

# DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

BEGRÜNDET VON DR. PAUL BÖRNER

HERAUSGEBER: PROF. DR. SCHWALBE  
BERLIN W. AM KARLSBAD 5

VERLAG: GEORG THIEME  
LEIPZIG, RABENSTEINPLATZ 2

№ 4

BERLIN, DEN 28. JANUAR 1909

35. JAHRGANG.

## Zur Entstehung des Diabetes.<sup>1)</sup>

Von Prof. Dr. Felix Hirschfeld.

Vor kurzem hatte ich Gelegenheit, über einige Fälle von Diabetes zu berichten, die nach Infektionskrankheiten entstanden waren.<sup>2)</sup> Bemerkenswert war hierbei die ein- bis mehrmonatige Dauer der Glykosurie, das Fehlen einer ausgesprochenen Polyurie und das Auftreten mehr oder minder starker Magendarmsymptome. Alle diese Symptome entsprechen, wie ausführlich erörtert wurde, einer Erkrankung des Pankreas. Außerdem bestand in diesen Fällen eine Leberschwellung, die nach einigen Monaten nicht mehr nachzuweisen war. Inzwischen habe ich noch einen weiteren derartigen Krankheitsfall bei einem siebenjährigen Mädchen beobachtet, bei dem der Diabetes etwa sechs Wochen nach einer schweren Angina ausbrach. Die Leberschwellung wurde auch von Herrn Geheimrat Heubner festgestellt. Aus einigen pathologisch-anatomischen Beobachtungen konnte ich den Nachweis erbringen, daß tatsächlich bisweilen nach einer Infektion, so nach einer Pneumonie, zu gleicher Zeit die Leber und das Pankreas in Entzündung übergehen oder zahlreiche nekrotische Herde aufweisen.<sup>3)</sup> Ferner finden sich in den Leichen der an Scharlach Gestorbenen sehr häufig kleinere oder größere Nekrosen in der Leber sowie eine kleinzellige Infiltration und geringe Wucherungen des periportal Gewebes. In einem dieser Fälle war auch eine Pankreaserkrankung festgestellt. Jetzt möchte ich zunächst folgenden Beitrag zur Entstehung des Diabetes mitteilen.

M., 46jähriger Mann, hereditär mit Diabetes belastet (Bruder des Vaters an Diabetes im 61. Jahre gestorben), selbst immer gewesen, bis auf Influenzen, die zu wiederholten Malen in schwerer und leichter Form ihn befielen; auch im Winter 1904/1905 will er mehrmals hieran gelitten haben. Im April 1905 trat ziemlich plötzlich eine sich durch heftigen Durst verratende Glykosurie auf, die wahrscheinlich schon acht Tage nach ihrem Auftreten entdeckt und entsprechend behandelt wurde. Die Bilanz stellte sich damals

Aufnahme 350–400 g Kohlehydrate

Ausfuhr 2,4 Liter Urin mit 4,8–5,4 % Zucker = 122 g ferner

Aufnahme 80 g Kohlehydrate

Ausfuhr 1,6 Liter Urin, 2,1–1,4 % Zucker

Sonstige Krankheitssymptome waren nicht vorhanden. Keine Lues, kein Alkoholismus. Der Urin war eiweißfrei.

Erst nach etwa vier Monaten schwand die Glykosurie, es wurde auf 80 g Kohlehydrate ein zuckerfreier Urin entleert.

M. hielt sich die folgenden Jahre bei einer mäßig strengen antidiabetischen Diät. Er genoß zumeist täglich 100–120 g Kohlehydrate, bisweilen allerdings auch 150–200 g, und schied dabei zumeist nur 0,1 bis 0,4 % Zucker aus. Am 14. März 1908 sprang M. von der elektrischen Bahn noch während der Fahrt und empfand dabei sofort einen ziemlich starken Schmerz in der oberen Bauchgegend. Die Schmerzen dauerten einen ganzen Tag an, auch war der Appetit verringert. Etwa 24 Stunden später sah ich den Pa-

tienten und konnte nichts Krankhaftes nachweisen; die linke obere Bauchgegend war vielleicht um ein geringes schmerzhafter bei der Palpation als der übrige Teil des Leibes. Der Urin war eiweiß- und zuckerfrei. Ich verordnete aber jedenfalls strenge Ruhe für mehrere Tage und hydropathische Umschläge.

Drei Tage nach dem Unfall fiel dem Patienten zuerst nachts ein stärkerer Durst auf. Ich fand in dem Nachturin 2,4 % Zucker. Kein Eiweiß.

Die Bilanz stellte sich

Aufnahme 120 g Kohlehydrate

Ausfuhr 1,8 Liter Urin, 1,5 % Zucker = 27 g Zucker

Nach 14 Tagen betrug die Zuckerausscheidung bei einer Einfuhr von 60 g Kohlehydraten immer noch etwa 1 % bei 1½ Liter Urin und ist seitdem eher etwas größer geworden.

