

Aus dem Niedersächs. Landeskrankenhaus Göttingen
(ehem. Dir.: Prof. Dr. G. EWALD)

Über die Brauchbarkeit der Glutaminsäure als Weckmittel bei der Insulinschock-Behandlung*

Von

H. BAYREUTHER und F. OSTERBERG

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. November 1955)

Ausgehend von der Erkenntnis, daß die Glutaminsäure als einzige Aminosäure in der Lage ist, die Gewebsatmung der nervösen Substanz bei Abwesenheit von Glucose als dem physiologischen Nährstoff aufrecht zu erhalten (KREBS, WAELSCH u. KLEIN u. OHLSEN), wurde zuerst von MAYER-GROSS und WALKER und kürzlich auch von BREITINGER und ZEISE die Glutaminsäure auf ihre Brauchbarkeit zur Aufhebung des therapeutischen Insulinkomas geprüft und über eine Unterbrechung des hypoglykämischen Zustandes und der damit verbundenen Bewußtlosigkeit auf dem Wege einer Blutzuckererhöhung berichtet.

Da wir in eigenen Versuchen die geschilderten günstigen Erfahrungen nicht bestätigen konnten, halten wir uns für berechtigt, über die von uns gewonnenen Ergebnisse zu berichten.

Die Versuche wurden an männlichen und weiblichen, stoffwechselgesunden, im 3. Lebensjahrzehnt stehenden Personen durchgeführt, die wegen einer Schizophrenie der Insulinschock-Behandlung unterzogen wurden.

Versuchsanordnung

Nach etwa 4stündiger Einwirkung von durchschnittlich 140 E Altinsulin wurde im Insulin-Vollshock i. v. innerhalb von 10 min gleichmäßig eine Lösung von Natrium-Glutaminat (NaGl) zugeführt und während einer Versuchszeit von 30 min laufend die Glucose- und NaGl-Konzentration des Blutes bestimmt. (Die Versuchsmengen wurden dankenswerterweise von den Chemiewerken Homburg, Frankfurt/Main zur Verfügung gestellt.) Die Blutzuckerbestimmung erfolgte nach der Methode von HAGEDORN-JENSEN. — Die Glutaminsäure wurde papierchromatographisch in folgender Weise bestimmt:

Das Blut wurde 15 min bei 3000 U/min zentrifugiert und das gewonnene Serum möglichst schnell verarbeitet. Je 30 mm³ des zentrifugierten Serums wurden an zwei Startpunkten auf das Papier (Schleicher u. Schüll Nr. 2040 b) aufgetragen. Der erste Startpunkt diente als Leitchromatogramm, der zweite wurde zur quantitativen Bestimmung der Glutaminsäure herangezogen. Gleichzeitig wurde eine wäßrige

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Glutaminsäurelösung mitchromatographiert. Das Chromatogramm wurde nach der absteigenden Methode mit einer Mischung aus 90% Methylglykol und 10% Wasser laufen gelassen. Das Durchlaufen des Lösungsmittelgemisches nahm auf diesem Papier etwa 24 Std in Anspruch. Danach wurde das Chromatogramm bei Zimmertemperatur getrocknet.

Zur Entwicklung des Leitchromatogramms wurde das Papier mit einer 0,1%igen butanolischen Ninhydrinlösung besprüht und bei 100° im Trockenschrank getrocknet. Das Chromatogramm wurde mit 1%iger methanolischer Kalilauge besprüht und bei 70—80° im Trockenschrank 5 min lang getrocknet. Der Glutaminsäurefleck wurde dem Leitchromatogramm entsprechend ausgeschnitten, in etwa 2 mm breite Streifen zerlegt und diese zusammen mit 5 cm³ einer Ninhydrinlösung nach BOISSONNAS in einem 20 cm³ Meßkolben 20 min im lebhaft siedenden Wasserbad erhitzt. Danach wurde der Meßkolben mit Propanol/Wasser 1/1 bis zur Marke aufgefüllt und die Farbintensität der Lösung im lichtelektrischen Colorimeter nach B. LANGE bei 570 m μ colorimetriert und der Absorptionswert abgelesen. Hieraus läßt sich die Menge der in der untersuchten Lösung enthaltenen Glutaminsäure aus einer zuvor mit Glutaminsäurelösungen bekannter Konzentration aufgestellten Eichkurve unmittelbar angeben.

