

Münchener Medizinische Wochenschrift

Nr. 8. 22. Februar 1929

Schriftleitung: Dr. B. Spatz, Arnulfstraße 26
Verlag: J. F. Lehmann, Paul Heyse-Straße 26

76. Jahrgang

Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung der in dieser Zeitschrift zum Abdruck gelangenden Originalbeiträge vor.

Originalien.

Die Lehre vom Pankreas-Diabetes in ihrer geschichtlichen Entwicklung*).

Von O. Minkowski, Wiesbaden.

Der freundlichen Aufforderung unseres Vorstandes, in der heutigen Festsitzung über die geschichtliche Entwicklung der Lehre vom Pankreasdiabetes zu sprechen, bin ich gerne gefolgt, einmal, weil es mir eine besondere Freude bereitet, heute hier an dem Orte meiner früheren Tätigkeit den Gedenktag dieses Vereines mitzufeiern, an dessen Gründung ich vor 25 Jahren mich beteiligen durfte, und dann, weil das vorgeschlagene Thema mir Gelegenheit gibt, mit Genugtuung festzustellen, daß die Hoffnungen und Erwartungen, die ich vor langer Zeit einmal an dieser Stelle auszusprechen Gelegenheit hatte, in erfreulichster Weise in Erfüllung gegangen sind. Es war am 28. Oktober 1901, daß ich im Anschluß an einen Vortrag unseres leider so früh verstorbenen Kollegen Hochhaus, in dem er über einen Fall von akuter hämorrhagischer Pankreasnekrose berichtet hatte, hier im Allgemeinen ärztlichen Verein zu Köln meine Ansichten über die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes darlegen durfte. Ich schloß damals meine Ausführungen mit der Bemerkung: „Noch ist es gestattet, zu hoffen, daß dereinst für die Therapie des Diabetes die Erkenntnis seiner Entstehung durch eine Funktionsstörung des Pankreas sich ebenso fruchtbar erweisen wird, wie es für die Behandlung des Myxödems der Nachweis seiner Entstehung durch den Ausfall der Schilddrüsenfunktion bereits geworden ist.“ Wie sehr dieser Vergleich mit der Wirksamkeit des Schilddrüsenhormons für die Wirkungen des Pankreas berechtigt war, brauche ich heute nach den therapeutischen Erfolgen der Insulinbehandlung nicht besonders zu betonen. Nur, daß die praktische Bedeutung der Insulintherapie eine um so viel größere ist, wie die Anzahl der Diabetischen größer ist als die Zahl der Myxödematösen.

Es berührt mich nun allerdings eigentümlich, daß ich mich gerade über die historische Entwicklung der Lehre vom Pankreasdiabetes hier äußern soll. Denn so weit ich davon entfernt bin, die Bedeutung der historischen Forschung für jede Wissenschaft, und so auch für die Medizin, zu verkennen oder zu unterschätzen, so scheint mir gerade die Entdeckung des Pankreasdiabetes geeignet, zu zeigen, wie gut es manchmal sein kann, wenn man an eine wissenschaftliche Untersuchung zunächst ohne jede Berücksichtigung früherer Ergebnisse herantritt. Ich muß gestehen, daß v. Mering und ich die Versuche über die Folgen der Pankreasexstirpation ohne ausreichende Kenntnis der Literatur begonnen haben. Und gerade dieses war vielleicht entscheidend für unseren Erfolg! Hätten wir uns vergewärtigt, daß alle früheren Bemühungen, die Bauchspeicheldrüse zu entfernen, zu keinen nennenswerten Ergebnissen geführt hatten, daß kein Geringerer als Claude Bernard es für unmöglich erklärte, Hunde nach vollständiger Entfernung der Bauchspeicheldrüse am Leben zu erhalten, so hätten wir es vielleicht gar nicht gewagt, diese Operation noch einmal zu versuchen. Hätten wir uns vorher mit den Gedankengängen vertraut gemacht, die frühere Autoren an die Beobachtungen über die anatomischen Veränderungen des Pankreas bei Diabetischen geknüpft hatten, so hätten wir uns vielleicht weiter auf den Bahnen ihrer Vorstellungen bewegt und wären nicht dazugekommen, auf anderen Wegen und durch andere Versuchsanordnungen Aufklärungen über

die Rolle der Bauchspeicheldrüse beim Kohlenhydratumsatz im Organismus zu suchen. Aber so traten wir ganz unbefangenen an unsere Beobachtungen heran, und verdanken unseren Fund, wie das wohl schon vielen von Ihnen bekannt geworden ist, lediglich einem Zufall. Vielleicht darf ich Ihnen das heute hier genauer erzählen:

Wir unternahmen unsere Untersuchungen gar nicht, um den Kohlenhydratstoffwechsel zu studieren, sondern zu ganz anderen Zwecken. Bei einer zufälligen Begegnung fragte mich eines Tages v. Mering, ob an der Straßburger Medizinischen Klinik auch schon das von ihm als Ersatz für Lebertran empfohlene „Liparin“ angewandt werde. Es war das ein Oel, dem 6 Proz. freie Oelsäure beigemischt war. Ich antwortete ihm scherzend: „Warum sollen wir den Kranken künstlich ranzig gemachtes Fett vorsetzen?“ „Spotten Sie nicht“, sagte er, „die Fettsäure ist für die Emulgierung und Resorption der Fette von größter Bedeutung und bei mangelhafter Pankreasfunktion werden ungespaltene Fette schlecht verwertet. Die günstigen Wirkungen des Lebertrans beruhen auf seinem Gehalt an freier Fettsäure.“ „Wie haben Sie das bewiesen?“ fragte ich. „Ich habe es versucht“, erwiderte er, „die Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse zu unterbinden, um zu zeigen, daß alsdann neutrales Fett schlechter resorbiert wird als fettsäurehaltiges, aber es gelingt nicht, durch einen solchen Eingriff den Pankreassaft vom Darne fernzuhalten.“ „Nun, warum exstirpierten nicht Sie die Bauchspeicheldrüse?“ sagte ich. „Das ist bei der Lage der Drüse kaum möglich“, meinte er. Ich hatte schon vorher meine Versuche mit Leberexstirpation ausgeführt, traute mir einige chirurgische Fertigkeit zu und sagte daher in meinem jugendlichen Übermut: „Warum sollte das nicht möglich sein? Geben Sie mir einen Hund, und ich will es einmal versuchen, ihm das Pankreas zu entfernen.“ Gesagt, getan, v. Mering schickte mir an demselben Tage einen Hund aus dem Hoppe-Seyley'schen Institut, an dem er arbeitete, in das Laboratorium der Naunyn'schen Klinik, und ich exstirpierte diesem Hund unter Assistenz von v. Mering das ganze Pankreas ohne besondere Vorbereitungen, indem ich mich nur bemühte, möglichst sauber zu operieren. Das Tier überstand die Operation auffallend gut und sollte nach Heilung der Wunde zu den Versuchen über die Fettresorption dienen. Wir dachten so wenig an einen Diabetes, daß wir es sogar unterließen, in den ersten Tagen den Urin auf Zucker zu untersuchen.

Es traf sich nun, daß v. Mering infolge einer schweren Erkrankung in seiner Familie genötigt war, auf 8 Tage zu verreisen. Mittlerweile bewegte sich der bis dahin stubenreine Hund frei im Laboratorium und sollte daran gewöhnt werden, wie es bei uns bei Stoffwechselversuchen üblich war, Harn und Exkremente in vorgehaltene Schalen zu entleeren. Aber es kam wiederholt vor, daß das Tier Urin ins Zimmer entleerte, und ich machte dem Laboratoriumsdienner Vorwürfe, weil er den Hund nicht rechtzeitig ins Freie geführt hätte. „Das habe ich getan“, meinte er, „aber das Tier ist so sonderbar. Kaum hat es seine Blase gründlich entleert und bald läßt es wieder große Mengen Urin.“ Einer momentanen Eingebung folgend, sammelte ich mit einer Pipette einige Kubikzentimeter des auf den Fußboden entleerten Urins und untersuchte ihn auf Zucker. Er gab sehr starke Reduktion, und ich konnte feststellen, daß er mehr als 10 Proz. Zucker enthielt. Mein erster Gedanke war, daß der Hund vielleicht vorher durch v. Mering sehr viel Phloridzin erhalten haben könnte. Aber die Zuckerausscheidung hielt dafür zu lange an. Ich operierte daher rasch noch mehrere andere Hunde, die vor der Operation sicher zuckerfrei waren, und alle bekamen einen schweren Diabetes, wie ausnahmslos auch später alle Hunde, bei denen die Bauchspeicheldrüse vollständig entfernt war.