Das ist eine von den tausend kasuistischen Mitteilungen, aus der vorderhand noch kein Schluß zu ziehen ist; hervorheben möchte ich nur, daß der Kranke zu derjenigen Form des Diabetes gehört, die nach meiner Auffassung durch eine vorübergehende Erkrankung des Pankreas bedingt ist. Wenigstens die erste, vier Monate lang bestehende Glykosurie ist so zu deuten; der Zusammenhang mit einer Influenza ist nicht nachgewiesen, wenn auch der Patient in den vorangegangenen Monaten wiederholt hieran gelitten.

Bevor ich ein Urteil über den Zusammenhang der Erschütterung des Körpers mit der Glykosurie ausspreche, möchte ich einen ähnlichen Fall von Dieckhoff<sup>1)</sup> erwähnen.

Bei einem vierjährigen Knaben trat eine Glykosurie auf, die nach einiger Zeit wieder verschwand. Nach mehreren Wochen fiel das Kind von der Schaukel, wobei es heftig erschrak, ohne daß eine Verletzung nachweisbar war. Am nächsten Tage traten Zuckerspurten auf; nach einigen Tagen war der Zuckergehalt höher, um nach etwa einer Woche zu verschwinden. Nach etwa zwei Monaten trat die Glykosurie wieder auf, und nach einem weiteren Monat erfolgte der Tod. Bei der Autopsie wurde von Lubarsch u. a. konstatiert: Pankreas klein, schlaff und leicht, 6 g schwer. Makroskopisch waren deutliche Herderkrankungen nicht nachzuweisen; mikroskopisch konnte man aber in einzelnen kleineren Bezirken, die ungleichmäßig über das Organ zerstreut waren, das Parenchym durch lockeres Bindegewebe ersetzt sehen. Das Bindegewebe war mit vielen gut gefärbten Kernen durchsetzt, daneben bestand eine starke kleinzellige Infiltration, besonders um die Venen.

Lubarsch faßt diese Erkrankung als eine zum Teil diffuse, zum Teil herdförmig auftretende subakute, interstitielle Entzündung auf. Wenn wir an die Möglichkeit einer derartigen subakuten Pancreatitis denken, so ist es sehr wohl möglich, daß das Trauma ein Wiederauftreten einer Pancreatitis hervorgerufen oder vielleicht eine sich vorbereitende Entzündung gesteigert und zum Ausbruch gebracht hat. Bei einem intakten Pankreas würde ein leichtes Trauma schwerlich eine Entzündung hervorzurufen vermögen. In dem mitgeteilten Falle wäre vielleicht ohne das Trauma die Erkrankung wohl chronischer verlaufen, als sie tatsächlich auftrat. Dem Auftreten von subakuten Entzündungen entspricht aber das zeitweilige Auftreten und Wiederverschwinden der Glykosurie sehr gut. Eine

1) Vortrag im Verein für Innere Medizin am 19. Oktober 1908. — 2) F. Hirschfeld, Berliner klinische Wochenschrift 1908. No. 11 und Ebenda 1905, No. 52. — 3) W. Rudolph, Deutsches Archiv für klinische Medizin 1906, Bd. 87.

1) Ch. Dieckhoff, Beiträge zur pathologischen Anatomie des Pankreas. Leipzig 1895. S. 47.

Polyurie war in diesem Falle von Dieckhoff, der einen Diabetes echt pankreatischen Ursprungs darstellt, ebenso wie in meinen als Pankreasdiabetes bezeichneten Fällen, in den ersten Monaten nicht vorhanden.

Bevor ich weitere Schlüsse ziehe, möchte ich noch einige Bemerkungen über die dem Diabetes zumeist zugrunde liegenden Pankreaserkrankungen einschieben. Durch v. Hansemann<sup>1)</sup> ist festgestellt, daß die chronische Pancreatitis die bei weitem häufigste Erkrankung des Pankreas ist, die zum Diabetes führt. Truhart hat diesen Satz an einer ausgedehnten Statistik bestätigt.<sup>2)</sup> In seiner Arbeit teilt v. Hansemann noch einen Fall mit, bei dem durch eine rapid verlaufende Phthise der Tod erfolgte, wobei das Pankreas noch wenig verkleinert war und durch die gerötete Drüsensubstanz, Gefäßerweiterungen, zahlreiche kleinzellige Infiltrationsherde sowie viele neugebildete Verwachsungen dem Bilde einer subakuten Entzündung annähernd entsprach.

Einen noch wichtigeren Beweis für das Auftreten von akuten Prozessen bei der Entwicklung der chronischen Pancreatitis entnehme ich den folgenden Mitteilungen von M. B. Schmidt:<sup>3)</sup>

„Es ist auffällig, wie oft herdförmige Entzündungen, kleinzellige Infiltrationen, die bei der Untersuchung beliebiger Bauchspeicheldrüsen von nicht zuckerkranken Menschen nicht in derselben Häufigkeit vorkommen, gerade bei Diabetes sich finden. Ich habe sieben derartige Fälle, in denen die Veränderungen so wenig extensiv waren, daß sie sicher den Bestand des funktionstüchtigen Parenchyms nicht nennenswert herabsetzten und noch dazu bisweilen bei jahrelang konstatiert Glykosurie nur den akut entzündlichen Charakter trugen und so ihre Auffassung als sekundäre Reizzustände rechtfertigten.“

Eine ähnliche Ansicht vertreten auch Weichselbaum und Stangl in einer Arbeit, auf die ich bald genauer eingehen werde.