Einen Überblick über die durchgeführten Versuche und deren Ergebnisse gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 1

zugef. NaGl	Anzahl der Versuche	selbst getrunken	Erwachen	Erinne- rungs- fähigkeit	Ver- flachung des Komas	Erblassen	Brechreiz	Erbrechen
6 g	3	Ø	Ø	Ø	1	Ø	1	Ø
12 g	6	Ø	Ø	2	2	1	2	Ø
18 g	20	Ø	1 (5%)	5 (25%)	9 (48%)	6 (33%)	8 (40%)	5 (25%)

Da die Verabfolgung von 6 g und 12 g NaGl eine ausreichende Wirkung vermissen ließ, wurde die Dosis auf 18 g erhöht. Bei dieser Dosierung war in etwa der Hälfte der Fälle klinisch ein Rückgang der Symptome der Hypoglykämie, also eine Verflachung des Komas zu verzeichnen. Aber nur in einem Falle wurde ein Zustand erreicht, der ein Verständnis zugerufener Worte, also „Erwachen“ erkennen ließ. Allerdings glaubten sich die Patienten in einem Viertel der Fälle verschwommen an die Durchführung des Versuches erinnern zu können. In keinem Falle war jedoch ein Patient in der Lage, Zuckerwasser selbständig zu trinken.

Die bekannten Nebenwirkungen der Glutaminsäure (Brechreiz, Erblassen usw.) wurden auch beobachtet. Sie lassen sich durch Verringerung der Zufuhrgeschwindigkeit leicht vermeiden.

Durch die innerhalb von 10 min zugeführte Menge von 18 g NaGl erfolgte — wie Abb. 1 zeigt — ein Anstieg der NaGl-Konzentration im Serum auf 80 mg-%, das heißt, daß etwa 75% des zugeführten NaGl bereits während der Injektionsdauer die Blutbahn verlassen haben und dem Gewebsstoffwechsel zur Verfügung stehen. Nach weiteren 10 min

ist die Konzentration auf $\frac{1}{3}$ und nach den folgenden 10 min auf etwa $\frac{1}{6}$ des Maximalwertes abgesunken, wodurch eine Kurve entsteht, die sich

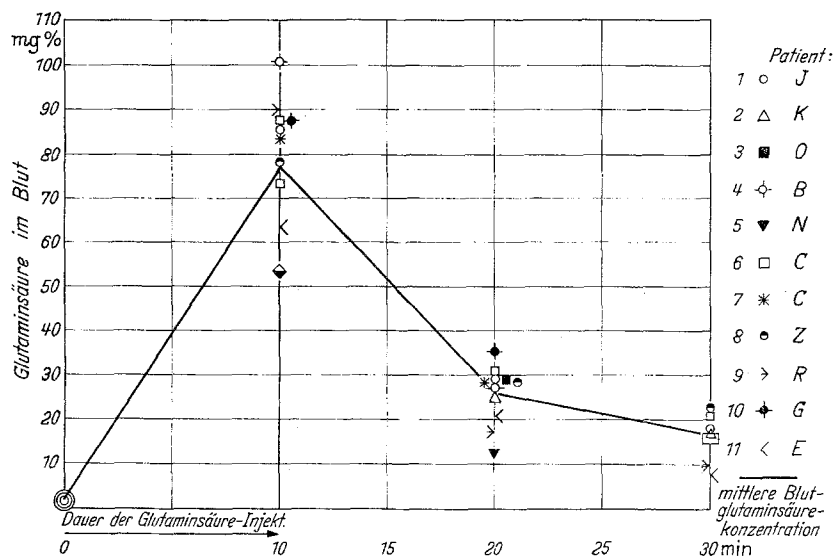


Abb. 1. Das Verhalten der Blutglutaminsäurekonzentration nach i. v. Zufuhr von 18 g Glutaminsäure im Insulinvollschok.