Als v. Mering von seiner Reise zurückkam, konnte ich ihm berichten, daß die totale Pankreasexstirpation regelmäßig einen Diabetes zur Folge hatte. Wir beschlossen nun, die Versuche über die Fettresorption zurückzustellen — diese wurden später durch Abelman von mir operierten Tieren durchgeführt — und zunächst den Diabetes näher zu studieren. Da wir die Versuche gemeinsam begonnen und wohl in der ersten Zeit auch manche Gedanken über die Ergebnisse miteinander ausgetauscht hatten, haben wir die ersten Mitteilungen auch gemeinsam veröffentlicht. Weil aber v. Mering die operative Technik nicht beherrschte und wohl auch die Tragweite der Untersuchungen nicht ebenso hoch einschätzte wie ich, überließ er mir die weitere Verfolgung des Gegenstandes und hat selbst sich mit dem Pankreasdiabetes überhaupt nicht mehr eingehend beschäftigt. Auch die ersten Mitteilungen in dem Straß-

*) Vortrag, gehalten in der Festsitzung der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für innere Medizin am 18. XI. 1928 zu Köln a. Rh.

burger medizinisch-naturwissenschaftlichen Verein im Mai 1889, so wie auf dem Internationalen Physiologenkongreß in Basel wurden von mir erstattet. In einem Vortrage, den ich im September 1889 auf der Naturforscherversammlung in Heidelberg über die Beziehungen zwischen Pankreasaffektionen und dem Diabetes mellitus beim Menschen gehalten habe, gelangte ich schon damals zu dem Schlusse, daß sicher sehr viele, vielleicht aber auch alle Fälle von echtem Diabetes beim Menschen auf Störungen der Pankreasfunktion zu beziehen sind.

So war die Entdeckung des Pankreasdiabetes zunächst, wie gesagt, nur einem Zufall zu danken. Aber es war vielleicht ein glücklicher Zufall, daß gerade v. Mering und ich, die wir uns schon früher mit dem Diabetes beschäftigt hatten, diesen Befund erhoben haben und in der Lage waren, ihn weiter eingehend zu verfolgen. Ein mir nicht gerade wohlwollender Kollege meinte zwar vor einiger Zeit in einer Veröffentlichung, daß als der eigentliche Entdecker des Pankreasdiabetes nur der Laboratoriumsdiener zu bezeichnen sei. Aber es wird ja erzählt, daß auch die Entdeckung der Röntgenstrahlen nur einer Putzfrau zu verdanken sei, die zufällig ein Staubtuch auf der Kathodenröhre liegen ließ. Immerhin war es doch gut, daß Röntgen daraus einige Folgerungen ziehen konnte.

Selbstverständlich haben wir uns vor der Veröffentlichung unserer Versuche, wie es sich gebührte, noch in der Literatur umgesehen. Wir konnten zunächst feststellen, daß alle früheren Bemühungen, experimentell die Funktion der Bauchspeicheldrüse auszuschalten, so zahlreich sie waren, daran scheiterten, daß sie in unzulänglicher Weise ausgeführt wurden. Nur so konnte sich die damals herrschende Ansicht festsetzen, daß die Bauchspeicheldrüse ein entbehrliches Organ sei, dessen Entfernung überhaupt keine nachweisbaren Störungen im Organismus zur Folge hätte.

Die ersten Versuche, die Drüse operativ zu entfernen, lagen weit zurück. Schon im Jahre 1682 hatte Conrad Brunner solche unternommen in der Absicht, nachzuweisen, daß die von ihm entdeckten und nach ihm benannten Brunnerschen Drüsen im Duodenum die gleichen Funktionen auszuüben vermöchten, wie die Bauchspeicheldrüse. Es war wieder ein eigentümliches Spiel des Zufalls, daß eines Tages, als mich, mehr als 200 Jahre später, mein Weg über den Straßburger Gerümpelmarkt führte, mein Blick an dem Tische eines Antiquars auf das aufgeschlagene Titelkupferbild eines kleinen Büchleins fiel, auf dem in allegorischer Darstellung unverkennbar eine Operation an dem Pankreas eines Hundes abgebildet war. Es war das die 1683 erschienene Schrift von Conrad Brunner „*Experimenta nova circa pancreas*“, die ich in der Lage bin, Ihnen hier vorzuzeigen. Brunners Tiere überstanden die Operation sehr gut und blieben lange am Leben. Aber es geht aus der Beschreibung hervor, daß nur Teile der Drüse entfernt wurden, und der ganze horizontale Abschnitt des Organes zurückgelassen wurde. Wie Bouchardat erwähnt, soll dann Haller darüber berichtet haben, daß Hunde, denen er das Pankreas entfernt hätte, in einem Zustande äußerster Abmagerung zugrunde gegangen seien, trotz stärkster Gefräßigkeit, die von außerordentlichem Durste begleitet war. Bouchardat selbst bemerkt 1846, daß er alle Hunde, bei denen er das Pankreas zu extirpieren versucht hat, an den unmittelbaren Folgen der Operation verloren hat. Er erwähnt aber eine vorübergehende Glykosurie nach Unterbindung eines Ausführungsganges.

