Ueber neuere Forschungen auf dem Diabetes-Gebiete.¹⁾

Von Ferdinand Blumenthal.

M. H.! Es ist mir der ehrenvolle Auftrag geworden, vor Ihnen die neueren Forschungen auf dem Diabetes-Gebiete zu entwickeln. Diese waren auch in den letzten Jahren so zahlreich und fruchtbringend, daß es mir natürlich unmöglich ist, in dem Rahmen der mir zur Verfügung stehenden Zeit auch nur alle wichtigsten Fragen auseinander zu setzen. Ich werde mich daher auf einzelne Fragen beschränken und bitte Sie um Entschuldigung, wenn ich in bezug auf Anführung der Literatur nicht allen Autoren nach Verdienst gerecht werden kann.

1) Referat, erstattet im Verein für innere Medizin am 20. Juli 1908.

Die Frage, ob die Schädigung eines bestimmten Organs für die Entstehung des Diabetes anzuschuldigen ist, dürfte heute nicht weniger schwierig zu beantworten sein als vor einem Jahrzehnt. Die drei Organe, welche von jeher im Mittelpunkt der Diabetesforschung standen, das Nervensystem, die Leber und das Pankreas, dürften auch heute jedesmal abgehandelt werden müssen, wenn wir von der Aetiologie des Diabetes sprechen.

Seitdem Claude Bernard die Piqure entdeckt hatte, schien es eine gesicherte Tatsache zu sein, daß der Zuckerstoffwechsel von dem Zentralnervensystem abhängig sei. Daß aber die Piqure ein Diabeteszentrum war, davon konnte experimentell keine Rede sein. Was die Piqure verursacht, ist eine Hyperglykämie, hervorgerufen durch eine Ausschüttung des Glykogenvorrates der Leber, sodaß die Zuckerausscheidung eine um so größere ist, je größer der Gehalt der Leber an Glykogen war. Die Glykosurie kann aber bis auf Null sinken, wenn die Leber vorher glykogenfrei gemacht wurde. Die Glykosurie ist eine nur kurzdauernde. Sie bleibt die einzige Erscheinung, welche sie mit dem Diabetes gemeinsam hat. Glykosurie — und daran müssen wir festhalten — ist aber noch kein Diabetes.¹⁾

Außerdem könnte die Piqure noch dadurch von ihrer Bedeutung als ein Zentrum des Zuckerstoffwechsels verlieren, daß die verschiedensten Eingriffe innerhalb des Zentralnervensystems von Glykosurie begleitet sind. Allerdings muß dabei betont werden, daß die Piqure die einzige Stelle ist, deren Reizung mit einer gewissen Regelmäßigkeit Glykosurie verursacht. Durch diese Konstanz wird der Piqure eine Sonderstellung als ein Zentrum für die Regulation des Zuckerstoffwechsels gesichert. Auch führen die eigentlichen Erkrankungen des Nervensystems oder Systemerkrankungen des Rückenmarks, Tabes, Neuritis etc., ferner Erkrankungen des Gehirns fast nie zu Diabetes und sind selten mit ihm vergesellschaftet. Hingegen finden wir, daß allgemeine Insulte, d. h. solche, welche mehr oder weniger eine allgemeine Erschütterung des Nervensystems hervorbringen, häufiger mit Glykosurie einhergehen oder Veranlassung zum Diabetes geben: traumatische Neurose, psychische Insulte, Schreck etc.

Man kann die Rolle, die das Zentralnervensystem als ätiologisches Organ für den Diabetes spielt, so auffassen, daß Erregungsreize, welche durch die Medulla oblongata gehen, zur Leber und anderen für den Zuckerstoffwechsel wichtigen Organen gelangen und deren Funktionen stören.

An Stelle des nervösen Reizes kann dabei auch der toxische chemische Reiz treten, sei es, daß dieser direkt in die Organe des Zuckerstoffwechsels eindringt und dadurch Störungen ihrer Funktion hervorruft, wahrscheinlicher aber ist es, daß er auf die Medulla oblongata wirkt und über diese Glykosurie erzeugt. So möchte ich den Kohlenoxyd-Diabetes, Strychnin-Diabetes etc., auch den Adrenalin-Diabetes erklären. Hier sind die Reize ja nur vorübergehend, und es kommt zu keiner dauernden Glykosurie. Ein Beweis dafür, daß der menschliche Diabetes einseitig als Adrenalin-Diabetes aufzufassen ist, bei welchem fortwährend nicht neutralisiertes Adrenalin Hyperglykämie und Glykosurie verursacht, ist bisher nicht geliefert. Fälle, in denen chronische Hypersekretion der Nebenniere zur chronischen Glykosurie führt, mögen gelegentlich vorkommen.

So fand Burghart — ich glaube, es war der erste Fall, der beschrieben worden ist — bei einer Patientin mit Nebennierensarkom 8 % Zucker.

Wir könnten also in diesem Falle die Voraussetzung machen, daß fortwährend aus der sarkomatösen Nebenniere Adrenalin im Ueberschuß in die Blutbahn gesandt wurde, wodurch die Glykosurie unterhalten wurde. Die Fälle von reinem Adrenalin-Diabetes müssen nach meiner Ansicht foudroyant verlaufen, denn das Adrenalin ist ein so starkes Gift, daß wir nicht annehmen können, daß es andere als akuteste Erscheinungen macht.

¹⁾ Man darf im Experiment nur von Diabetes sprechen, wenn auf einen einmaligen Reiz dauernd Glykosurie mit Hyperglykämie eintritt. Das scheint mir die Mindestforderung zu sein für das, was man Diabetes nennt.

Die Organe, welche ferner bei der Regulierung des Zuckerstoffwechsels im Vordergrund zu stehen scheinen, sind Leber, Pankreas und Muskulatur. Wenn wir mit der Leber beginnen, so haben wir uns auch hier, wie bei dem Nervensystem, die Frage vorzulegen, ob eine anatomische Läsion dieses Organs die Ursache des Diabetes ist.

