

H. Pröscher

Anwendung
der Sulfonyl-
harnstoffe
in der Behandlung
chirurgischer
Komplikationen
beim diabetes
mellitus

Medizinische Bibliothek
Berlin



VAB

Dr. med. habil. H. Pröscher

Chefärztin der Chirurgischen Klinik
am Städtischen Krankenhaus Buch, Berlin-Buch

**Anwendung der Sulfonylharnstoffe
in der Behandlung
chirurgischer Komplikationen
beim diabetes mellitus**



VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT · BERLIN

1959

Alle Rechte vorbehalten
Copyright 1959 by VEB Verlag Volk und Gesundheit · Berlin
Printed in Germany / Lizenz-Nr. 210 (445/89/59)
Gesamtherstellung: Druckerei Fortschritt Erfurt, Werk II
Gesetzt aus Didot-Antiqua

Anwendung der Sulfonylharnstoffe
in der Behandlung chirurgischer Komplikationen
beim diabetes mellitus

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	7
Fragestellung	7
Chirurgische Komplikationen des diabetes mellitus	9
Angiopathia diabetica	10
Chirurgische Diabeteskomplikationen unter Insulinbehandlung	13
Einführung der Sulfonylharnstoffe in die Therapie des diabetes mellitus	15
Methodik	23
Allgemeine Grundsätze in der Stoffwechselüberwachung und chirurgischen Behandlung der Diabetiker	23
Allgemeine und spezielle chirurgische Diagnostik	24
Behandlung mit Sulfonylharnstoffen	25
Ergebnisse	26
Perorale Nadisanbehandlung	26
Perorale Artosinbehandlung	29
Lokale Nadisanbehandlung	29
Auszüge aus den Krankengeschichten mit Beispielen der Wundheilung	30
Nebenwirkungen der peroralen Antidiabetika	40
Mortalität	40
Besprechung der Ergebnisse	41
Zusammenfassung	44
Literaturverzeichnis	45

Anwendung der Sulfonylharnstoffe
in der Behandlung chirurgischer Komplikationen
beim diabetes mellitus

Dr. med. habil. H. Pröscher

Chefärztin der Chirurgischen Klinik
am Städtischen Krankenhaus Buch, Berlin-Buch

**Anwendung der Sulfonylharnstoffe
in der Behandlung
chirurgischer Komplikationen
beim diabetes mellitus**



VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT • BERLIN

1959

Alle Rechte vorbehalten
Copyright 1959 by VEB Verlag Volk und Gesundheit · Berlin
Printed in Germany / Lizenz-Nr. 210 (445/89/59)
Gesamtherstellung: Druckerei Fortschritt Erfurt, Werk II
Gesetzt aus Didot-Antiqua

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	7
Fragestellung	7
Chirurgische Komplikationen des diabetes mellitus	9
Angiopathia diabetica	10
Chirurgische Diabeteskomplikationen unter Insulinbehandlung	13
Einführung der Sulfonylharnstoffe in die Therapie des diabetes mellitus	15
Methodik	23
Allgemeine Grundsätze in der Stoffwechselüberwachung und chirurgischen Behandlung der Diabetiker	23
Allgemeine und spezielle chirurgische Diagnostik	24
Behandlung mit Sulfonylharnstoffen	25
Ergebnisse	26
Perorale Nadisanbehandlung	26
Perorale Artosinbehandlung	29
Lokale Nadisanbehandlung	29
Auszüge aus den Krankengeschichten mit Beispielen der Wundheilung	30
Nebenwirkungen der peroralen Antidiabetika	40
Mortalität	40
Besprechung der Ergebnisse	41
Zusammenfassung	44
Literaturverzeichnis	45

Einleitung

Fragestellung

Der diabetes mellitus ist auch heute noch eine zwar sehr ernst zu nehmende Krankheit, aber die unmittelbare Todesgefahr durch ein Koma ist seit der Entdeckung des Insulins durch BANTING und BEST (1922) sehr stark gesunken. Wenn in der Vorinsulinära die *Häufigkeit des Komats* 64% (GRAFE und KÜHNAU) betrug, so geben JOSLIN (1947) eine Komahäufigkeit von 2% und FALTA von 6% an. Durch die Insulinanwendung in der Therapie des diabetes mellitus stieg die Lebenserwartung der Diabetiker vom Beginn der Erkrankung von 4,9 im Jahre 1897 auf 15,6 im Jahre 1955 (JOSLIN).