Spätere Autoren, wie Frerichs (1849), Bidder und Schmidt (1852) begnügten sich damit, den Ausführungsgang der Drüse zu unterbinden, übersahen aber, daß die Drüse mehrere Ausführungsgänge besitzt, so daß nicht einmal ihre Absicht erreicht wurde, den Pankreassaft vom Darne fernzuhalten. Aber auch solche, die, wie Claude Bernard (1856), Pawlow (1876), Langendorff (1879) u. a., die anatomischen Verhältnisse besser berücksichtigten, achteten nur auf Verdauungsstörungen und dachten nicht daran, daß das Pankreas noch andere Funktionen im Stoffwechsel haben könnte. Claude Bernard, der, wie erwähnt, die vollständige Exstirpation der Drüse für unausführbar hielt, suchte eine Verödung des Organes dadurch zu erzielen, daß er Fettmassen in die Ausführungsgänge injizierte. Die Verdauungsstörungen, die er darnach beobachtete, wurden aber von Schiff bei einer Wiederholung der Versuche mit Paraffininjektion in die Ausführungsgänge vollständig ver-

mißt. Schiff gab ausdrücklich an, daß die Tiere sich trotz vollständiger Verödung der Drüse ganz wie normale Hunde verhielten. Andere Autoren, die vor uns Pankreasextirpationen ausgeführt hatten, haben offenbar die Drüse nicht vollständig entfernt, so Bérard und Colin (1858) und Martinotti (1888). Der amerikanische Chirurg Senn (1888), der gründlicher operierte, verlor seine Tiere unter Erscheinungen, die an Diabetes denken lassen konnten, hatte aber offenbar den Urin nicht auf Zucker untersucht. In der ausgesprochenen Absicht, die Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Pankreaserkrankungen aufzuklären, hatten, außer Bouchardat, nur Klebs und Munk (1869) Operationen am Pankreas ausgeführt; aber sie erzielten nur negative Ergebnisse, die sie veranlaßten, das Vorkommen von Diabetes bei Pankreasaffektionen auf gleichzeitige Läsionen des Plexus solaris zurückzuführen. Auch Finkler erwähnte 1886, daß es ihm nicht gelungen sei, durch Ausschaltung des Pankreas einen Diabetes zu erzeugen. Doch liegen keine genaueren Mitteilungen über seine Versuche vor.

Bemerkenswerter als alle älteren Ergebnisse experimenteller Untersuchungen waren aber die Angaben über anatomische Befunde am Pankreas bei Diabetischen. Bedenkt man, wie dürrig im allgemeinen die Ergebnisse einer Autopsie bei einem Diabetischen zu sein pflegten — ich erinnere mich eines Ausspruchs von Nounyn an einem Tage, an dem zufällig 2 Diabetiker in der Klinik gestorben waren: „Es gibt nichts Langweiligeres als die Sektion eines Diabetikers, es sei denn die Sektion von 2 Diabetikern“ —, so muß man sagen, von den anatomischen Veränderungen bei Diabetischen nahmen die Läsionen des Pankreas auch früher schon weitaus die erste Stelle ein:

Schon 1788 erwähnte Cowley einen Fall von Diabetes mit Pankreaserkrankung. Später sind solche Fälle von Chopart, Bright, Bouchardat, Griesinger, v. Recklinghausen, Klebs, Lancereaux und vielen anderen in großer Zahl mitgeteilt worden. Frerichs fand unter 40 Sektionen von Diabetischen 12mal Veränderungen am Pankreas, Seegen unter 30 Fällen 13mal eine Pankreasaffektion; nach Senator sollen sogar in der Hälfte aller Diabetesfälle Veränderungen am Pankreas gefunden werden.

