Neuere Untersuchungen über den experimentellen Diabetes.¹⁾

Von **G. Zuelzer**, in Gemeinschaft mit **Max Dohrn** und **Anton Marxer** in Berlin.

Durch die Entdeckung des Pankreasdiabetes durch v. Mering und Minkowski ist die ganze Pathogenese des Diabetes auf eine breitere Grundlage gestellt worden. Es hat sich seitdem niemand mit dem experimentellen Diabetes beschäftigen können, ohne auf ihren klassischen Versuchen zu fußen. Aus den Beobachtungen an pankreasexstirpierten Hunden sowie an denjenigen mit partieller Exstirpation des Pankreas hat sich der Schluß ziehen lassen, daß das Pankreas eine innere Sekretion besitzt, daß von ihm aus ein Stoff in das Blut und demgemäß in die Organe sezerniert wird, welcher dem Zuckerstoffwechsel vorsteht. Dieser Schluß ist ganz allgemein anerkannt worden mit einer einzigen Ausnahme, und diese einzige Ausnahme ist Pflüger. Die Bedeutung dieses Forschers läßt ein näheres Eingehen auf seinen Widerspruch erklärlich erscheinen, obgleich die einzelnen Gründe, die er gegen die Minkowskische Auffassung geltend macht, nicht stichhaltig sind gegenüber der zwingenden Logik der Beweisführung Minkowskis. Pflüger nimmt an, daß der Reiz, welcher durch die totale Exstirpation des Pankreas ausgeübt wird, als nervöser Reiz die Zuckerausscheidung zur Folge hat.

¹⁾ Vortrag im Verein für innere Medizin am 15. Juni 1908.

Er verlangt zum Beweis dafür, daß eine innere Sekretion vorhanden ist, die Darstellung des Produktes der inneren Sekretion und deren Einverleibung in den pankreasdiabetischen Organismus des Hundes mit der Forderung, daß alsdann die Zuckerausscheidung unterdrückt werde. Wenngleich, wie gesagt, diese Forderung nicht absolut notwendig und die Annahme der inneren Sekretion schon ohne das bewiesen erscheint, so hoffe ich doch durch die im Verlaufe von mir vorzutragenden Untersuchungen die Möglichkeit der endgültigen Entscheidung in dem Sinne der Forderung Pflügers erbringen zu können.

Was nun jenen Körper, der aus dem Pankreas sezerniert wird und der für den Zuckerstoffwechsel von so entscheidender Bedeutung ist, anbelangt, so hat sich seit der Entdeckung des Pankreasdiabetes eine Reihe von Forschern damit befaßt. Zuerst sind die Arbeiten von Lépine zu nennen, welcher das glykolytische Ferment entdeckt zu haben glaubte, indem er nachweisen konnte, daß Zucker im normalen Blut schneller verschwindet als in dem Blut der pankreasdiabetischen Hunde und Menschen. Diese Beweisführung hat jedoch keinen Anklang gefunden, und die Lehre vom glykolytischen Ferment ist wohl definitiv durch die Berechnungen von F. Kraus gestürzt worden, welcher nachrechnen konnte, daß das glykolytische Vermögen im Sinne von Lépine nicht annähernd ausreichen könnte, um die normale Zuckerverbrennung zu bewältigen, und daß vor allem auch die angenommene Verminderung des glykolytischen Ferments beim Diabetes eine garnicht ins Gewicht fallende Größe darstellt. Nun hat sich in letzter Zeit Cohnheim wieder mit der Frage der Glykolyse beschäftigt, und er hat geglaubt, ein Ferment oder ein glykolytisch wirksames Fermentprodukt darstellen zu können, indem er den Muskelpreßsaft und den Pankreaspreßsaft vereinigte. Er nahm an, daß das Ferment des Muskels, welches letzterer die Hauptzerstörungsstelle des Zuckers bildet, dauernd vorhanden ist und durch ein Hinzutreten des Pankreasferments als Aktivator gewissermaßen aktiviert wird und die Glykolyse zustande bringt.

Nun sind einmal diese Versuche der Diastase durch die vereinigten Fermente nicht als gelungen zu bezeichnen, wenigstens haben sich gewichtige Bedenken dagegen geltend gemacht, und zum Teil sind die Zahlen, die er vorgeführt hat, auch so gering, daß sie wahrscheinlich derselbe Vorwurf treffen würde, den Kraus gegen das Lépinische glykolytische Ferment geltend gemacht hat.