Weichselbaum und Stangl hoben in den Schlußworten ihrer Arbeit es als auffällig hervor, daß sie ebenso wie Schmidt „ziemlich häufig“ umschriebene Rundzellenanhäufungen im interstitiellen Bindegewebe des Pankreas und selbst Zeichen einer intensiveren akuten Entzündung mit und ohne Fettnekrose fanden. Es scheint ihnen vorläufig unmöglich zu entscheiden, ob diese Veränderungen als Folge des Diabetes oder bloß als eine zufällige Komplikation des letzteren anzusehen sind.

Ich sehe in diesen Untersuchungen eine willkommene Bestätigung für meine aus klinischen Beobachtungen gewonnene Anschauung, daß, entgegen den bisherigen Anschauungen, die Infektion bei dem Zustandekommen und der Verschlimmerung der Pancreatitis und des Diabetes eine wichtige Rolle spielt und daß die chronische Pancreatitis, so wie sie zumeist bei Diabetikern gefunden wird, sich häufig auf dem Boden wiederholter akuter oder subakuter Entzündungen entwickelt hat. Einer akuten Pancreatitis, die sich zeitweilig bessern kann, entspricht auch die Wochen oder Monate anhaltende Glykosurie.

Um dies noch näher zu begründen, sei eine kurze Uebersicht über den gegenwärtigen Stand dieser Frage gestattet.

Die v. Hansemannschen Angaben über die Häufigkeit der chronischen Pancreatitis oder Pankreasatrophie wurden durch Weichselbaum und Stangl bestätigt. Unter 18 Fällen von Diabetes war mit Ausnahme eines einzigen, bei dem ein Gliom des Großhirns nachzuweisen war, 17mal eine Atrophie des Pankreas oft schon makroskopisch bemerkbar. In einer zweiten Reihe von 17 Diabetikern konnte man 15mal mit Recht von einem Pankreasdiabetes sprechen. Weichselbaum und Stangl hoben hervor, daß sie die Wucherung des Bindegewebes in ihren Fällen zumeist vermißten, dagegen das Parenchym im wesentlichen getrübt und schlecht färbbar fanden, während die einzelnen Lobuli verkleinert erschienen.

Als Ursachen der chronischen Pancreatitis gelten bisher Arteriosklerose, Alkoholismus und Lues. Die Arterio-

slerose ist besonders von Fleiner und Hoppe-Seyler<sup>1)</sup> als die der Pancreatitis und dem Diabetes zugrunde liegende Veränderung hingestellt worden.

Aus den Mitteilungen Fleiners über zwei Krankheitsfälle ergibt sich aber kaum ein Beweis. Im ersten Falle steht im Obduktionsprotokoll ausdrücklich: der Grad von Endarteriitis stehe nicht im Mißverhältnis zum Alter der Leiche, und bei der zweiten Kranken bestand eine hämorrhagische Pancreatitis, die möglicherweise erst die Entstehung des Diabetes bedingt hatte. Hoppe-Seyler hat bei einer größeren Reihe von alten Diabetikern — das Durchschnittsalter war 68,7 Jahr — das Pankreas untersucht und Wucherungen neben Arteriosklerose gefunden; aber er stellte die gleichen Veränderungen auch bei alten Personen fest, die nicht an Diabetes litten; nur die Langerhansschen Inseln schienen ihm bei den Diabetikern verändert.

Gegenwärtig findet man in der Literatur bei Autoren, die kasuistische Mitteilungen bringen, häufig die Angabe, daß ein oder mehrere ihrer Fälle für Hoppe-Seyler sprächen, während in anderen Fällen keine Arteriosklerose nachzuweisen wäre. Es ist doch selbstverständlich, daß bei den alten Personen, die unter den Diabetikern reichlich vertreten sind, häufig Arteriosklerose sein muß, namentlich wenn man noch hinzunimmt, daß höchstwahrscheinlich der Diabetes in seinem Verlauf die Ausbildung der Arteriosklerose begünstigt. Weichselbaum und Stangl heben daher auch hervor, daß sie unter ihren 18 Fällen nur 7mal bei Individuen über 50 Jahre Arteriosklerose der Arterien des Pankreas fanden, und zwar dann, wenn meist auch andere Körperarterien arteriosklerotisch waren. Veränderungen der Gefäße bei jüngeren Diabetikern vermißten sie stets. Dasselbe bestätigten die beiden Autoren in ihrer zweiten Mitteilung.<sup>2)</sup>

Was die Syphilis angeht, so steht wohl fest, daß die hereditäre oder kongenitale Lues eigenartige chronische Pancreatitiden hervorruft, die durch starke Bindegewebswucherungen und Atrophie der Gefäße ausgezeichnet sind. Bis in das 20. Lebensjahr ist von Marchand<sup>3)</sup> und Chiari<sup>4)</sup> das Bestehen dieser Veränderungen verfolgt worden, und mehrere Fälle, die als Bantische Erkrankung aufgefaßt werden konnten, sind als auf dieser hereditären Lues der Leber und des Pankreas beruhend erkannt worden. Einem Fall, der mit Diabetes zusammenhängt, d. h. in dem neben den typischen Pankreasveränderungen auch Erkrankungen der Leber, der Milz oder andere Kennzeichen der angeborenen Syphilis vorlagen, bin ich weder unter eigenen Beobachtungen noch in der Literatur begegnet. Auch die klinischen Beobachtungen sprechen gegen einen solchen Zusammenhang.