Bouchardat war der erste, der (1846) eine Theorie von dem pankreatischen Ursprung des Diabetes aufzustellen versuchte. Er stellte sich vor, daß bei Störungen der Pankreasfunktion das diastatische Ferment vikariierend in den Magen ausgeschieden werde, hier eine beschleunigte Umwandlung der Amylaceen in Zucker und dadurch die Glykosurie bewirke. Diese schlecht begründete Auffassung fand keinen Anklang, bis Lancereaux 1877 seine Lehre von den verschiedenen Formen des Diabetes, dem „*Diabète maigre*“ und „*Diabète gras*“ aufstellte. Darnach sollte der Diabetes mellitus kein einheitlicher Begriff sein, sondern nur ein Sammelname für verschiedene Zustände, von denen einer an gewisse Pankreasläsionen gebunden sei. Der „*Diabète pancréatique*“ sollte sich durch akuten Beginn, außerordentlich raschen Kräfteverfall, Verdauungsstörungen und rapiden Verlauf auszeichnen. Während nun gegen diese Auffassung auf Grund der Inkongruenz des klinischen Bildes mit den anatomischen Veränderungen am Pankreas von verschiedenen Seiten Bedenken geltend gemacht wurden, die darin gipfelten, daß die beobachteten Veränderungen des Pankreas nicht die Ursache des Diabetes, sondern dessen Folgezustände sein könnten, oder daß beides, Diabetes und Pankreaserkrankung, auf eine gemeinsame Ursache, insbesondere auf eine Affektion nervöser Apparate, zurückzuführen sei, glaubte ein anderer französischer Autor, Baumel in Montpellier (1881), die Lehre vom pankreatischen Ursprung des Diabetes noch mehr verallgemeinern zu dürfen. Er vertrat die Ansicht, daß überhaupt alle Fälle von Diabetes auf eine Erkrankung des Pankreas zurückzuführen seien. Er wollte in allen Fällen von Diabetes bei seinen anatomischen Untersuchungen Veränderungen am Pankreas nachgewiesen haben, in leichteren Fällen nur mikroskopische, in schwereren auch makroskopische.

Aber Baumels Stimme verhallte klanglos, und man sprach kaum noch vom Pankreasdiabetes, als v. Mering und ich unsere Beobachtungen veröffentlichten.

Auch die Ergebnisse unserer Untersuchungen wurden nicht widerspruchlos aufgenommen. Zunächst bezweifelte man die Konstanz des Befundes. Auch den Experimenta-

toren, die unsere Untersuchungen nachprüfen wollten, gelang es offenbar nicht immer, die Schwierigkeiten der Total-exstirpation des Pankreas zu überwinden, so: de Dominicis, Reale und de Renzi in Italien, Thiroloix in Frankreich u. a. Eigentümlicherweise wird gerade von deutschen Autoren häufig de Dominicis gleichwertig mit uns als Entdecker des experimentellen Pankreasdiabetes angeführt. Aber die Mitteilung von de Dominicis über seine unabhängig von den unseren angestellten Untersuchungen erschien zuerst im Dezember 1889, nachdem schon im Mai 1889 in- und ausländische Zeitschriften Berichte über unsere Befunde gebracht hatten. Außerdem waren seine Resultate vollkommen von den unsrigen abweichend. Es gelang ihm ebensowenig wie den anderen genannten Autoren, die Glykosurie nach der Pankreasexstirpation regelmäßig nachzuweisen, und er bestritt daher die direkte Wirkung des Pankreas auf den Kohlenhydratumsatz im Organismus; er meinte zunächst auch, daß die Glykosurie nur eine Folge der schweren Verdauungsstörungen sei, die durch den Fortfall der äußeren Sekretion des Pankreas hervorgerufen wird. Die Wirkung dieser Verdauungsstörungen stellte er sich aber so vor, daß sie zu abnormen Zersetzungen der Nahrungsstoffe im Darmlumen führten, wodurch Gifte gebildet würden, die nach ihrer Resorption die Glykosurie erzeugen sollten. Die anderen Autoren glaubten die Glykosurie nur als eine Folge von Nebenverletzungen, insbesondere Nervenläsionen, auffassen zu müssen. Diesen letzteren, immer wiederkehrenden Einwand hatten v. Mering und ich eigentlich schon in unserer ersten Arbeit widerlegt. Wir glaubten durch unsere Versuchsanordnung es ausgeschlossen zu haben, daß irgendwelche Nebenverletzungen oder Störungen der äußeren Sekretion der Bauchspeicheldrüse die Ursache der Zuckerausscheidung sein könnten, und wir kamen zu der Überzeugung, daß es sich nur um den Ausfall einer spezifischen Funktion der Bauchspeicheldrüse im intermediären Stoffwechsel handeln könnte. Wir suchten es auch zu beweisen, daß dabei nicht eine Retention einer die Zuckerausscheidung bewirkenden Substanz in Frage kommen konnte, sondern nur der Mangel von etwas, das die Bauchspeicheldrüse für den normalen Verbrauch des Zuckers im Organismus hergeben müßte. Lépine hat es für sich in Anspruch genommen, und das ist auch in die neueste Literatur übergegangen, daß er der erste war, der die Bauchspeicheldrüse auf Grund unserer Untersuchungen als ein Organ mit „innerer Sekretion“ bezeichnet hat. Es ist richtig, die Worte „innere Sekretion“ hatten wir in unseren ersten Mitteilungen noch nicht gebraucht. Das war aber auch zu Beginn des Jahres 1889, zu Anfang des Jahres, in dem Brown-Séguard diesen Ausdruck erst geprägt hat. Daß wir aber niemals etwas anderes im Sinne hatten als das, was man später als „innere Sekretion“ bezeichnete, geht aus allen unseren Ausführungen und Versuchsanordnungen deutlich hervor. Lépine meinte, ich hätte mich zu seiner Auffassung erst bekehrt, nachdem ich meine Versuche mit Transplantation von Pankreasstücken unter die Bauchhaut ausgeführt hatte. Aber er übersieht, daß ich diese Transplantationsversuche gerade deshalb angestellt hatte, weil ich zeigen wollte, daß das Pankreas in gleicher Weise wirkte wie andere endokrine Drüsen.