Um nunmehr zu meinen eigenen Versuchen zu kommen, welche ebenfalls die Auffindung des inneren Pankreassekrets zur Aufgabe hatten, so ging ich auf ganz andere Weise vor. Ich ging aus — ich bitte Sie um Entschuldigung, daß ich hier Tatsachen, die ich schon einmal auf dem Kongreß für innere Medizin berichtet habe, wiederholen muß, aber zum näheren Verständnis der Untersuchungen muß ich schon darauf kurz eingehen — ich ging also aus von dem Nebennierendiabetes von Blum. F. Blum hat bekanntlich gezeigt, daß, wenn man Tieren Nebennierensaft oder Adrenalin injiziert, dann eine Glykosurie die Folge ist. Diese Glykosurie ist von einer Hyperglykämie gefolgt. Schon dadurch unterschied sich diese Form der Zuckerausscheidung, also der sogenannte Nebennierendiabetes, von den Zuckerausscheidungen, welche nach Vergiftungen mit Chromsalzen, Uransalzen und anderen, vor allem bei Phloridzinvergiftungen auftreten. Mit jenen toxischen Glykosurien, wie sie nach Vergiftungen mit Kohlenoxyd etc. beobachtet werden, war von vornherein ein Vergleich ausgeschlossen, da diese Zuckerausscheidung bekanntlich auf innerer Erstickung, auf einem mangelnden Hinzutreten von Sauerstoff zu den Organen beruht. Es war mir unwahrscheinlich, daß ein Produkt, das Adrenalin, welches normalerweise, meiner damaligen Annahme gemäß, im Organismus produziert und dauernd dem Körper zugeführt wird, eine Annahme, welche inzwischen durch die Ehrmannschen Versuche bewiesen worden ist, daß dieser physiologische Körper eine heterogene toxische Wirkung ausüben sollte. Ich sah mich deshalb veranlaßt, die näheren Beziehungen des Adrenalinidiabetes zu dem Pankreasdiabetes zu erforschen. Die Hyperglykämie als erste Analogie aufgefaßt, ging ich von dem Organ, welches seit altersher, seit den Claude Bernardschen Untersuchungen als das für den Zuckerstoffwechsel *κατ' ἐξοχήν* bedeutsame Organ

gilt, von der Leber aus, um hier weitere Analogien zu finden. Durchblutet man die Leber mit normalem Blut, so tritt eine geringfügige Zuckersteigerung auf. Durchblutet man hingegen die Leber eines seines Pankreas beraubten Hundes auf der Höhe seines Diabetes, so tritt eine ganz beträchtliche Steigerung des Zuckergehalts auf, die 50, 60 und 70 % betragen kann. Durchblutet man die Leber eines auf der Höhe des Nebennierendiabetes getöteten Hundes, so tritt gleichfalls eine, und zwar noch beträchtlichere Zuckerzunahme nach Durchblutung mit normalem Blute auf. Hier war also die zweite Analogie gefunden. Ich machte nun die naheliegende Annahme, daß in der Leber die Vereinigung des Adrenalins und des hypothetischen Sekrets des Pankreas stattfindet und daß normalerweise deren Zusammenwirken die Zuckerausscheidung verhindert; während in dem ersten obigen Falle (Pankreasdiabetes) das Fehlen des Pankreassekretes und dadurch das Ueberwiegen des Adrenalins und im zweiten Versuch (Adrenalinidiabetes) das von außen im Ueberschuß zugeführte Adrenalin die Zuckerausscheidung bewirkt.

War diese Annahme richtig, so war ein gewisses gegensätzliches Verhalten des Pankreasextrakts und der Nebennierensubstanz anzunehmen, und es mußte gelingen, durch Darstellung eines geeigneten Pankreaspräparats den Nebennierendiabetes zu unterdrücken; das heißt, wenn man gleichzeitig Pankreasextrakt und Nebennierensubstanz dem Versuchstier injizierte, so durfte bei einem antagonistischen Verhalten kein Zucker auftreten. Dieser Versuch ist mir bald gelungen, und wie man immer auch das Tier behandelt, ob man vorher das Pankreasextrakt injiziert oder gleichzeitig Pankreasextrakt und Adrenalin, oder ob man das Extrakt injiziert und das Adrenalin per rectum appliziert, in allen diesen Fällen tritt, wenn das Pankreaspräparat wirksam ist, kein Zucker im Urin auf.

Die letzte Forderung, welche das antagonistische Verhalten dieser beiden Substanzen, des Adrenalins und des Pankreasferments, um diesen Ausdruck der Kürze halber zu gebrauchen, beweisen mußte, besteht darin, daß beim Pankreasdiabetes bei gleichzeitiger Ausschaltung des Adrenalins kein Zucker auftreten durfte. Wenn man also gleichzeitig das Pankreas exstirpiert und die Nebennieren entweder exstirpiert, was aus bestimmten Gründen nicht geht, oder wenigstens die Nebennierenvenen unterbindet, wenn also kein nach meiner Auffassung zuckerausschüttendes Adrenalin in den Körperkreislauf gelangen kann, so darf kein Diabetes auftreten.

Die Versuche sind, wie erklärlich, enorm schwierig; dennoch gelang es mir in zwei Fällen, einen Hund 24 und einen anderen 36 Stunden am Leben zu erhalten, die beide keinen Zucker ausschieden. Dieses Verhalten eines pankreasberaubten Hundes ist sonst nicht zu beobachten. Ich habe selbst weit über 100 Bauchspeicheldrüsen exstirpiert, und in der Literatur sind von Minkowski und auch von anderen sehr viele derartige Versuche niedergelegt worden; stets tritt spätestens sechs bis acht Stunden nach der Pankreasexstirpation eine starke Glykosurie auf. Damit war die Annahme gerechtfertigt, daß der Pankreasdiabetes gewissermaßen ein negativer Pankreasdiabetes und ein positiver Nebennierendiabetes ist. Diese letzteren Versuche, die ich sonst wohl nur zur eigenen subjektiven Bewertung benutzt hätte, sind inzwischen in vollkommener Weise von französischer Seite modifiziert und beweiskräftiger gestaltet worden.

Frouin ging so vor, daß er zuerst bei zwei Hunden eine Nebenniere exstirpierte, nach drei Wochen zwei Drittel der anderen. Auf diese Weise überlebten die Tiere den Shock, während sonst das Fehlen der Nebenniere unweigerlich zum Tode führt. Einen Monat später wurde ein Teil des Pankreas, nach weiteren zwei Monaten der Rest exstirpiert, und nach dieser Operation lebten die Tiere noch 16–25 Tage. Der eine Hund schied während dieser Zeit im Durchschnitt 2,3, der andere 5,1 g Zucker in 12 Stunden aus. Das ist für einen pankreasdiabetischen Hund eine ungewöhnlich kleine Menge. Frouin gibt in der Tat an, daß seine Kontrolltiere mehr Zucker ausschieden.