Erstens ist in der Vorgeschichte von Diabetikern Lues durchaus nicht häufiger, als es der betreffenden sozialen Schicht entspricht. So fand ich unter meinen Diabetikern etwa 6% Luetiker,<sup>5)</sup> eine Zahl, die auch mit englischen Erfahrungen von Williamson<sup>6)</sup> übereinstimmt. Wenn auch durch genaue Nachforschung vielleicht diese Zahl sich etwas erhöhen ließe, ist doch nach allen übereinstimmenden Erfahrungen die Lues bei Diabetikern nicht häufiger als bei nicht zuckerkranken Personen unter gleichen Verhältnissen. Unter den Diabetikern der Kliniken fand ich Lues sehr selten in der Anamnese, entsprechend der geringeren Verbreitung der Syphilis in den unteren Klassen. Ferner ist auch in den neuesten Arbeiten bei Verfolgung der Luetiker in ihren späteren Lebensschicksalen durchaus nicht häufig Diabetes gefunden worden [Runeberg,<sup>7)</sup> Matthes,<sup>8)</sup> Waldvogel,<sup>9)</sup> Blaschko<sup>10)</sup>]. Damit stimmt auch überein, daß erworbene Lues überhaupt sich sehr selten im Pankreas lokalisiert. Nur vereinzelte Fälle sind von Herxheimer in einem großen Sammelreferat mitgeteilt. Herr Kollege Pick, Prosektor des Krankenhauses am Friedrichshain, dem ich für seine Unterstützung bei der Beurteilung von Sektionsberichten und Mitteilung von Sektionsergeb-

1) v. Hansemann, Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 26. — 2) Truhart, Petersburger medizinische Wochenschrift 1904, S. 578. — 3) M. B. Schmidt, Münchener medizinische Wochenschrift 1902, No. 2. — 4) Der Arbeit von Schmidt lagen die Untersuchungen von 23 Bauchspeicheldrüsen zugrunde. In 15 Fällen wurden mehr oder minder große Veränderungen festgestellt. — 5) A. Weichselbaum und E. Stangl, Wiener klinische Wochenschrift 1901, No. 41 und ebenda 1902, No. 38. Vgl. ferner K. Reitmanner, Zeitschrift für Heilkunde 1905, Bd. 26. Hier befindet sich auch eine erschöpfende Uebersicht über die gesamte Literatur. — 6) L. Oser, Die Erkrankungen des Pankreas. Wien 1898.

1) Fleiner, Berliner klinische Wochenschrift 1894, No. 1 und 2. G. Hoppe-Seyler, Deutsches Archiv für klinische Medizin 1893, Bd. 52 und 1904, Bd. 81. — 2) Weichselbaum und Stangl, l. c. S. 974. — 3) Marchand, Münchener medizinische Wochenschrift 1903, No. 11. — 4) Chiari, Prager medizinische Wochenschrift 1902, No. 24. — 5) F. Hirschfeld, Die Zuckerkrankheit. Leipzig 1902, S. 40. — 6) R. T. Williamson, Diabetes mellitus. Edinburgh und London 1898, S. 113. — 7) Runeberg, Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 18, 19 u. 20. — 8) Matthes, Münchener medizinische Wochenschrift 1902, No. 6 u. 7. — 9) Waldvogel, Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 26. — 10) A. Blaschko, Referat auf dem IV. Internationalen Kongreß für Versicherungsmedizin in Berlin 1907.

nissen bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank sage, versicherte mir, daß er selbst sich nicht erinnere, einen Fall von chronischer Pancreatitis, der auf erworbene Lues zu beziehen gewesen wäre, gesehen zu haben.

Alkoholismus ist als Ursache auch erwähnt worden. Beweise liegen jedoch nicht vor. Klinisch denkt wohl kaum ein Arzt daran, wenn er Diabetes feststellt, diesen als Folge des Alkoholismus anzusehen. Ich werde noch darauf zurückkommen, daß ich nach den vorliegenden Tatsachen eher geneigt bin, ein gegensätzliches Verhalten anzunehmen, insofern als sich mit der Ausbildung der Lebercirrhose die Neigung zur Glykosurie trotz bestehender Pankreascirrhose verringert.

In der letzten Zeit ist besonders häufig eine Entstehungsart erwähnt worden, die früher kaum beachtet wurde: das ist die Infektion des Pankreas von der Gallenblase her bei Cholelithiasis und Cholecystitis. Mayo Robson<sup>1)</sup> und zum Teil auch Kehr<sup>2)</sup> gehen sogar so weit, daß sie deshalb raten, nicht allzulange mit der Operation an der Gallenblase zu warten, damit sich nicht möglicherweise irreparable Veränderungen am Pankreas ausbilden. Ich will auf diese Frage ausführlicher an anderer Stelle eingehen, daher hier nur die Resultate einer längeren Arbeit mitteilen.