Die Ergebnisse dieser meiner Transplantationsversuche wurden bestätigt durch Versuche, die ziemlich gleichzeitig und unabhängig von den meinigen in ähnlicher Weise von Hédon in Montpellier ausgeführt wurden, einem Autor, der auch sonst noch wertvolle Beiträge zur Kenntnis des Pankreasdiabetes geliefert hat. Die Fähigkeit der unter die Haut verlagerten Pankreasstücke, das Auftreten des Diabetes zu verhindern, der nach ihrer Entfernung sofort in Erscheinung trat, galt nun lange Zeit als ein sicherer Beweis für die innere Sekretion des Pankreas, bis Pflüger im Jahre 1905 sich an dem Studium des Pankreasdiabetes zu beteiligen begann. Es wird vielen von Ihnen vielleicht noch in Erinnerung sein, welche Kämpfe ich mit diesem temperamentvollen Autor zu bestehen hatte, der mit persönlichen Verunglimpfungen seiner Gegner nicht zu kargen pflegte.

Die Sache hatte ihre Vorgeschichte, wie ich vielleicht hier kurz erwähnen darf. Als ich nach Köln kam, machte ich Pflüger einen Höflichkeitsbesuch und wurde von ihm sehr freundlich empfangen. Er schenkte mir sogar ein Exemplar seiner Monographie über das Glykogen, die ich mit Interesse studierte. Dabei fielen mir in seinen Ausführungen über die Folgen der Pankreasexstirpation einige Mißverständnisse auf, die ich mir nur dadurch erklären konnte, daß

Pflüger selbst noch kein Tier nach der Pankreasexstirpation gesehen hatte. Ich erwähnte das bei einem gelegentlichen Gespräch mit einem seiner Mitarbeiter und erbot mich, nach Bonn herüber zu kommen, um für Pflüger ein paar Hunde zu operieren, die er dann selbst beobachten könnte. Es war das ganz harmlos und respektvoll von mir gemeint. Aber Pflüger nahm dieses Anerbieten offenbar übel. Er verzichtete auf meine Mitwirkung und ließ die Operationen durch Witzel ausführen, um dann desto gehässigere Angriffe gegen mich zu richten.

Pflüger bezweifelte schließlich, ob „es überhaupt einen Pankreasdiabetes gibt“. Er glaubte, die Wirkungen der Pankreasexstirpation nur auf die Läsion eines „im Duodenum gelegenen antidiabetischen nervösen Zentralorganes“ zurückführen zu dürfen, das er mit dem im Herzen gelegenen peripheren nervösen motorischen Zentralorgan verglich.

Demgegenüber konnte ich zeigen, daß Hunde, denen ich nach Transplantation eines kleinen Pankreasstückes unter die Bauchhaut und nach Anlegung einer Gastroenterostomie und Cholezystoenterostomie das ganze Duodenum mit dem ganzen in der Bauchhöhle zurückgebliebenen Pankreasrest exstirpierte, keine Zuckerausscheidung zeigten und erst nach Entfernung des unter die Haut transplantierten Stückes diabetisch wurden. Diese Versuche, sowie die von meinem Assistenten Forsbach unter meiner Mitwirkung ausgeführten Parabiostests, bei denen es sich zeigte, daß ein mit einem anderen Hunde nach dem Verfahren von Sauerbruch und Heyde parabiologisch vereinigter Hund nach der Pankreasentfernung nicht diabetisch wurde, solange er mit seinem Gefährten verbunden blieb, trugen wesentlich zur Befestigung der Lehre von der inneren Sekretion des Pankreas bei.