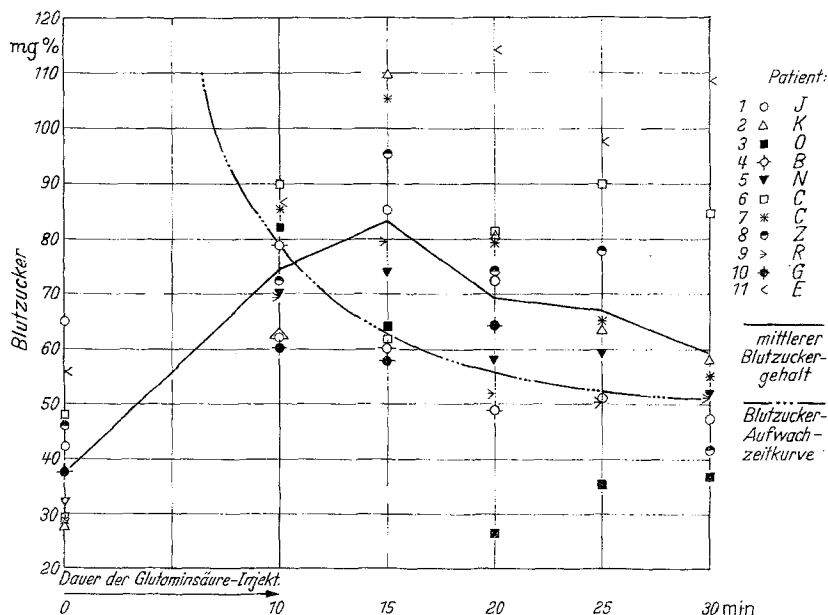


Abb. 2. Das Verhalten der Blutzuckerkonzentration nach i. v. Zufuhr von 18 g Glutaminsäure im Insulinvollschok

langsam dem Nullwert nähert. Die Streuung der gemessenen NaGl-Konzentrationswerte ist im Gegensatz zu den anschließend zu besprechenden Blutzucker- (Blz) Werten auffallend gering.

Die Zufuhr von NaGl hat — wie aus Abb. 2 ersichtlich — einen Anstieg der Blz-Werte zur Folge, dessen Ausmaß sehr verschieden sein kann, was mit regulativen Einwirkungen in Zusammenhang stehen dürfte. Bereits während der Injektion setzt der Anstieg ein. Werden sämtliche Versuche zusammengefaßt, so findet sich das Blz-Maximum erst 5 min nach Beendigung der Zufuhr. Von diesem Zeitpunkt an zeigt die Mittelwertkurve eine fallende Tendenz, ohne jedoch innerhalb der Versuchsdauer den Ausgangswert wieder zu erreichen. Um eine Blz-Kurve in dieser Form zu erzielen, wäre eine Glucoseinjektion von 0,3 g/kg, also etwa 18–20 g erforderlich und eine Aufwachzeit von 10 min mit einer Wachhaltezeit von etwa 30 min zu erwarten.

Da nun — wie an anderer Stelle gezeigt werden konnte — feste Beziehungen zwischen dem Blz-Ausgangswert und der Blz-Höhe beim Erwachen bestehen, läßt sich genau angeben, welche Blz-Höhe zur Zeit des Erreichens des Blz-Maximums erforderlich ist, um ein Erwachen zu ermöglichen. Die Differenz zwischen dem Sollwert und den gemessenen Werten läßt sich in mg-% Blz und in Prozenten (Sollwert = 100) angeben. Werden auf diese Weise die gemessenen Blz-Maximalwerte mit den nach Glucose-Zufuhr erzielten Messungen verglichen, so zeigt sich, daß alle erzielten Meßpunkte höher liegen als der Sollwert. Die geringste Abweichung beträgt $+7 \text{ mg-\%} = 7,5\%$, die größte $77 \text{ mg-\%} = 117\%$, die mittlere $32 \text{ mg-\%} = 69\%$, d. h., daß in allen Versuchen die Blz-Erhöhung zur Herbeiführung des Bewußtseins ausgereicht haben würde.

