

ZB MED - Informationszentrum Lebenswissenschaften

Ernährung und Stoffwechselkrankheiten

Umber, Friedrich

Berlin [u.a.], 1925

ZB MED - Informationszentrum Lebenswissenschaften

Shelf Mark: Ui VI 1900

I. Pathologie.

[urn:nbn:de:hbz:38m:1-126153](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:38m:1-126153)

V. Der Diabetes mellitus.

I. Pathologie.

Zwar hat Thomas Willis im Anfang des XVII. Jahrhunderts den Zucker bereits durch den Geschmack im Harn des Diabetikers richtig erkannt und M. Dobson im Jahre 1775 den Zucker daraus dargestellt, und nicht allein durch den süßen Geschmack, sondern durch seine Vergärbarkeit und Überführung in Alkohol identifiziert, aber die eigentliche wissenschaftliche Erforschung des Diabetes ist doch erst jüngeren Datums. Sie fußt auf den glänzenden Entdeckungen des französischen Physiologen Claude Bernard, die mit dem Jahre 1847 einsetzen. Mit vollem Recht durfte Claude Bernard stolz bekennen, daß seine große Entdeckung von der glykogenen Funktion der Leber den ersten Grundstein darstellte, auf welchen sich eine wissenschaftliche rationelle Theorie dieser Krankheit aufbauen konnte.

Von der Entdeckung des Blutzuckers im Harn des Gesunden durch Claude Bernard im Jahre 1847 bis zum heutigen Aufbau der Lehre des Diabetes, die freilich noch keineswegs als abgeschlossen betrachtet werden kann, ist ein weiter, unendlich mühevoller und arbeitsreicher Weg! Die besten Köpfe der physiologischen, chemischen und klinischen Forschung haben dem interessanten Problem bis auf den heutigen Tag erfolgreiche Arbeit gewidmet und uns die Möglichkeit einer Vorstellung von dem Ablauf der diabetischen Stoffwechselvorgänge gegeben.

Wir wissen heute, daß das Glykogen in Leber und Muskeln die biologische Form darstellt, in welcher die Kohlenhydrate im Organismus zur Speicherung kommen. Der Glykogenaufbau, die Glykogenfixation und der Glykogenabbau, die Zuckerbildung und der Zuckerverbrauch im Organismus sind die fundamentalen Fragen, deren Aufklärung in den vergangenen 75 Jahren seit der Entdeckung des Glykogens zwar große Fortschritte gemacht hat, die aber auch heute noch genug der Rätsel bergen. Das Glykogen stellt ein im Tierorganismus entstehendes Polysaccharid des Traubenzuckers dar, wie die Stärke in der Pflanze, ist optisch aktiv und dreht die Ebene des polarisierten Lichts nach rechts

reduziert nicht, vergärt nicht und bildet keine Orazone. Die ihm eigentümliche gelbe, braune bis dunkelrote Jodreaktion beim Zusammenbringen mit Jodlösung hat bereits Claude Bernard entdeckt. Sie verschwindet beim Erhitzen und kehrt beim Erkalten wieder (Salkowski). Die Jodreaktion kann auch dem histologischen Nachweis des Glykogens dienen, ebenso die leuchtende Rotfärbung mit Bestscher Carminlösung.

So hat man erkannt, daß das Glykogen die Zellsubstanz der normalen Leber als amorphe Masse erfüllt, wobei freilich die Verteilung im Leberläppchen ungleichmäßig ist: die centralen Teile des Läppchens sind viel glykogenreicher als die Peripherie, und der Zellkern pflegt Glykogenfrei zu sein. Die Leberzelle kann sich dermaßen mit Glykogen füllen, daß dadurch ihr Volumen erheblich wächst. Als weiterer Glykogenspeicher dient die Muskulatur, u. zw. sowohl die Muskelfibrillen als die intermuskuläre Kittsubstanz. Auch in anderen Organen, wie Lungen, Milz, Nieren, Pankreas, Geschlechtsdrüsen, hat man Glykogen nachweisen können. Glykogen gehört zu den Biokolloiden, welche ihrer physikalischen Natur nach eine Zwischenstellung zwischen Proteinen und anorganischen Kolloiden einnehmen (Pauli¹⁾, und folgt somit in seinen Lösungs- und Fällungsverhältnissen auch den Gesetzen der Kolloidchemie. Schon geringfügige chemische Veränderungen der Lösung durch Zusatz von Salzen, Säuren oder Basen haben durch die so gesetzten Veränderungen der chemischen Ladung Zustandsveränderungen der Kolloide zur Folge, die für die Aufklärung ihrer Natur große Schwierigkeiten bringen. Diese Schwierigkeiten, die ganz allgemein in der Stoffwechselchemie, besonders hinsichtlich der Erforschung der intermediären Vorgänge zur Geltung kommen müssen, hat die moderne Entwicklung der physikalischen Chemie erst ins richtige Licht gesetzt. Da diese aber selbst noch in ihren ersten Anfängen steht, ist noch ein weiter Weg bis zu ihrer erfolgreichen Auswirkung auf allen Gebieten der Stoffwechsellehre.

Wir müssen heute annehmen, daß alle 3 Nährstoffe, Kohlenhydrate, Eiweißkörper und Fette, zur Glykogenbildung in Beziehung stehen. Am leichtesten werden die einfachen Zucker, die Monosaccharide, wie Dextrose oder Traubenzucker und Galaktose (Aldohexosen) sowie Lävulose oder Fruchtzucker (Ketohehexose) glykogenisiert, während die Di- oder Polysaccharide erst im Darmkanal, bzw. der Darmwand in einfache Zucker vermittelt intestinaler Encymwirkungen zerlegt werden müssen, um dann wieder zu Glykogen polymerisiert zu werden. Daher kommt es, daß Saccharide, auf die der Organismus mit seinen Abbaufarmen nicht eingestellt ist, wie z. B. Mannose, α -Glucoheptose, Arabinose etc., bei Vögeln Milchzucker, nicht ohne weiteres zelladäquat sind und glykogeni-

¹⁾ Pauli, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 1.

siert werden können, ebensowenig körperfremde Saccharide, die unter Umgehung des Darmes subcutan einverleibt werden. Sie werden dann durch die Nieren als nicht zelladäquate Zucker wieder ausgeschieden. Nicht einmal der käufliche Traubenzucker scheint mir — nach den Erfahrungen meiner Mitarbeiter Rubino u. Varela — ein zelladäquater Zucker zu sein! Interessant ist, daß man durch Vorbehandlung mit Rohrzuckerinjektionen Fermente im Stoffwechsel erzeugen kann, welche die nunmehr parenteral einverleibten, im nicht vorbehandelten Organismus unangreifbaren Disaccharide in ihre Komponenten, Dextrose und Lävulose zerlegen (Weinland, Abderhalden, Röhmann). Die lebendige Zelle, vor allem der Leber, ist zweifellos im stande, eine ganze Reihe von Spaltungen, Synthesen und komplizierten molekularen Umlagerungen beim normalen Glykogenaufbau zu bewerkstelligen, sogar stereochemische Umlagerungen, wie z. B. Verwandlung der d-Fructose in d-Glucose, von d-l-Glycerinaldehyd in d-Sorbose (Röhmann, Isaac u. Adler, Embden und Mitarbeiter). Solche synthetische und stereochemische Prozesse spielen beim Glykogenaufbau in der Leber eine bedeutsame Rolle, sei es daß sie sich nun an Kohlenhydraten, Monosacchariden oder Milchsäure, sei es daß sie sich an den Kohlenstoffketten desamidierter Aminosäuren, vornehmlich Glykokoll, Alanin, Glutaminsäure oder Asparaginsäure vollziehen, die dem Eiweißabbau entstammen. Ob Glykogen aus Fett entsteht, ist ein Problem, das mit der Frage, ob der Diabetiker aus Fett Zucker bilden kann, eng verknüpft ist; es hat die Forschung seit der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes bis auf den heutigen Tag unausgesetzt beschäftigt. Ein zwingender direkter Beweis für das praktische Vorkommen einer Zuckerbildung aus Fett beim Menschen existiert bislang nicht. Die klinischen Erfahrungen an unsern Diabetikern, speziell die Petrén'schen Beobachtungen, sprechen nicht dafür. Alle theoretischen Berechnungsversuche aus Stoffwechselprüfungen an Diabetikern, sei es unter Zugrundelegung des sog. D:N-Quotienten (Minkowski), sei es unter Verwertung des respiratorischen Quotienten, lassen verschiedene Deutung zu. Durchblutungsversuche an überlebenden Tierlebern verschiedener Species ergaben oft widersprechende Resultate und können nicht ohne weiteres Geltung in der menschlichen Physiologie beanspruchen.

Es darf aber nicht verschwiegen werden, daß auch heute noch maßgebende Forscher, wie Geelmuyden¹⁾, den Standpunkt vertreten, daß eine Bildung von Kohlenhydraten aus Fetten im Tierkörper unzweifelhaft sei. Eine Beeinflußbarkeit der Glykogenbildung durch Fett-

¹⁾ Geelmuyden, Die Neubildung von Kohlenhydrat im Tierkörper. J. F. Bergmann, München 1923.

zufuhr scheint mir auch aus den Beobachtungen meiner Mitarbeiter Rubino u. Varela¹⁾ ersichtlich, die eine Zunahme der Hyperglykämie beim Diabetiker durch Fettzufuhr erzielen konnte. Hier spielen aber vermutlich Reizvorgänge, ähnlich wie auch bei der Eiweißzufuhr, eine ursächliche Rolle, und eine Zuckerbildung aus den Fettmolekülen selbst kann damit nicht bewiesen werden.