Es ist unzweifelhaft sicher, daß bei Cholecystitis, Cholelithiasis und besonders bei Choledochussteinen fast immer eine mehr oder minder starke Schwellung des Pankreas vorliegt, die in vivo von allen Chirurgen konstatiert worden ist. Günstig wirkt in diesen Fällen die Ableitung der Galle durch Drainage des Ductus hepaticus. Ein Zusammenhang zwischen Cholelithiasis und Pankreasschwellung ist also anzunehmen. Andererseits ist auch daran festzuhalten, daß Cholelithiasis in der Vorgeschichte von Diabetikern durchaus nicht häufig ist. Es liegen dafür Angaben von Seegen, Naunyn und v. Noorden vor, mit denen auch meine Erfahrungen übereinstimmen. Ich habe aus meinen eigenen Beobachtungen und aus der ganzen Literatur Fälle herausgesucht, in denen Diabetes nach Cholelithiasis auftrat. Ein bestimmtes Gesetz ließ sich nicht ermitteln, sodaß bei der Seltenheit des Zusammenstreffens beider Krankheiten, die doch in denselben Bevölkerungskreisen vorkommen, an einen Zufall gedacht werden kann.

Ferner steht fest, daß bei Personen, die viel an Gallensteinen gelitten haben oder die Gallensteine beherbergen, bisher nicht häufig eine diffuse chronische Pancreatitis gefunden wurde, wie sie außer bei Diabetes bei Lebercirrhose und häufiger wohl auch bei Nephritis vorkommt. Da die Mehrzahl der an Gallenstein Leidenden bisher nicht operiert wurde, muß die hierbei beobachtete Schwellung also spurlos zurückgehen. In seltenen Fällen bildet sich vielleicht eine partielle chronische Pancreatitis, eine abszedierende oder hämorrhagische Entzündung aus, jedenfalls aber nicht die diffuse chronische Pancreatitis.

Diese Tatsache des Zurückgehens von starken Schwellungen, ohne daß später Spuren dieses Prozesses gefunden werden, ist von großer theoretischer Bedeutung. Minkowski wies schon auf die Möglichkeit hin, daß Pankreaserkrankungen bei Zuckerkranken bestanden haben können, ohne daß es gelingt, dies immer anatomisch später festzustellen.

Infektion vom Darm her wird neuerdings von vielen französischen Autoren, besonders Gilbert und Lereboullet angeführt.<sup>3)</sup> Es sei dabei eine persönliche oder familiäre Anlage zu Autoinfektionen vom Darm her anzunehmen (Auto-intoxications digestives). Entscheidende Beweise sind meiner Ansicht nach nicht erbracht worden. Nach einem Sektionsresultat, das mir seinerzeit von Herrn Geheimrat v. Renvers und Herrn Prof. Westenhoeffer überlassen wurde, ist es am wahrscheinlichsten, daß bei schon bestehender chronischer Pancreatitis noch eine Infektion unter Umständen vom Darm hinzukommen kann und entweder zu einer Abszedierung an einzelnen Stellen oder zu einer Steigerung der vorhandenen Entzündung führt. Die Möglichkeit einer Infektion ist dadurch

gegeben, daß in dem sklerosierten Organ die Sekretion des unter normalen Verhältnissen bakteriziden Saftes geringer wird und in den Ausführungsgängen das Sekret stagniert. Eine solche Hypothese ist übrigens schon von Dieckhoff aufgestellt worden, und nach meinem Material bin ich durchaus in der Lage, diese Hypothese einer sekundären Infektion vom Darm her zu bestätigen. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen kann daher in der Arteriosklerose, dem Alkoholismus, der Lues und der Cholelithiasis eine Erklärung für die Entstehung der chronischen Pancreatitis nicht gesucht werden. Die Infektion vom Darm her scheint erst bei schon bestehender Pancreatitis wirksam zu werden.

Bei der Frage nach der Entstehung der chronischen Pancreatitis komme ich auf die schon im Beginn dieses Vortrags mitgeteilten Krankengeschichten zurück. Nach einer Angina oder Influenza entsteht durch den Uebergang von Bakterien oder deren Toxinen bei besonders hierzu disponierten Personen ein Krankheitsprozeß, der sich durch eine mehrwöchentliche oder mehrmonatliche Glykosurie verrät und wahrscheinlich, wie aus mehreren Anzeichen hervorgeht, einer akuten oder subakuten Pancreatitis entspricht. Nach einiger Zeit, d. h. mehreren Monaten oder mehreren Jahren, tritt in der Regel eine Wiederholung dieser Anfälle ein, und es erfolgt zumeist der Uebergang in den chronischen Diabetes, dem eine Pankreasatrophie oder Pankreascirrhose zugrunde liegt. Bei den akuten oder subakuten Prozessen können Traumen naturgemäß am ehesten einen Einfluß auf die Entwicklung des Prozesses ausüben.

