(Physiologisches Laboratorium in Bonn.)

Ob die Totalexstirpation des Pankreas mit Nothwendigkeit Diabetes bedingt.

Von

Eduard Pflüger.

Wenn man die Literatur des experimentellen Diabetes durchmustert, findet man öfter die Behauptung, dass die Totalexstirpation des Pankreas keineswegs immer von Diabetes gefolgt sei. Gerade in neuester Zeit wurden von H. Luthje¹⁾ solche als „Total-exstirpationen“ bezeichnete Fälle beschrieben, bei denen wie bei der partiellen Abtragung des Pankreas nur vorübergehende Glykosurien auftraten. Da diese Form der vorübergehenden Glykosurien, wie allgemein zugegeben wird, wenigstens theilweise auf nervöser Basis steht, und da nach der Totalexstirpation bis zum Tode des Thieres stets Reizzustände in der Abdominalhöhle vorhanden sind, muss untersucht werden, ob es wohl möglich ist, die Totalexstirpation so schonend auszuführen, dass auch sie keine dauernde Glykosurie erzeugt. Die merkwürdigen, von H. Luthje gemeldeten vorübergehenden Glykosurien verdienen auch deshalb besondere Beachtung, weil ein ausgezeichnete Professor der Chirurgie, Herr Küttner in Tübingen, die Operation ausgeführt hatte.

Die Frage ist aber von zu grundsätzlicher Wichtigkeit, als dass ich es nicht für nothwendig erachtet hätte, mir durch eigene Untersuchung ein Urtheil zu bilden. Begünstigt war ich dadurch, dass mir einer der grössten jetzt lebenden Meister der Chirurgie, mein College Oscar Witzel, zur Seite stand und die Totalexstirpationen selbst vollzog, während ich den physiologischen Theil der Arbeit übernahm. Die Ergebnisse, zu welchen ich gelangte, haben mir die Ueberzeugung verschafft, dass vor O. Witzel nur ausnahmsweise wirkliche Totalexstirpationen des Pankreas ausgeführt worden sind. Ich bin desshalb Herrn Kollegen O. Witzel zu besonderem Dank verpflichtet, dass er in der vorhergehenden Abhandlung seine Operationsmethode genauer beschrieben hat.

1) Hugo Luthje, Deutsches Arch. f. klin. Medicin Bd. 79 S. 498. 1904 und ebendasselbst Bd. 80 S. 98. 1904.

Wir verzeichnen 13 Totalexstirpationen des Pankreas beim Hunde mit dem Ergebniss, dass stets Diabetes auftritt, der trotz absoluter Nahrungsentziehung bis zum Tode des Thieres, ohne jemals auszusetzen, anhält. In einem Falle überlebte der Hund die Totalexstirpation 16 Tage, in einem anderen Falle 19 Tage. In jenem am genauesten untersuchten Falle hat Herr Professor Moritz Nussbaum die Güte gehabt, nach dem Tode die Section auszuführen und dann durch Serienschnitte des Duodenums und des Mesenteriums die absolute Abwesenheit jeder Pankreaszelle festzustellen. College Nussbaum hat mir die ausgezeichnet schönen von ihm gefertigten Präparate zur Prüfung vorgelegt. Es ist das deshalb sehr wichtig, weil allgemein angenommen wird, dass eine absolut vollständige Exstirpation des Pankreas unmöglich sei. So spricht sich auch Thierloix¹⁾ aus, einer der erfahrensten Forscher auf diesem Gebiete. Ebenso E. Hédon²⁾, ein ausgezeichnete Kenner des Diabetes, der Hunderte von Exstirpationen selbst ausgeführt hat.

Man sollte ja meinen, dass mikroskopische Reste von Pankreasgewebe, welche der Totalexstirpation entgehen, keine praktische Bedeutung haben können. Wenn ich aber das Verhalten der von O. Witzel operirten Hunde mit den gewöhnlichen Schilderungen vergleiche, muss ich schliessen, dass jene Reste nicht vollständig exstirpirten Pankreasgewebes sich noch sehr entschieden bemerkbar machen. Wie schon Wilhelm Sandmeyer³⁾ richtig hervorhebt, fehlen nach Totalexstirpation — was erstaunlich wichtig ist — Polydypsie, Polyphagie, Polyurie oder sind in nur geringem Maasse vorhanden. Sie sind, wie Sandmeyer ausdrücklich betont, das Zeichen der partiellen Exstirpation.