Was die Krankheiten der Leber mit sichtbaren anatomischen Läsionen anbelangt, so hat sich gezeigt, daß die eigentlichen Erkrankungen der Leber, wie Phosphorvergiftung und akute gelbe Leberatrophie, Krankheiten, bei denen es in kurzer Zeit zu einem großen Schwund des Lebergewebes kommt, ferner Lebercirrhose selten mit Glykosurie, fast niemals mit Diabetes vergesellschaftet sind. Das einzige, was sich bei den bekannteren anatomischen Veränderungen der Leber im Zuckerstoffwechsel in der Regel nachweisen läßt, ist die von Strauss betonte Tatsache, daß bei Leberkrankheiten Lävulose schlecht verbrannt wird, d. h., daß bei Leberkrankheiten die Glykogenbildung aus Lävulose gestört ist. Neuerdings hat Bauer¹⁾ ähnliches für die Galaktose festgestellt. Nun wissen wir, daß anatomische Veränderungen eines Organs und Störungen in der Funktion desselben in keiner Weise parallel laufen. Die Funktion kann, wenn nur ein kleiner Teil des Organs noch intakt ist, vollständig unversehrt sein, wie wir z. B. aus dem Stehenlassen eines kleinen Restes der Schilddrüse nach Schilddrüsenexstirpation wissen. Auf der andern Seite kann, ohne daß sichtbare anatomische Läsionen zutage treten, trotzdem eine funktionelle Störung sich zeigen. Für eine Anzahl von Autoren ist die Leber jetzt das Zentralorgan des Stoffwechsels überhaupt, insbesondere des Diabetes. Naudin und v. Noorden sehen den Grund des Diabetes in der verringerten Fähigkeit der Leber, Glykogen zu bilden, und der dadurch vermehrten Tätigkeit, Zucker in die Zirkulation zu entsenden, wenigstens beim schweren Diabetes. v. Noorden²⁾ hält folgende Vorstellung für möglich: Beim leichten Diabetes sehen wir, daß vermehrte Muskelarbeit vermehrte Zuckerverbrennung und damit verminderte Zuckerausscheidung macht. Beim schweren Diabetes dagegen führt vermehrte Muskelarbeit nicht zu einer vermehrten Zuckerverbrennung im Tierkörper. Warum sind nun die Muskeln nicht imstande, beim schweren Diabetes den Zucker zu verbrennen? Nach v. Noorden befinden sich die Zellen des Organismus, insbesondere der Muskulatur, beim schweren Diabetes umspült von großen Mengen Traubenzucker, welche durch die Unfähigkeit der Leber, Glykogen zu bilden, nicht dort festgehalten worden sind, sondern direkt den Muskeln zugeführt wurden. Die Muskelzellen können aber nach seiner Ansicht den Zucker nur assimilieren und verbrennen, wenn er vorher in Glykogen umgewandelt worden ist. In anderer Form kann der Zucker nach seiner Ansicht nicht von den Zellen aufgenommen werden. Trotzdem die Zellen sich in einem zuckerreichen Medium befinden, sind sie, da der Zucker ihnen nicht in der richtigen Form, d. h. als Glykogen dargeboten wird, kohlehydrathungrig. Sie entsenden daher Reize in die Leber, ihnen geeignetes Kohlehydrat zu schicken. Die Leber antwortet mit der weiteren Entsendung von Traubenzucker, sodaß fortwährend eine Luxuskonsumption, eine Sysphusarbeit der Leber stattfindet, die nutzlos und damit schädlich ist. Diese Hypothese ist aber keineswegs bewiesen. Es ist unbewiesen, daß die Muskeln beim gesunden Menschen den Zucker als Traubenzucker nicht verbrennen, sondern nur, wenn er vorher in Glykogen umgewandelt ist. Es ist ferner keineswegs bewiesen, daß die Gewebe, mit Ausnahme der Leber beim schweren Diabetes nicht die Fähigkeit hätten, wenn sie wollten, aus Traubenzucker Glykogen zu machen. Denn es ist nachgewiesen worden, daß beim schweren Diabetes die Muskulatur ebenso reich ist an Glykogen als beim Gesunden, und Ehrlich hat sogar gezeigt, daß beim schweren Diabetes eine Glykogenablagerung in der Niere sich vorfinden läßt, die sonst gewöhnlich in der Niere nicht gefunden wird.

Einem ganz andern Gedankengang folgt Rosenfeld,³⁾ der

¹⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 35.

²⁾ v. Noorden selbst äußert diese Hypothese mit aller Vorsicht.

³⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 52; 1908, No. 17.

ebenfalls in der Leber ein Zentralorgan für die diabetische Störung sieht. Rosenfeld konstatierte, daß bei pankreaslosen Tieren die Einführung von Traubenzucker per os, wie bekannt, eine entsprechende Vermehrung der Zuckerausscheidung zur Folge hatte, daß hingegen der intravenös eingeführte Zucker zu einem relativ großen Teile verbrannt wurde. Es zeigte sich also beim pankreaslosen Hunde im Gegensatz zum gesunden eine größere Verbrennungsfähigkeit für per venam als für oral zugeführten Zucker. Vorher hatte nun Rosenfeld festgestellt, daß bei gesunden Tieren nur der Zucker in der Leber eine Glykogenanhäufung macht, das heißt in Glykogen umgewandelt wird, welcher per os zugeführt wird, daß wir dagegen bei dem per venam zugeführten Zucker keine Glykogenanreicherung, sondern eine Fettanreicherung in der Leber finden. Er schließt daraus, daß der per venam zugeführte Zucker fast nicht in die Leber kommt, aber gerade deshalb, weil er nicht dorthin kommt und nicht erst in Glykogen umgewandelt wird, leichter von den übrigen Geweben verbrannt wird. Er meint, daß der aus der Leber kommende Zucker beim Diabetes schwerer verbrannt wird als der sonst zirkulierende Traubenzucker.

Ist dies der Fall, so bedarf es mancher Korrektur unserer bisherigen Anschauungen. Prüfen wir daher erst, inwieweit die Behauptung richtig ist, daß Traubenzucker, welcher nicht in die Leber kommt, leichter verbrannt wird, als wenn er den Weg über die Leber genommen hat. Arnheim hat gezeigt, daß per clyisma, das heißt per rectum zugeführte Traubenzuckerlösungen beim Diabetiker weit besser ausgenutzt werden als der Zucker per os. Per rectum wird der Zucker ebenfalls zum großen Teile direkt in die Blutbahn resorbiert, er kommt also größtenteils nicht erst in die Leber. Wenn Rosenfeld ferner die Vena portae mit der Vena cava inferior durch eine Friedenthalsche Fistel verband oder die Vena portae einnähte in die Vena cava, so entstand nach Phloridzininjektion keine Glykosurie. Man kann nun weiter die Leber durch Exstirpation oder Verödung aus dem Stoffwechsel ausschalten. Markuse zeigte, daß der Diabetes nach Exstirpation des Pankreas bei Fröschen ausblieb, wenn ihnen die Leber exstirpiert wurde. Alle diese Tatsachen u. a. führt Rosenfeld dafür an, daß das Verbrennungsvermögen des diabetischen Organismus für Zucker gesteigert wird, wenn derselbe nicht erst in die Leber gelangt. Nun scheint Voraussetzung für die Richtigkeit der Rosenfeldschen Theorie die Anschauung zu sein, daß der aus der Leber herausströmende Zucker nicht Traubenzucker selbst ist, sondern eine Modifikation desselben, denn es ist ohne weiteres nicht einzusehen, warum die Gewebe für per venam eingeführten Traubenzucker ein besseres Verbrennungsvermögen haben sollten als für den aus der Leber kommenden Traubenzucker.

