedeu-
 tung III/5
 —, Enterohormone III/10
 —, intravenöse III/7
 —, —, Durchführung III/7
 —, orale, Hyperglykämie nach Magen-
 resektion III/7, III/71
 —, orale, Resorption III/6
 —, Plasmainsulinspiegel bei oraler III/10
 Glukosetoleranz III/10, III/22 ff.
 —, Kaliummangel III/30
 —, Minderung bei Belastungen III/23
 —, verminderte III/9, III/10
 —, verminderte bei Leberkrankheiten
 III/33 ff.
 —, — im Alter III/10
 Glukosurie, Folgerungen III/3
 —, nicht spezifische Reduktionsproben
 III/1
 —, qualitativer Nachweis III/1
 —, quantitativer Nachweis III/2
 —, renale III/3
 —, Selbstkontrolle III/3
 —, Teststreifenmethoden III/2
 —, verminderte bei diabetischer Pyelo-
 nephritis III/43
 Glykogenose, Leberphosphorylasetyp
 III/88
 Glykogenspeicherkrankheiten (Glyko-
 genosen) III/87
 Glykurie III/3
 Glycerin, antiketogene Wirkung
 III/55
 Gravidität, Diabetes mellitus III/34
 —, Glukosetoleranz III/23
 Grenzdextrinose III/88
 Hämochromatose III/32
 —, Coma diabeticum bei III/21
 Häufigkeit des Diabetes mellitus III/24
 Hagedorn-Jensen III/3
 Hautinfektionen bei Diabetes mellitus
 III/48
 Hautreaktionen, allergische bei Sulfonyl-
 harnstofftherapie III/60
 Hemiparesen, Hypoglykämie III/67
 Hepatogener Diabetes III/34
 Herdförmige, zerebrale Ausfälle, Hypo-
 glykämie III/67
 Herzinfarkt, Diabetes mellitus III/39,
 III/40
 —, Glukosetoleranz III/37
 —, Hyperglykämie III/40
 —, verminderte Glukosetoleranz III/40
 Hirnnervenausfälle bei Diabetes
 mellitus III/47

- Hormone, Glukosetoleranz III/28
 —, Insulinwirkungen III/28
 Houssay-Phänomen III/29
 Hungerhormon, Glukagon III/92
 Hungerhypoglykämie III/72
 Hungerversuch, Insulinom III/74
 Hydramnion bei Diabetes mellitus III/34
 Hyperalgesie, Diabetes mellitus III/46
 Hyperinsulinismus, absoluter III/70
 —, Inselzelltumoren III/73
 —, perniziöser III/72
 —, relativer III/70, III/83
 Hyperkaliämie bei Coma diabeticum III/21
 Hyperlipidämien, Behandlung III/52
 —, diabetische III/38, III/48
 —, essentielle III/49–51
 —, Methoden III/49
 —, symptomatische III/49
 Hyperosmolare Dehydratation III/20
 — — ohne Azidose III/21
 Hyperosmolares Koma III/22
 Hyperthyreose, verminderte Glukose-
 toleranz III/30
 Hypertonie, verminderte Glukose-
 toleranz III/37
 Hypoglykämie, Behandlung III/91
 — bei Fruktoseintoleranz III/85
 — bei Galaktosämie III/88
 — bei hepatorener Glykogenose III/87
 — bei nichtpankreatischen großen Tu-
 moren III/84
 — bei renaler Glukosurie III/85
 — bei Sulfonylharnstoffbehandlung III/81
 —, Definition III/68
 —, Differentialdiagnose III/67 ff.
 —, Einteilung III/68 ff.
 —, gegenregulatorische Hormone III/65
 —, Hirnstoffwechsel III/65–66
 —, HVL-Insuffizienz III/84
 —, infantile, idiopathische unspezifische III/89
 — nach i. v. Glukosegabe III/71
 — nach pathologischer alimentärer
 Hyperglykämie III/71
 —, NNR-Insuffizienz III/84
 —, organische III/72
 —, primär hepatogene III/89
 —, reaktive alimentäre III/72
 —, sekundäre hepatische III/84
 Hypoglykämische Reaktionen bei Sulfo-
 nylharnstoffbehandlung III/57, III/60
 Hypoglykämischer Schock bei Insulin-
 überdosierung III/80
 Hypogonadismus, Diabetes mellitus III/52
 Hypokaliämie, Coma diabeticum III/21
 Hypophysektomie bei diabetischer
 Retinopathie III/44
 Hypophysektomie, Diabetes mellitus III/29, III/44
 ILA = insulin like activity III/11
 IMI = immunologically measurable
 Insulin III/11
 Impotenz, Diabetes mellitus III/47,
 III/52
 Infektionen, Glukosetoleranz III/23, 24
 —, interkurrente, Coma diabeticum III/22
 Inselzelladenome III/72
 Inselzellhyperplasie III/72
 Inselzellhypertrophie III/72
 Inselzellkarzinome III/72
 Inselzelltumoren, verminderte Glukose-
 toleranz III/73
 Insulin, anabole Wirkung III/16
 —, antagonistische Wirkung zu Glukagon III/16
 —, antilipolytische Wirkung III/11,
 III/15
 —, Glykogenogenese III/15, 16
 —, Glykolyse III/16
 —, Kaliumaufnahme III/15
 —, Steigerung des Glukosetransports III/11, III/15
 —, Proteinsynthese III/15, III/18
 —, Triglyzeridsynthese III/15
 Insulinabhängigkeit, juveniler Diabetes
 mellitus III/25
 Insulinallergie III/64
 Insulinantagonismus III/25, III/28
 — bei Hypertonie, verminderte Glu-
 kosetoleranz III/37
 —, Leberkrankheiten III/34
 Insulinantikörper III/64

