(Aus dem physiologischen Laboratorium in Bonn.)

Ueber Parabiose und Pankreasdiabetes.

Von

Eduard Pflüger.

F. Sauerbruch und M. Heyde¹⁾ ist es gelungen, die Körper zweier junger Kaninchen zur Verwachsung zu bringen (Parabiose). Zwischen beiden Thieren bildeten sich reichliche Blutgefäßcommunicationen aus, so dass also die Säfte des einen Thieres mit denen des anderen eine Mischung erfuhren. Besonders geeignet erwies sich die operative Herstellung einer Communication der Bauchhöhlen.

J. Forschbach²⁾ benutzte die Parabiose zur Prüfung der Natur des Pankreasdiabetes. Er exstirpirte das Pankreas einem in Parabiose lebenden Hunde, dessen Bauchhöhle mit der Bauchhöhle eines zweiten Hundes offen communicirte.

J. Forschbach beschreibt nun zwei solcher Versuche in folgenden Worten:

„Im ersten Versuch experimentirte ich an drei etwa 10 Wochen „alten Hunden von gleichem Wurf und annähernd gleichem Gewicht „(800—900 g). Einem der Thiere wurde zur Controlle das Pankreas „total exstirpirt mit dem Erfolge, dass es bereits nach 4 $\frac{1}{2}$ Stunden „zuckerhaltigen Urin entleerte. Der Diabetes wuchs dann rasch und „erreichte nach 22 Stunden bereits eine erhebliche Intensität (5,5 % „Zucker). Die beiden anderen Thiere wurden mit den Leibeshöhlen „operativ vereinigt. Die Wunden heilten per primam. Nach 11 Tagen „wurde einem dieser Thiere das Pankreas total entfernt. Dieses „Thier ohne Pankreas schied in den nächsten 36 Stunden keine „Spur von Zucker im Harne aus, während sich im Urin des nicht „operirten Thieres Spuren davon zeigten. Durch den unaufgeklärten

1) Sauerbruch und Heyde, Münchn. med. Wochenschr. 1908 Nr. 4.

2) Dr. J. Forschbach, Parabiose und Pankreasdiabetes. Deutsche med. Wochenschr. 21. Mai 1908 Nr. 21.

„Tod dieses seines Pankreas nicht beraubten Hundes wurde der Versuch leider nach 36 Stunden unterbrochen.

„Im zweiten Versuch wurden zwei junge Hunde von je 1500 g miteinander vereinigt. Nach 5 Tagen war die Wunde bis auf eine kleine Stelle des hinteren Winkels verheilt. Nun wurde einem Thier das Pankreas total exstirpirt. Während der nächsten 40 Stunden blieben die Urine beider Thiere ganz zuckerfrei. „Dann setzte nach Fleischzufuhr eine geringe konstante Glykosurie (zwischen 0,2 bis 0,4 ‰) bei beiden Thieren gleichzeitig ein. Beide zeigten Munterkeit und Fresslust wie normale Hunde. 4½ Tage nach der Pankreasexstirpation hatte sich die von Anfang an bestehende Gewebslücke zwischen beiden Thieren so vergrößert, dass eine Darmschlinge prolabirte. Die Hunde mussten in Folge dessen getrennt werden. Während der Hund mit erhaltenem Pankreas die Vernähung seiner Bauchwunde gut überstand, traten beim anderen, pankreaslosen bald die Zeichen einer Peritonitis auf, die in 24 Stunden zum Tode führte. Trotzdem producirte dieses Thier jetzt im Hungerzustande in 24 Stunden mehr Zucker als in den vorangegangenen 4½ Tagen“.

Aus diesen beiden Versuchen glaubt Forschbach schliessen zu können, „dass der Diabetes eines pankreaslosen Hundes durch die Parabiose mit einem gesunden anderen verhindert oder doch in seiner Intensität auf einen geringen Grad herabgemindert werden kann“.

Diese Behauptung ist ganz unberechtigt. Denn in beiden Versuchsreihen ist Diabetes eingetreten: es kann also nicht von einer durch die Parabiose bedingten „Verhinderung“ des Diabetes die Rede sein. In der ersten Versuchsreihe schied allerdings das seines Pankreas beraubte Thier in den 36 Stunden, die es die Exstirpation überlebte, keinen Zucker aus, veranlasste aber in dem anderen parabetischen, normalen Hunde Diabetes. Hieraus folgt, dass das pankreaslose Thier, weil es den Diabetes auf das normale Thier übertragen hat, selbst diese Krankheit besessen haben muss, wenn auch wohl wegen grosser Glykogenarmuth Glykosurie in dem pankreaslosen Thier nicht auftrat. — Die Behauptung, dass bei den in Parabiose lebenden Thieren der Diabetes verhindert worden sei, widerstreitet also den Thatfachen auf das Entschiedenste. —

Aber auch die andere Behauptung Forschbach's, dass durch

die Parabiose der Diabetes wenigstens in seiner Intensität auf einen geringen Grad herabgemindert worden sei, ist so unbegründet und willkürlich wie möglich.