Nicht jede partielle Exstirpation erzeugt den unstillbaren Durst und Hunger mit riesiger Harnabsonderung. Das Wesentliche liegt in der Art des operativen Eingriffes und der Lage der nicht vollständig exstirpirten Reste. Ebenso fehlt nach wirklicher Totalexstirpation das zeitweilige Aussetzen der Glykosurie gänzlich. In unseren Versuchen trat der Diabetes — abgesehen von einem Falle — immer in den ersten 24 Stunden ein und dauerte, allmählich an Stärke abnehmend, bis zum Tode. Der in der Blase des Cadavers vorhandene Harn enthielt noch einige Zehntelprocent Zucker.

Ein Ausnahmefall betrifft eine Totalexstirpation des Pankreas,

1) J. Thierloix, *Diabète pancréatique* p. 95. 1892.

2) E. Hédon, *Travaux de Physiologie* 1898 p. 39, 71, 74.

3) W. Sandmeyer, *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 29 S. 94. 1892.

welche bei einem Hunde von 15,5 kg wegen besonderer Länge des Pankreas, die 49 cm betrug, ungewöhnlich lange Zeit in Anspruch nahm. Der Hund überlebte die Operation nur 2 $\frac{1}{2}$ Tage und hatte nie eine Spur Zucker im Harn. Wäre der Hund länger am Leben geblieben, würde die Glykosurie noch sicher eingetreten sein. Denn auch andere Autoren haben solche, ja grössere Verspätung für das Eintreten der Glykosurie beobachtet. W. Sandmeyer¹⁾ berichtet, dass der Eintritt sich bis zu 68 Stunden, Thierloix²⁾, dass er sich bis zum siebenten Tag nach der Operation verzögert habe. Es ist wohl denkbar, dass die Leber, welche bei einer lange dauernden Operation sich abkühlt und auf andere Weise geschädigt wird, eine Art Paralyse erleidet, so dass sie die Zuckererzeugung nicht zu leisten vermag bzw. zur Erholung längere Zeit beansprucht.

Der Widerspruch, den unsere Ergebnisse gegenüber den von H. Luthje veröffentlichten darbieten, veranlasse uns, sowohl diesen Forscher wie Herrn Prof. Küttner um nähere Auskunft zu bitten. Beide Herren waren so gütig, uns mitzutheilen, dass der Ausdruck „Totalexstirpation“ nicht strictissimo sensu zu nehmen sei. Denn Serienschritte hätten ergeben, dass am Duodenum Reste von Pankreasgewebe nachgewiesen werden konnten. Die merkwürdige Thatsache, dass solche, oft sehr kleine Reste noch eine erhebliche Bedeutung haben, soll in einer späteren Mittheilung von mir eingehender behandelt werden. Bei E. Hédon³⁾ und J. Thierloix⁴⁾ findet man viele thatsächliche Belege für diese Paradoxie.

Man könnte nun endlich noch den Einwand erheben, dass bei unseren Versuchen nicht das Fehlen des Pankreas, sondern die bis zum Tode wund bleibende Bauchhöhle den Diabetes bedinge. Dies wird widerlegt durch die Wirksamkeit kleiner Pankreasreste, welche der Exstirpation entgangen sind, und vor Allem durch die Wochen, ja, Monate lang nach partieller Pankreasexstirpation fehlende Glykosurie, welche später, wie W. Sandmeyer entdeckte, als echter Diabetes doch eintritt, sobald der zurückgebliebene Pankreasrest degenerirt oder resorbirt ist. Ich habe auch zwei solche Fälle untersucht und kann Sandmeyer's Angaben durchaus bestätigen.

1) W. Sandmeyer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 92. 1892.

2) Thierloix, Diabète pancréatique p. 77. 1892.

3) E. Hédon, Travaux de Physiologie 1898 p. 34, 39, 41, 74.

4) J. Thierloix p. 30, 95.