- Insulinbedarf bei Pankreatektomie III/63
 Insulinbehandlung, Blutzuckertagesprofil III/61
 —, Dosierung III/62—63
 —, Harnzuckerausscheidung III/61
 —, Hypoglykämische Reaktion III/63
 —, Komplikationen III/63
 —, Prinzipien III/60
 Insulinbestimmung, antikörperhemmbares Insulin III/11
 —, biologische in vitro III/11
 — im Plasma III/11
 —, radioimmunologische III/11
 Insulin-Lipodystrophie III/64
 Insulinmangel, absoluter III/28
 —, relativer III/28
 —, Stoffwechsel bei III/16
 Insulinom, Diagnostik III/74–77
 —, operative Behandlung III/77
 —, Therapie III/77, 78
 Insulinpräparate III/61–62
 Insulinresistenz III/63
 —, Behandlung III/64
 Insulinschockbehandlung, Defektsyndrom III/81
 Insulinsekretion, Beeinflussung III/12
 —, Hemmung durch Adrenalin III/14
 —, Hemmung durch Diazoxid III/14
 —, Hemmung durch Mannoheptulose III/14
 —, Kalziumionen III/14
 —, Steigerung durch ACTH III/14
 —, — durch Aminosäuren III/12
 —, — durch Glukagon III/12
 —, — durch Glukose III/12
 —, — durch Sekretin III/12
 —, — durch Tolbutamid III/12
 Insulinsekretionsstarre III/27
 Insulinstoffwechsel III/70
 Insulinstruktur III/60–61
 Insulinunterempfindlichkeit III/25, III/27, III/28 ff.
 — bei Haemochromatose III/32
 — bei Hyperthyreose III/30
 — durch Hormone III/28 ff.
 —, humorale Faktoren III/28
 —, Ursachen III/28
 Insulinwirkungen, Fettgewebe III/14
 —, Leber III/16
 —, Muskelgewebe III/15
 Insulitis III/27
 Intermediärinsulin III/61
 Interruptio, Diabetes mellitus III/34
 Iridopathie, diabetische III/45
 Juveniler Diabetes mellitus III/1, III/25
 —, Autoimmuninsulitis III/27
 —, B-Zellen-Schwund III/27
 —, Komplikationshäufigkeit III/25
 —, Plasmainsulin III/27
 —, Remission III/25
 —, Stoffwechsellinstabilität III/26
 Katarakt, Diabetes mellitus III/45
 Ketoazidose III/16, III/18
 Ketoazidoseneigung, juveniler Diabetes mellitus III/25
 Ketogenese III/17
 k_G-Wert III/8
 Klinischer Diabetes mellitus III/23
 Körperliche Arbeit, Diabetesbehandlung III/55
 Komplikationen, diabetische III/37 ff.
 — und Diabetesdauer III/26, III/37
 Kortisol-Glukosetoleranztest III/10
 Kussmaul'sche Atmung III/19
 Laktatazidose III/22
 Laktationshypoglykämie III/85
 Latenter Diabetes mellitus III/23 ff.
 Leberdiabetes III/33
 Lebererkrankung, nicht insulinbedingte Hypoglykämie III/90
 Leberkrankheiten, Glukosetoleranz III/24, III/90
 —, Insulinunterempfindlichkeit III/33
 Legal'sche Probe III/18
 Leuzinbelastung bei Insulinom III/74
 Leuzinempfindlichkeit, abnorme bei Inselzelltumoren III/82
 —, bei kindlicher idiopathischer Hypoglykämie III/82
 Leuzinüberempfindlichkeit bei Normalen III/82
 Lichtkoagulation, diabetische Retinopathie III/45
 Lipolyse, stimulierende Hormone III/15
 —, Stimulierung durch Glukagon III/92