Diese Modifikation sieht Rosenfeld in einer Verbindung zwischen Traubenzucker und Fett. An solche Verbindungen hat man schon öfters gedacht. Eine Anzahl von Forschern hat überhaupt nicht annehmen wollen, daß der Traubenzucker als solcher frei im Blute kreist. Man hat an Verbindungen mit Eiweiß gedacht, die ja auch vorkommen (Langstein), aber doch nur einen Bruchteil des im Blute zirkulierenden Traubenzuckers ausmachen. Ferner findet sich wahrscheinlich Zucker im Blute als Jecorin vor. Der größte Teil des Traubenzuckers ist aber in gärfähigem Zustande in der Blutbahn vorhanden. Wir können aber auch die Richtigkeit der Rosenfeldschen Vorstellung, daß der aus der Leber kommende Zucker schwerer in den Muskeln verbrannt wird, anerkennen, ohne die Bindung dieses Traubenzuckers an Fett anzunehmen, wenn wir die Hypothese machen, daß beim Diabetes aus der Leber gleichzeitig Substanzen austreten, welche den Zucker in den Muskel begleiten und die Zuckerverbrennung daselbst hemmen. Wir müssen doch die Zuckerverbrennung in der Muskulatur als einen fermentativen Prozeß ansehen und wir wissen, daß diese fermentativen Prozesse sehr sensibel sind und in der verschiedensten Weise gestört werden können.¹⁾

Machen wir uns den Gedankengang Rosenfelds zu eigen,

¹⁾ M. Jacoby, Schade u. a. haben darauf hingewiesen, daß für das Gelingen fermentativer Prozesse das Milieu, in dem sie stattfinden, von größter Bedeutung ist.

so können wir kaum sagen, daß die Leber ein schuldiges Organ für die Entstehung des Diabetes ist, denn gerade die Ausschaltung der Leber würde danach beim Diabetiker die Zuckerverbrennung verbessern. Bei Zerstörung des Leberparenchyms mit Schwefelsäure hat ja Rosenfeld eine Erhöhung des Zuckerumsatzes bei seinen Tieren nachgewiesen. Wir können doch nicht sagen: weil ein Organ normal funktioniert, darum ist es verantwortlich zu machen für eine Krankheit. Es muß also außerhalb der Leber die primäre Störung beim Diabetes gesucht werden.

Seit den Versuchen von Mering, Minkowski und de Dominici ist das Pankreas als ätiologisches Organ für den Diabetes in den Vordergrund getreten. Während nun einzelne Forscher unter dem Eindruck des nach Exstirpation des Pankreas auftretenden Diabetes allmählich so weit gingen, in jedem Diabetes einen Pankreasdiabetes zu sehen, sind in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten Zweifel über die vorherrschende Bedeutung des Pankreas unter den Stoffwechselorganen für das Zustandekommen des Diabetes erhoben worden. Pflüger bekämpft die Lehre von der inneren Sekretion des Pankreas bei der Regulation des Kohlehydratstoffwechsels. Er meint, von der Medulla oblongata verlaufen Nerven zur Leber, deren Funktion es ist, durch Anregung der Bildung von Diastasen die Zuckerbildung zu steigern. Vom Dünndarm strahlen antidiabetische Nervenfasern aus, welche die Bildung antidiabetischer Fermente anregen. Diese Fasern bewirken eine Hemmung der Zuckerbildung. Pflüger wandte gegen die Pankreastheorie des Diabetes ein, daß es nicht gegliückt sei, durch Einspritzen von Auszügen von Pankreasdrüsen den nach Pankresexstirpation auftretenden Diabetes zu beschränken. Es tritt, wie schon Hédon beobachtete, Zuckerausscheidung ein, wenn bei dem in der Bauchhöhle belassenen Pankreasrest die Verbindung mit dem Mesenterium durchschnitten wird. Dieser Befund bewiese ihm, daß nicht die Entfernung des Pankreasrestes die Ursache des auftretenden Diabetes ist. Ferner tritt Diabetes nicht auf, wenn der belassene Pankreasrest in Verbindung mit dem Duodenum bleibt, das heißt, wenn der Teil der Pankreasdrüse verschont bleibt, der mit dem Duodenum in Zusammenhang steht.

Weiter führte bei Fröschen Totalexstirpation des Pankreas zwar immer zur Glykosurie, aber noch stärkere Glykosurie als die Exstirpation der Pankreasdrüse bewirkte die Entfernung des Duodenums. Denselben Effekt hatte eine Durchschneidung des Mesenteriums zwischen Duodenum und Pankreasdrüse.

Ferner zeigte Pflüger, daß auch ohne Exstirpation des Duodenums Diabetes beim Frosch auftritt, wenn man die Blutgefäße des Nerven durchschneidet, welcher Duodenum und Pankreas miteinander verbindet. Das Pankreas spielt also danach doch eine ausschlaggebende Rolle, und zwar in der Weise, daß die innere Sekretion dieser Drüse durch Nerven reguliert wird, welche vom Duodenum nach der Bauchspeicheldrüse ausstrahlen. Nicht ausgeschlossen war es, daß die funktionelle Wechselbeziehung zwischen Duodenum und Pankreas durch die Blutgefäße vermittelt wird. Hierzu war es nötig, die Nervenverbindung allein zu unterbrechen. Schonte man nun die Blutgefäße und unterband allein die Nerven, so trat ebenfalls Glykosurie auf.

Eine ähnliche Theorie ist früher von Chauveau und Kaufmann und Thiroloix ausgesprochen worden. Chauveau und Kaufmann nehmen an, daß von der Medulla oblongata ein Reizzentrum für die Leber ausgeht, um das Glykogen in Zucker zu verwandeln, ferner daß im oberen Teil des Rückenmarks ein Hemmungszentrum ist, welches Fasern vom Pankreas bekommt, die es erregen. Wird das Pankreas exstirpiert, dann fällt die Hemmung für die Erregung des Zuckerzentrums der Medulla oblongata weg. Der Unterschied der Ansicht von Pflüger und der von Chauveau und Kaufmann besteht darin, daß nach Pflüger diese antidiabetischen Nerven, die vom Pankreas ausgehen, ihren Ursprung vom Duodenum nehmen. Nach Pflüger ist also das Duodenum ein Zentralorgan für die Regulation des Zuckerstoffwechsels. Zur Prüfung dieser

Frage sind neuerdings Versuche angestellt worden von Minkowski, Ehrmann, Silbergleit, Gautier, Rosenberg u. a.

Ehrmann hatte bei Exstirpation des Duodenums bei Warmblütern nur eine vorübergehende Glykosurie, aber keinen Diabetes bekommen. Zack berichtet von zwei Fällen mit Zerstörung der Schleimhaut durch Aetzung, bei welchen Glykosurie auftrat. Als Kontrolle gilt ein Fall, in dem beim verätzten Tier die Speiseröhre und der Magen verätzt waren und nicht das Duodenum und bei welchem keine Glykosurie auftrat. Gautier machte bei zwei Hunden eine ausgedehnte Zerstörung der Schleimhaut des Duodenums. Das Tier überlebte vier Tage, die Todesursache blieb unbekannt. Während der ganzen Zeit bestand eine Glykosurie, es waren ungefähr 10 g Zucker im Liter bei dem ersten Tier vorhanden. Das zweite Tier überlebte den Eingriff länger. Es wurde nach elf Tagen getötet. Bei diesem Tier bestand ebenfalls Glykosurie, und zwar 3–4 g im Liter. Es wurde also bei zwei Hunden durch Zerstörung der Duodenalschleimhaut mit Höllenstein Glykosurie erzeugt. Renzi und Reale bekamen ebenfalls Diabetes, als sie das Duodenum exstirpierten, aber weit unterhalb der Stelle, wo es mit dem Pankreas in Verbindung steht. Nachprüfungen von Pflüger ergaben aber ein negatives Resultat.