Hund 14. 10,2 kg Anfangsgewicht. Totalexstirpation des

Datum 1904	Gewicht des Hundes in g	Volum des Harns in ccm	Spec. Gewicht des Harns	Polarimetrische Drehung in Grad		Zucker- procente nach Fehling
				vor Gährung	nach Gährung	
10. Nov.	10 200	540 390	1026	+ 3,4 + 5,1		+ 3,7
11. "		550 400	1033	+ 3,25 + 4,4		
12. "		480 330	1029	+ 2,56 + 2,76 + 4,0	— 0,20	+ 3,1
13. "		470 320	1030	+ 2,36 + 3,5		
14. "		400 250	1024	+ 2,34 + 3,7		
15. "		435 285	1026	+ 2,23 + 3,4		+ 2,71
16. "		360 210	1024	+ 2,17 + 3,7		
17. "		380 230	1027	+ 2,54 + 4,2		+ 2,56
18. "		450 300	1024	+ 2,01 + 3,0		
19. "	7 600	380 230	1033	+ 2,80 + 4,6		+ 3,29
20. "		480 330	1025	+ 2,13 + 2,47 + 3,6	— 0,34	+ 2,50
21. "		500 350	1024	+ 2,10 + 3,0		+ 2,47
22. "		480 330	1017	+ 1,38 + 1,48 + 2,1	— 0,10	+ 1,55
23. "		410 260	1021	+ 1,70 + 2,7		+ 2,01
24. "		450 300	1016	+ 1,24 + 1,69 + 2,5	— 0,45	+ 1,68
25. "	6 330	430 280	1022	+ 2,50 + 3,8		+ 2,88
26. "	Tod	275 125	1009	+ 0,50 + 1,1		

Pankreas durch Prof. Oscar Witzel am 9. November 1904.

Gesammtzucker für 24 Stunden nach Polarisation in g	Procente des Harn- stick- stoffes	Gesammt. Harn- stickstoff f. 24 Stdn. in g	D. N.	Futter	Besondere Bemerkungen
20,03				Null	Der Zucker, stammend von 22 Stunden, ist auf 24 Stunden berechnet.
17,88				"	
13,25				"	
11,09				"	
9,36				"	
9,76				"	
7,79				"	
9,65				"	
9,05				"	
10,64	1,319	5,01	2,1	"	
11,86	1,03	4,94	2,4	"	
10,50	1,07	5,35	2,0	"	
7,10	0,72	3,46	2,0	"	
6,97	0,88	3,61	2,0	"	
7,61	0,655	2,95	2,5	"	
10,75	0,70	3,01	3,57	"	
	2,53		0,20	"	

Ich lasse nun als besonders lehrreiche Beispiele einige Uebersichten folgen, welche bezeugen, wie in allen Fällen nach einer wirklichen Totalexstirpation sich grundsätzlich der Verlauf des Diabetes gestaltet hat. Die hier mitzutheilenden Beispiele betreffen die beiden Hunde, welche die Totalexstirpation des Pankreas 16 und 19 Tage überlebten. Stets ist nach eingetretenem Tode des Thieres die absolute Vollkommenheit der Totalexstirpation durch genaueste Untersuchung sicher gestellt sowie als Todesursache der eiternde Abscess erkannt worden. Nicht das Fehlen des Pankreas, nicht der Diabetes sind die Ursache der kurzen Lebensdauer der Thiere, sondern die durch den Zuckergehalt der Säfte verbinde Heilung der eiternden Wunden. Der Sandmeyer'sche Diabetes beweist dies auch mit hinreichender Sicherheit.

(Siehe die Tabellen auf Seite 184 und 185.)

Der Harn des Hundes reagirte ausnahmslos sauer. In Stab 3 bedeutet die fette Zahl das wirkliche Volum, die darüber stehende, um wieviel durch das Spülwasser des Käfigs das Volum vergrößert ist. — In Stab 5 bedeutet die fette Zahl den wirklichen Zuckergehalt des Harnes. Von den zwei anderen, darüberstehenden Zahlen bedeutet die obere die im Rohr von 189,7 mm Länge vor der Gährung beobachtete Drehung des verdünnten Harnes. Die darunterstehende Zahl gibt die nach der Gährung corrigirte Drehung an. Sie ist der Rechnung zu Grunde gelegt, weil ja die Titration nicht bloß durch den Zucker, sondern auch noch durch andere Stoffe beeinflusst ist, die keine Zucker sind. Die Section des Hundes ist von dem Professor der Anatomie Herrn Dr. Moritz Nussbaum ausgeführt. Als Todesursache haben sich ergeben mehrfache Perforationen des Duodenums und Geschwüre der Schleimhaut in nächster Nachbarschaft der Durchbohrungen.