Die Zunahme der Lebenserwartung der Diabetiker und die wahrscheinliche Zunahme der Häufigkeit der Erkrankungen, besonders im Anfang des 5. Dezenniums, brachten eine andere große Sorge mit sich — *die diabetischen Komplikationen*. JOSLIN gibt an, daß 85% der Diabeteskranken, die mehr als 15 Jahre krank sind, degenerative Veränderungen an den Gefäßen der Retina, der Nieren, des Herzens, des Gehirns und der Extremitäten aufweisen. Diese Komplikationen sind sehr schwerwiegend, weil sie im Laufe der Zeit bei den meisten Diabetikern zu einer Invalidität führen.

Bei den etwa 20000000 Diabetikern der Welt (BOULIN) stellen diese Komplikationen nicht nur ein menschliches, sondern auch ein soziales Problem dar, wenn man zum Beispiel nur an die lange Krankenhausliegedauer und die oft früh eintretende Invalidität bei diesen Kranken denkt.

Die eitrigen Erkrankungen und die Durchblutungsstörungen beim diabetes mellitus, die hier besonders behandelt werden sollen, kosteten

vielen Diabeteskranken, besonders vor Anwendung der Antibiotika, das Leben oder endeten mit Amputation und Invalidität. JOSLIN führt seine Senkung der allgemeinen postoperativen Mortalität der Diabetiker von 7,3 % auf 2,2 % hauptsächlich auf die Einführung der Antibiotika und Sulfonamide zurück. Diese Zahlen von JOSLIN sind ausgezeichnet. Demgegenüber errechnet BÜRGER die Mortalität nach Amputationen mit 50 %. Unsere eigenen Mortalitätszahlen nach den Amputationen betrugen 27 % (VON LUTZKI), die Mortalität nach eitrigen Infektionen 7,2 % (PRÖSCHER). Der starke Mortalitätsunterschied zwischen BÜRGER und unserer Klinik hängt wahrscheinlich von dem unterschiedlichen Patientenmaterial ab.

Wenn man in der täglichen Arbeit als Chirurg gezwungen ist, eine Vielzahl Diabeteskranker mit chirurgischen und vor allem eitrigen Komplikationen zu behandeln, so fällt immer wieder auf, daß der Verlauf der eitrigen Komplikationen durch den Diabetes sein eigenes Gesicht bekommt. Obwohl die Stoffwechsellage der Patienten ausgeglichen ist, verläuft die eitrige Komplikation trotz Anwendung von Antibiotika nicht „nach Wunsch“, sondern zwingt manchmal zu einer Amputation als drastische Maßnahme oder zu ausgedehnten Inzisionen, welche die Menschen verunstalten.

Im Jahre 1955 erschien der bekannte Bericht von FRANKE und FUCHS über die Anwendung peroraler Antidiabetika. Die Verfasser berichten unter anderem über die auffallend schnelle Heilung eines Bauchdeckenabszesses unter Sulfonylharnstoffen. Diese Mitteilung veranlaßte uns, mit der Anwendung peroraler Antidiabetika bei chirurgischen Komplikationen einen neuen Weg zu suchen. Wir stellten uns dabei die Fragen: Wird es möglich sein, durch die Anwendung dieser Präparate die Sterblichkeit der Diabeteskranken mit Gangrän und anderen chirurgischen Komplikationen weiter herabzusetzen? Wird die Therapie mit Sulfonylharnstoffen die Zahl der Amputationen, vor allem am Oberschenkel, und die Zahl der chirurgischen Interventionen bei Abszessen, Karbunkeln usw. vermindern?