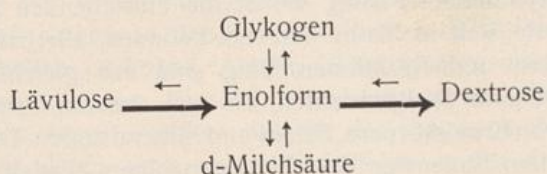
Chemisch ist der Vorgang einer Glykogenbildung aus Fetten jedenfalls durchaus vorstellbar, seitdem wir wissen, daß der Acetaldehyd ein intermediäres Spaltprodukt des Glykogenabbaus darstellt, welches in naher chemischer Beziehung steht zu niederen und damit auch höheren Fettsäuren. Da die Abbauprodukte, wie der Acetaldehyd, sämtlich reversiblen Charakter haben, ist also auch eine Teilnahme der Fettsäuren am Glykogenaufbau über die Acetaldehydstufe wohl denkbar.

Im menschlichen Stoffwechsel geschieht der Abbau des Glykogens in seine Stoffwechselendprodukte, Kohlensäure und Wasser, zweifellos nicht direkt durch Oxydation, sondern ganz allmählich und stufenartig, anfangs durch fermentative Spaltung (anoxybiotische Phase), dann durch Oxydation (oxybiotische Phase), wobei die entstehenden Zwischenprodukte, zumal sie sich in Status nascendi befinden, allerhand reversibler Aufbausynthesen und Reaktionen fähig sind mit gleichfalls in Statu nascendi begriffenen Spaltprodukten, die von anderen Muttersubstanzen herkommen, von Eiweiskörpern, Fetten und Mineralstoffen. Die wichtigsten Etappen auf dem Stufenweg des Glykogenabbaus, soweit wir ihn bis heute übersehen, sind der Traubenzucker, die Milchsäure, vielleicht die Brenztraubensäure und jedenfalls der Acetaldehyd.

Was zunächst den Abbau des Glykogens in Traubenzucker anlangt, der infolge außerordentlich fein abgestimmter Regulationsvorgänge je nach dem Bedarf an den Stätten des Verbrauchs in die Blutbahn einströmt, so beginnt er mit der Einwirkung von saccharifizierenden Fermenten der Leberzelle auf das Glykogen, das einen Kohlenhydrat-Phosphorsäure-Ester darstellt, und führt über die Dextrin- und Maltosestufe zum Traubenzucker (= Dextrose = d-Glucose). Bei dem nun folgenden Abbau des Zuckermoleküls in Milchsäure spielt offenbar die Paarung desselben mit Phosphorsäure in esterartiger Verbindung (Hexose-Diphosphorsäure) eine wichtige Rolle (Lactacidogen Embdens). Das Lactacidogen stellt ein leicht angreifbares Zwischenprodukt dar, welches in Phosphorsäure und wohl über die Glycerinaldehydstufe in einen linksdrehenden Dreikohlenstoffkörper, die d-Milchsäure, anoxybiotisch abgebaut wird. Diese letztere ist für den intermediären Stoffwechsel von fundamentaler Bedeutung, denn sie stellt den Betriebsstoff

¹⁾ Rubino u. Varela, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1924, Bd. 101, S. 316.

dar für die Muskelkontraktionen, sie ist die Quelle der Muskelleistung. Und zwar dient entweder die bei der fermentativen Spaltung des Zuckers bzw. Lactacidogens in d-Milchsäure freiwerdende Energie, oder aber die Verbrennungswärme der Milchsäure selbst als eigentliche Energiequelle für die Muskelkraft (Hill, Embden, Parnas, Meyerhof). Die Rückverwandlung der unverbrannten Milchsäure in Zucker, die wohl vorzugsweise in der Leber vor sich geht, muß eine mit Wärmebindung einhergehende Reaktion darstellen, wozu möglicherweise Eiweißkörper, Fette und Kohlenhydrate die nötige Verbrennungswärme liefern. Dieser reversible Zuckeraufbau aus d-Milchsäure geht offenbar in der Leber selbst vor sich, und ist auch in der künstlich durchbluteten überlebenden Säugetierleber experimentell gelungen. Wahrscheinlich geht die Umwandlung von d-Milchsäure in Lävulose bzw. Dextrose und Glykogen durch die von Neuberg u. Wohl supponierte Zwischenstufe einer Enolform hindurch. Diese stellt ein besonders reaktionsfähiges Zwischenprodukt dar, aus dem sowohl Glykogen wie Milchsäure leicht entstehen kann nach folgendem Schema:

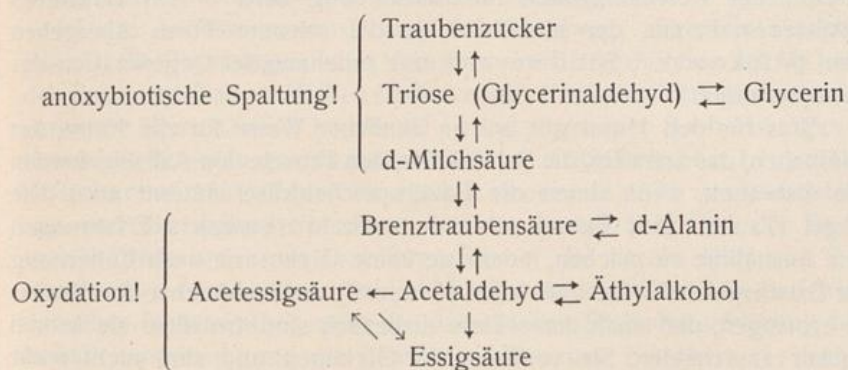


Embden hat die Umwandlung des Zuckers in Milchsäure, die also die eigentliche Quelle der Muskelkraft darstellt, mit der Entladung eines Akkumulators verglichen, und die z. T. wenigstens in der Leber stattfindende Rückverwandlung der Milchsäure zu Zucker mit der Wiederaufladung des Akkumulators.

Unter den intermediären Abbauprodukten der Milchsäure spielt vermutlich die Brenztraubensäure eine Rolle, analog den Vorgängen bei der alkoholischen Gärung, wie sie C. Neuberg beim Abbau des Zuckers durch Hefe ermittelt, wobei die Brenztraubensäure durch ein besonderes Ferment, die Carboxylase, in Kohlensäure und Acetaldehyd zerlegt wird. Die Entstehung des Acetaldehyds vollzieht sich auf oxydativem Wege (Gottschalk). Ob auch im menschlichen Stoffwechsel der Abbau der Milchsäure über die Brenztraubensäure geht, die selbst in naher Beziehung steht zum linksdrehenden d-Alanin, einer dem Eiweißstoffwechsel entstammenden d-Aminopropionsäure, ist noch nicht sicher und wird sogar bestritten (Toenniesen). Eine Abbaustufe der Milchsäure ist jedenfalls der Acetaldehyd, der auch im Stoffwechsel

von Warmblütern von Neuberg u. Gottschalk „abgefangen“ werden konnte. Acetaldehyd, den übrigens Stepp auch im Harn und Blut des Menschen festgestellt hat, kann in Acetessigsäure übergehen, vermutlich auch in Essigsäure. Damit wäre also die direkte Beziehung des Zucker-Ab- und Aufbaus zu den niederen und somit auch höheren Fettsäuren, die dem Fettstoffwechsel entstammen, gefunden.

Jedenfalls kann man mit v. Noorden u. Embden also von einem „chemischen Kreislauf der Kohlenhydrate im Stoffwechsel“ sprechen, dem sehr fein abgestimmte reversible Prozesse zu Grunde liegen. Er steht zweifellos in inniger Wechselbeziehung zu den Ab- und Aufbauprodukten des Eiweiß- und Fettstoffwechsels und läßt sich nach Embden folgendermaßen schematisch und verständlich darstellen:



Daß sämtliche auf- und abbauenden Kräfte fermentativer Art, die bei den ungemein komplizierten, zumeist reversiblen Vorgängen des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels eine so große Rolle spielen, durch vegetative Centren im Centralnervensystem gewissermaßen regulatorisch überwacht werden, kann wohl nicht mehr zweifelhaft sein (Brugsch, Dresel, Lewy, Leschke u. a.). Dabei stellen aber chemische Substrate, die vom endokrinen System als Inkrete geliefert werden, die eigentlichen Werkzeuge dar. Als eines der unentbehrlichen Werkzeuge für den Kohlenhydratstoffwechsel muß das Inkret des Inselapparats im Pankreas gelten, das Insulin, dessen Mangel den gesamten Kohlenhydratstoffwechsel zu jener völligen Entgleisung bringt, die das Wesen des als Diabetes mellitus bezeichneten Krankheitsbildes ausmacht. Die Forschungsergebnisse, welche zu dieser Erkenntnis geführt haben, gehören daher in den Mittelpunkt einer modernen Betrachtung über die Pathologie des Diabetes und bilden mit der erwähnten Lehre von der Glykogenbildung ihr Fundament.

Den Grundstein zur Insulinforschung legten v. Mering u. Minkowski¹⁾ mit ihrer epochalen Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes im Jahre 1889 an der Naunynschen Klinik. Sie konnten durch vollständige Exstirpation der Bauchspeicheldrüse beim Hunde den Beweis führen, daß dadurch ausnahmslos ein regelrechter unheilbarer Diabetes schwerster Form entsteht. Die so operierten Tiere gehen spätestens 4—5 Wochen nach dem Eingriff zu grunde unter den Zeichen der Polyphagie, Polydipsie, Hyperglykämie, Glykosurie, schließlich Acidose und Abmagerung bei Schwinden des Glykogens aus der Leber, deren kolossale Verfettung von Anfang an auffiel. Bei unvollständiger Entfernung des Pankreas kann der Diabetes ausbleiben, oder aber es entwickelt sich — sofern etwa $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{12}$ der Drüse erhalten bleibt oder ein zunächst ansehnlicher Rest allmählich funktionsunfähig wird — ein Diabetes leichter Form, der allmählich in die schwere Form übergehen kann (Minkowski², Sandmeyer³), mit zunehmender Degeneration des Pankreasrestes.