In der großen Mehrzahl der Fälle von Zuckerkrankheit ist der Verlauf so chronisch, daß man bisher dem Gedanken einer akuten Entstehung auf infektiöser Grundlage kaum näher getreten ist. Ist eine derartige Entwicklung aber erst für einige Fälle nachgewiesen, so liegt es nahe, auch bei den allmählich entstehenden Diabetesformen einen ähnlichen Vorgang anzunehmen, namentlich deshalb, weil die bisher geltenden Ursachen so wenig begründet sind. Eine solche Annahme läßt sich auch durch die Darlegung analoger Verhältnisse an anderen Organen stützen. So erwähnt F. Müller<sup>4)</sup> die häufige Entstehung von chronischen Nephritiden nach Anginen und hebt dabei den meist schleichenden Beginn dieser Erkrankungen im Gegensatz zu den nach Scharlach einsetzenden Nierenentzündungen hervor.

Besonderen Wert lege ich auf die von mir in jenen Fällen festgestellte Leberschwellung. Mit dem von Fischer, Rössle und Herxheimer erbrachten Nachweis von Bindegewebsveränderungen (Gitterfasern) bei Diabetikern erhält dieser Befund eine erhöhte Bedeutung, namentlich da auch auf Grund anderer anatomischer Untersuchungsergebnisse die Ähnlichkeit des Prozesses wenigstens in anatomischer Beziehung bei der Leber- und Pankreascirrhose schon hervorgehoben ist [Herxheimer, Reitmann<sup>5)</sup>]. An der Hand noch weiterer Versuchsergebnisse werde ich den Nachweis zu führen suchen, daß entgegen den bisherigen Anschauungen die beiden Erkrankungen, die Lebercirrhose und der pankreatogene Diabetes, in ihrem Ursprung nahe verwandt sind.

Bei der gewöhnlichen Lebercirrhose gilt nach den Forschungen der letzten Jahre — von Klopstock und Hansemann, d'Amato, Jagic, Lubarsch, Baumgarten, Rössle und Ribbert<sup>3)</sup> — der Alkoholismus nicht als die alleinige Ursache. Man nimmt an, daß im wesentlichen Intoxikationen vom Darm her eine wichtige Rolle spielen. Derselbe Weg über die Pfortader erscheint nach O. Stoerk<sup>4)</sup> bei der experimentellen Lebercirrhose auf tuberkulöser Grundlage überaus wahrscheinlich, wobei als vorangehende Stationen die Mesenteriallymphdrüsen, die Milz, das Pankreas etc. figurieren können. Dem Alkohol fällt gewissermaßen nur die präparatorische Rolle zu. Ferner hat Kretz<sup>5)</sup> darauf hingewiesen, daß bei der Lebercirrhose wahrscheinlich nicht ein einheitlicher chronischer

1) Mayo Robson, Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 4 u. 7. Semaine médicale 1908, No. 16, S. 202. — 2) Hans Kehr, Gallensteine. Referat auf dem II. Internationalen Chirurgenkongreß. Separatabdruck. München 1908. S. 72. — 3) Gilbert und Lereboullet, Revue de médecine 1906, S. 869.

1) Fr. Müller, Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft, IX. Tagung, S. 93. — 2) K. Reitmann l. c., S. 47 und Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft, IX.—XI. Tagung. — 3) F. Klopstock, Virchows Archiv, Bd. 184 u. 187. d'Amato, ebenda, Bd. 187. Rössle, ebenda, Bd. 188. Lubarsch, Deutsche medizinische Wochenschrift 1906. Ribbert, ebenda 1906. Jagic, Wiener klinische Wochenschrift 1906, S. 1038. — 4) O. Stoerk, Wiener klinische Wochenschrift 1907, No. 28, 34 u. 35. — 5) Kretz, Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft 1904, VIII. Tagung, S. 58.

Prozeß vorliegt, sondern „eine herdweise rekrudeszierende, durch eingeschobene Parenchymdegenerationen modifizierte chronische Atrophie.“ Die granuliert cirrhotische Leber sei daher in Wahrheit nichts weiter als der Folgezustand von Leberdegenerationsattacken. Schließlich ist durch die Arbeiten von Steinhaus, Lando Klippel und Lefas<sup>1)</sup> festgestellt, daß bei fast jeder Lebercirrhose das Pankreas mitbeteiligt ist. Die Entzündung des Pankreas ist bald stärker, bald schwächer als in der Leber entwickelt. Schon Rössle<sup>2)</sup> war auf diese Tatsache sowie auf das Auftreten von Entzündungsherden in den Nieren und bisweilen auch in anderen Organen eingegangen und hatte zugegeben, daß hierin ein Beweis für eine Infektion vom großen Kreislauf her — von der A. hepatica und A. pancreatico-duodenalis — gegeben sei. Wenigstens für manche noch näher zu bestimmenden Fälle von Lebercirrhose war ihm eine derartige Entstehungsweise annehmbar. Im wesentlichen schien aber Rössle der von anderen Anatomen geteilten Ansicht sich zuzuwenden, daß die Intoxikation vom Darne und die Gastroenteritiden für die Entstehung der Lebercirrhose verantwortlich zu machen seien. Ich möchte aber doch daran festhalten, daß die hämatogene Entstehung vom großen Kreislauf her überwiegend in Frage kommt, besonders da ich noch weitere Tatsachen, die dafür sprechen, mitteilen kann.