Bei der Notwendigkeit, laufend 30—40 Diabetiker mit chirurgischen Komplikationen behandeln zu müssen, erschien uns ein solcher Versuch lohnend.

Im folgenden sollen kurz die heutigen Anschauungen über die eitrigen Komplikationen und die diabetische Angiopathie bei Zuckerkranken besprochen werden. Damit ist zugleich die Einführung in die eigentliche Thematik gegeben.

Chirurgische Komplikationen des diabetes mellitus

Man muß bei den akzidentellen chirurgischen Komplikationen der Diabetiker zwei Arten unterscheiden:

1. aseptische (z. B. Struma, Magen- oder Duodenalulkus usw.),
2. septische (Appendizitis, Gallenblasenempyem, Karbunkel, feuchte Gangrän u. a.).

Bei den *aseptischen Eingriffen* verläuft die Allgemeinbehandlung seit der Insulinära genauso wie bei stoffwechselgesunden Menschen. Der einzige Unterschied vom Diabetiker zum Stoffwechselgesunden in der prä- und postoperativen Phase liegt in der notwendigen Überwachung und Steuerung der Stoffwechsellage (ROOT, CONSTAM).

Etwas anders ist die Lage bei den *septischen Komplikationen*. Diese Komplikationen sind primär durch Störungen des Stoffwechsels — Hyperglykämie und Azidose — belastet. Bei verschleppten oder falsch behandelten Krankheitsfällen entwickelt sich meistens ein coma diabeticum (ROOT). Da die Hyperglykämie als solche bei schlecht eingestellten Diabetikern zur Herabsetzung des Widerstands gegen Infektionen führt (ROOT) und eine Infektion die Hyperglykämie verstärkt, bildet sich hier ein circulus vitiosus.

Außerdem bietet der Verlauf der eitrigen Infektion beim diabetes mellitus gewisse Besonderheiten.

CONSTAM fand bei Karbunkeln und Furunkeln des Diabetikers sehr brüchiges Gewebe und eine sehr schwache Demarkationslinie. Er warnte daher vor dem „Ausdrücken“ und Quetschen des Gewebes. Seiner Empfehlung, aus diesem Grunde nur eine Stichinzision durchzuführen und die eigentliche Exzision erst nach der Normalisierung des Stoffwechsels vorzunehmen, können wir nicht folgen, weil wir in vielen Fällen die Normalisierung der Stoffwechsellage erst nach radikaler Beseitigung des eitrigen Herdes gesehen haben.

Außer den von CONSTAM erwähnten lokalen Besonderheiten fanden DA COSTA u. a. eine Herabsetzung des opsonischen Indexes bei Diabeteskranken. Der Index wurde an Staphylokokken, Streptokokken und Tuberkelbazillen geprüft. Die Stärke der Herabsetzung ging parallel der Schwere des Diabetes. KNOLL fand bei lang dauerndem Infekt der Diabetiker eine Herabsetzung der bakteriziden Kraft des Serums, die erst nach

Insulinapplikation und Ausgleich der Stoffwechsellaage zur Norm zurückkehrte.

Aus diesen Ergebnissen geht deutlich hervor, *daß sich die Infektion im diabetischen Gewebe fast ungehemmt entwickeln kann, da eine nennenswerte humorale Abwehrschanke nicht aufgebaut wird.* Hinzu kommt noch die bei vielen Diabetikern vorhandene Angiopathie, welche die Durchblutung im Endstromnetz herabsetzt.

Diese ungehemmte Ausbreitung der Infektion war die Ursache hoher Sterblichkeit nach Phlegmonen, Furunkeln (16 %) und Karbunkeln (56 %), die SCHÖNBAUER und DIBOLD in der Vorantibiotikaära an ihrem Material errechneten. Durch die Einführung der Antibiotika gelang es JOSLIN, die Sterblichkeit seiner Patienten an eitrigen Infektionen von 10,4 % auf 5,4 % herabzusetzen. Unsere eigenen Zahlen betrugen im Jahre 1955 7,2 %.