Rosenberg bekam niemals eine Glykosurie nach Exstirpation des Duodenums, außer der einen Tag währenden Glykosurie, die nach Epiphan-Einspritzung eintrat, das er eingespritzt hatte, um die Tiere am Leben zu erhalten. Rosenberg machte nun auch die Versuche Pflügers bei Fröschen nach, und da zeigte es sich, daß Pflüger die Frösche auf Eis gelegt hatte, sodaß sie starr geworden waren. Nun ist früher festgestellt worden, daß es einen Kälte diabetes der Frösche gibt, was auch Pflüger wußte, weshalb er eine Kontrolle anstellte, die negativ ausfiel. Dieser Kälte diabetes der Frösche ist, wie Rosenberg zeigte, nicht konstant. Letzterer arbeitete nun so, daß er einen Teil der Frösche in der Wärme, einen Teil in der Kälte ließ. Dabei zeigte es sich, daß die Frösche bei Zimmertemperatur niemals Glykosurie bekamen, aber auch die in der Kälte meist nicht. Wahrscheinlich hat Rosenberg nicht so niedrige Temperaturen wie Pflüger erzeugen können.

Es ist also gezeigt, daß der Duodenal diabetes beim Frosch, das heißt bei einem Kaltblüter, nicht konstant auftritt und schon deshalb nicht imstande ist, etwas zu beweisen gegen den Diabetes, den man nach Pankreasexstirpation bekommt. Viel wichtiger aber sind die Untersuchungen bei Warmblütern, und ich möchte von den zahlreichen, immer negativen Experimenten nur das eine von Minkowski erwähnen, welcher zuerst einen Teil des Pankreas exstirpierte und danach wie gewöhnlich keinen Diabetes bekam. Dann wurde dem Hunde das Duodenum entfernt, und es hätte nunmehr Diabetes auftreten müssen, falls die Ansicht Pflügers zuträfe, was aber nicht der Fall war. Nunmehr wurde der Rest des Pankreas exstirpiert, und es trat prompt, wie bei den früheren Versuchen, der Diabetes ein. Daraus geht hervor, daß nicht die Exstirpation des Duodenums, sondern die Entfernung des Pankreas den Diabetes erzeugt hatte. Ich glaube, wir können daher sagen, daß es wohl gelegentlich eine Glykosurie nach Zerstörung oder Exstirpation des Duodenums gibt; dieselbe ist aber in keiner Weise geeignet, den Pankreas diabetes und damit die ätiologische Rolle dieses Organs in irgend einer Hinsicht in Frage zu stellen.

Aber auch von anderer Seite sind gewisse Einwände dagegen gemacht worden, daß der Pankreas diabetes der Hunde als gleichwertig mit dem schweren menschlichen Diabetes anzusehen sei, um die Alleinherrschaft des Pankreas in der Diabetes ätiologie zu erschüttern.

Falta¹⁾ ließ einen pankreaslosen Hund hungern oder fütterte ihn mit Eiweiß und Fett; es schwankte der Quotient D:N auf der Höhe der Störung immer um 3. Jedenfalls wurden niemals Werte beobachtet, die auch nur für wenige Tage den Wert 3 wesentlich überschritten hätten. Beim genuinen menschlichen Diabetes sind dagegen zahlreiche Fälle bekannt, in denen der Quotient D:N durch Wochen den Wert 5 zeigte, ja, in einzelnen Fällen sind Quotienten beobachtet, die noch höher lagen, die sogar den höchsten für die Zuckerbildung aus Eiweiß konstruierbaren Wert übertrafen.

Wenn ferner beim pankreasdiabetischen Hunde Fett plus Pankreaszufuhr niemals zu einer Vermehrung der Zuckerausscheidung führte, so machte Fettzufuhr im Hunger beim Diabetes manchmal eine bedeutende Zuckerausscheidung und Steigerung des Quotienten D:N in Fällen, bei denen der sonst regelmäßig zu beobachtende Parallelismus zwischen Zuckerausscheidung und Eiweiß nicht deutlich zu erkennen ist, wo sich vielmehr in Perioden sehr reichlicher Fettzufuhr der Quotient D:N enorm in die Höhe treiben läßt. Während ferner die Lävulose beim pankreaslosen Hunde immer noch Glykogen bildet, und das Zustandekommen der Leberverfettung verhindert, gibt es Fälle von schwerem menschlichen Diabetes, bei welchen alle Kohlehydrate völlig ungenutzt wieder abfließen. Weiter tritt nach der Exstirpation des Pankreas regelmäßig eine enorme Steigerung des Eiweißumsatzes ein, während in ganz schweren Fällen von menschlichem Diabetes, obwohl hier noch viel größere Mengen von Zucker als im Pankreasdiabetes ausfallen, diese Steigerung des Eiweißumsatzes ausbleiben kann. Ja, es kann sogar in solchen Fällen Stickstoffansatz erzielt werden. Falta schließt daraus, daß ein alleiniges Herrschen des Pankreas in der Diabetes ätiologie für unsicher hält und sich eher der Ansicht jener Autoren anschließt, die mehrere diabetogene Organe annehmen. Die Annahme einer Störung mehrerer in ihren Wechselbeziehungen den Stoffwechsel regulierender, drüsiger Organe oder einer Erkrankung des sie alle beherrschenden Nervensystems scheint ihm heute noch ebenso berechtigt wie die Annahme einer Erkrankung des Pankreas allein. Brugsch sieht einen Unterschied zwischen menschlichem Diabetes und dem Pankreasdiabetes der Hunde darin, daß beim Pankreasdiabetes der Hunde Acidosis nicht eintritt, während beim menschlichen schweren Diabetes die Acidosis eine der häufigsten Begleiterscheinungen ist. Die Einwände von Falta und Brugsch beziehen sich nach meiner Ansicht nur auf die Uebertragung der Befunde vom Pankreasdiabetes des Hundes auf den Menschen. Sie beweisen nichts dafür und dagegen, daß der menschliche schwere Diabetes nur ein Pankreasdiabetes ist. Wenn die beiden Autoren zeigen wollten, daß beim schweren Diabetiker außer dem Pankreas ätiologisch noch andere Organe beteiligt sind, so scheint mir dies aus ihren Versuchen nicht hervorzugehen. Daß wir beim pankreasdiabetischen Hunde nicht alle Störungen so auftreten sehen wie beim Diabetiker, ist doch nicht wunderbar, da die Pankreasexstirpation beim Hunde rapide zum Tode führt, während der schwere Diabetes des Menschen eine jahrelang bestehende Störung ist. Beim Hunde hindert eben der frühzeitige Eintritt des Todes, daß einerseits erhebliche sekundäre Störungen anderer Organe sich ausbilden, andererseits die kompensatorischen Kräfte des Organismus sich geltend machen können. Ich möchte Abderhalden beistimmen, wenn er sagt, es liege kein Grund vor, der Pankreasdrüse in bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel eine einheitliche Funktion zuzuweisen. Es ist ja möglich, daß sie die einzelnen Organe verschieden beeinflußt und daß die in ihrer Funktion und in ihrem Stoffwechsel gestörten Organe wiederum unter sich gegenseitig sekundär sich beeinflussen und so eine Störung lawinenartig andere nach sich zieht.