Das gleiche Ergebnis läßt sich durch Einzeichnung der Blutzucker-Aufwachzeitkurve (BAZK) in Abb. 2 demonstrieren. Diese Kurve gibt die mittlere Blz-Höhe im Zeitpunkt des Erwachens bei verschiedenen, von einem mittleren Blz-Ausgang von 32 mg-\% ausgehenden Blz-Konzentrationsanstiegen an. Sie wurde aus Versuchen ermittelt, bei denen Zucker durch Sonde zugeführt worden war.

Da alle nach NaGl-Zufuhr gemessenen Blz-Kurven in ihrem ansteigenden Abschnitt die BAZK erreichen und diese sogar für längere Zeit beträchtlich überschreiten, wäre ein Erwachen in allen Versuchen möglich und bei der Mehrzahl zu erwarten gewesen. Auch die aus allen Versuchen gewonnene Mittelwert-Blz-Kurve überschneidet die BAZK.

Demnach besteht kein Zweifel, daß die durch Zufuhr von NaGl entstehende Blz-Erhöhung hinsichtlich ihrer Wirkung nicht mit der durch Zuckerzufuhr entstehenden vergleichbar ist. Es müssen hier also andere Bedingungen gültig sein.

Weiterhin konnte festgestellt werden, daß der klinisch konstatierten Verflachung des Komas, sowie auch den Nebenwirkungen (wie Brechreiz

usw.), im Vergleich zu den Versuchen mit fehlender Einwirkung auf die Komatiefe keine besondere Blz-Bewegung entspricht.

Wir können demnach die von anderen Autoren mitgeteilten Ergebnisse, nach denen eine Unterbrechung des Insulinschockes durch Glutaminsäurezufuhr schon bei niedrigen Blz-Werten möglich sein soll, nicht bestätigen. Darüberhinaus stellten wir im Gegensatz zu diesen fest, daß

Tabelle 2. *Blz-Höhe nach Zufuhr von NaGl*

	Mittelwerte					
	0'	10'	15'	20'	25'	30'
Mit klinisch festgest. Verflachung d.						
Komas	28	77	75	64	68	56
Mit Erbrechen	41	77	77	64	65	40
Ohne erkennbare Einwirkung auf die						
Komatiefe	45	75	80	70	69	—
Zum Vergleich d. Blz-Höhe nach						
Zuckergaben						
Mit Erwachen	32	57	68	78	80	—
Ohne Erwachen	30	35	36	39	42	44

trotz ausreichender Blz-Erhöhung die Funktion des Bewußtseins nicht in Gang kam. Hiernach erscheint es fraglich, ob die Glutaminsäure die Glucose im Stoffwechsel des Zentralnervensystems unter den Bedingungen des Insulinschockes vertreten kann.

Zusammenfassung

Nach Zufuhr von NaGl im therapeutischen Insulin-Koma tritt eine Erhöhung des Blz-Spiegels ein, die der zugeführten Menge NaGl nicht proportional ist. Unter der Blz-Erhöhung läßt sich zwar eine „Verflachung“ der Komatiefe beobachten, ohne daß jedoch mit Regelmäßigkeit Erwachen eintritt, was bei dem Ausmaß der Blz-Höhe durchaus zu erwarten wäre. Wegen ungenügender Wirkung kann daher die Glutaminsäure die Glucose bei der Unterbrechung des Insulinkomass nicht ersetzen.

Literatur

ALBERT, E.: Wechselwirkungen zwischen Gehirn und Leber. Ges. f. physiol. Chem. 3. Colloquium, S. 129. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1952. — BAUMGARTEN, F., u. E. KOCH: Die Utilisation von Zucker. Ärztl. Forsch., Jg. 4, S. 413 (1950). — BAYREUTHER, H.: Über das Verhalten des Blutzuckers nach intrastomachaler Zuckerzufuhr unter den Bedingungen des therapeutischen Insulinkomas und die Beziehungen desselben zur Funktion des Bewußtseins. Arch. f. Psychiatr. (im Druck). — BAYREUTHER, H.: Über die Unterbrechung des therapeutischen Insulinkomas durch intravenöse Zufuhr von Glucose und Zuckergemischen, sowie über die quantitativen Beziehungen zwischen der zugeführten Menge und der Funktion des Bewußtseins. Arch. f. Psychiatr. (im Druck). —