Angiopathia diabetica

Aus der Weltliteratur ist bekannt, daß die Erkrankungen der Gefäße bei Diabetikern verfrüht aufzutreten pflegen (FRIEDEMANN, JOSLIN, ROOT, HEVELKE u. a.). Frühzeitige *nichtdiabetische* Gangrän, die vor dem 50. Lebensjahr auftritt, ist selten. Dagegen beschrieben KIEFER und WHEELER eine Gangrän bei einem 19jährigen Jungen im Koma; der jüngste Patient mit diabetischer Gangrän bei JOSLIN war 32 Jahre alt.

Besitzt die diabetische Gangrän Besonderheiten, die sie morphologisch von der gewöhnlichen arteriosklerotischen Gangrän unterscheidet? Die eindeutige Antwort der Pathologen (BREDT, LINZBACH u. a.) lautet: *nein.* Diese negative Antwort wird von BÜRGER folgendermaßen erklärt: „Die pathologische Anatomie kommt aus dem Grunde nicht zur Anerkennung der angiopathia diabetica, weil ihre Methoden sich auf das histologische Studium der *größeren* Gefäße beschränken und die geweblichen Ausdrucksmöglichkeiten derselben beschränkt sind. Eine vergleichende Histologie und Histopathologie der *Kapillaren* gibt es noch nicht; sie wäre wohl auch von vornherein zur Unfruchtbarkeit verdammt, weil wir in ihrem Bereich an den Grenzen der Möglichkeiten des histologischen Nachweises struktureller Veränderungen angekommen sind. Wir bewegen uns hier bereits auf dem Grenzgebiet zwischen Funktion und Struktur.“

PORSTMANN aus der BÜRGERschen Klinik untersuchte die Kapillarresistenz an 1000 Diabetikern und fand in allen Altersstufen die *Kapillarresistenz bei Diabetikern niedriger als bei Stoffwechselgesunden*; außerdem stellte er fest, daß die Kapillarresistenz der jugendlichen Diabetiker mit der Dauer der Erkrankung abnimmt. Dieselben Untersuchungen ergaben eine *hohe Entzündungsempfindlichkeit der Kapillaren* bei Diabetikern. Die letzte Beobachtung ist für die Entwicklung entzündlicher Erscheinungen bei Diabetikern von besonderer Bedeutung.

BALLANTYNE hat als erster die bis dahin als Blutpunkte gedeuteten Veränderungen am *Augenhintergrund* der Diabetiker als *kapilläre Mikroaneurysmen* erkannt. MC CULLOCH und PASHBY konnten bei ihren Diabeteskranken in 55 % Gefäßveränderungen an der Bindehaut und vor allem am Augenhintergrund in Form von Aneurysmen beobachten.

Die von Ophthalmologen beobachteten *Gefäßsprossungen bei retinitis proliferans* betrachtet BÜRGER als *wahrscheinliche Tendenz des Diabeteskranken zu kapillaren Neubildungen* und begründet darauf seine *konservative Behandlung der diabetischen Gangrän*; er glaubt, daß durch Gefäßneubildungen und Ausbildung eines „Wundernetzes“ auch die gefährdeten Provinzen vor dem endgültigen Gewebstod bewahrt werden können.

Außer *funktionellen* Unterschieden der Gefäße und vor allem der Kapillaren der Diabetiker fand man auch *angiochemische Veränderungen*. HEVELKE untersuchte Aorten von Diabetikern und Arteriosklerotikern sowie Aorten ohne besondere makroskopische Veränderungen. Er fand dabei, daß die *Aorten von Diabetikern fast doppelt so schwer waren wie die Aorten der Normalen*. Die Aorten der Diabetiker waren außerdem sehr lipoidreich, enthielten viel Phosphor und Kalzium. Die Unterschiede zwischen den diabetischen und normalen Aorten sind um das 40. Lebensjahr evident; in den höchsten Altersstufen gleichen sich Gewicht, Asche und Kalziumgehalt bei Arteriosklerotikern und Diabetikern aneinander an.