Es soll nicht bestritten werden, dass die Intensität des Pankreasdiabetes bei den parabiotischen Thieren eine geringe war im Vergleich zu einem Controllthier. Man muss aber doch in Anschlag bringen, dass das Controllthier vor Exstirpation des Pankreas keinerlei tief eingreifender chirurgischer Operation zur vorläufigen Herstellung der Parabiose unterworfen worden war, also kräftiger auf die Schädigung der Exstirpation reagieren konnte. Bei den eigentlichen Versuchsthieren fand in der einen Versuchsreihe die Exstirpation des Pankreas statt, nachdem die Thiere bereits 11 Tage im Zustand der Parabiose verbracht hatten und sicher in ihrer Constitution schon schwer geschädigt waren. — Bei der anderen Versuchsreihe wurde die Exstirpation des Pankreas 5 Tage nach Herstellung der Parabiose ausgeführt. Aber die Thiere überlebten den Eingriff nur 3 Tage nach der Exstirpation, und in diesem Falle kommt es bekanntlich auch ohne Parabiose vor, dass nach Exstirpation des Pankreas überhaupt kein Diabetes eintritt. — Wie selbstverständlich ist es deshalb, dass bei den so misshandelten Thieren die Reactionen auf Eingriffe viel schwächer auftreten als bei dem Controllthier, dem vor Pankreasexstirpation keine Schädigung zugefügt wurde.

Hierzu kommt noch die Erwägung, wie wechselvoll der Verlauf und die Intensität des Pankreasdiabetes unter gewöhnlichen Verhältnissen sich gestaltet, so dass Folgerungen aus Vermehrungen oder Verminderungen der Glykosurie immer unsicher bleiben, wenn nicht etwa eine grosse Zahl von Beobachtungen vorliegt. —

Die Behinderung oder Schwächung des Pankreasdiabetes ist also durch diese mitgetheilten Versuche nicht bewiesen.

In der Arbeit von Forschbach liegt aber eine neue Thatsache vor, welche sehr bedeutungsvoll ist, und welche er offenbar übersehen hat. Denn er schweigt über die merkwürdigste Beobachtung seiner Versuche vollständig. Diese merkwürdige Thatsache ist: **Bei der Parabiose wird nach Pankreasexstirpation auch das Thier diabetisch, dem das Pankreas nicht exstirpiert wurde.** Der Saft des pankreaslosen Thieres muss also in den Körper des normalen Thieres durch die Communicationsstrasse eindringen. Weil das normale Thier laut Versuchsreihe I Glykosurie aufweisen

kann, während das pankreaslose noch keine Glykosurie zeigt, kann der Zuckergehalt des normalen Thieres nicht durch Ueberwanderung aus dem pankreaslosen Thier erklärt werden. Für den diabetischen Zustand des pankreashaltigen Thieres zeugt auch die vorhandene Hyperglykämie, deren Vorhandensein durch die Glykosurie bewiesen wird.

Der Versuch von Forschbach lässt sich kaum anders als durch Annahme eines giftartigen Stoffes erklären, welcher aus dem Körper des pankreaslosen Thieres in den des normalen Organismus überwandert und ähnlich wie das Adrenalin Glykosurie erzeugt. Denn wenn in dem pankreaslosen Thiere die Stoffe der inneren Sekretion sich nicht mehr am allgemeinen Stoffwechsel betheiligen, wird eine Abnormität der chemischen Umsetzungen begreiflich, also auch die Entstehung von Toxinen, die sonst vielleicht sich niemals oder nur in Spuren bilden. Ist doch das nach einer Impfung entstandene Antitoxin ein abnormer, nur ausnahmsweise vorkommender Bestandtheil des Organismus.

Diese Vorstellung würde dem Pankreas eine glykosurische Arbeit zuweisen — vielleicht mit Recht —, aber die antidiabetische Fähigkeit vollkommen ausser Acht lassen, was nicht befriedigen kann, weil die ungeheure Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels nach Exstirpation der Drüse zu entschieden darauf hinweist, dass das Pankreas auch im unversehrten Zustande eine Beziehung zu demselben besitzt. Auch hier wird man wieder auf eine Mechanik der Regulation hingewiesen, in welcher antagonistische Kräfte in fortwährender Wechselwirkung stehen. Die grosse Aufgabe wird die Frage lösen müssen, ob die antidiabetische Arbeit des Pankreas nur darin besteht, die glykosurischen Kräfte zu hemmen.

Es ist nothwendig hervorzuheben, dass bereits J. v. Mering und O. Minkowski¹⁾ die hier auftauchende Frage experimentell zu lösen gesucht haben. Bei der Besprechung der durch die Exstirpation des Pankreas bedingten Störung des Stoffwechsels findet sich folgende bemerkenswerthe Erörterung: „Es kommen zwei Möglichkeiten in Betracht: entweder es häuft sich nach der Pankreas-

1) J. v. Mering und O. Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreas-exstirpation. Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E. Leipzig, Druck von J. Hirschfeld, S. 15. 1889.