Wir können also annehmen, daß das verminderte Nebennierensekret gerade ausreichte, den Blutdruck auf der Höhe zu halten, sodaß das Tier am Leben blieb, aber nicht um eine starke Hyperglykämie hervorzurufen.

Auch noch von anderer Seite und auf ganz andere Weise

sind Versuche, welche für den Antagonismus des Pankreassekrets und des Adrenalins sprechen, unternommen worden. Biedl und Offer haben nämlich gezeigt, daß, wenn man die Ductuslymphe ableitet, nach kurzer Zeit ein Diabetes auftritt, sogar dann, wenn die Tiere ohne Kohlehydrate ernährt wurden oder selbst gehungert hatten. Er konnte zeigen, daß diese Ductuslymphe eine Substanz enthält, welche der meines Pankreaspräparats analog sein mußte. Injizierten sie nämlich diese Ductuslymphe Adrenalinieren, also Kaninchen, denen gleichzeitig Adrenalin injiziert war, so trat ebenfalls, wie nach der Pankreasinjektion, kein Zucker auf. Sie konnten weiterhin zeigen, daß diese Lymphe ein antagonistisches Verhalten gegenüber dem Adrenalin zeigte, indem sie die Froschaugenreaktion von Ehrmann durch Hinzutun dieser Ductuslymphe verhindern konnte. Es ist, wie auch Biedl selbst andeutet, im höchsten Grade wahrscheinlich, daß die Ductuslymphe, welche in ziemlich direkter Weise aus dem Pankreas kommt, einen großen Teil des inneren Sekrets des Pankreas enthält und daß auf diese Weise derselbe Versuch, der durch die Exstirpation des Pankreas gemacht wird, durch die Ableitung des inneren Pankreassekrets nach außen hervorgerufen wird.

Die bisher angeführten Versuche sprechen in ihrer Totalität in ziemlich überzeugender Weise dafür, daß auch das Adrenalin schon physiologischerweise die Aufgabe hat, den Zucker aus der Leber und wahrscheinlich auch aus den übrigen Geweben auszuschütten oder zu mobilisieren, wie die sehr glückliche Ausdrucksweise lautet, welche Biedl und Offer für diesen Vorgang gewählt haben und welche auch andere Autoren, die meine Versuche inzwischen im großen und ganzen bestätigten, angewandt haben, eine Ausdrucksweise, die ich deswegen ebenfalls akzeptieren möchte.

Es mußte nun von großem Wert für meine Theorie der Mobilisierung des Zuckers durch Adrenalin sein, wenn es gelang, den Nachweis zu führen, daß auch das normale Adrenalin ohne äußere Zufuhr, ohne daß eine Pankreasexstirpation vorausgegangen war, diese mobilisierende Zuckerwirkung ausübt. Es kamen mir einige Versuche von Seegen zu Hilfe, welcher in folgender Weise vorgegangen war.

Seegen hatte zu ganz anderen Zwecken die V. cava oberhalb der Einmündung der beiden Nierenvenen und — wie an den ausgelegten Präparaten ersichtlich ist — wahrscheinlich unterhalb der Einmündung der Nebennierenvenen unterbunden, um dann durch Einführung einer Sonde das Lebervenenblut rein zu gewinnen. Er hatte damals, — die Versuche liegen etwa 15 Jahre zurück, — an die Nebenniere garnicht gedacht. Seegen fand zu seinem großen Erstaunen, daß regelmäßig danach eine Hyperglykämie auftrat; er hatte einmal aus Versehen, während er sonst immer vor der Unterbindung das Carotisblut zur Analyse entnommen hatte, 15 Minuten später Blut entnommen und fand, wie gesagt, eine Hyperglykämie. Er wiederholte diese Versuche mit demselben Resultat; die Steigerung des Blutzuckergehaltes nach der Unterbindung betrug bis 150% und mehr. Die Erklärung war für mich sehr einfach. Durch diese Unterbindung war die Nebenniere als erstes freiliegendes Organ oberhalb der Stauung stärker durchblutet worden, zum mindesten war das Nebennierenvenenblut mit einer geringeren Blutmenge vermischt und also in konzentrierter Form dem übrigen Körperkreislauf zugeströmt. Es war also durch diese Unterbindung ein genuiner Nebennierendiabetes geschaffen. So weit gingen meine damaligen Schlüsse.

Der Beweis für die Richtigkeit dieser Schlußfolgerung war sehr einfach zu erbringen. Statt unterhalb mußte die Ligatur der Vena cava oberhalb der Nebennierenvenen angebracht werden; dann durfte keine Zuckervermehrung auftreten. Wir haben diese Versuche in einer Reihe von Fällen gemacht, und die Resultate lassen gar keinen Zweifel darüber, daß die Verhältnisse hier so liegen, wie ich sie mir gedacht habe. Um nur ein Beispiel zu nennen, so war vor der Unterbindung oberhalb der Nebennierenvenen der Blutzuckergehalt 0,1330%, 15 Minuten später 0,1396%; in anderen Fällen verhielt es sich ebenso, während die Unterbindung unterhalb Prozentsteigerungen von 20—130 ergab. Damit ist die obige Annahme eines genuinen Nebennierendiabetes begründet.