Mittlerweile hatte die Lehre vom Pankreasdiabetes eine sehr wesentliche Unterstützung durch die Ergebnisse der anatomischen Untersuchungen erfahren. Es mehrten sich bald die Beobachtungen über anatomische Veränderungen am Pankreas von Diabetikern. Doch überwogen zunächst noch die negativen Befunde. Dann lenkte sich die Aufmerksamkeit immer mehr auf die besonderen Zellgruppen, die in das nach außen sezernierende Drüsengewebe des Pankreas inselartig eingelagert erscheinen und als „Langerhanssche Inseln“ schon lange bekannt waren. Langerhans hatte diese Zellhaufen schon 1869 beschrieben, sich aber über ihre Funktion keine besonderen Gedanken gemacht. Einige Nachuntersucher glaubten sie als Lymphfollikel ansprechen zu dürfen, wie sie in vielen anderen Organen gefunden werden. Dagegen wurde eingewandt, daß sie nicht wie die Lymphfollikel in anderen Organen sich an der Wucherung des lymphoiden Gewebes bei der Leukämie beteiligten. Es konnte dann durch genauere Untersuchungen festgestellt werden, daß diese Zellen epithelialen Ursprungs waren und als Drüsenzellen anzusprechen waren, die sich aber durch ihr Aussehen von den nach außen sezernierenden Drüsenzellen des Pankreas wesentlich unterschieden. Man stritt darüber, ob diese Zellgruppen Ausführungsgänge hätten, ob sie Rudimente einer besonderen in das Pankreas eingelagerten atavistischen Drüse seien, ob sie sich an der Bildung gewisser Bestandteile des Pankreassaftes beteiligten, des diastatischen Ferments oder eines Coferments für das Trypsin. Einzelne Autoren behaupteten, daß die Azini und die Inseln zwar in ihrer Struktur verschieden seien, sich aber in ihrer Funktion durchaus gleichartig verhalten. Lewaschew meinte, daß die Inseln nur als Azini in einem Zustande funktioneller Erschöpfung anzusehen seien, die nach einer Ruheperiode ihre außensekretorische Funktion wieder aufnehmen könnten.

Laguesse war der erste, der im Jahre 1893 die Vermutung aussprach, daß die Inselzellen die besondere Funktion auszuüben hätten, das dem Kohlenhydratstoffwechsel dienende innere Sekret zu liefern, während die Zellen der Azini die äußere Sekretion zu besorgen hätten. Ihm schlossen sich zunächst Diamare und Schäfer an. Doch vertrat auch Laguesse noch die Ansicht, daß Übergangsformen zwischen Azinis und Inseln gefunden werden, und daß eine fortwährende Umwandlung von Azinis in Inseln und von Inseln in Azini stattfände, je nachdem die Anforderungen an die äußere oder die innere Sekretion größer würde. Andere Autoren, vor allem Diamare, Opie und Sobolew betrachteten dagegen das Inselgewebe als ein selbständiges endokrines Organ, das zu der nach außen sezernierenden Drüse nur räumliche Be-

ziehungen hätte, so, wie die ähnlichen epithelialen Gebilde, die Epithelkörperchen zur Schilddrüse, die Rinde der Nebennieren zu ihrer Marksubstanz, der Vorderlappen zum Hinterlappen der Hypophyse. Man wies auf die Veränderungen in der Größe und Zellstruktur der Inseln hin, die durch Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels, durch Zufuhr von Traubenzucker, durch Phloridzin- und Adrenalininjektionen hervorgerufen werden konnten. Dazu kamen die sich häufiger Befunde über anatomische Veränderungen an den Langerhansschen Inseln bei diabetischen Menschen, wie sie von Dieckhof, Lewaschew, Opie, vor allem von Weichselbaum und Stangl beschrieben wurden. Man fand Atrophie und Schwund der Inseln, hyaline und hydropische Degenerationen an den Inselzellen, Vakuolenbildung, Verkalkung und Sklerose. Heiberg in Kopenhagen arbeitete eine besondere Methode zur exakten Bestimmung von Größe und Zahl der Inseln aus und fand diese regelmäßig weitgehend vermindert bei Diabetischen. Als besonders beweiskräftig aber sah man den von Schulze, von Lewaschew und anderen geführten Nachweis an, daß nach Unterbindung der Ausführungsgänge eine weitgehende Atrophie des Drüsenparenchyms eintritt, während die Inseln intakt bleiben, und daß in solchen Fällen der Diabetes erst dann auftritt, wenn der nur noch aus Inseln bestehende Pankreasrest entfernt wird. Ich selbst habe auch ähnliche Beobachtungen an transplantierten Pankreasstücken gemacht. So befestigte sich immer mehr die Anschauung, daß in den Langerhansschen Inseln die Bildungsstätte für das im Kohlenhydratstoffwechsel wirksame Pankreashormon zu suchen ist, für das die Bezeichnung „Insulin“ schon vorgeschlagen wurde, als seine Existenz noch nicht einmal nachgewiesen war. Macleod gibt an, daß der englische Physiologe Schafer zuerst im Jahre 1916 diese Bezeichnung für das damals noch hypothetische Pankreashormon gebraucht habe. Doch findet sich bereits der Ausdruck „Insulin“ in einer Arbeit von de Meyer in Brüssel, die 1910 erschienen ist.