Was für den Hund gilt, gilt in ähnlicher Weise für die Katze, das Kaninchen, das Schwein, die Schildkröte, den Frosch, den Aal. Sie werden alle diabetisch, wenn ihnen die Bauchspeicheldrüse entfernt wird. Die Vögel (Tauben und Enten) schienen nach Minkowskis Erfahrungen eine Ausnahme zu machen, indem sie keine Glykosurie nach Entfernung der Bauchspeicheldrüse aufwiesen. Kausch⁴⁾ vermochte aber den Beweis zu erbringen, daß auch diese Tiere diabetisch sind, trotzdem sie keinen Zucker ausscheiden. Sie verlieren ihr Glykogen und sind nicht mehr im stande, Traubenzucker in der Leber zu glykogenisieren, bei nachweislicher Hyperglykämie.

Daß die Ursache dieses experimentellen Pankreasdiabetes nicht mit dem Fehlen des Pankreassaftes im Darm zusammenhängt, war von vornherein klar: Die Unterbindung der Pankreasgänge macht keinen Diabetes, und der Diabetes kann beim entpankreasten Tier verhindert werden, wenn ein ausreichend großes Stück der Bauchspeicheldrüse dem Tier unter die Bauchhaut eingeheilt wird, bevor der Rest der Drüse in der Bauchhöhle beseitigt wird. Wird dieser eingeheilte Rest nachträglich entfernt, so entsteht wiederum ein schwerer Diabetes (Minkowski⁵, Hédon u. Thiroloix).

¹⁾ v. Mering u. Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 26. — ²⁾ Minkowski, Zeitschr. f. Klin. Med. 1890, Nr. 5. — ³⁾ Sandmeyer, Zeitschr. f. Biol. 1892, Bd. 31. — ⁴⁾ Kausch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1896, Bd. 37. — ⁵⁾ Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach der Exstirpation der Pankreas. Leipzig, F. C. Vogel, 1893.

Damit war der Beweis geliefert, daß die Diabetes verhütende Funktion des Pankreas auf sog. innere Sekretion eines spezifischen Produktes der Drüse beruhen müsse, eine Auffassung, die die Naunynsche Schule von Anfang an vertrat. „Das Beispiel der Thyreoidea spricht dafür, daß dem Pankreas die Bildung einer Substanz obliege, ohne welche der Zuckerverbrauch nicht in normaler Weise statt hat“, sagt Naunyn¹⁾ bereits 1898. Die Auffassung, daß mit dem Ausfall dieser Substanz die Glykogenablagerung in Leber und Muskeln nicht mehr in normaler Weise zu stande kommen könne (Naunyns Dyszooamylie), sowie der im Organismus gebildete Traubenzucker nicht mehr in normaler Weise verbraucht werden könne, und so die Hyperglykämie und Glykosurie resultiere, hat Minkowski von Anfang an vertreten und darin die wesentlichsten Ursachen des Pankreasdiabetes gesehen.

Diese Auffassung wurde zunächst keineswegs allgemein akzeptiert. Speziell die Physiologen unter Vorantritt der Pflügerschen Schule haben den Zusammenhang zwischen Diabetes und Pankreasstörung, den ja auch vereinzelt ältere Kliniker bereits auf Grund sorgsamer Beobachtungen am Krankenbette vorausgeahnt hatten (Cowley 1788, Bright u. Lloyd 1833, Bouchardat 1851, Frerichs 1860, Lanceraux 1877 u. a.), abgelehnt, und erst die spätere Forschung hat die innere Sekretion der Bauchspeicheldrüse anerkannt und ihren Sitz in die bereits 1869 von Paul Langerhans entdeckten „Pankreasinseln“ verlegt. Aber die Bedeutung derselben in der Pathogenese der diabetischen Stoffwechselstörung blieb lebhaft umstritten, und die Lehre des dänischen Forschers Heiberg²⁾, daß Diabetes dann entsteht, wenn die Inselveränderungen, gleichgültig welcher Art sie sind, einen gewissen Grad und Umfang erreicht haben, hatte viel Widerspruch geweckt. Es wurde dagegen immer wieder hervorgehoben, daß auch bei anscheinend ganz normalem Pankreas Diabetes vorkommen und bei schwer verändertem Pankreas Diabetes fehlen könne, und die vielen Fehlversuche, aus dem Pankreas Substanzen zu gewinnen, welche den Diabetes therapeutisch günstig beeinflussen, trugen dazu bei, den Pankreas aus seiner centralen Stellung in der Lehre von der Pathogenese des Diabetes mehr und mehr zu verdrängen. Man wandte sich von der Minkowskischen Annahme eines verminderten Zuckerverbrauchs mehr und mehr ab zu gunsten einer Auffassung, welche das Wesen der Erkrankung in einer erhöhten Zuckerbildung sah (Geelmuyden, v. Noorden). Störungen in den regulatorischen Bahnen für den Glykogenabbau, bei welchem das Pankreas die Rolle eines

¹⁾ Naunyn. Der Diabetes mellitus. 1. Aufl. 1898, Alfr. Hölder, Wien. —

²⁾ K. A. Heiberg, Die Krankheiten der Pankreas. J. F. Bergmann, 1914. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 20.

„Dämpfers“ spielen sollte, neben fördernden und hemmenden Einflüssen vom Centralnervensystem und vom endokrinen Apparat her, wurden als Ursachen der erhöhten Zuckerbildung supponiert (v. Noordensche Schule). Dieser Widerstreit der Meinungen war um so verständlicher, als der experimentelle Nachweis eines gestörten Zuckerverbrauchs im diabetischen Stoffwechsel außerordentlichen Schwierigkeiten begegnete. Normaler Zuckerverbrauch setzt einen Abbau des Zuckermoleküls durch Kombination von encymatischer Spaltung mit nachfolgenden Oxydationsprozessen im intermediären Stoffwechsel voraus, wie wir bereits oben darlegten. Was die encymatische Spaltung anbelangt, so schien zunächst eine Insuffizienz derselben durch die Annahme eines glykolytischen, aus dem Pankreas stammenden Fermentes (Lépine) leicht erklärt zu werden, zumal dasselbe dem pankreaslosen Tier fehle. Diese Vorstellung hat sich aber als unhaltbar bewiesen, nachdem man erkannt hatte, daß zwar tatsächlich eine zuckerzerstörende glykolytische Fermentwirkung im Blut und Geweben der Normalen vorhanden ist, die sogar vom Pankreas aus aktiviert werden kann, daß sie aber von viel zu geringfügiger Wirkung ist, als daß sie ernstlich für die Genese der diabetischen Hyperglykämie in Betracht kommen könne und daß sie außerdem in den Organen des Diabetikers ebenso nachweisbar ist, wie beim Gesunden (F. Umber, Rahel Hirsch, O. Cohnheim u. a.). Ja, es ist die Zuckerbildung aus Glykogen beim Diabetiker nicht nur nicht gestört, sondern vermutlich gesteigert.

Die beim Kohlenhydratabbau sich auswirkenden encymatischen Leistungen der Zellen, vornehmlich in der Leber, sind offenbar ungemein komplizierter und vielseitiger Natur und noch dazu reversiblen Charakters, wie wir das oben bereits angedeutet haben. Daher die fast unüberwindlichen Schwierigkeiten bei der Beurteilung krankhafter Störungen auf diesem Gebiet!

Ob die oxydativen Vorgänge, die beim stufenweisen Zuckerabbau erst von der Milchsäure-, vielleicht sogar erst von der Acetaldehydstufe an abwärts wirksam werden, im diabetischen Stoffwechsel eine Störung erfahren haben, ist vielfach geprüft worden. Einen Beweis für die Herabsetzung der Gesamtoxydationen hat man vergeblich gesucht (C. v. Voit, Leo, Weintraud u. a.). Im Gegenteil weisen neuere Untersuchungen auf eine gegenüber der Norm beträchtliche, sogar bis um 25% erhöhte Sauerstoffzehrung beim pankreaslosen diabetischen Hund (Falta, Groß, Stähelin, Mohr). Diese erhöhte Sauerstoffzehrung scheint auch für manche schwere Formen des menschlichen Diabetes zu gelten, zumal wenn der Kranke unter unregelmäßiger abundanter Kostordnung steht (Rolly). Falta u. seine Mitarbeiter betonen freilich, daß die Steigerung des

respiratorischen Gaswechsels sowie diejenige der Eiweißzersetzung, wie sie beim experimentellen Pankreasdiabetes gefunden werden, für den genuinen menschlichen Diabetes in diesem Maße keine Geltung habe. Der Grundumsatz scheint beim Diabetiker überhaupt nicht erhöht, so fern man die oft schwierig zu deutenden Resultate der Gaswechseluntersuchungen kritisch betrachtet (Benedict u. Joslin, Bernstein u. Falta, Falta, Wilder, Boothby u. Boeler, Falta-Feyertag u. a.).

Wenn aber auch eine Herabsetzung der Gesamtoxydationen beim Diabetes nicht nachweisbar ist, sich dieselben vielmehr annähernd normal zu verhalten scheinen, so ist damit noch nicht gesagt, daß der aliquote Anteil der Kohlenhydratabkömmlinge an denselben der gleiche sei wie beim Stoffwechselgesunden. Im Gegenteil, es mehren sich neuerdings Erfahrungen, die auf eine dauernde Erniedrigung des respiratorischen Quotienten beim schweren Diabetiker hinweisen. Krogh¹⁾, der ausgezeichnete Kopenhagener Physiologe, hat dies kürzlich besonders hervorgehoben, und ist der Ansicht, daß der respiratorische Quotient im experimentellen Pankreasdiabetes sowie in den schwersten Formen des menschlichen Diabetes dauernd so niedrig ist, daß eine Kohlenhydratverwertung entweder ausgeschlossen oder jedenfalls nur in ganz geringem Umfang möglich ist. (Abnorme Verteilungsregulation.) Die von amerikanischen Autoren sowie neuerdings auch an der Minkowskischen Klinik²⁾ ermittelte Tatsache, daß der abnorm gesunkene Kohlenhydratverbrauch, wie er sich in dem abnorm niedrigen respiratorischen Quotienten ausdrückt, durch Insulinzufuhr sich wieder heben läßt, bei gleichzeitigem Schwinden der Hyperglykämie und Glykosurie, kann nicht anders gedeutet werden, als daß der normale Kohlenhydratverbrauch im menschlichen Stoffwechsel von der Anwesenheit ausreichender Insulinmengen abhängig ist. Eine weitere Tatsache, auf die auch Minkowski in diesem Zusammenhang bereits hingewiesen hat, läßt keine andere Deutung zu, nämlich die Tatsache, daß bei schweren Diabetikern auch im Hungerzustand Hyperglykämie und Glykosurie fortbestehen kann. Das läßt sich mit der Annahme eines normalen Kohlenhydratverbrauches beim Diabetes nicht in Einklang bringen!