Inzwischen sind einige Versuche veröffentlicht worden, welche jedoch noch eine andere Deutung zuließen. Wiesel und Schur haben gezeigt, daß, wenn man Tiere einer längeren Narkose aussetzt, die chromaffine Substanz in der Nebenniere,

also das Adrenalin, um es chemisch auszudrücken, aus der Drüse mehr minder vollständig herausgedrängt wird und in das Blut übergeht. Andererseits wissen wir ebenfalls durch Untersuchungen von Seegen, was uns auch klinisch bekannt ist, daß nach längeren Narkosen — er hat Chloroform-, Aether- und Morphinurnarkosen angewandt — eine Hyperglykämie auftritt. Man konnte also einwenden, es handelte sich in meinen in Narkose ausgeführten Versuchen nicht um einen genuinen Nebennierendiabetes, sondern um eine Ausschwemmung von Adrenalin durch die Narkose, also um eine toxische Wirkung. Wir haben diesem Einwand dadurch zu begegnen versucht, daß wir die Unterbindung ohne Narkose vornahmen. Die Technik ist nicht so schwierig. Ich habe in zwei Fällen unterhalb der Nebennierenvene die Vena cava unterbunden und habe genau die gleichen Steigerungen gefunden, die ich mit Narkose gefunden habe: 20 und 80% des ursprünglichen Zuckergehalts. Damit ist die Frage der Möglichkeit eines genuinen Nebennierendiabetes anscheinend gesichert.

Diese Frage hat noch deswegen ein besonderes klinisches Interesse, weil in jüngster Zeit Lépine einen Fall von menschlichem Nebennierendiabetes veröffentlicht hat. Wenigstens hat er in einem Falle von Nebennierensarkom gleichzeitig Diabetes gefunden und gibt folgende Deutung: Durch die stärkere Produktion des Nebennierensekrets käme es zu einer stärkeren Arteriosklerose, speziell im Gebiete des Pankreas, inde Entstehung des Diabetes. Nach unserer Auffassung könnten wir, die Ansicht bezüglich der Aetiologie von Lépine als zutreffend angenommen, direkt die Ueberproduktion des Adrenalins für die Entstehung des Diabetes verantwortlich machen.

Ich möchte auf die weiteren Adrenalin-Versuche anderer Autoren nicht näher eingehen. Ein Versuch ist bisher noch nicht gemacht worden, welcher die Coincidenz der blutdruckregulierenden Funktion des chromaffinen Systems und der zuckermobilisierenden Funktion beweist. Wir haben diesen Versuch, der auch ein gewisses klinisches Interesse hat, so angestellt, daß wir die Blutdruckkurve bei den Tieren mit unterbundener Vena cava aufschreiben ließen. Da sahen wir nun sehr interessante und in die Augen springende Unterschiede. Bei der Unterbindung oberhalb der Nebennierenvenen, also bei Ausschluß des Adrenalins, sinkt bei einem sonst sehr kräftig schlagenden Herzen — die Aufzeichnung ist von 5 zu 5 Minuten gemacht — innerhalb sehr kurzer Zeit der Blutdruck auf 0, und das Tier stirbt. Ein solcher Versuch wurde z. B. um 1/2 12 Uhr begonnen und war um 2 Uhr 45 Minuten beendet. In einem der Kontrollversuche wurde die Unterbindung unterhalb der Nebennierenvene gemacht. Es floß also das Adrenalin dauernd, und zwar, wie wir annehmen, in verstärktem Maße zu. Hier sahen wir, daß bei einem anfangs gleichfalls kräftig schlagenden Herzen die Blutdruckkurve nach der Unterbindung stundenlang auf derselben Höhe bleibt; um 1/2 12 Uhr begann z. B. der Versuch und wurde abends 7 Uhr abgebrochen. Es haben diese Versuche ein gewisses praktisches Interesse, weil erst jüngst darauf hingewiesen worden ist, wie wirksam in Fällen von Herzschwäche die intravenöse Injektion von Adrenalin (acht Tropfen auf einen Liter) ist.

Wenn ich mich nun von dem rein experimentellen Teile zum menschlichen Diabetes wende, so möchte ich zunächst darauf hinweisen, daß die Theorie der Mobilisierung der Kohlehydrate auch vielleicht zur Aufklärung einer schwebenden theoretischen Frage des Diabetes beitragen kann. Kolisch hat jüngst in einer sehr interessanten Arbeit über den schweren Diabetes darauf hingewiesen, daß für die Hyperglykämie zwei Ursachen in Frage kommen. Man nimmt entweder an, daß der Zuckerverbrauch gestört ist, oder daß eine gesteigerte Zuckerproduktion stattfindet. Im allgemeinen hat man der ersten Annahme, dem gestörten Zuckerverbrauch, zugeneigt, und zwar speziell der Annahme von Naunyn, der Dyszoamylie, d. h. der mangelhaften Bildung von Glykogen. Kolisch weist nicht ohne Recht darauf hin und sieht sich unterstützt von Pavy und Pflüger, daß in Fällen von schwerem Diabetes, in denen nicht nur die Kohlehydrate, sondern auch die gesteigerte Eiweißzufuhr zu einer vermehrten Zuckerausscheidung führt, die Annahme des verminderten Zuckerverbrauchs nicht ausreicht. Er nimmt an, daß hier der Zucker aus dem

Protoplasmakomplex, wie er sich ausdrückt — sei es, daß die Kohlehydrate oder Eiweißkörper darin aufgenommen werden — abgespalten werde und daß auf diese Weise durch eine vermehrte Abspaltung eine Art von Ueberproduktion des Zuckers zustande käme.