BOISSONNAS, R. A.: Dosage colorimetr. des acides séparés par chromatographie sur Papier. *Helvet. Chim. Acta* **33**, 1975 (1950). — BRAITINGER, F., u. W. ZEISE: Der Einfluß der Glutaminsäure auf das Insulin unter Berücksichtigung elektrencephalographischer Verhältnisse. *Münch. med. Wschr.* **1952**, 834. — BRAUNMÜHL, A., v.: Insulinschock und Heilkampf. Stuttgart: Wiss. Verl. Ges. 1947. — CONSDEN R., H. A. GORDON and A. J. P. MARTIN: Qualitative analysis of proteins: partition chromatographic method using paper. *Biochemic. J.* **38**, 224 (1944). — CRAMER, F.: Papierchromatographie. Heidelberg: Verlag Chemie 1952. — HÖPKER, W.: Beiträge zum Hypoglykämieproblem. *Ärzt. Forsch.*, Jg. 4, 641 (1950), Jg. 5, 337 (1951). — HÖPKER, W.: Über die Beziehungen des Leberglykogens zur Blutzuckerregulation, zugleich ein Beitrag zur Insulinwirkung. *Klin. Wschr.* **1947**, 337. — KLEIN, J. R., and N. S. OHLSEN: Distribution of intravenously injected glutamate, lactate, pyruvate and succinate between blood and brain. *J. of Biol. Chem.* **167**, 1 (1947). — KREBS, H. A., L. V. EGGLESTON and R. HEMS: Distribution of glutamine and glutamic acid in animal tissues. *Biochemic. J.* **44**, 159 (1949). — KREBS, H. A.: Metabolism of aminoacids. IV. The synthesis of glutamin from glutamic acid and ammonia and the enzymic hydrolysis of glutamine in animal tissues. *Biochemic. J.* **29**, 1951 (1935). — KREBS, H. A.: Quantitative determination of glutamin and glutamic acid. *Biochemic. J.*, **43**, 51 (1948). — MAYER-GROSS, W., and J. W. WALKER: The effect of l-glutamic acid and other amino acids in hypoglycaemia. *Biochemic. J.* **44**, 92 (1949). — NACHMANNSOHN, D., H. M. JOHN and H. WAELSCH: Effekt of glutamic acid on the formation of acetylcholin. *Biochemic. J.* **150**, 485 (1943). — OPTITZ, E.: Energieumsatz des Gehirns in situ unter aeroben und anaeroben Bedingungen. *Ges. f. physiol. Chem.*, 3. Colloquium, S. 66. Berlin, Heidelberg, Göttingen: Springer 1952. — OPTITZ, E., u. M. SCHNEIDER: Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen. *Erg. Physiol.* **46**, 126 (1950). — PRESCOTT, B. A., and H. WAELSCH: Free and combined glutamic acid in human blood, plasma and serum. *Biochemic. J.* **167**, 855 (1947). — SAKEL, M.: Neue Behandlungsmethode der Schizophrenie. Wien: M. Perles 1935. — SOSKIN, S., and R. LEVINE: Carbohydrate metabolism. Chicago 1946. — WEIL-MALHERBE, H.: Studies on brain metabolism. I. The metabolism of glutamic acid in brain. *Biochemic. J.* **30**, 655 (1936). — WEIL-MALHERBE, H.: Die Funktion der Glutaminsäure im Nervengewebe. *Naturwissenschaften* **40**, 545 (1953). — WEIL-MALHERBE, H.: Der Energiestoffwechsel des Nervengewebes und sein Zusammenhang mit der Funktion. *Ges. f. physiol. Chem.*, 3. Colloquium, S. 41. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1952. — WEIL-MALHERBE, H.: Significance of glutamic acid for the metabolism of nervous tissue. *Physiologic. Rev.* **30**, 495 (1950). — WIELAND, TH.: Die Trennung von Aminosäuren durch Papierchromatographie. *Z. Elektrochem.* **54**, 412 (1950). — WIELAND, TH.: Die Trennung und Bestimmung der nat. Aminosäuren. *Fortschr. chem. Forsch.* **1**, 211 (1949).

Dr. HELMUT BAYREUTHER, Univers.-Nervenklinik Göttingen