Möglicherweise ist der Zucker im Blut des Diabetikers in einer minder abbaufähigen sterisch differenten Vorstufe des normalen reaktionsfähigen Blutzuckers vorhanden (Hewitt u. Pryde, Winter u. Smith³⁾).

¹⁾ Krogh, Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 42. — ²⁾ O. Minkowski, Kongr. f. i. Med. 1924. — ³⁾ Winter u. Smith, Journ. of Physiol. 1922, Bd. 57, 22. Dez.; ebenda 1923, Bd. 57, 21. März; 1923, Bd. 57, 16. August; 1923, Bd. 58, 22. Okt.; Brit. med. Journ. 1923, 28. April; Proceedings of the Physiol. Soc. 1923, 19. Mai; Brit. med. Journ. 1923, 6. Mai; 1923, 17. Nov.

Auch wir selbst sahen z. B. nichtzelladäquate, körperfremde Dextrose-moleküle bei geschädigter Leber im intermediären Stoffwechsel auftreten (Varela u. Rubino l. c.). Angesichts der Unzulänglichkeit der verfügbaren Methoden zur Isolierung derartiger, bezüglich ihrer stereochemischen Configuration ungemein labiler Dextroseisomere aus dem eiweißhaltigen Blut scheinen mir vorläufig Schlüsse nicht gerechtfertigt, welche das Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung in einer Störung der encymatischen Umwandlung nicht reaktionsfähiger Vorstufen (α - β -Glykose) in die normale abbaufähige γ -Glucose im intermediären Stoffwechsel suchen. Es sei aber darauf hingewiesen, daß auch ein Forscher von dem Range Schmiedebergs¹⁾ die Frage aufgeworfen hat, ob nicht beim Diabetiker infolge Fortfalls einer Fermentwirkung eine unverbrennbare, nicht glykogenfähige Zuckerverbindung gebildet werde, aus der die Niere erst wieder Traubenzucker abspalte.

Die von uns nie akzeptierte Auffassung (s. 1. und 2. Aufl. dieses Buches), daß das Wesen des Diabetes in erster Linie in einer größeren Erregbarkeit des zuckerbildenden Apparats beruhe, läßt sich heute mit den Ergebnissen der Insulinforschung nicht mehr in Einklang bringen. Sie hat das Diabetesproblem ganz wesentlich gefördert, und zwar im Sinne der Naunyn-Minkowskischen Vorstellung, daß vor allem die normale Verwertung des Zuckers im diabetischen Organismus geschädigt sei, sowie die Glykogenspeicherung in der Leber infolge mangelhafter Funktion der Bauchspeicheldrüse.

Darum bedeutet die Isolierung des wirksamen Inkrets der Bauchspeicheldrüse, des Insulins, durch Banting u. Best im Macleodschen Institut²⁾ zu Toronto nicht nur in therapeutischer Hinsicht einen großen Erfolg, sondern auch eine in ihren Auswirkungen noch gar nicht abzusehende Förderung des Diabetesproblems.

Die Darstellung des hervorragend wirksamen Hormons der Bauchspeicheldrüse, des Insulins, ist den genannten Forschern deshalb gelungen, weil sie als Vorbedingung seiner Reingewinnung die Notwendigkeit erkannt hatten, die das Hormon schädigenden proteolytischen Enzyme des Pankreas fernzuhalten. Erst die Anwendung eines sauren Alkohols von 85—92% als Extraktionsmittel führte zum Ziel (Collip). Die wässrige Lösung des so enthaltenen Extraktes wies außer einer schwachen Biuretprobe keinerlei Eiweißreaktionen mehr auf, war phosphor- und kohlenhydratfrei, aber schwefelreich, löslich in Wasser und Alkohol unter 80%. Dagegen ist das Insulin fällbar aus seinen wässrigen Lösungen durch konzentrierte Salzlösungen, Pikrinsäure, Benzoesäure, und geht mit Salzsäure eine salzartige Verbindung ein. In schwach saurer Lösung ist es

¹⁾ O. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1921, Bd. 90, S. 1. —

²⁾ Die umfangreiche amerikanische und englische Literatur findet sich vornehmlich im 2. und 3. Band des Journ. of metabolic Research 1922—1923, sowie im British med. Journal 1922 und 1923 und im Lancet 1922—1923.

selbst bei einstündigem Kochen beständig, wird aber in alkalischer Lösung schnell durch Hitze zerstört. Es dialysiert nicht und wird durch Holzkohle und Kaolin adsorbiert.

Der Beweis, daß das Insulin dem Langerhansschen Inselapparat entstammt, wurde dadurch geführt, daß ein Pankreas, dessen Drüsenapparat infolge Duktusligatur zur Atrophie gebracht ist, in welchem also nur noch die Inseln übrig sind, wirksames Insulin lieferte. Ebenso Pankreas aus Kalbsföten vor dem vierten Monat, in welchem nur der Inselapparat, nicht aber der Drüsenapparat entwickelt ist. Und schließlich hat Macleod aus dem getrennt vom Drüsenapparat in der Bauchhöhle gelegenen Inselapparat gewisser Fischarten Insulin gewinnen können. Daß es sich also um ein Inselhormon handelt, kann nicht zweifelhaft sein. Vermutlich tritt es auf dem Blutweg in den Pfortaderstrom, wohl auch in die Lymphbahn und den Ductus thoracicus (Biedl). Auch im Thymus, der Thyreoidea, der Glandula maxillaris, der Leber und dem Muskel haben Best u. Scott Substanzen von insulinähnlicher Wirkung dargestellt, sowie aus dem Urin von Gesunden und von insulinbehandelten Diabetikern. Auch aus Salat, Zwiebeln, Hefe, Muscheln hat Collip Substanzen gewonnen, die zwar insulinähnlich wirken können, die aber Macleod als nicht identisch mit Insulin bezeichnet, sondern vielmehr als therapeutisch bedeutungslose Reizstoffe, die die Insulinabsonderung nur anregen (Glucokinine).

Dieses Insulin, welches also ein Analogon zum Thyroxin der Schilddrüse, zum Adrenalin der Nebenniere, zum Pituitrin der Hypophyse darstellt, ist zweifellos das früher vergeblich gesuchte antidiabetische Hormon des Inselapparats. Es verhindert das Zustandekommen der Hyperglykämie und Glykosurie, wie sie nach Asphyxie, Kohlenoxydvergiftung, Piqûre und Äthernarkose beim nicht insuliniierten Tier erzielt wird. Die Hyperglykämie und Glykosurie des pankreasberaubten Tieres sowie des diabetischen Menschen wird durch Insulin, je nach der angewandten Insulindose, herabgesetzt oder beseitigt, desgleichen die diabetische Acidose, die eine Folge des gestörten Kohlenhydratstoffwechsels bedeutet. Die Wirkung des Insulins auf den Blutzucker erwies sich als eine so mächtige, daß es sogar zu bedrohlicher Unterzuckerung des Blutes bei Versuchstier und Mensch kommen kann (hypoglykämischer Symptomenkomplex), die durch Dextroseverabreichung fast momentan beseitigt wird. Dieser hypoglykämische Symptomenkomplex kann deshalb auch wohl nur als unmittelbarer Reizeffekt des untergezuckerten Blutes auf das Centralnervensystem gedeutet werden, und nicht, wie Fischler¹⁾ meint, als Intoxikation durch sekundäre Störungen des intermediären N-Stoffwechsels. Nach den Studien von Baur u. Kuhn²⁾ kommt es beim experimentellen Insulintod nicht nur zu einer Verarmung an Glykogen und Zucker, sondern auch an Milchsäure, nachdem eine erste Phase mit ansteigenden Milchsäurewerten im Blut überwunden ist.

Mit dem Sinken der Hyperglykämie und Glykosurie schwinden bei richtig gewählter Nahrungszufuhr die diabetischen Symptome, die Kohlen-

¹⁾ Fischler, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 47. — ²⁾ Baur u. Kuhn, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 49.

hydrattoleranz steigt, je nach den angewandten Insulinmengen, die Acidosekörper verschwinden, manchmal erst etwas zögernd, das Körpergewicht steigt, oft ganz gewaltig. Ich sah bei schweren Diabetikern Gewichtszunahmen bis zu 14 kg in wenigen Tagen, die mit Absetzen der Insulinbehandlung wieder abklingen. Hier spielt offenbar eine mit der Insulineinwirkung unmittelbar zusammenhängende histogene Wasserretention eine Rolle; sie ist für die auffällig schnelle, manchmal in 24 Stunden zu beobachtende Herbeiführung von Frische und Leistungsfähigkeit der insuliniierten Diabetiker sicherlich von einer gewissen Bedeutung.