So möchte ich an die Lebercirrhose erinnern, die gelegentlich bei Kindern gefunden wurde. In einem Teil der Fälle mag zwar Alkoholismus nachgewiesen sein, in einem anderen Teile sind jedoch Infektionskrankheiten als Ursache festgestellt. Welche Rolle hierbei der Scharlach spielt, wurde schon am Beginn erwähnt; aber auch nach Diphtherie, Anginen, Meningitiden können hier und da Leberaffektionen auftreten, deren Entstehung auf hämatogenem Wege ohne Beteiligung der Pfortader sehr wahrscheinlich ist.<sup>3)</sup> Ueber das Pankreas finden sich leider zumeist keine Angaben.

In Deutschland wenig bekannt ist ferner die Malaria-lebercirrhose; ihre Existenz ist aber sicher bewiesen, sowohl durch italienische wie französische Autoren und Aerzte in den Tropen, und zwar überwiegt die Laennecsche Form (Leberatrophie), während die hypertrophische Form (Hanotsche Cirrhose) seltener beobachtet wird. Erst noch im letzten Jahre ist von zwei englischen Autoren, Gordon Tucker und Duprey,<sup>4)</sup> darauf hingewiesen worden, daß bei Kindern auf Grund von Malaria häufig eine Lebercirrhose entsteht. Ueber das Pankreas liegen leider nur wenig Angaben vor. Doch hat sich besonders Lancereaux<sup>5)</sup> mit dieser Frage beschäftigt; er hält daran fest, daß bei der Malaria-Lebercirrhose auch eine Pankreascirrhose vorliegt. Nach seiner Beschreibung hat das Pankreas eine grünlich-dunkle Farbe.

„Les altérations du pancréas sont en général passées sous silence. Dans les différents cas, où il a été examiné, il a été trouvé très volumineux, ferme (obs. XVII), dur. (obs. XXVIII).“

„Cette pancréatite paludique serait caractérisée macroscopiquement par la teinte noire ou verte de l'organe.“

Außerdem ist auch von Gordon Tucker in einem seiner Fälle das Pankreas hart und seine Drüsensubstanz gerötet gefunden worden. Bei dieser Erkrankung, die sich unstreitig im großen Kreislauf abspielt, bei der wenigstens nichts für einen Infektionsweg durch die Pfortader spricht, ist also ebenso wie bei der uns bekannten Lebercirrhose der Säuer das Pankreas zugleich mit der Leber erkrankt.

Diabetes tritt nach Malaria nicht häufig auf, wie dies entgegen vereinzelt Angaben durch die umfassenden Erfahrungen von Cantani<sup>6)</sup> und Laveran<sup>7)</sup> bezeugt wird.

1) Steinhaus, Deutsches Archiv für klinische Medizin 1902, Bd. 74. Lando, Zeitschrift für Heilkunde 1906. Klippel und Lefas, Revue de Médecine 1903. — 2) Rössle, Virchows Archiv, Bd. 188, S. 489, 490 u. 523. — 3) A. Nizzoli, Monatshefte für Kinderheilkunde 1904, S. 506. Mya, ebenda S. 38. Harbitz, Zentralblatt für innere Medizin 1906, S. 782. E. Popper, ebenda 1908, S. 347. — 4) Gordon Tucker, The Lancet, 23. Mai 1908. Duprey, ebenda 1. August 1908. Ughetti u. Chauffard, Verhandlungen des XII. Internationalen medizinischen Kongresses in Moskau 1897, Bd. 3, S. 162. A. Laveran, Paludisme et Trypanosomie. Paris 1905, S. 52 u. 69. — 5) Lancereaux, Maladies du foie et du pancréas. Paris 1899. E. Geraudel, Etude sur la cirrhose paludique. Paris 1902, S. 78. A. Desjardins, Etude sur les pancréatites. Paris 1905, S. 47. — 6) A. Cantani, Der Diabetes mellitus. Übersetzt von S. Hahn. Berlin 1877, S. 294. Eine vorübergehende, 3–4 Tage anhaltende Glykosurie konnte Cantani in solchen Fällen häufig beobachten. Vgl. auch das Sammelreferat über diese Frage. Schmidts Jahrbücher, Bd. 204, S. 78. — 7) A. Laveran, Paludisme et Trypanosomie. Paris 1905, S. 62.

Bei der Lebercirrhose hatte ich schon in der ersten Veröffentlichung hervorgehoben, daß nach allen Erfahrungen trotz einer ausgesprochenen Pankreatitis doch eine Glykosurie für gewöhnlich vermißt wird. Liegt aber eine Kombination von Diabetes und Lebercirrhose vor, so pflegt der Verlauf der Zuckerkrankheit zumeist leicht zu sein, wie dies auch Naunyn schon aufgefallen war. Hierbei war nun zunächst unentschieden, ob der die Lebercirrhose mitverursachende Alkoholismus oder der Leberprozeß selbst diesen hemmenden Einfluß auf die Glykosurie ausübte. Nach den Beobachtungen über die Beteiligung des Pankreas bei der Malaria-lebercirrhose würde die letztere Ansicht wahrscheinlicher sein. Die hemmende Wirkung, die Nephritiden bisweilen, allerdings nicht immer auf die Glykosurie entfalten, ist schon lange bekannt.