Wenn wir nun zu der Frage übergehen, in welcher Weise das Pankreas wirkt, so möchte ich betonen, daß Minkowski schon bei seinen ersten Mitteilungen darauf hinwies, daß das Pankreas durch innere Sekretion den Zuckerstoffwechsel regulieren müsse¹⁾.

Aber man konnte sich über die Rolle und die Art, wie das Pankreas den Zuckerstoffwechsel reguliert, nicht einigen. Die Lehre Lépins vom glykolytischen Ferment, das das Pankreas in die Blutbahn absondern sollte und das beim Diabetiker nicht abgesondert würde, konnte nicht festen Boden fassen. Die experimentelle Forschung hatte hier mit solchen Schwierigkeiten zu kämpfen, die Versuchsanordnung und die Deutung der Resultate war so schwierig, daß wir lange keinen Schritt vorwärts gekommen sind. Erst Untersuchungen von

¹⁾ Auf die Frage der Bedeutung der Langerhansschen Inseln für die Diabetes ätiologie will ich hier nicht eingehen. Sie scheint mir trotz der interessanten Arbeiten neuerdings von Paul Lazarus, M. Mosse u. a. noch nicht völlig geklärt.

Cohnheim, de Meyer, Rahel Hirsch u. a. schienen hier einen Fortschritt zu bringen. Cohnheim sagte sich: der Zucker wird in den Muskeln verbrannt, die Pankreas-exstirpation hindert die Verbrennung des Zuckers — sollte nicht das Pankreas einen Stoff entsenden, welcher die Zuckerverbrennung in der Muskulatur anregt respektive reguliert? Es stellte sich heraus, daß Muskelsaft an und für sich eine geringe Menge Zucker zerstören kann. Setzt man aber diesem Muskelsaft Pankreassaft hinzu, so wird diese Zuckerverbrennung beträchtlich im Reagenzglas erhöht. Rahel Hirsch fand, daß Lebersaft Zucker nur in Spuren zerstört, Zusatz von Pankreassaft dagegen den Lebersaft stark zur Zuckerverbrennung aktiviert. Auf die Details der Frage kann ich hier nicht näher eingehen. Die Richtigkeit der Versuche von Cohnheim wurde von Embden und Claus bestritten, Cohnheim zeigte aber, daß es sehr auf die Versuchsanordnung ankam, indem ein Zuviel von Zusatz von Pankreassaft zum Muskelsaft die Zerstörung des Zuckers durch den letzteren hemmte. Ich habe mich auch viel mit der Frage beschäftigt und kann nur sagen, daß ich unter vielen Fehlversuchen schließlich doch zu einer Anerkennung der Ergebnisse Cohnheims und Rahel Hirschs in soweit gelangt bin, daß die Organglykolyse im Reagenzglas durch Pankreas mächtig aktiviert werden kann, während dies bei der Blutglykolyse nicht der Fall zu sein scheint.

Vielleicht kann man auch darin einen Beweis für das Vorhandensein solcher Stoffe im Pankreas sehen, daß die Umsetzungen des Zuckers durch Hefepilze und Bakterien durch Pankreassubstanz mächtig gefördert werden. Es ist zuerst darauf aufmerksam gemacht worden, gleichzeitig von Lépine und von Burghart und mir.¹⁾ Im Jahre 1899 haben wir mitgeteilt, daß Pankreaspulver eine stürmische Vergärung des Zuckers unter reicher Gasentwicklung hervorruft, während Zuckerlösung ohne Pankreaszusatz nur eine minimale und sehr langsam fortschreitende Vergärung bewirkte. Einen ähnlichen Effekt hatten wir auch mit Leber- und Darpulver, älterem Ascites sowie gekochter Hefe, wenn wir Bazillen und Coccen auf Zucker einwirken ließen.

Mit uns hat dann Bendix²⁾ diese Frage genauer untersucht. Bendix fand, daß gekochtes Pankreaspulver eine intensive Vergärung von Milchkucker mit bestimmten Bakterien, wahrscheinlich typischen Milchsäurebazillen, verursachte. Auch bei Zusatz von Pankreaspulver zu Milch trat mächtige Gasentwicklung ein, was bei Leberpulver nicht der Fall war, während Milz-, Ovarium- und Darpulver ähnlich wirkten. Weniger deutlich wirkten Albumosen und Peptone. Zusatz von Pankreaspulver, Ovariumpulver und Pepton aktivierten auch Faecesbazillen in der Weise, daß sie nunmehr in Milchkucker-, Galaktose- und Laevuloselösungen eine starke Vergärung verursachten. Das sich entwickelnde Gas bestand zu zwei Dritteln aus Kohlensäure, ein Drittel war wahrscheinlich Wasserstoff.

Ich habe dann vor einigen Jahren Schmidt³⁾ veranlaßt, die Bedeutung des Pankreas bei der Hefegärung zu untersuchen. Es zeigte sich, daß gekochtes Pankreas verschiedene Hefepilze in stärkster Weise aktivierte. In allen Versuchen war dies gleichmäßig der Fall. Auch Peptone wirkten verstärkend, aber keineswegs in dem Maße wie Pankreatin.

Versuche, welche ich mit Dr. Herschmann im Winter 1907/1908 mit dem Lactobacillin angestellt habe, ergaben auch den mächtigen Einfluß des Pankreas auf die durch Lactobacillin in der Milch und den Traubenzuckerlösungen verursachte fermentative Zersetzung. So fanden wir, daß Lactobacillin in der Milch den Zuckergehalt innerhalb 24 Stunden nur von 4,5 auf 4% herunterdrückte, daß aber ein Zusatz von 3 g Pankreaspulver auf 100 ccm Milch eine Herabsetzung auf 2% zur Folge hatte. Eine Traubenzuckerlösung von 3,4% wurde durch Lactobacillin in 24 Stunden fast garnicht angegriffen; Gehalt nach 24 Stunden 3,3%; Zusatz von Pankreas hatte die Zerstörung sämtlichen Zuckers in gleicher Zeit zur Folge. In einem andern Versuch, Traubenzuckerlösung von 4,5%, ging der Zuckergehalt bei Pankreaszusatz nach 24 Stunden her-

unter auf 2,5%, während Lactobacillin allein keine Veränderung machte. Weniger wirksam zeigte sich Pepton-, Fibrin- und Gallezusatz.

Vahlen⁴⁾ ist es nun, wie er in einer vorläufigen Mitteilung erwähnt, gelungen, aus dem Pankreas den oder einen Stoff zu isolieren, welcher die alkoholische Gärung beschleunigt, und er meint, daß ein solcher Stoff als Katalysator im tierischen Organismus eine entsprechende Einwirkung auf die Zuckerzersetzung ausüben müsse. Er hat daher seine Substanz an Phloridzintieren geprüft und hat, wie er glaubt, das unzweideutige Ergebnis einer Herabsetzung der ausgeschiedenen Zuckermenge nach Eingeben seiner Substanz bekommen. Zahlen gibt er vorläufig noch nicht an, und wir werden daher noch abwarten müssen, ob die Versuche Vahlens uns weitere Fortschritte zur Erklärung der Funktion des Pankreas für den Diabetes geben werden.