Gestatten Sie, daß ich auf meine Durchblutungsversuche zurückkomme. Ich hatte gezeigt, daß bei der Durchblutung der Leber eines Pankreashundes sowohl wie eines Adrenalin-hundes eine Steigerung, eine Mobilisierung des Zuckers stattfindet. In beiden Fällen ist mit größter Wahrscheinlichkeit das Adrenalin das ursächliche Moment.

Nun hat vor kurzem Embden eine Reihe von Durchblutungsversuchen an der Leber vorgenommen, die auf andere Weise glykogenfrei gemacht worden war, nämlich durch Strychninkrämpfe. Er hat die Tiere einige Tage hungern lassen, dann mit Strychnin vergiftet und die Leber herausgenommen. Wenn er nun mit normalem Blut durchblutete, und zwar $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden lang, so konnte er eine Steigerung des Zuckers im Blute feststellen. Er kommt auf Grund dieser exakten chemischen Versuche zu dem absolut einwandfreien Resultat, daß der Zucker hier aus einer, wie er sich ausdrückt, Zuckervorstufe aus dem Blut oder der Leber stammen mußte. Das ist ein scheinbarer Widerspruch zu meinen Versuchen; denn ich fand ja, daß bei normaler Hundeleber nur eine ganz geringfügige Zuckersteigerung stattfindet. Wenn wir aber eine neuere Arbeit von Wiesel und Schur berücksichtigen, so finden die Embdenschen Versuche auch eine Erklärung in meinem Sinne. Diese Autoren fanden nämlich, daß, wenn man Hunde stundenlang laufen läßt oder die Muskeln der Hunde auf andere Weise in tetanische Krämpfe bringt, dann eine Ueberproduktion von Adrenalin stattfindet. Auf das Nähere will ich hier nicht eingehen. Im Embdenschen Falle waren die Tiere durch Strychninkrämpfe glykogenfrei gemacht worden. Wir müssen annehmen, daß also auch hier eine Ueberproduktion von Adrenalin stattgefunden hat und daß die Leber als Depot ganz exquisiterweise mit Adrenalin beschickt worden ist. Es sind also in diesen wie in meinen Durchblutungsversuchen die Kohlehydrate aus dem Protoplasmakomplex durch Adrenalin mobilisiert worden. Ich glaube, daß ein Analogieschluß für den menschlichen schweren Diabetes, der also die gesteigerte Zuckerabspaltung oder Produktion aus dem Protoplasmakomplex ebenfalls durch Adrenalin annimmt, nicht zu gewagt erscheint.

Ich habe bisher vorwiegend eine Theorie entwickelt, die ich durch eigene Versuchsanordnungen wie durch Versuche anderer Autoren einigermaßen glaubhaft zu machen mich bemüht habe: die Theorie der Mobilisierung der Kohlehydrate durch Adrenalin. Wenn ich nun auch als Vater dieser Theorie derselben eine gewisse Liebe entgegenbringe, so verkenne ich doch nicht, daß ihr wahrscheinlich dasselbe Los blühen wird wie anderen Theorien, da bekanntlich jede Theorie, die entsteht, wert ist, daß sie zugrunde geht. Wenn ich mir trotzdem erlaubt habe, sie einem Kreise praktischer Kliniker vorzuführen, so fragt es sich: hat diese Theorie, solange sie existierte, ihre Aufgabe erfüllt, uns als Brücke in therapeutisches Neuland zu dienen? Erweist sich dann das Neuland als kein Phantasie reich, so mögen die theoretischen Brücken abgebrochen werden; es werden der Wege genug zurückführen zu dem Festlande erprobter Wahrheit. Bevor ich auf dieses praktisch gesteckte Ziel, das unseren jahrelangen Versuchen vorgeschwebt hat: die Gewinnung eines wirksamen Pankreaspräparates, übergehe, ein Ziel, das übrigens Kolisch in der eben zitierten Arbeit als einen bereits überwundenen Standpunkt hinstellt, möchte ich auf eine biologische Arbeit von Starling hinweisen, auf Grund deren dieser bekannte Physiologe eine spezifische Therapie des Diabetes bereits vor etwa zwei Jahren vorausgesagt hat.

Starling hatte sich die Aufgabe gestellt, eine Grenze zwischen den Substanzen zu ziehen, die, wenn auch in kleinsten Mengen, zum Aufbau der Zellen selbst notwendig sind, und solchen, deren Aufgabe es ist, die Funktionen des bereits gebildeten Protoplasmas zu modifizieren. Während der Wert der ersteren in ihrer Fähigkeit liegt, dem Körper Aufbaumaterial und Energie zuzuführen, sind die letztgenannten Reizstoffe nicht assimilierbar und liefern keine nachweisbaren Energiemengen. Ihre Aufgabe liegt vielmehr