Einen entscheidenden Beweis sehe ich aber noch in folgender Tatsache. Es gibt eine Form der Lebercirrhose, die unzweifelhaft von der V. portarum her ihren Ursprung nimmt. In einem der letzten Bände von Virchows Archiv ist von einem japanischen Autor, Tsuchiya,<sup>1)</sup> eine Lebercirrhose genau beschrieben worden, die infolge von Einwanderung von Parasiten aus dem Magen und Darm in die Leber entsteht: die Schistosomiasis japonica. Es handelt sich dabei um 1 bis 2 cm große Trematoden, die selbst oder deren Eier mit dem Wasser in den Magen und Darm gelangen, und zwar sowohl bei Menschen wie Katzen und Hunden, und von da durch die Blutgefäße zur Leber, ihrem eigentlichen Wohnort, gebracht werden. In der Leber schreitet die Entwicklung fort. Weiter will ich auf die Vorgänge bei dieser Krankheit nicht eingehen, sondern nur hervorheben, daß dabei die Leber bedeutend anschwillt und, wie aus mitgeteilten Sektionsresultaten hervorgeht, ein knolliges Aussehen zeigt. Einzelne Knollen haben die Größe einer Daumenspitze. Von den Furchen gehen die Bindegewebsstreifen nach innen und geben so das Bild einer Lebercirrhose. Die Bindegewebswucherungen sind in dem interlobulären Gewebe nicht so gleichmäßig verteilt wie bei der Laennecschen Cirrhose, sondern treten hauptsächlich an den Pfortaderästen auf und bedingen dadurch die Bildung von größeren Höckern. In den drei mitgeteilten Sektionsresultaten war das Pankreas intakt. Also hier ist gewissermaßen der Gegenbeweis geliefert, indem dann, wenn die Infektionserreger von der V. portarum her eindringen, die Leber allein erkrankt, während das Pankreas unverändert bleibt.

Es ergeben sich aus den mitgeteilten Tatsachen folgende **Schlüsse**: Bei der Entwicklung der Lebercirrhose und der dem Diabetes zumeist zugrunde liegenden Pankreascirrhose ist die gleiche Entstehungsweise anzunehmen, nämlich eine von einem primären Entzündungsherd auf hämatogenem Wege sich verbreitende Entzündung oder Atrophie im Gegensatz zu einer Entzündung von der V. portarum her, die gerade in den letzten Jahren für die Lebercirrhose als wahrscheinlichste Ursache galt. Nur selten erfolgt die Entzündung in dem Pankreas in so akuter Weise, daß es der klinischen Beobachtung gelingt, den Zusammenhang zwischen Infektion und Pankreaserkrankung festzustellen. In der Mehrzahl der Fälle wird überhaupt die Infektion in einer mehr chronischen Form erfolgen, aber auf den gleichen Bahnen. Eine solche Entstehungsweise erscheint mir deshalb am wahrscheinlichsten, weil für die Bedeutung oder Wirksamkeit der bisher angenommenen Ursachen der chronischen Pankreatitis — Arteriosklerose, Alkoholismus, Lues sowie Infektion von der Gallenblase und dem Darm — keine sicheren Beweise vorliegen, gewichtige Gründe sogar dagegen sprechen. Zumeist erkranken bei dem Diabetes im Beginn, namentlich bei der akuten Form, Pankreas und Leber zugleich, worauf außer meinen klinischen Beobachtungen einzelne pathologisch-anatomische Erfahrungen hinweisen. Die Lebererkrankung tritt im weiteren Verlauf des Diabetes für gewöhnlich zurück, und nur einzelne neuere Beobachtungen, wie der Nachweis der Gitterfasern, lassen die Beteiligung der Leber erkennen. Trifft die Infektion aber eine durch Alkoholismus geschädigte Leber, oder liegen andere nicht näher bekannte Verhältnisse vor, wie bei der Entwicklung der Malaria-lebercirrhose oder der Lebercirrhose des Kindes, dann bilden sich jene bekannten Schrumpfungsprozesse

1) J. Tsuchiya, Ueber eine neue parasitäre Krankheit (Schistosomiasis japonica). Virchows Archiv, Bd. 193, H. 2 u. 3.

in der Leber aus. Das Pankreas wird zwar auch cirrhotisch, der Diabetes tritt aber garnicht oder nur in gelinder Form auf.

Wenn ich auch gewünscht hätte, für diese weitgehenden Schlußfolgerungen noch erst ein größeres Beweismaterial beibringen zu können, so ist mir dies aus leicht verständlichen Gründen leider unmöglich. Diese Streitfragen können am ehesten dadurch zur Entscheidung kommen, daß sie der Beurteilung eines größeren Kreises von Klinikern und Anatomen unterbreitet werden.

---