Die physiologischen Wirkungen des Insulins, soweit wir sie bisher kennen, sind folgende:

Beim pankreasdiabetischen Hunde, dessen Leber glykogenverarmt ist, wird unter dem Einfluß des Insulins bei Kohlenhydratdarreichung in der Nahrung der Glykogengehalt der Leber mächtig erhöht. So sah man den Glykogengehalt der Leber des pankreasdiabetischen Hundes unter diesen Umständen von 1% auf 12.58% ansteigen, bei absinkendem Fettgehalt (12% → 5%) und verschwindender Lipämie. Ist so Glykogen in der Leber angereichert, so kann man es durch Adrenalininjektion wieder mobilisieren und den erniedrigten Blutzucker erhöhen.

Die Macleodsche Schule war von Anfang an der Meinung, daß Insulin den im Diabetes herabgeminderten Zuckerverbrauch erhöht, und weist zum Beleg dafür hin auf das Ansteigen des herabgesunkenen respiratorischen Quotienten ($\frac{CO_2}{O_2}$), wie er beim diabetischen Organismus durch Insulin + Dextrose erzwungen werden kann. 2 Beispiele Macleods:

Hund: R. Q. vor der Pankreasexstirpation	= 0.85
nach der "	= 0.64
bei Zufuhr von Zucker	= 0.67
" " " " + Insulin	= 0.85!
Schwerer Diabetiker: R. Q.	= 0.75
Insulin + Zucker	= 0.94

Daß wir in Übereinstimmung mit Macleod, Banting, Best, Collip, Krogh, Minkowski darin einen Hinweis auf die Erhöhung des beim Diabetiker abnorm verminderten Zuckerverbrauchs durch Insulin erblicken müssen, ist bereits oben ausgeführt worden. Freilich haben Untersuchungen Baur u. Kuhns¹⁾ unlängst diese Deutung des erhöhten R. Q. als Ausdruck einer gesteigerten Kohlenhydratverbrennung beanstandet. Sie halten eine „Verfälschung des R. Q.“ dadurch für möglich, daß die von ihnen nachgewiesenen starken Verschiebungen der Wasser-

¹⁾ Baur u. Kuhn, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 49.

stoffionenkonzentration bei der Insulinvergiftung zu einer CO_2 -Austreibung führen kann, die den Zähler des $R. Q = \frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2}$ für eine Zeitlang so erhöht, daß dadurch jene Erhöhung des Quotientenwerts entsteht, die mit vermehrter Kohlenhydratverbrennung gar nichts zu tun hat.

Als weitere Belege, die für eine Steigerung des Zuckerverbrauchs durch Insulin sprechen, können gelten die Beobachtungen von Hepburn u. Latchford¹⁾ am überlebenden Kaninchenherzen, in welchem perfundierter Zucker unter Insulinwirkung schnell zum Verschwinden gebracht werden konnte. Ferner die Beobachtungen von Bissinger, Lesser u. Zipf²⁾, die das Verschwinden des Zuckers aus sämtlichen Geweben des Versuchstieres unter Insulinwirkung beobachteten. Sodann hat Ahlgren³⁾ im Tierversuch mit der Thunbergschen Methylenblau-methode nachzuweisen versucht, daß das Insulin eine Spaltung der Glykose in Abbauprodukte ermöglicht, welche für die oxydativen Kräfte der Gewebe angreifbar sind, so daß also die Anwesenheit des Insulins eine Erhöhung der Gewebeatmung zur Folge hat. Er sieht in seinen Versuchen zugleich einen Beweis für die Richtigkeit der Auffassung, daß beim Diabetes die Hyperglykämie zu stande kommt durch das Unvermögen der Gewebe, Glykose zu spalten. Seine Versuche und Schlußfolgerungen sind freilich nicht unbestritten geblieben (E. J. Lesser⁴⁾). Und endlich haben Frank, Nothmann u. Wagner⁵⁾ im Minkowskischen Laboratorium durch vergleichende Untersuchungen des arteriellen und venösen Blutzuckers einer Extensität nach intraarterieller Insulininjektion den Nachweis erbracht, daß das Insulin der Muskulatur des pankreasdiabetischen Tieres offenbar durch periphere Wirkungsweise die Fähigkeit wiedergibt, die Kohlenhydrate wieder in normaler Weise zu verwerten. An welcher Stelle in dem komplizierten Getriebe des Kohlenhydratstoffwechsels nun die abbaufördernde Wirkung des Insulins einsetzt, ist schwer zu beurteilen. Die Untersuchungen von C. Neuberg⁶⁾ und seinen Mitarbeitern, der als Entdecker des Acetaldehyds als tiefere Abbaustufe im fermentativen Zuckerumsatz besonders kompetent erscheint, erweisen, daß Insulin den intermediären oxydativen Abbau des Zuckermoleküls zur Acetaldehydstufe fördert. Mittelst des Neuberg-Gottschalkschen Abbauverfahrens konnten sie

¹⁾ Hepburn u. Latchford, Amer. Journ. Physiol. 1922, Nr. 62, S. 177. —

²⁾ Bissinger, Lesser u. Zipf, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 49. — ³⁾ Ahlgren, Scand. Arch. f. Phys. 1923, Bd. 44, S. 167; Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 16, 26, 27. —

⁴⁾ E. J. Lesser, Die innere Sekretion der Pankreas. Jena 1924, Lit. — ⁵⁾ Frank, Nothmann u. Wagner, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 31. — ⁶⁾ Neuberg, Gottschalk, Strauß, Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 45; Gottschalk, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 30, S. 1356.

zeigen, daß in einem mit Insulin beschickten Leberbrei eine vermehrte Acetaldehydbildung stattfindet, die durch Hinzufügen von abbaufähigen Kohlenhydraten noch beträchtlich zunahm. Toenniessen¹⁾ konnte ferner den experimentellen Nachweis führen, daß das Pankreashormon an der Zerstörung der Milchsäure durch Oxydation in Acetaldehyd beteiligt ist. Auch der Gesamtgaswechsel sowie der respiratorische Quotient isolierter Gewebsschnitte wird durch Insulin erhöht (Büchner u. Grafe²⁾). Ein Zweifel an der Förderung oxydativer Abbauprozesse im Organismus durch das Insulin ist heute nicht mehr möglich. Auch Brugsch³⁾ ist mit seinen Mitarbeitern der Ansicht, daß der oxydative Zuckerabbau durch Insulin befördert werde; seine Auffassung freilich, daß damit die aus der Milchsäure über die Lactacidogenstufe sich vollziehende Glykogensynthese auf Kosten des verbrannten Zuckers durch Aktivierung der Phosphatase gesteigert werde, ist nicht unbestritten.

Trotz aller bisherigen fleißigen Forschung ist der Mechanismus der Insulinwirkung auf den gestörten Kohlenhydratstoffwechsel des Diabetikers noch keineswegs klargestellt. Zweifellos handelt es sich dabei um komplexe Wirkungen, die einmal die Fixation des Glykogens in der Leber fördern, die beim Diabetiker gestört ist (Dyszooamylie Naunyns!), sodann regulierend in den gestörten Zuckerabbau und endlich überhaupt in allgemeine Zellbetriebe eingreifen. Die Folge ist Verminderung der diabetischen Hyperglykämie und Glykosurie und Beseitigung der diabetischen Acidose, sei es nun, daß die Acetonkörper — β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton — deshalb im intermediären Stoffwechsel des schweren Diabetikers auftreten, weil sie infolge der verminderten Zuckerverbrennung nicht mehr, wie normalerweise, im Feuer der Kohlenhydrate abbrennen können (Nasse, Naunyn), wobei das Eiweiß offenbar den Agent provocateur für die Ketonkörperbildung aus Fett bei KH-Mangel spielen kann (Falta), oder sei es, daß sie als Folge einer Verdrängung des Zuckerabbaues zur Milchsäure durch reichlichere Acetessigsäurebildung aus Fett in Erscheinung treten (Embden, Isaac). Jedenfalls ist soviel sicher, daß eine ungestörte Glykogensynthese Vorbedingung einer normalen Fettassimilation und einer ungestörten synthetischen Verknüpfung der intermediären Durchgangsstufen von Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweiß-Ab- und Aufbau ist, und daß eine gestörte, zur Ketonbildung führende Stoffwechsellage durch Insulin so geregelt werden kann, daß die Acidosekörper verschwinden,

¹⁾ Toenniessen, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 6. — ²⁾ Büchner u. Grafe, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 51. — ³⁾ Brugsch, Benatt, Horsters, Katz, Med. Klin. 1924, Nr. 1.

sofern wieder Kohlenhydrate nutzbar gemacht werden, bei Herabminderung des Eiweißumsatzes.

Auch Geelmuyden, einer der besten Kenner der Physiologie des Kohlenhydratstoffwechsels, stellt Störungen der Glykogenbildung in der Leber als Ursache der Ketonkörperbildung in den Vordergrund. Die experimentellen Studien von Allen¹⁾, die als Hinweis dafür gelten sollen, daß eine ausschließliche oder vornehmliche Acetonbildung in der Leber nicht in Frage kommen könne, scheinen mir nicht genug stichhaltig. Er fand nämlich keinen nennenswerten Einfluß auf die Acetonkörperbildung bei hungernden phlorizinbehandelten Hunden, bei denen die Leber durch Anlegen einer Eckschen Fistel ausgeschaltet war. Die Ausschaltung auf diese Weise ist aber eine unvollkommene, sowohl hinsichtlich der Circulation als vor allem hinsichtlich des Stoffwechselmechanismus.

Gerade die Erfahrungen der jüngsten Zeit mit dem Hormon des Inselapparates, dem Insulin, haben den Beweis für die fundamentale Bedeutung erbracht, welche diesem Hormon als Regulator des gesamten Kohlenhydratstoffwechsels zukommt. Es kann nicht mehr zweifelhaft sein, daß die echte diabetische Stoffwechselstörung die Folge einer insuffizienten Hormonproduktion des Inselapparates der Bauchspeicheldrüse darstellt; darum kann eine derartige Stoffwechselstörung allemal durch Substitution des insuffizienten Hormons durch Insulin gebessert oder sogar beseitigt werden: solange wenigstens die Insulinwirkung dauert.