in ihrem dynamischen Einfluß auf die lebenden Zellen. Sie sind Reizstoffe, die eine gewisse Analogie mit den Substanzen haben, aus welchen die gewöhnlichen Heilmittel unserer Pharmakopoe bestehen. Diese Reizstoffe sind mit größter Wahrscheinlichkeit chemische Körper von bestimmter Konstitution, welche gewisse, wohlcharakterisierte Beziehungen zwischen den verschiedenen Funktionen verschiedener tierischer Organe miteinander vermitteln. Starling nennt diese Substanzen, weil es ihre Aufgabe ist, die Zellen zu bestimmten Vorgängen zu reizen oder anzuregen, Hormone. Ein solches Hormon ist das von ihm gemeinsam mit Bayliss entdeckte Sekretin, das, in die Blutbahn gebracht, bekanntlich eine äußerst starke Pankreassekretion anzuregen imstande ist. Ein anderes Hormon entdeckte Starling im heranwachsenden Embryo, das Mammahormon, welches die Aufgabe hat, das Wachstum der Brustdrüsen bei einem trächtigen Tiere hervorzurufen. Starling stellte sich einen Extrakt von solchen heranwachsenden Embryonen her, injizierte es virginalen Kaninchen und konnte mit diesem Extrakt ein Wachstum der Brustdrüsen erzielen, welches dem während der ersten Phase der Trächtigkeit vollkommen glich. Es ist bemerkenswert, daß die bisher dargestellten Hormone, das Mammahormon, das Sekretin und das Adrenalin, eine Erhitzung bis zum Sieden vertragen, ohne ihre Eigenschaften einzubüßen.

Starling kommt nun zu dem Schluß, daß, wenn das Pankreas dieselbe innere Sekretion besitzt, wie sie den Organen, deren Hormone er darstellte, zukommt, es dann gelingen müsse, durch Darstellung eines gewissen Extraktes und durch intravenöse Einverleibung desselben in Fällen von menschlichem Diabetes, die auf Pankreaserkrankung beruhen, den Diabetes günstig zu beeinflussen.

Bestrebungen dieser Art, ein solches Pankreaspräparat herzustellen, sind nicht neu. Wenn ich glücklicher gewesen bin als viele andere Voruntersucher, so glaube ich, daß die Theorie des Antagonismus des Nebennierensekrets und des Pankreashormones mich dazu befähigt hat. Ich habe nämlich in dem Adrenalintier ein äußerst bequemes und günstiges Versuchsobjekt, um die Wirksamkeit des Pankreaspräparates zu prüfen und allmählich zu steigern, sodaß es zu menschlichem Gebrauch angewandt werden konnte.

Ich will jetzt mit einigen Worten auf die Herstellung des Präparates eingehen. Während ich anfangs das Pankreas vom Schlachthof nahm, also vom toten Tier, sah ich, daß ich daraus zu schwach wirksames Material erhielt. Ich hatte beispielsweise davon 10 g nötig, um 1 mg Adrenalin in seiner Wirkung zu neutralisieren, während es mir jetzt bei dem besten Material gelungen ist, mit 0,2 g also mit dem 50. Teile, dieselbe Wirkung auszuüben. Wir machten uns im Laufe der Untersuchungen gewisse biologische Beobachtungen von Pawlow und F. Blum zunutze, welche diese Autoren beschrieben haben. Wir gingen vom lebenden Tier auf der Höhe der Verdauung aus und benutzten das gestaute Pankreas. Die Verarbeitung beruhte hauptsächlich in einer Entgiftung durch Entweißung. Mit diesen Versuchen sind wir noch beschäftigt. Der beste Weg ist noch nicht gefunden. Was aber besonders schwierig ist und sich störend bemerkbar macht, ist die große Labilität des Präparates. Nach Fertigstellung und nach Prüfung der Wirksamkeit nimmt diese in sichtbarer Weise ab. Immerhin war, nachdem ich einmal dieses Präparat gewonnen hatte, eigentlich die erste Aufgabe die, die eingangs erwähnten Pflügerschen Forderungen zu erfüllen, d. h. durch Injektionen von diesem Präparat bei pankreasdiabetischen Hunden den Diabetes zu unterdrücken. Ich verfüge jedoch nur über zwei Versuche, bei denen die Einwirkung des Präparates ersichtlich ist.

Der eine Hund schied vier Tage nach der Pankreasextirpation 15 g Zucker bei 7% an dem einen Tage aus, 28,9 g bei 6% am nächsten Tage. Am Morgen der Einspritzung hatte er 7,8%. Nachdem er eingespritzt war, entleerte er am nächsten Tage bei vollkommenem Wohlbefinden und Freßlust 500 ccm Urin mit 1,1%. Leider platzte dem Hund, nachdem er noch einen Urin mit 2,2% Zucker entleert hatte, der Leib. Er starb an Verblutung. Der Hund war in vollstem Wohlbefinden plötzlich gestorben.

Der Einfluß des Präparates ist meiner Meinung nach überzeugend; ohne daß das Tier irgendwelche sonstigen Erscheinungen dargeboten hätte, ist die Zuckerausscheidung in ganz erheblicher Weise herabgemindert. Es war nicht zu erwarten, daß bei einem ersten derartigen Versuche die Zuckerausscheidung vollkommen unterdrückt würde; denn wir haben ja

gar keinen Maßstab bezüglich der Menge Hormon, welche mein Präparat enthielt, und zweitens bezüglich der Menge des Adrenalins, welches neutralisiert werden mußte.

Der zweite Versuch wurde mit einem Hunde von Herrn Prof. Dr. Mohr ausgeführt. Der Hund war sehr gut eingestellt und schied in den fünf Tagen pro Tag 28,6 g Glykose aus. An den folgenden vier Tagen wurde leider in etwas verzerrter Weise nur je 1 g pro die injiziert. Die Zuckerausscheidung ging herab auf 19 g. Am nächsten Tage blieb sie auf 19 g und stieg wieder auf 23 und 26 g an. Dann wurde der Versuch unterbrochen. Dieser Versuch ist von geringerer Tragweite.