„exstirpation irgend etwas Abnormes im Organismus an, oder es
„fällt nach dieser Operation irgend eine normale Function aus,
„d. h. entweder das Pankreas hat in der Norm die Aufgabe, irgend
„eine, vielleicht ferment- oder giftartig wirkende Substanz fort-
„zuschaffen, deren Retention im Organismus die Zuckerausscheidung
„bewirkt, oder aber es ist in der Norm eine Function des Pankreas,
„den Verbrauch des Zuckers im Organismus zu vermitteln, und der
„Ausfall dieser Function ist die Ursache des Diabetes mellitus.

„Um die erstere Annahme zu prüfen, haben wir zunächst das
„Blut eines Hundes, welcher am 26. Tage nach der Operation
„7,5 % Zucker im Harn ausschied, direct aus der Cruralarterie in
„die Cruralvene eines anderen, etwas kleineren Hundes übergeleitet.
„Dieser Hund wurde nicht diabetisch; es trat nicht einmal eine
„vorübergehende Zuckerausscheidung im Harn auf. — So beweisend
„ein positiver Ausfall dieses Versuches auch gewesen wäre, aus dem
„negativen Ergebniss desselben durfte irgend eine Schlussfolgerung
„nicht gezogen werden. Der zweite Hund besass ja sein normales
„Pankreas, und es konnte daher auch die bei der Transfusion
„eingeführte wirksame Substanz durch dasselbe sofort wieder aus-
„geschieden werden.“

J. v. Mering und O. Minkowski legen mit Recht ihrem Versuche keine entscheidende Bedeutung bei. Die von Forschbach erzielten Ergebnisse zeigen aber, dass der von v. Mering und Minkowski angegebene Grund zur Erklärung nicht ausreicht, so dass noch andere Erklärungen für den negativen Ausfall bei Transfusion herangezogen werden müssen. Da muss man zuerst an die zweifellos richtige Erfahrung denken, dass der experimentelle Diabetes leicht versagt, wenn das operirte Thier glykogenarm ist. Das auffallendste Beispiel liefert ja der Bernard'sche Stichdiabetes sowie der Duodenaldiabetes der Frösche. Nun haben J. v. Mering und O. Minkowski ihren Versuch an einem Hunde angestellt, dessen Glykogengehalt sie nicht untersucht hatten, so dass er vielleicht sehr niedrig war. — Das positive Ergebniss bei Forschbach ist aber auch gering; es handelt sich um den Nachweis von Spuren Zucker. Da nun Minkowski, wie er angab, bei den mit v. Mering gemeinsam veröffentlichten Untersuchungen den experimentellen Theil ausführte, so wäre es ja möglich, dass er hier beim Hunde den schwachen Diabetes übersehen hat, geradeso wie es ihm bekanntlich bei dem Pankreasdiabetes der Frösche ergangen ist. Die Wieder-

holung des wichtigen Transfusionsversuches ist also sehr wünschenswerth und verspricht bei sorgfältiger Vorbereitung der voraussichtlich günstigsten Bedingungen einen positiven Erfolg mit grosser Wahrscheinlichkeit.

Bei der Frage nach der Art, wie der im gesunden Thier kreisende abnorme Stoff wirkt, muss man einmal an die bekannten glykosurisch wirkenden Substanzen denken, welche die nervösen Zuckercentren erregen oder auch in anderer Weise den Chemismus beeinflussen.

Besonders bemerkenswerth erscheint, dass, wenn nach v. Mering und Minkowski das Pankreas in der Norm die Aufgabe haben könnte, irgend eine giftartig wirkende Substanz fortzuschaffen, deren Retention im Organismus die Zuckerausscheidung bewirkt, die Ergebnisse Forschbach's dem insofern widersprechen, als das normale Thier trotz seines unversehrten Pankreas jenen giftartigen Stoff nicht wirkungslos macht. — Dass dieses normale Pankreas, wenn es wirklich, wie Einige meinen, ein glykolytisches Ferment absondert, die Hyperglykämie des normalen Thieres nicht verhindert, bleibt ebenso in höchstem Grade beachtenswerth.

Vergessen darf man natürlich ebensowenig die Möglichkeit der Lähmung der antidiabetischen Arbeit des unversehrten Pankreas durch jenen giftartigen Stoff.

Eine Fülle wichtigster Fragen tritt uns in der Physiologie und Pathologie der Parabiose entgegen und verspricht einen weiteren Fortschritt auf dem so räthselvollen Gebiete des Diabetes. Durch Eröffnung dieser neuen Felder der Forschung haben sich deshalb F. Sauerbruch und M. Heyde sowie auch J. Forschbach ein grosses Verdienst erworben.