So ist also der Diabetes nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse zu betrachten als eine hormonale Inselinsuffizienz des Pankreas, welche mit konsekutiven, für den Diabetes charakteristischen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels einhergeht. Unter diesen sind die Dyszooamylie, die Hypoglykämie, die Glykosurie und die Neigung zu Acidose die auffälligsten klinischen Folgeerscheinungen. Dabei verdient die von Allen²⁾ entwickelte und experimentell gut gestützte Auffassung ernste Beachtung, daß es sich beim Diabetes nicht allein um eine Störung des Zuckerstoffwechsels handelt, sondern auch um eine Insuffizienz der gesamten Ernährung des Körpers, um ein „break down of the tissues“ infolge Insulinmangels.

Alle jene Bedingungen, welche erfahrungsgemäß zu echten diabetischen Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel führen, müssen ihren Wirkungsweg über das Pankreas nehmen und dort die Insulinproduktion beeinträchtigen.

¹⁾ F. M. Allen, The Journ. of metabolic Research 1923, Bd. 4, Nr. 3–4, S. 431. —

²⁾ F. M. Allen, Journ. of metabolic Research 1923, Vol. 3, Nr. 4.

Es sei aber bemerkt, daß es mehr physiologische und klinische Gründe sind, welche uns zu dieser Auffassung hinführen, als pathologisch-anatomische Wahrnehmungen. Denn trotz aller Bemühungen hervorragender Pathologen (v. Hanseemann, Laguesse, Diamare, Walter Schulze, Szoboleff, Opie, Sauerbeck, Weichselbaum u. Stangl) auf entwicklungsgeschichtlichem, morphologischem, vergleichend histologischem und experimentellem Wege ist es bisher nicht gelungen, den bündigen Beweis für die ausnahmslose ätiologische Vorbedingung einer histologischen Inselkrankung beim Diabetes zu erbringen, wenngleich auch viele Tatsachen auf eine besondere funktionelle Aufgabe der Inseln hindeuten. So die Tatsache, daß sie ausnahmslos bei den Vertretern aller Wirbeltierklassen gefunden werden, ferner ihre auffällige Widerstandsfähigkeit gegenüber Eingriffen oder Erkrankungen, die das Drüsenparenchym schwer schädigen. Auch die ausgiebige Versorgung und innige Verbindung der epithelialen Zellen der Inseln mit feinen Blutgefäßnetzen und das Fehlen von Ausführgängen weisen auf den endokrinen Charakter dieser Anlage hin. Der pathologische Anatom kennt Atrophien, Sklerosen, hyaline Degenerationen, auch hydropische Auflockerungen und Hypertrophien, sogar strumaartige Bildungen des Inselapparats beim Diabetes, aber das Urteil eines so erfahrenen Pathologen wie Benda¹⁾, daß zwar die morphologische Untersuchung der Inseln ihre Sonderbedeutung erweise, daß aber andererseits ihre ätiologische Beziehung zum Diabetes vom morphologischen Standpunkt aus noch nicht geklärt sei, bedarf der Beachtung. Ob diese morphologische Lücke je ausfüllbar sein wird, kann zweifelhaft erscheinen. Funktionsstörungen derartig komplizierter Stoffwechselapparate können sich auch dem bestbewaffneten Auge völlig entziehen!

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang scheinen mir die Studien von Copp u. Barclay²⁾ aus dem Allenschen Institut. Sie haben in experimentellen Studien an pankreasoperierten Hunden, denen nur ein kleiner ($\frac{1}{9}$ — $\frac{1}{14}$) Rest der Bauchspeicheldrüse belassen war, zeigen können, daß eine durch funktionelle Überleitung derselben durch KH-Kost erzeugte, sonst irreparable hydropische Schwellung und Vacuolisierung der restierenden Inseln durch Insulinbehandlung wieder völlig ausheilt, sodaß die vacuolisierten Zellen wieder normale Form und Granulationen darboten.

Neben dem echten pankreatogenen Diabetes kommen aber Glykosurien vor, die zweifellos eine andere Genese haben. Es handelt sich hier wohl nur um eine Zuckermobilisation durch das Hormon des

¹⁾ Benda, Berl. med. Gesellsch., 4. Juni 1924. — ²⁾ Copp u. Barclay, Journ. of metabolic Research 1924, Nr. 3—4, S. 445.

chromaffinen Systems speziell der Nebennieren, das Adrenalin, den chromaffinen Sensibilisator des zuckerbildenden Apparats (v. Noorden), welcher die fermentative Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber steigert.

F. Blum¹⁾ hat die Entdeckung gemacht, daß in der **Nebenniere** eine Substanz enthalten ist, die, in den Kreislauf injiziert, Glykosurie hervorrufen kann. Diese ist aber vorübergehender Natur und dauert z. B. bei Kaninchen, die mit Hammelnebenniernenextrakt behandelt wurden, höchstens 3 Tage. Die zuckersteigernde Substanz ist offenbar identisch mit dem Eisenchlorid grünenden, ammoniakalische Silberlösung reduzierenden Adrenalin oder Suprarenin, welches auch, in reinem Zustand injiziert, bei Kaninchen und Hunden regelmäßig Glykosurie erzeugt. Blum hat so bis 4% Dextrose bei fleischgefütterten Hunden auftreten sehen, sogar 6% bei kohlenhydratreich gefütterten Kaninchen. Dabei kann der Blutzucker bis 0.7% bei Hunden, bis über 1% bei Kaninchen ansteigen (Zuelzer²⁾, Metzger³⁾). Durch regelmäßige tägliche Injektion kann man eine ebensolange dauernde Glykosurie von schwankender Intensität erzeugen („Nebennierendiabetes“, Blum). Eine Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration im Pfortaderblut und Gewebssaft der Leber scheint beim Zustandekommen der Adrenalinhyperglykämie eine Rolle zu spielen (A. Gottschalk u. E. Pohle⁴⁾). Blum hat bereits die Möglichkeit erörtert, daß der Claude Bernardsche⁵⁾ Zuckerstich, die Piqûre, auf dem Wege über die Nebennieren auf die Leber einwirkt.

Die klassische Piqûre an einer bestimmten Stelle am Boden des IV. Ventrikels löst im Tierexperiment Hyperglykämie und Glykosurie aus, die gewöhnlich 24 Stunden andauert und auf 2–3% steigen kann. Beim glykogenfrei gemachten Tier bleibt sie aus. Cl. Bernard war der Meinung, daß die durch die Piqûre gesetzte Erregung durch Rückenmark und Nervi splanchnici ihren Weg zur Leber nähme. Den Beweis, daß es auch durch peripheren Vagusreiz gelingt, Hyperglykämie und Glykosurie hervorzurufen, hat schon Cl. Bernard dadurch geliefert, daß es ihm gelang, bei peripherer Vagusdurchschneidung diesen Symptomenkomplex auszulösen! Aber nur durch Reizung des centralen Stumpfs. Die Reizung des peripheren Stumpfs bleibt wirkungslos! Er nahm deshalb an, daß die Zuckerbildung nach Vagusreizung ein reflektorischer Vorgang sei, durch welchen einem Glykosuriecentrum in der Medulla oblongata zuckerbildende Reize zufließen.

¹⁾ F. Blum, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901, Bd. 71; Kong. f. inn. Med. 1902. —

²⁾ Zuelzer, Berl. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 48. — ³⁾ Metzger, Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 12. — ⁴⁾ A. Gottschalk u. E. Pohle, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 95. — ⁵⁾ A. Bernard, Leçons sur le diabète. Paris 1877.

Diese fundamentalen Versuche Cl. Bernards sind durch zahlreiche spätere Forscher bestätigt worden, und unlängst haben Brugsch, Dresel u. Lewy¹⁾ durch ihre experimentellen Studien die Auffassung gewonnen, daß die Cl. Bernardsche Piqûre darin beruht, daß eine kleine Zellgruppe des vegetativen Oblongatakerns (dorsaler Vagus Kern) getroffen wird. Nur die Reizung dieser Zellen, die auch nach Exstirpation des Ganglion cervicale retrograd degenerieren, also mit dem Splanchnicus in Verbindung stehen müssen, bewirkt nach ihrer Meinung Hyperglykämie und Glykosurie. Geht der Stich an diesem Kern vorbei, so haben selbst große Verletzungen der Medulla oblongata keine Einwirkung auf den Zuckerstoffwechsel. Eine weitere kranial gelegene Zellgruppe des vegetativen Oblongatakerns soll nach den genannten Autoren degenerieren, wenn man das Pankreas exstirpiert. Die Verletzung dieser Zellgruppen scheint eine Hypoglykämie zur Folge zu haben. Brugsch, Dresel u. Lewy schließen aus ihren Beobachtungen, daß im vegetativen Oblongatakern sympathische, zuckermobilisierende und parasympathische, die Zuckerbildung hemmende Ursprungszellen gelegen seien, deren Reizung antagonistischen Effekt auslöst. Die Bedeutung von Veränderungen im Striatum und dessen regulatorische Einwirkung auf die den Blutzuckerspiegel einstellenden vegetativen Zellen des Zwischenhirns beim echten Diabetes des Menschen (Dresel u. Lewy²⁾) wird aber bestritten (Vogt).