Ich habe also den experimentellen Beweis noch nicht erbracht, und zwar wurde ich davon abgehalten, weil es mir durch einen Zufall ermöglicht war, bereits am Menschen die Unschädlichkeit des Präparates und seine Wirkung zu erproben.¹⁾

Der erste Fall war ein comatöser, der bereits so schwer krank war, daß wir nicht einmal mehr eine Stauung der Armenvenen erzielen konnten und die Injektion subkutan machen mußten. Patient erholte sich sichtlich, lebte noch fünf Tage und starb, bevor eine neue Injektion appliziert werden konnte. Damit war die Unschädlichkeit des Präparates erwiesen. Es war kein Abszeß eingetreten. Patient hatte sich zweifellos erholt. Ich konnte nun darangehen, an geeigneten Fällen die Versuche fortzusetzen. Der erste Fall auf der II. Medizinischen Klinik war von einer gewissen Beweiskraft.

Es handelte sich um einen 27jährigen Phthisiker, welcher seit einem Monat bei strengster Diät täglich 2000 ccm Urin mit durchschnittlich 40 g Kohlehydraten ausschied, dabei dauernd Aceton und Acetessigsäure hatte. Es wurden 9 ccm des Pankreashormons injiziert; am nächsten Morgen war der Urin frei von Aceton und Acetessigsäure, die Zuckermenge war noch unbeeinflusst.²⁾ Dann sank die Zuckermenge auf 14,4 g, am nächstnächsten Tage waren nur Spuren Zucker vorhanden, während die Acetonkörper drei Tage lang völlig im Urin fehlten. Am vierten Tage ließ die Wirkung nach; es trat mit dem auf die alte Höhe ansteigenden Zucker auch wieder die Acidosis auf. Dazu ist zu bemerken, daß Patient bei unveränderter Diät geblieben war und daß es vorher nie gelang, weder den Zucker noch die Acetonkörper auch nur vorübergehend zum Verschwinden zu bringen.

Ich möchte heute nicht auf alle die einzelnen weiteren Fälle hier eingehen, sondern nur die wenigen, die von gewisser Beweiskraft sind, vortragen.

Es handelt sich bei dem nächsten Fall um einen 6jährigen Knaben mit schwerstem Diabetes, welcher 13 kg wog und der auf der Senatorschen Klinik lag. Er schied täglich etwa 4–4,8% Zucker bei 1500–3000 ccm Urin aus. Aceton und Acetessigsäure hatte er in großem Umfange. Ihm wurde eine Injektion gemacht, und er reagierte darauf, wie übrigens alle nachfolgenden Kranken mit einem starken Schüttelfrost. Daß dieser im ersten Falle nicht auftrat, beruht wahrscheinlich auf der tuberkulösen Begleiterkrankung. Der Knabe erbrach gleichzeitig mit dem Schüttelfrost. Ich hebe deshalb die Zuckerzahlen hier nicht hervor, weil sie dadurch beeinflußt sein könnten. Wichtiger ist, daß Aceton und Acetessigsäure vollkommen verschwanden, und zwar für drei Tage; interessanterweise, aber wie eigentlich zu erwarten, verschwand zuerst die Acetessigsäure, dann das Aceton, und nach vier Tagen stieg das Aceton und die Acetessigsäure wieder an. Der kleine Knabe fühlte sich, wie die Wärterinnen damals aussagten, in der Zeit, nachdem der Schüttelfrost überwunden war, wohler als bisher und nahm — was sehr wichtig ist — von 13 auf 13,4 kg zu. Das ist in einem solchen schweren Falle von Diabetes nicht ohne Bedeutung.

Die nächsten zwei Fälle will ich vortragen, weil sie beweisen, daß das Pankreashormon nicht nur in den sehr schweren Fällen von Acidosis wirksam ist, sondern daß auch die Zuckerausscheidung allein in eklatanter Weise beeinflußt werden kann.

Der Patient K. aus dem Jüdischen Krankenhause schied seit 1½ Jahren regelmäßig Zucker aus. Bei einer gleichen Kost von 100 g Grahambrot schied er täglich Zuckermengen von durchschnittlich etwa 20–25 g aus. Die Injektion wurde gemacht. An den Tagen vor der Injektion waren 22 g, 24 g ausgeschieden worden.

¹⁾ Ich benutze die Gelegenheit allen den Herren Klinik- und Krankenhaus-Direktoren, welche mir in der liebenswürdigsten Weise die geeigneten Patienten zur Verfügung gestellt haben, meinen besten Dank auszusprechen, den Herren Geh.-Rat Prof. Bier, Bleichröder, Borchardt, Kraus, Lazarus, v. Renvers. Senator, Sultan.

²⁾ Die genauen Zahlen werden in der Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie mitgeteilt.

Am Injektionstage: 7,2 g, die Temperatur stieg auf 39,3° C (Schüttelfrost), am nächsten Tage betrug die Ausscheidung 1,3 g, dann 2,0 g, dann 0, 0, 0, 0; d. h. im ganzen vier Tage von Zuckerrfreiheit bei regelmäßiger Einnahme von 100 g Grahambrot.

Dadurch war der Beweis erbracht, daß auch die Zuckerausscheidung in leichten Fällen durch das Präparat beeinflußt werden kann. Der nächste Fall ist in gewisser Weise ebenso interessant.