Diese Ausführungen zeigen, daß das Pankreas außerhalb des Tierkörpers aktivierend sowohl beim Abbau des Zuckers durch organisierte wie durch unorganisierte Fermente mitwirkt. Sollte die zukünftige Forschung, wie ich glaube, dahin gelangen, diese Aktivierung auch im Tierkörper zu beweisen und damit eine wichtige Funktion des Pankreas für den Zuckerstoffwechsel aufzuklären, so glaube ich trotzdem, daß man beim Diabetes Störungen verschiedener Organe als ätiologische Ursache wird annehmen können. Von dem Zentralnervensystem habe ich schon gesprochen. Aber auch das Pankreas kann nach bisherigem Wissen in verschiedener Weise beteiligt sein. Erstens: das Pankreas sondert überhaupt nicht den oder die Aktivatoren für die Zuckerverbrennung ab. Zweitens: der Aktivator wird nicht in der richtigen Menge abgesondert. Muskelferment oder Gewebsferment und Aktivator sind dann nicht in richtiger Correlation, die Zuckerverbrennung findet infolgedessen nicht ausreichend statt. Das Pankreas kann aber auch gesund sein, der Muskel aber ist krank, dann treten diejenigen Fermente oder Kräfte nicht in Tätigkeit, welche den Zucker verbrennen, obwohl das Pankreas genügend Aktivatoren entsendet (Muskeldiabetes).

Man hat bei der Beurteilung des Diabetes sich früher im wesentlichen beschäftigt mit der Frage, ob der Zucker außer aus den Kohlehydraten noch aus den Eiweißkörpern und aus den Fetten stammen könne. Bis vor kurzem lehnten die Physiologen die Zuckerbildung aus Fett einmütig ab, und man glaubte nur an eine Zuckerbildung aus Eiweiß. Dabei war es sehr lange ein Problem für die Chemie, Zucker aus Eiweiß darzustellen, und man hat früher sich sehr viel damit beschäftigt, die Kohlehydratgruppe aus den Eiweißkörpern zu isolieren. Nachdem das gelungen war und in fast allen Eiweißkörpern mit Ausnahme des Caseins, des Vitellins und der Gelatine Kohlehydratgruppen gefunden wurden, stellte sich heraus, daß diese Kohlehydratgruppen für die Zuckerbildung beim schweren Diabetes von untergeordneter Bedeutung waren. Man fand entweder mit Albumin locker gebundene Glukose im Serumeiweiß oder Pentosen und andere Kohlehydrate in den Nukleinen oder in den meisten Eiweißkörpern Glukosamin. Das letztere wurde sogar jahrelang nicht zu den Zuckerbildnern im Tierkörper gerechnet, nachdem Versuche mit reinem Glukosamin resp. mit salzsaurem Glukosamin gezeigt hatten, daß diese Substanzen weder zur Glykogenvermehrung führten noch verbrannten, sondern zum größten Teil wieder ausgeschieden wurden. Es konnte also kein Uebergang in Dextrose nachgewiesen werden. Neuerdings angestellte Versuche von Forschbach und K. Meyer²⁾ haben nun aber ergeben, daß mit Glukosaminkohlensäureester und acetyliertem Glukosamin beim pankreas-diabetischen Hunde in zwei Fällen sich ein Ansteigen der ausgeschiedenen Zuckermenge beobachten ließ, da bei diesen Versuchen 18 resp. 20 g der Substanz resorbiert wurden. Es zeigt sich hier wieder, wie wichtig es ist, ob ein Körper in einer der natürlichen Bindungsform vermutlich adäquaten Verbindung dem Organismus gereicht wird oder nicht.

1) Burghart, Diese Wochenschrift 1899, No. 37. — 2) Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie. 1899. — 3) Zeitschrift für experimentelle Therapie 1905, Bd. I.

1) Zentralblatt für Physiologie, 29. Juni 1908.

2) Hofmeisters Beiträge 1906, Bd. 8, S. 313 u. Bd. 11, S. 104.

Aber selbst wenn wir annehmen, daß die präformierten Kohlehydratgruppen des Eiweißmoleküls eine Rolle für die Zuckerbildung spielen, so ist ihre Menge doch in keiner Weise ausreichend, um die gesamte Zuckerbildung aus Eiweiß zu erklären. Daß aber eine Zuckerbildung aus anderen Substanzen als aus präformierten Kohlehydraten im tierischen Organismus statthaben muß, zeigten die schönen Versuche Luthjes am pankreaslosen Hunde, der bis 554,40 g Zucker ungedeckt durch Kohlehydrate fand. Friedr. Müller und Kossel waren die ersten, welche an die Aminosäuren dachten, und zwar an das Leucin, das durch seine sechs Kohlenstoffe am meisten prädestiniert zur Zuckerbildung schien und das in den meisten Eiweißkörpern in beträchtlicher Menge, etwa 30%, vorkommt. Wenn auch die Versuche gerade mit Leucin kein positives Resultat ergeben haben, so ist doch durch Arbeiten von Kraus, Neuberg und Langstein²⁾ u. a. wahrscheinlich gemacht worden, daß andere Aminosäuren, nämlich das Alanin und Glykokoll, im Tierkörper Zuckerbildner sind. Für die Rolle, welche das Glykokoll bei der Zuckerbildung spielt, teilte Mohr¹⁾ sehr bemerkenswerte Versuche mit, der ein Absinken der Zuckerausscheidung fand, wenn dem hungernden Hunde nach Pankreasexstirpation Benzoesäure gegeben wurde. Mohr glaubt, daß die Ursache dieser Erscheinung auf die Fixierung von Glykokoll durch Benzoesäure zurückzuführen ist, das sonst zur Zuckerbildung Verwendung gefunden hätte. Von fundamentaler Bedeutung für die Frage der Zuckerbildung aus Aminosäuren ist es, daß es Carl Neuberg²⁾ vor kurzem gelungen ist, durch Reduktion von Aminosäuren zu den Aminoaldehyden zu gelangen, namentlich zu Amino-glykolaldehyd und Aminoglyzerinaldehyd, deren nahe Beziehungen zur Zuckersynthese in vivo und in vitro bekannt sind. Durch diese Umwandlung sehen wir die Aminosäuren über die Aminoaldehyde zu den Zuckern in Verbindung treten. Es braucht ja nur eine Desamidierung der Aminogruppe einzutreten, was beim Alanin von Neuberg und Langstein durch die Entstehung der Milchsäure nachgewiesen ist und in der Purin-Gruppe zu den alltäglichsten Erscheinungen gehört.

Die Frage der Zuckerbildung aus Fett ist in neuerer Zeit, nachdem die alten Versuche von Seegen allgemein von den Physiologen abgelehnt waren, von Noorden besonders in den Vordergrund gestellt worden. Bekanntlich haben die Physiologen hauptsächlich deshalb eine Zuckerbildung aus Fett abgelehnt, weil sie nach Darreichung von Fett keinen Glykogenansatz erzielen konnten. Auch neuere Versuche von Mohr bei pankreasexstirpierten Hunden zeigten, daß reichliche Fettzufuhr keine Vermehrung, sondern ein Absinken der Stickstoff- und Zuckerausscheidung zur Folge hatte.