Wird der Splanchnicus durchschnitten, so bleibt die Glykosurie nach Piqûre aus, ebenso wenn die Nebennieren exstirpiert werden (R. H. Kahn). Daraus ist der Schluß gezogen worden, daß die Zuckerstichglykosurie durch eine Ausschüttung von Adrenalin durch das chromaffine System ausgelöst werde, was gesteigerte Mobilisation des Glykogens und gesteigerte Zuckerbildung in der Leber zur Folge hat (W. Falta³⁾). Ivar Bang und Mitarbeiter haben gezeigt, daß die durch die Piqûre hervorgerufene vermehrte Zuckerbildung letzten Endes auf einer Steigerung der Produktion des saccharifizierenden Fermentes in der Leber beruht. Ist die Leber glykogenfrei, so bleibt diese Fermentsteigerung wirkungslos. Die nervösen extrainsulären Glykosurien beim Menschen sind in diesem Zusammenhang verständlich. Wie die Piqûre können auch Gehirnerschütterungen, Gehirnblutungen, Gehirngeschwulst, periphere Nervenreizungen und operative Eingriffe verschiedenster Art und schließlich auch rein psychische Vorgänge

¹⁾ Brugsch, Dresel u. Lewy, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1920, Bd 21; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 25. — ²⁾ Dresel u. Lewy, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 27; Dresel, Erkrankungen d. veget. Nervensystems; Kraus-Brugsch, Bd. 10, 3. Teil. — ³⁾ W. Falta, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Springer 1913.

Hyperglykämien und Glykosurien auslösen. So auch Erkrankungen der Schilddrüse (thyreoprive Glykosurie [Falkenberg, Rahel Hirsch]), sowie Erkrankungen der Hypophyse, die beide sicherlich engere Beziehungen zum Kohlenhydratstoffwechsel haben. Fördernde Einflüsse auf die zuckerbildenden fermentativen Prozesse in der Leber spielen dabei sicherlich im v. Noordenschen Sinne eine Rolle. Auch hemmende sind wahrscheinlich. So wies v. Noorden darauf hin, daß die hypophysäre Fettsucht eine erhöhte Kohlenhydrattoleranz darbieten kann. Das entspricht auch meinen eigenen Erfahrungen. Ich sah bei derartigen Fällen Hypoglykämien bis auf 0·03% im Nüchternblut und auffällige alimentäre Hyperglykämie nach Zufuhr von 100 g Dextrose (Ansteigen des Blutzuckers hierbei von 0·06 nur auf 0·08% ohne Glykosurie).

Auch Hyperglykämien und Glykosurien, wie sie durch Zufuhr von Strychnin, Morphinum, Kohlenoxyd, Narkosen, Fiebertoxine, durch intravenöse Kochsalzlösung und andere Salzlösungen erzeugt werden können, gehören hierher. Diese toxischen Glykosurien haben das Gemeinsame, daß auf direktem oder indirektem, nervösem, reflektorischen Wege über das sympathische System eine gesteigerte Tätigkeit der saccharifizierenden Fermente vornehmlich in der Leber ausgelöst wird, die zu einer gesteigerten Zuckerbildung aus Glykogen führt und damit zu Hyperglykämie, bzw. Glykosurie mehr oder weniger harmlosen und vorübergehenden Charakters. Diese neurogenen extra-insulären Glykosurien sind von dem echten insulären Diabetes des Menschen auch ihrer ganzen klinischen Bedeutung und ihrem Verlauf nach streng zu trennen. Solche vorübergehenden Störungen der zuckerbildenden Prozesse führen auch nie zu echtem Diabetes. Welche erheblichen latenten Hyperglykämien auf rein toxischem Wege, durch gesteigerte Glykopoesis, zu stande kommen können, ohne gleichzeitige Glykosurie, möge folgendes Beispiel zeigen, das ich gemeinsam mit meinem Assistenten Dr. Beeck beobachtet habe:

Gertrud Schulz, 35 Jahre, Verkäuferin.

Die Patientin wurde am 5. August 1921, nachmittags 3 Uhr, wegen Leuchtgas- und Morphinumvergiftung (Selbstmordversuch) eingeliefert. Nach eigener Angabe betrug die Dauer der Leuchtgaseinwirkung 3 Stunden. Patientin hat ferner ein Fläschchen mit einer Morphinumlösung 0·1:10·0 angeblich völlig ausgetrunken, aber gleich darauf unaufhaltsam erbrochen.

Kräftige und gut genährte Frau. Gesicht lebhaft gerötet. Sensorium frei. Erregte und gereizte Stimmung.

N. S.: Enge Pupillen. Sonst außer lebhaften Reflexen nichts Auffälliges.

Urin: Enthält Spuren Eiweiß; keine Reduktion.

Es wird eine mehrmalige Magenspülung (geringer Kalipermanganzusatz) vorgenommen.

Blutzuckerbestimmung:

						%	
Gleich bei der Aufnahme am 5. August, 3 Uhr nachmittags						0.206	
am folgenden Tage, 6. August, 9 Uhr morgens, nüchtern						0.145	
"	8.	"	9	"	"	0.125	Keine Glykos- urie
"	9.	"	9	"	"	0.110	
"	10.	"	9	"	"	0.103	

Keine Nierenstörung: 12. August 1921 Ambardsche Konstante 0.04476.

Harnstoffgehalt des Blutes 0.12 g-%.

Dextroseversuch am 15. August 1921:

Blutzucker:				Urin:	
Nüchtern, 9 Uhr morgens	0.103; 0.101 %	10 Uhr:	700 cm ³ ; 2.90 % = 20.3 g		
9 ²⁰ —9 ⁴⁰ Uhr intravenöse Infusion einer		12 "	500 "	2.83 % = 14.15 "	
Dextroselösung 100.0:300.0.		2 ⁴⁵ "	200 "	0.08 % = 0.16 "	
10 Uhr morgens	0.513; 0.513 %	Ausgesch. Zuckermenge 34.61 g			
10 ³⁰ "	" 0.342; 0.342 %				
11 "	" 0.181; 0.176 %				
11 ³⁰ "	" 0.168; 0.168 %				

In dem weiterhin ausgeschiedenen Urin keine Reduktionsprobe mehr.

Nach etwa 3stündiger Leuchtgaseinwirkung und etwa eine Stunde nach Aussetzen der Gifteinwirkung war der Nüchternblutzuckergehalt also etwa um das Doppelte erhöht. Der Blutzuckergehalt sank langsam und war am 6. Tage wieder normal. Während der ganzen Zeit niemals Glykosurie.

Die Morphinvergiftung kann hierbei praktisch vernachlässigt werden, da unmittelbar nach dem Einnehmen andauerndes Erbrechen erfolgte. Die Prüfung der Nierenfunktion durch die Ambardsche Konstante und Blutharnstoffbestimmung ergibt keine Abweichung von der Norm.

Die intravenöse Infusion von 100 g Dextrose ergab nach 20 Minuten eine Blutzuckererhöhung auf etwa das 5fache, die bereits nach 1½ Stunden ungefähr zur Norm abgesunken war. Von den zugeführten 100 g Zucker wurden 34.61 g ausgeschieden, u. zw. innerhalb 5 Stunden.

Seitdem v. Mering¹⁾ die Entdeckung gemacht hat, daß die Einverleibung von **Phlorizin** per os oder percutan beim Hund sowie beim Menschen eine sehr beträchtliche, bei Kaninchen und Vögeln eine nur geringe Glykosurie hervorruft („Phlorizindiabetes“), hat man sich unablässig mit der Erforschung des Mechanismus dieser Zuckerausscheidung befaßt, ohne sie jedoch bis auf den heutigen Tag restlos aufgeklärt zu haben.

Phlorizin ist ein Glykosid, das in der Wurzelrinde von Birn-, Äpfel- und Kirschbäumen zu finden ist und das bei der hydrolytischen Spaltung

¹⁾ v. Mering, Zeitschr. f. kl. Med. 1888, Bd. 14, S. 465; 1899, Bd. 16, S. 431.

in Glucose und das eigentlich wirksame Phloretin zerfallen kann, sowie in Phlorin und Phloretinsäure. Auch die Einverleibung von Phloretin und Phlorin wirkt beim Hund glykosurieerzeugend, wenn auch in bescheidenerem Maße als das Phlorizin. Phloroglucin und Phloretinsäure sind unwirksam.

v. Mering hat festgestellt, daß Hunde glykosurisch werden, wenn sie 1 g Phlorizin pro 1 kg Körpergewicht per os oder 0.3 subcutan, bzw. intravenös erhalten. Der Traubenzucker tritt nach wenigen Stunden im Harn auf und kann darin 10 % erreichen. Die Größe der Zuckerausscheidung ist abhängig von der zuckerbildenden Nahrungszufuhr (Fleisch und Kohlenhydrate) und der Phlorizindose (O. Löwi¹⁾, so daß ein maximaler Diabetes nur dann eintritt, wenn mit Erhöhung der zur Zuckerbildung verwendeten Zufuhr auch die Phlorizindose gesteigert wird.

Bei etwa 8stündiger regelmäßiger Wiederholung der Phlorizingabe wird ein dauernder „Phlorizindiabetes“ erzeugt (Cremer u. Ritter, Graham Lusk).

v. Mering hat darauf hingewiesen, daß der Blutzuckergehalt im Phlorizindiabetes nicht erhöht sei, daß es sich also hier um eine Glykosurie ohne Hyperglykämie handle. Indessen hat die spätere Forschung, die mit vollkommeneren Methoden des Blutzuckernachweises arbeiten konnte, zeigen können, daß zwar anfangs bei der Phlorizinglykosurie eine Senkung des Blutzuckers einsetzt, die dann aber einer deutlichen Erhöhung des Blutzuckers weicht (Biedl u. Kolisch, Pavy). Wenn auch die Erfahrungen verschiedener Experimentatoren nicht einheitlich waren, so ist es doch zweifellos durchaus möglich, daß bei Phlorizinglykosurie ein erhöhter oder aber ein nicht nennenswert gesenkter Blutzucker möglich ist.

Daß die Nierenepithelien selbst, die normalerweise die Aufgabe haben, den Blutzucker nicht durchzulassen, durch phlorizinhaltiges Blut zur Zuckersekretion in den Harn hinein gereizt werden, ist heute wohl mit Sicherheit anzunehmen. Den Beweis dafür hat Zuntz²⁾ erbracht. Er injizierte in die Nierenarterie eines Hundes, bei dem beide Ureteren freigelegt waren, Phlorizin, u. zw. einseitig. Schon nach 1–2 Minuten lieferte der Ureter der injizierten Niere zuckerhaltigen Harn, bei gleichzeitig zuckerfreiem Harn der anderen, nicht injizierten Seite. Erst später wurde auch dieser zuckerhaltig. Also muß die Niere selbst durch das Phlorizin zur Zuckerausscheidung gereizt werden. Und zwar muß es sich dabei, wie spätere Forschungen ergeben haben, um einen sekretorischen Reiz auf die Epithelien der Harnkanälchen handeln.