Es handelt sich um einen der allerschwersten Fälle von Zuckerausscheidung. Es war eine Patientin, die auf der II. Medizinischen Klinik lag, welche 650–850 g Zucker täglich ausschied bei einer Urinmenge von etwa 18 Litern. Beschränkte man diese Patientin in ihrer Ernährung, so traten schwere Allgemeinerscheinungen und Acetessigsäure im Urin auf, die sonst fehlte. Die Patientin nimmt, sobald ihr freie Wahl gelassen wird, täglich 5000–6000 Kalorien und 500–600 g Kohlehydrate zu sich. Die Injektion war von einem schweren Schüttelfrost und schweren Allgemeinerscheinungen gefolgt. Doch gab die Patientin bereits am nächsten Tage an, sich wohler zu fühlen, und der Heißhunger, der sie bis dahin besonders gequält hatte, sollte verschwunden sein. Sie nahm am Tage der Injektion weniger Nahrung zu sich, nur 139 g Kohlehydrate, und schied 129 g Zucker aus; am zweiten Tage nahm sie bereits wieder 3800 Kalorien mit 495 g Kohlehydraten ein und schied 109 g Zucker aus. Das ist in Anbetracht dieses außergewöhnlichen Falles ein zweifelloses Zeichen der spezifischen Einwirkung des Präparates. Es steigt dann die Zuckerausscheidung wieder an, am nächsten Tage 455 g, und geht dann schnell wieder auf das alte Maß hinauf.

Wenn ich Ihnen, meine Herren, bisher nur gewissermaßen klinisch-experimentelle Fälle vorgeführt habe, so war es mir in einem der letzten Fälle möglich, einen therapeutischen Heileffekt durch die Injektion zu erreichen.

Es handelt sich um einen chirurgischen Patienten von Prof. Borchardt, welcher mit einem schweren gangränisierenden Karbunkel von etwa 10 cm Durchmesser aufgenommen wurde, der vorher mit Stauung behandelt war. Es bestand eine schwere Acidosis (Coma imminens). Patient wurde inzidiert und gleichzeitig injiziert. Ich bemerke, daß die ersten Injektionen in den ersten Tagen von keinem Schüttelfrost begleitet waren. Die Acidosis ging herab und war am dritten Tage verschwunden. Der Patient wurde trotzdem auf die bekannte anticomatöse Diät gesetzt und bekam die übliche Menge doppeltkohlensaurer Natrons. Nachdem die Inzision gemacht war, konnte das Herabgehen der Acidosis ohne Zweifel durch die Operation erklärt werden. Bei ganz gleichem Verhalten, bei keiner neuen Wundbehandlung, die nur in dem täglichen Verbinden bestand, bei vollkommen gleicher Diät und medikamentöser Behandlung verschlechterte sich das Befinden zusehends. Die Temperaturen stiegen an, die Wunde belegte sich, und am 4. Februar bestand bereits eine Temperatur von 38,9. Aceton war wieder aufgetreten, Acetessigsäure desgleichen. Am nächsten Tage war eine Temperatur von 39,6, der dazu gehörige Urin war sehr reichlich an Acetessigsäure. Der Patient erhielt nunmehr eine Injektion von 4 g des Präparates, worauf die Temperatur auf 41° anstieg (hochgradiger Schüttelfrost). Aber bereits am nächsten Morgen — die Injektion war am Abend gemacht worden — fühlte sich der Patient subjektiv wohl. Nach zweimal 24 Stunden war das Aceton nur noch ganz schwach, während die Acetessigsäure nur noch in Spuren vorhanden war. Temperatur abends 38,5. Tags darauf waren die Acetonkörper verschwunden, die Zuckerausscheidung sank von jetzt an gradatim bei gleicher Diät bald bis auf 0, die Wunde heilte glatt zu.

Dieser Fall ist nach objektiver Beurteilung, soweit man aus einem Fall überhaupt Schlüsse ziehen kann, dafür beweisend, daß die Acidosis durch das Pankreas-Hormon günstig beeinflußt worden ist.

Wir haben vorläufig noch mit der Schwierigkeit zu kämpfen, das Präparat haltbar darzustellen. Wenn wir trotzdem schon von einem theoretischen Ausblick sprechen wollen, so kann es sich natürlich bei der Anwendung des Pankreas-Hormons nicht darum handeln, eine allgemeine Diabetestherapie damit inauguriert zu wollen, sondern nur darum, schweren Patienten über die schwersten Momente, also vor allem chirurgischen Patienten oder solchen mit drohendem Coma über den kritischen Zeitpunkt hinwegzuhelfen. Im übrigen wird natürlich die diätetische Therapie ihre vollkommene Geltung behalten.

Resümee. Aus den experimentellen Untersuchungen ließ sich der zwischen dem Pankreashormon und dem Adrenalin hormon bestehende Antagonismus ableiten; und zwar scheint dem Adrenalin die aktive Rolle bei der Mobilisierung des Zuckerstoffwechsels sowohl physiologischer Weise wie beim Pankreas-

diabetes zuzukommen. Das Adrenalin ist auch höchstwahrscheinlich derjenige Stoff, welcher beim schweren menschlichen Diabetes die vermehrte Abspaltung des Zuckers aus dem „Protoplasmakomplex“ bewirkt (Hyperglykaemie aus vermehrter Zuckerbildung, Kolisch). Die Aufdeckung des eben erwähnten Antagonismus gewährt die Möglichkeit, mit dem Adrenalin-Kaninchen als Testobjekt ein Pankreaspräparat von relativ hoher Wirksamkeit herzustellen. Dieses „Pankreashormon“ vermochte bei intravenöser Einverleibung in einer Reihe von Diabetesfällen die Zuckerausscheidung resp. die Ausscheidung der Acetonkörper im Harn vorübergehend gänzlich zu unterdrücken und ermöglichte in einem (chirurgischen) Falle dadurch höchstwahrscheinlich die Genesung des Kranken.