Die merkwürdigste Thatsache ergab die Leber, weil sie ohne Gallenblase 530 g wog, also 8,37 % des Körpergewichts. Solches ungeheure Gewicht kommt sonst nur bei Kohlehydratmästung vor. Hier lag aber eine Nahrungsentziehung von fast drei Wochen vor, und der Hund hatte in 16 Tagen 38 % an seinem Gewicht verloren, während die Leber zugenommen zu haben scheint. Denn bezieht man das bei der Section gefundene Lebergewicht von 530 g auf das Anfangsgewicht des Thieres von 10 200 g, so macht die

Leber immer noch 5,2 % des Körpers aus, was ausserordentlich hoch ist, und was um so mehr auffällt, weil der Hund ungefähr eine Woche vor der Operation keine Nahrung mehr erhalten hatte. — Die Leber war stark gelb marmorirt. Der Gehalt an Glykogen war gleich Null; aber der Gehalt an Fett betrug 47,5 %, so dass, weil die gesammte Trockensubstanz 58,5 % ausmachte, auf Stickstoffsubstanzen und Salze nur 11 % kommen. — Beim Pankreasdiabetes findet nach schnellem Schwund des Glykogenes ein reichlicher Ersatz desselben durch Einwanderung von Fett in die Muskeln, besonders aber die Leber statt. Bei hinreichend langer Lebensdauer, wie sie bei dem Sandmeyer'schen Diabetes vorkommt, schwindet schliesslich fast alles Fett aus dem Körper, der nur noch aus Knochen, Muskeln, Nerven und Drüsen besteht. In der Leber hat die Eiweisssubstanz zugenommen, trotz der allgemeinen Abmagerung; das Fett ist bis auf 2 bis 3 % aus ihr geschwunden. Bei dem Sandmeyer'schen Diabetes fängt die Zuckerausscheidung stark abzunehmen an, wenn das Fett fast vollkommen aufgebraucht ist, obwohl die reichlichste Eiweissnahrung zugeführt wird. Das spricht sehr stark für das Fett als Quelle des Zuckers. Genaueres in einer späteren Arbeit.

Hund 12.

Gewicht 12 kg. — Prof. O. Witzel macht die Totalexstirpation des Pankreas am 24. September 1904. Der Hund erhält keine Nahrung. Ueberlebt die Operation 18 $\frac{1}{2}$ Tage.

D a t u m 1904	Procent- gehalt an Zucker	Zuckermenge von 24 Stunden in g	Volum des Harns in ccm
24./25. September	1,9	14,19	750
25./26. "	2,4	11,98	462
26./27. "	4,6	36,66	790
27./28. "	5,5	26,65	480
28./29. "	4,05	26,33	500
29./30. "	3,7	30,36	820
30. Sept. / 1. October	5,2	15,05	290
1./2. October	4,6	21,35	460
2./3. "	5,6	12,56	225
3./4. "	5,3	8,24	155
4./5. "	3,0	6,06	200
5./6. "	2,9	3,63	125

D a t u m 1904	Procent- gehalt an Zucker	Zuckermenge von 24 Stunden in g	Volum des Harns in ccm
6./7. October	1,3	2,55	190
7./8. "	1,0	1,88	180
8./9. "	0,8	0,98	130
9./10. "	1,1	2,01	185
10./11. "	4,9	5,13	105
11./12. "	2,2	3,36	155
12./13. Tod. Harn in der Blase enthält Zucker. Section: Eiteriger Abscess.			

Es ist mir endlich eine angenehme Pflicht, den herzlichsten Dank auszusprechen für die mir gewährte werthvolle Unterstützung meinem hochverehrten Collegen Herrn Professor O. Witzel sowie dessen Assistenten, besonders Herrn Oberarzt Dr. Friedrich Wenzel, und endlich dem chemischen Assistenten des physiologischen Institutes, Herrn Dr. Kurt Moeckel, welcher die Stickstoffbestimmungen nach Kjeldahl für mich ausgeführt hat.