Es muß nun anerkannt werden, daß aus der Glycerinkomponente des Fettes Zucker gebildet werden kann. Die aus dem Glycerin entstehende Glyzerose geht im Organismus, wie Neuberg und ich gezeigt haben, zum Teil in Glykose über. Dieselbe wurde nach unsern Untersuchungen von einem schweren Diabetiker³⁾ zum größten Teil verbrannt, sei es nun, daß diese Glyzerose zum Teil nicht erst in Glykogen übergeführt wird, oder daß das Verbrennungsvermögen für diese Glykose in statu nascendi selbst beim schweren Diabetiker ein sehr großes ist, sodaß eine Zuckerbildung aus Glycerin dadurch nicht immer in die Erscheinung tritt. Das verfütterte Glycerin wird bei schweren Diabetikern meist als Zucker ausgeschieden, wie Versuche von Külz, Cremer und Luthje zeigen. Es kommt aber im wesentlichen die Frage der Zuckerbildung aus Fett auf eine solche aus Fettsäuren hinaus, da die Glycerinkomponente des Fettes nur etwa 10% des gesamten Fettes ausmacht. v. Noorden, Rumpf und Rosenquist prätendierten hauptsächlich deshalb eine Zuckerbildung aus Fett, weil sie Fälle von schweren Diabetikern beobachteten, in denen selbst dann, wenn der gesamte Kohlenstoff des anscheinend umgesetzten Eiweißes in Zucker übergeführt worden wäre, immerhin noch ein nicht unbeträchtliches Defizit von Zucker übrig blieb, für dessen Entstehung keine andere Quelle ihnen möglich erschien als das Fett.

Es ist nun gegen die Beweiskraft der Noordenschen Fälle, in denen eine so exorbitante Zuckerbildung eintrat, daß sie aus Eiweiß allein nicht zu erklären war und daher v. Noorden als beweisend für die Zuckerbildung aus Fett herangezogen wurde, von Umber, mir und Luthje ein Einwand gemacht worden. Es wurde bemerkt, daß das Eiweißmolekül, welches angegriffen wird, keinesfalls sofort bis zu den Stoffwechselendprodukten zerfallen muß, es könne auch ein teilweiser, allmählicher Abbau stattfinden. Die kohlenstoffreichen, zuckerbildenden Ketten könnten zunächst abgestoßen und in Zucker umgewandelt und ausgeschieden werden, während die stickstoffreichen Atomgruppen retiniert würden. Dann wäre natürlich der Stickstoffgehalt des Harns und Kots kein sicherer Maßstab mehr für diejenige Menge Eiweiß, die für die Zuckerbildung in einem gegebenen Moment in Betracht kommt. Dann verliert der Quotient D/N jegliche Bedeutung.

Neuerdings ist diese Behauptung von Mohr gestützt worden, der feststellte, daß die Abspaltung der Kohlehydrate aus Eiweiß nach Aufnahme derselben in die Zirkulation sehr schnell vor sich geht, während die Ausscheidung des kohlenhydratfreien Eiweißrestes viel langsamer nachfolgt. Ist diese Ansicht richtig, dann kann beim schweren Diabetiker ein Eiweiß entstehen, das an Kohlehydratgruppen resp. an kohlenhydratbildenden Gruppen verarmt. Dies scheint nach Versuchen von Kraus und seinen Schülern der Fall zu sein. Kraus zeigte, daß Mäuse, die an Phloridzindiabetes zugrunde gegangen waren, weniger Monoaminosäure-Stickstoff im Verhältnis zum Gesamtstickstoff des Körpers enthielten als normale.

Dieser Weg der partiellen Abartung des chemischen Typus für schwere Stoffwechselstörungen hat sich als sehr fruchtbar erwiesen. Bei der Phosphorvergiftung stellten Kossel und Wakemann fest, daß die Eiweißkörper an Diaminosäure verarmten. Ich selbst fand beim hungernden phloridzindiabetischen Tier eine Verarmung des Bluteiweißes an Kohlehydratgruppen, und Bergell und ich haben beim schweren Diabetiker eine mangelhafte Ausnutzung des Alanins und eine Ausscheidung von Tyrosin konstatieren können.

Der schwere Diabetes ist also sicher nicht mehr eine auf den Zuckerstoffwechsel beschränkte Erkrankung, sondern es treten direkt oder indirekt, Funktionsstörungen auf, die zeigen, daß auch der Stoffwechsel der Eiweißkörper beim schweren Diabetiker gestört ist. Während beim Abbau der Eiweißkörper die Monoaminosäuren beim gesunden Menschen in großen Mengen verbrannt werden und auch beim leichten Diabetiker keinen Unterschied gegenüber der Norm erkennen lassen, fanden Bergell und ich beim schwersten Diabetiker, der bereits im Coma war und wenige Tage nach unserer Untersuchung starb, daß 15 g inaktives Alanin nicht mehr verbrannt wurden, und zwar dürfte es von Interesse sein, daß die Linkskomponente dieser Substanz besser verbrannte als die Rechtskomponente, von der ein erheblicher Teil ausgeschieden wurde.

Eine absolute Beweiskraft für die Zuckerbildung aus Fett kann ich auch den Versuchen von Luthje, der nach Lecithinfütterung Zuckervermehrung fand, nicht zuerkennen, zumal sie zusammenfällt mit der Zuckerbildung aus Glycerin, was übrigens Luthje selbst hervorhebt. Wenngleich wir also zugeben wollen, daß eine Zuckerbildung aus Fett beim Diabetiker nicht unmöglich erscheint, so müssen wir doch sagen, daß dieselbe bisher nicht bewiesen ist.

Länger bekannt sind die Störungen, welche zu einer Acidosis des Organismus führen.

Wenn wir die Frage der Acetonbildung beim Menschen und beim Tier betrachten, so muß uns ein Unterschied auffallen. Während der Mensch sehr leicht Acetonurie nach meinen Erfahrungen bekommt: beim Hunger, bei fieberhaften Prozessen, namentlich bei Blutungen, besonders Magenblutungen, ferner bei Magen-, Darmkatarrhen, die mit Uebelkeit und Erbrechen einhergehen, ist das Tier, insbesondere der Hund und das Kaninchen, sehr wenig zur Acetonurie geneigt, und ich möchte daher der Tatsache, daß beim experimentellen Diabetes des Hundes Acetonurie häufig vermißt worden ist, keine zu große Bedeutung beimessen.

1) Mohr, Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 1906, Bd. 2, S. 467. — 2) Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft 1908, H. 6.

3) Es wurden 50 g Glyzerose per os gereicht.

In der Frage der Acidosis oder der Acetonurie werden zwei Tatsachen als feststehend anerkannt. Erstens: Kohlehydratzufuhr vermindert die Acetonausscheidung; zweitens: Fettzufuhr erhöht sie.