¹⁾ O. Löwi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, Bd. 47, S. 48. — ²⁾ N. Zuntz, Arch. f. Anat. u. Phys. 1895, S. 570.

Wenn nun mit dieser zweifellos sichergestellten direkten Nierenwirkung der Effekt des Phlorizins erschöpft wäre und die Phlorizinglykosurie lediglich ein renaler Vorgang wäre, dann bliebe die Möglichkeit einer gleichzeitigen Hyperglykämie unerklärlich. Dazu kommt, daß nach den Untersuchungen von Underhill¹⁾ bei Ausschaltung der Nieren stets nach Phlorizinvergiftung Hyperglykämie auftritt. Mein Mitarbeiter M. Rosenberg²⁾ hat bei Kranken mit schwerer Nierenfunktionsstörung nach Phlorizin Zuckerausscheidung vermißt und häufig Hyperglykämie gefunden, und ferner nachweisen können, daß die Phlorizinwirkung bei Diabetikern, zumal bei stark hyperglykämischen, sowohl bezüglich der renalen Zuckerwirkung als auch bezüglich der Blutzuckersenkung erheblich intensiver ist als beim Gesunden. Diese Tatsache der Phlorizinwirkung bei ausgeschalteten Nieren, bei Schwernierenkranken, bei Diabetikern, lassen sich nur so erklären, daß durch Phlorizin neben der zuckersekretionssteigernden Wirkung auf die Nierenepithelien auch eine gesteigerte Glykogenmobilisation erfolgen muß. Diese führt bei fehlender renaler Wirkung zur Hyperglykämie und kann in manchen Fällen die renale Zuckerausscheidung überkompensieren und so wiederum den Blutzucker erhöhen. Bei Diabetikern mit schlecht gefüllten Glykogenspeichern kann es so zu einer erheblichen Hypoglykämie kommen.

Daß mit diesen beiden Faktoren, der renalen und der zucker-mobilisierenden, der Mechanismus der Phlorizinwirkung erschöpfend geklärt ist, scheint mir unwahrscheinlich.

Von besonderer Wichtigkeit sind die umfassenden experimentellen Studien Allens³⁾ in denen er nachweisen konnte, daß partiell entpankreate Hunde, deren Diabetes durch Diät geregelt ist, auf Phlorizin wie normale Hunde reagieren, Hunde mit vollentwickeltem Diabetes, aber mit gesteigerter Zucker- und Stickstoffausscheidung! Wenn er diabetischen Hunden eine die Toleranz überschreitende Nahrung verabreichte und den Überschuß durch Phlorizinglykosurie beseitigte, so vermißte er die Toleranzschädigung, hatte also paradoxerweise die Toleranz durch Phlorizin erhöht. Er schließt hieraus, daß Phlorizin die Langerhansschen Inseln nicht beeinträchtigt und daß Phlorizinvergiftung vom insulären Diabetes seinem Wesen nach total verschieden ist.

Der Zucker bei der forcierten Phlorizinglykosurie kann nicht allein dem Glykogen entstammen, wie schon v. Mering betonte, der, ebenso wie spätere Forscher, auch bei seinen Hungertieren die Glykosurie auftreten sah. Es wurde sogar behauptet, daß der Glykogengehalt der

¹⁾ Underhill, Journ. of Brit. Chem. 1912, Bd. 13. — ²⁾ M. Rosenberg, Habilitationsschrift 1922. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 8. — ³⁾ F. M. Allen, Journ. of metabolic Research 1923, April, Vol. 3, Nr. 4.

Phlorizintiere zunehmen (Fischer). Von Wichtigkeit ist der Befund von Fr. Kraus¹⁾, der an Hungerkatzen, die er mit zuckerfreiem Phloretin vergiftete, so hohe Zuckerwerte im Harn feststellte, daß seine Herkunft aus dem Glykogen allein dadurch ausgeschlossen erscheint. Die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß wurde gerade am Phlorizindiabetes besonders erfolgreich studiert, und wir haben bereits erwähnt, daß heute kein Zweifel mehr darüber möglich ist, daß die Eiweißkörper, bzw. ihre Aminosäuren in hervorragendem Maße an der intermediären Zuckerbildung beteiligt sind.

Auch der Phlorizindiabetes kann wie der Pankreasdiabetes zu echter Acidosis führen, worauf bereits v. Mering hinweist und deren Bedingungen vor allem die sorgfältigen Studien von J. Baer²⁾ wesentlich geklärt haben. Er konnte zeigen, daß die Acidose fehlt, solange der Hund trotz seiner Phlorizinglykosurie im Stickstoffgleichgewicht bleibt. Verliert das Tier hingegen bei geringerer Eiweißzufuhr infolge der Vergiftung Körperstickstoff, so zeigt sich bald eine Acidose, die am ersten Tag geringer ist, sich dann schnell steigert und am dritten und vierten Tag recht erhebliche Werte erreicht. Bei Aussetzen des Phlorizins verschwindet die Acidosis wieder, auch ohne daß Kohlenhydrate zugeführt werden, sobald das Tier keinen Körperstickstoff mehr verliert. Fettzufuhr ist innerhalb ziemlich weiter Grenzen ohne erheblichen Einfluß auf die Acidosis, während der Traubenzucker im stande war, irgendwelche erhebliche Acidosis zu verhindern, aber nicht ganz den N-Verlust.

Die Phlorizinglykosurie gehört also einerseits zu jener Gruppe von nicht insulinären Glykosurien, die auf vermehrter Zuckerbildung beruhen. Dabei spielt aber bei seiner Genese sicherlich noch ein zweites Moment eine Rolle, das sich als renale Glykosurie auswirkt.

Gibt es rein renale experimentelle Glykosurien? M. Jacoby glaubte seinerzeit bei Kaninchen durch Rüben- oder Wasser + Rohrzuckerfütterung mit gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen der Coffeïngruppe (Coffeïnsulfosäure, Coffeïn, Theobromin, Diuretin) eine rein renale Glykosurie hervorgerufen zu haben. Spätere Beobachtungen (P. F. Richter, U. Rose) haben aber ergeben, daß auch diese Glykosurie mit beträchtlicher Hyperglykämie einhergeht, welche auch dann zu stande kommt, wenn eine renale Wirkung des Diuretikums durch Unterbindung beider Nierenarterien ausgeschlossen oder der Sekretionsstrom durch Unterbindung der Ureteren verlegt ist. Also muß auch hier, sei es auf centralem Weg, sei es durch Reiz der Leberzelle durch das Medikament, eine erhöhte Zuckermobilisation mit zur Geltung kommen.

¹⁾ Fr. Kraus, Deutsche med. Wochenschr. 1903, Bd. 14, S. 237. — ²⁾ J. Baer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1904, Bd. 51, S. 271.

Demnach ist auch diese Coffein-, bzw. Diuretinglykosurie keine rein renale Glykosurie.

Auch jene experimentellen Glykosurien, welche durch Einwirkung von Nierengiften, wie Sublimat, Uran, Chrom, Cantharidin, intravenöse Kochsalzinjektionen, sowie durch Organextrakte oder Seruminjektionen hervorgerufen werden, sind zweifellos nicht als solche rein renalen Charakters zu deuten, selbst wenn es Frank seinerzeit noch gelang, eine coincidente Hyperglykämie nachzuweisen.

Alle diese experimentellen Glykosurien sind extrainsuläre, vorübergehende Störungen, bei welchen allein die gesteigerte Zuckermobilisation zur Glykosurie führt. Die einzige, dem echten menschlichen Diabetes vergleichbare experimentelle Zuckerausscheidung ist der Pankreasdiabetes. Er allein beruht ebenso wie der echte menschliche konstitutionelle Diabetes auf einer tiefergehenden complexen Störung des Glykogenaufbaues sowie des Zuckerverbrauchs und höchstwahrscheinlich auch des Zuckerabbaus infolge von insulärer Insuffizienz.

II. Diabetische Anlage und ihre Erkennung.

Wenn der menschliche Diabetes eine Störung des Stoffwechsels in dem Sinne darstellt, daß Aufbau und Speicherung, Abbau und Verbrauch der Kohlenhydrate krankhaft verändert ist und daraus eine Vermehrung des Traubenzuckers im Blut und Zuckerausscheidung im Harn resultieren, so muß es begreiflich erscheinen, daß eine derartige Stoffwechselstörung in ihren Anfängen gewissermaßen als Schwäche des Kohlenhydratstoffwechsels, als latenter Diabetes, vorhanden sein kann, ehe Hyperglykämie und Glykosurie erkennbar werden, welche ja den Diabetes erst manifest machen. Es ist weiterhin begreiflich, daß eine derartige latente Störung im Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels durch die verschiedensten schädlichen Veranlassungen zum offenkundigen Diabetes werden kann. Man darf deshalb nicht ein solches, die bestehende diabetische Anlage aus dem latenten in das manifeste Stadium überführendes schädliches Moment als „Ursache“ des Diabetes ansprechen. Fast jede Krankheit und jede Schädigung, sagt mit Recht Naunyn, sie mag so leicht sein wie sie will, tritt gelegentlich als derartige „Ursache“ auf.

Es läßt sich sehr wohl denken, daß jemand, der mit einer derartigen Schwäche des Kohlenhydratstoffwechsels belastet ist, die wir als diabetische Anlage bezeichnen, sein Lebtage latenter Diabetiker bleibt, wenn ihm nämlich alle auslösenden schädigenden Momente dauernd fern-