Die *Pathogenese der angiopathia diabetica* ist noch unklar. BÜRGER nimmt an, daß sich im Stoffwechsel des Diabetikers „angiotoxische Substanzen“ bilden, die bei dauernder Einwirkung zu den generalisierten Gefäßveränderungen des Diabeteskranken führen.

JOSLIN und seine Mitarbeiter fanden bei schlecht eingestellten Diabetikern vermehrt Gefäßkomplikationen. Daß die Diabeteskranken in zunehmendem Alter außerdem reine arteriosklerotische Gefäßveränderungen aufweisen, versteht sich von selbst.

Da die Häufigkeit der retinopathia diabetica nach der Anwendung des Insulins zugenommen hat (BÜRGER), ist die Frage zu stellen, *inwieweit das Insulin eine Gefäßwirkung besitzt*. REDISCH (1924) beobachtete nach der intravenösen Insulininjektion eine Erweiterung der Kapillaren, die verschwand, sobald hypoglykämische Erscheinungen auftraten. Auch JÜRGENSEN und VON NOORDEN haben blutstrombeschleunigende Insulinwirkung gesehen. RÖSSEL und OSSWALD beobachteten einen hyperämisierenden Effekt des Insulins am Kaninchenohr und führten diesen auf eine gesteigerte Azetylcholinproduktion zurück. HOLLAND, NUTI und BATTISTA untersuchten die Einwirkung des Insulins auf die Kapillarresistenz der Diabetiker und Stoffwechselgesunden und fanden nur unter Insulin eine Herabsetzung der Kapillarresistenz, die durch Glukosegaben beseitigt werden konnte.

Zu diesen Befunden gibt BÜRGER folgende Erklärung: „Soviel scheint mir sicher, daß das Insulin *nicht unmittelbar* auf die Gefäßwand einwirkt, sondern erst auf dem Umwege über die *Hypoglykämie*“ ... „die Hypoglykämie ist also nicht nur für die Ganglienzellen des Gehirns, sondern für die Gesamtheit der Zellen des Organismus eine Lebensgefahr, sobald das Reservekohlenhydrat der Zelle — der Brennstoff des Lebens — aufgezehrt ist.“

Der bahnende Einfluß der angiopathia diabetica auf die Entwicklung der diabetischen Gangrän ist wohl unbestreitbar.

In der Vorinsulinzeit starben infolge diabetischer Gangrän 23 % der Zuckerkranken (MORRISON).

Die Gangrän ist eine der häufigsten Todesursachen bei Diabetikern. Von 3575 Todesfällen bei Zuckerkranken, die JOSLIN aus eigenem und fremdem Krankengut zusammenstellte, starben 30 % an Herzkrankheiten, 12,4 % an Infektionen, 10,7 % an Apoplexie und 7,7 % an Gangrän.

Am Krankengut von GRAFE betrug die Gangränsterblichkeit 8,4 %. Die Zahlen dieser Komplikation bei lebenden Diabetikern schwanken nach amerikanischen Statistiken zwischen 3,1 % und 13 % (JOSLIN).

Eine noch ungeklärte Rolle in der Häufigkeit der diabetischen Gangrän spielen die Rasseneinflüsse. So berichtet WANG, daß bei Chinesen, bei denen die Diabeteshäufigkeit derjenigen in Europa und Amerika gleich ist, die Gangrän eine große Rarität sei. Auch in Japan ist die diabetische Gangrän viel seltener als in Europa oder Amerika (GRAFE).

Die postoperative Gangränsterblichkeit liegt auch heute noch sehr hoch. So berichtete BÜRGER an seinem Material über 50 % (1954) post-