- Manifestation, Diabetes mellitus III/31, III/37
 Manifester Diabetes mellitus III/23 ff.
 Mauriac-Syndrom III/25
 McArdle-Syndrom (muskuläre Glykogenose, Muskelporphorylasemangel) III/88
 McQuarrie-Syndrom (A-Zellmangel) III/84, III/93
 Melliturie, Differentialdiagnose III/3
 Mikroaneurysmen III/44
 Mikroangiopathie, diabetische III/38, III/52
 —, —, Pathogenese III/38, 39
 —, Hypophysektomie III/39
 Mischsekretion Inselzelltumoren III/79
 Monoinsuline III/64
 Mononeuritis multiplex III/46
 Mord, Insulinüberdosierung III/81
 Mortalität durch Diabetes mellitus III/24
 Mucopolysaccharidstoffwechsel bei Insulinmangel III/18
 Muskelatrophie, juveniler Diabetiker III/18
 Myopie, Diabetes mellitus III/45

 Nahrungsmitteltabellen III/53
 Nekrobiosis, lipoidica III/48
 Nephropathie, diabetische III/42
 Nephrotisches Syndrom bei Glomerulosklerose III/42
 Neugeborenenhypoglykämie III/35
 —, idiopathische III/12
 —, mütterlicher Diabetes mellitus III/83
 Neurologische Ausfälle bei Diabetes mellitus, Häufigkeit III/45 ff.
 Neurologisch-psychiatrische Symptome bei Hypoglykämie III/66—68
 Nierenbiopsie bei Glomerulosklerose III/43
 Nierenerkrankungen, diabetesspezifische III/42
 Nüchternblutzucker III/4

 Operationen, Diabetestherapie III/37
 Ophthalmoplegie bei Diabetes mellitus III/47
 Orthostatische Hypotension bei Diabetes mellitus III/47

 Osmolalität III/20, III/22
 Ovulationshemmer, Diabetes mellitus III/34

 Pankreasarteriographie bei Insulinom III/77
 Pankreasfunktion, exkretorische bei Diabetes mellitus III/32
 Pankreasheterotopie III/73
 Pankreasszintigraphie bei Insulinom III/77
 Pankreatektomie — Diabetes III/32
 Pankreatitis, chronische, Diabeteshäufigkeit III/32
 —, Reizhypoglykämien III/73
 Pankreozym, Insulinsekretion III/93
 Papillennekrosen III/43
 Paraesthesien bei Diabetes mellitus III/1, III/46
 Phäochromozytom, Hyperglykämie III/30
 Phlorrhizin, „Diabetes“ III/3
 Plasmainsulin bei Adipositas III/31
 Polyadenomatose, endokrine III/78
 Polydipsie bei Diabetes mellitus III/1, III/18
 Polyneuropathia diabetica III/46
 Polyneuropathie, sensible III/46
 Pompe'sche Krankheit (generalisierte Glykogenose) III/87
 Potentieller Diabetes mellitus III/22
 —, Insulinsekretion III/24
 Prädiabetes III/22—24
 Priest-Alexander-Verner-Morrison-Variante des Zollinger-Ellison-Syndroms III/79
 Proinsulin III/12
 Prophylaxe des Diabetes mellitus III/31
 Pruritus bei Diabetes mellitus III/1, III/46
 Pseudotabes diabetica III/46
 Psychosen, Hypoglykämie III/68
 Pupillenstörungen bei Diabetes mellitus III/47
 Pyelonephritis bei Diabetes mellitus III/43