Das Dogma, daß nur aus Fett im Tierkörper Aceton entstehe, wurde vor sieben Jahren von Neuberg und mir bekämpft.¹⁾

Neuberg und ich²⁾ haben gezeigt, daß durch Oxydation aus Eiweißkörpern Aceton gebildet wird, Orgler hat die Tatsache für das kristallisierte Eiereiweiß bestätigt. Wir haben in unsern Publikationen schon darauf hingewiesen, daß wir eine Muttersubstanz des Acetons in den Aminosäuren sehen. Diese Versuche wurden seinerzeit heftig angegriffen, es wurde ihnen auch jede Bedeutung für den Tierkörper abgesprochen. Es wurde uns damals von Schwarz, Waldvogel, Geelmuyden u. a. gesagt, daß die Acetonbildung aus Eiweiß eine absolut abgetane Lehre, die alleinige Bildung des Acetons aus Fett eine der gesichertsten wissenschaftlichen Tatsachen wäre. Neuerdings hat Dakin unsere Versuche vollständig bestätigt, ohne aber unsere Namen zu erwähnen, und ihre Richtigkeit für den Tierkörper dürfte jetzt auch bewiesen sein. Denn bei Durchblutungsversuchen der Leber sahen Embden, Salomon und Schmidt³⁾ aus Leucin Aceton entstehen.

Es dürfte jetzt im wesentlichen die Sachlage so liegen, daß aus den Fettsäuren mit vier Kohlenstoffatomen, wie Baer und Blum⁴⁾ festgestellt haben, sich β -Oxybuttersäure bildet, welche die anerkannte Vorstufe des Acetons ist, während solche mit fünf Kohlenstoffatomen das nicht sind. Dasselbe ist der Fall für verzweigte Fettsäuren. Baer zeigte, daß in ausgiebiger Weise aus Leucin sich Oxybuttersäure bildet. Auch andere Eiweißspaltungsprodukte, wie Tyrosin und Phenylalanin, zeigten starke Vermehrung der β -Oxybuttersäureausscheidung. Ebenso fand Borchardt,⁵⁾ daß aus der niederen Fettsäurenreihe Acetonkörper gebildet werden, so aus β -Oxybuttersäure, β -Aminobuttersäure, aus Buttersäure, aus Capronsäure, aus Isovaleriansäure, aus Leucin.

Wir sehen also, daß in den Eiweißkörpern Aminosäuren vorhanden sind, welche Aldehydgruppen enthalten, die zur Zuckerbildung führen, und Ketongruppen, welche zur Acetonbildung verwandt werden können. Es scheint nun aber, als ob die einzelnen Aminosäuren nicht gleichzeitig Zuckerbildner und Vermehrer der Acetonurie sind (Borchardt). So sehen wir das Alanin, Asparagin und Glykokoll Zucker bilden, während Leucin in Oxybuttersäure übergeht. Bei der Zuckerbildung aus Aminosäuren scheint der Weg der Zuckerbildung über die Milchsäure stattzufinden, z. B. Alanin. Bei andern Aminosäuren scheint die Zuckerbildung über das nächsthöhere Umwandlungsprodukt der Milchsäure, über die Glyzerinsäure, vor sich zu gehen, deren Aldehyd bereits den einfachsten Zucker, eine Triose, darstellt. Zu diesen Produkten gehört das Serin, das Isoserin, das Cystin und die Diaminopropionsäure, von der ein Uebergang in Glyzerinsäure durch Paul Mayer erwiesen ist. Auch Diaminosäuren können teilweise in Traubenzucker übergehen, während das Arginin, eine am Eiweißmolekül gleichfalls hervorragend beteiligte Diaminosäure, ein Oxybuttersäurebildner ist. Borchardt hat gefunden, daß die von ihm nach Ernährung mit Protamin gefundene Vermehrung der Acetonkörperausscheidung auf dem hohen Gehalt des Protamins an Arginin (85 %) beruht. Das Gleiche scheint beim Tymushiston der Fall zu sein, das ebenfalls einen reichen Gehalt an Arginin aufweist. Ich halte daher eine Acetonbildung aus Eiweiß beim schweren Diabetiker für ebenso bewiesen wie eine solche aus Fett. Wenn wir nach Eiweißfütterung meist keine Vermehrung der Acetonausscheidung sehen, so liegt dies daran, daß die Eiweißkörper, wenn sie zerfallen, zugleich Kohlehydrate

bilden und damit gleichzeitig ein Material liefern, das die Acetonverbrennung im Tierkörper mächtig anregt.

Zusammenfassung. Als ätiologisches Organ für den Diabetes muß das Nervensystem insofern angesehen werden, als es das Zentralorgan für die Regulation aller Stoffwechselvorgänge, also auch des Zuckerstoffwechsels, ist. Die Nervenfasern, welche diese Regulation vermitteln, gehen durch die Medulla oblongata, wo ein Reizzentrum für die Zuckerbildung sich befindet (Piquè). Die Leber kommt als diabetogenes Organ insofern in Betracht, als Störungen in der Glykogenbildung und Haftung zum Diabetes führen, doch scheint der primäre Anstoß für diese Störung nicht in der Leber zu entstehen, sondern in anderen Organen (Nervensystem, Pankreas) und wird von dort durch Vermittelung nervöser Bahnen auf die Leber übertragen. Die Leber ist also erst sekundär, nicht primär beim Diabetes affiziert.

Eine primäre Störung kommt durch das Pankreas zustande. Die Einwände von Pflüger vermögen diese Tatsache nicht zu erschüttern. Wie das Pankreas wirkt, wissen wir nicht sicher. Der Nachweis von Stoffen im Pankreas, welche den fermentativen Zuckerabbau aktivieren, ist geglückt, und das Fehlen dieser Stoffe ist als ursächlich mit dem Diabetes in Beziehung gebracht; der endgültige Beweis steht aber noch aus.

Auch der Muskel kann als diabetogenes Organ in Betracht kommen. Die Zuckerverbrennung findet hauptsächlich in ihm statt. Leidet seine für die Zuckerverbrennung funktionelle Tätigkeit, so muß es gleichfalls zur Hyperglykämie und Glykosurie kommen.

Die Zuckerbildung findet beim Diabetiker statt:

1. aus Kohlehydraten, 2. aus Eiweiß. Für die Bildung aus letzterem kommen als bedeutende Quelle Aminosäuren in Betracht. Die Zuckerbildung aus Fett ist nicht widerlegt, aber auch nicht bewiesen. Die Bildung der Acetonkörper findet nicht nur aus Fett statt, wie bis vor kurzem fast allgemein angenommen wurde. Die von Neuberg und mir vor einigen Jahren neubelebte Möglichkeit der Acetonbildung aus Eiweiß darf jetzt als eine bewiesene Tatsache angesehen werden.

¹⁾ Ich übergehe hier die ältere Literatur. v. Noorden, v. Jaksch, Rosenfeld u. a. traten früher für eine Acetonbildung aus Eiweiß ein, haben aber teils ihren Standpunkt nachher geändert, teils nicht mehr in der Frage sich geäußert.

²⁾ Deutsche medizinische Wochenschrift 1902 und Hofmeisters Beiträge Bd. 2. — ³⁾ Hofmeisters Beiträge Bd. 8, S. 129 und Bd. 11. — ⁴⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1906, Bd. 55 u. 56. — ⁵⁾ Zentralblatt für Stoffwechselkrankheiten 1906, S. 641.