 Reifediabetes III/25
 Retinitis proliferans III/44

- Retinopathia diabetica III/44
 —, Lichtkoagulationen III/45
 —, Therapie III/44
- Schwangerschaftsglukosurie III/35
 Sectio bei mütterlichem Diabetes III/36
 Siedierende Behandlung bei instabilem
 Diabetes III/55
 Sekretin, Insulinsekretion III/93
 Somögyi-Effekt III/27
 Sorbitol, Diabetesdiät III/55
 Spontandiabetes bei Tieren III/28
 Spontanhypoglykämien III/73
 Sport, Diabetesbehandlung III/55
 Sportkrankheit III/72
 Stadien des Diabetes mellitus III/22
 —, Reversibilität III/24
 Standarddiät III/53, III/54
 Stationäre Behandlung bei Diabetes mel-
 litus III/55
 Staub-Traugott III/5
 Stress III/31
 Subklinischer Diabetes mellitus III/23
 Suizid, Insulinüberdosierung III/81
 Sulfonylharnstoffbehandlung, Versager
 III/57
 Sulfonylharnstoffderivate, potenzierende
 Medikamente III/81
 Sulfonylharnstoffpräparate III/57
 —, Nebenwirkungen III/57
 —, Struktur, Warenzeichen, Dosierung,
 Halbwertszeit und Ausscheidungs-
 modus III/58—59
 Symptomatischer Diabetes mellitus
 III/29
 Synalbumin III/28, III/70, III/83
 Syndrom Diabetes mellitus III/30, III/38
 Syndrom multipler endokriner Hyper-
 plasien und Adenome (MEHA-Syn-
 drom) III/79
- Thiazidtherapie, Glukosetoleranz III/24
 Todesursachen, Diabetes mellitus III/18,
 III/24, III/39
- Tolbutamidbelastung, Insulinom III/74
 Tolbutamidtest, intravenöser III/9
 —, i. v. bei Leberkrankheiten III/33
 —, Leberzirrhosen III/9
 Totgeburten, Diabetes mellitus III/35
 Triopathie, diabetische III/45
 Trophisches Ulcus III/41
 Tumorlokalisierung bei Insulinom III/76
- Überernährung, Diabetes mellitus III/31
 Übergewicht von Neugeborenen III/23,
 III/34
- Verkehrsgefährdung, Hypoglykämie
 III/81
 Verschlusskrankheiten, arterielle, Diabe-
 tes mellitus III/40
 Verwirrheitszustände, Hypoglykämie
 III/67
 Verzögerungsinsulin III/61
 Viszerale Neuropathie bei Diabetes mel-
 litus III/47
 Von Gierke'sche Krankheit, Glukose-6-
 Phosphatasemangel III/87
- Wachstumshormon, Glukosetoleranz
 III/29
 Wermer-Syndrom III/79
 Whipple'sche Trias III/74
 WHO = World Health Organization
 III/22
 Wirkungsdauer von Insulinpräparaten
 III/61—62
- Xanthome, diabetische III/48
- Zerebrale Herdbefunde bei Diabetes
 mellitus III/47
 Zerebrale Krampfanfälle, Hypoglyk-
 ämie III/67
 Zieve-Syndrom III/49
 Zivilisationskrankheit, Diabetes melli-
 tus als — III/31
 Zollinger-Elison-Syndrom III/78