Es fehlte aber bis in die neueste Zeit hinein auch nicht an Autoren, die eine funktionelle Verschiedenheit der Azini und der Inseln in Abrede stellten. Noch im Jahre 1920 hat Carly Seyfarth in Leipzig auf Grund seiner entwicklungsgeschichtlichen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen mit größter Bestimmtheit die Ansicht vertreten, daß die Langerhansschen Inseln nicht Organ sui generis sind, daß sie vielmehr nur eine besondere Erscheinungsform des sezernierenden Parenchyms darstellen. „Es sind die Brennpunkte, von denen im fötalen und auch im postfötalen Leben der allergrößte Teil des eigentlichen Drüsenparenchyms seinen Ausgangspunkt nimmt. Es sind Vorstufen in der Entwicklung und bei der Regeneration des Drüsenparenchyms.“ An der inneren Sekretion seien Langerhanssche Zellhaufen und Azini gleichermaßen beteiligt.

Ein absolut sicherer Beweis, daß in den Inseln die wichtigste Bildungsstätte des gesuchten Pankreashormons gegeben ist, konnte erst geführt werden, nachdem es der Torontoer Schule Macleods und seiner Mitarbeiter gelungen war, dieses Hormon soweit zu isolieren, daß es quantitativ ausgewertet werden konnte, wenn auch vorläufig nur durch das Maß seiner biologischen Wirkungen auf den Blutzuckergehalt. Es konnte nun nachgewiesen werden, daß in den nach Unterbindung der Ausführungsgänge atrophierten Resten der Bauchspeicheldrüse, in denen die nach außen sezernierenden Azini fast vollständig zugrunde gegangen waren und nur noch Inselgewebe übrig blieb, sehr viel größere Mengen der wirksamen Substanz enthalten waren als im normalen Pankreasgewebe. Es konnte auch gezeigt werden, daß aus dem besonderen kleinen Organ, das bei gewissen Fischarten getrennt von der eigentlichen Bauchspeicheldrüse neben der Gallenblase gelegen ist, und das seiner Struktur nach als eine Anhäufung von Inselsubstanz angesprochen werden darf, 5–7mal soviel Insulin erhalten werden konnte, als von der gleichen Gewichtsmenge der eigentlichen Pankreasdrüse dieser Tiere. Jenes kleine Organ war übrigens schon 1846 von Stannius bei Knochenfischen und anderen niederen Wirbeltieren beschrieben und als Blutdrüse angesprochen worden. Diamare hat es dann um die Wende dieses Jahrhunderts als ein den Langerhansschen Inseln entsprechendes und dem Kohlenhydratstoffwechsel dienendes Organ angesprochen.

Doch möchte ich immerhin betonen, daß die Ergebnisse

der anatomischen und embryologischen Untersuchungen, die für einen gemeinsamen Ursprung beider Zellformen und Uebergangsmöglichkeiten der einen in die andere sprechen, durch die quantitativen Differenzen im Insulingehalt nicht widerlegt wird. Auch Macleod gibt dieses zu und hält es sogar für möglich, daß bei krankhafter Störung der innersekretorischen Pankreasfunktion eine Neubildung von Inselzellen aus Drüsenzellen oder aus gemeinsamen Vorstufen beider Zellarten auch im postfötalen Leben erfolgen kann. Dadurch wäre ein Weg zur Heilung selbst für schwerere, auf weitgehendem Schwund der Inselzellen beruhende Fälle von Diabetes gegeben.

Die erwähnte Beobachtung, daß nach Unterbindung der Ausführungsgänge nur die außensekretorischen Drüsenzellen atrophieren, während die Inselzellen übrig bleiben, hat nun insofern noch eine ganz besondere Bedeutung erlangt, als sie der Ausgangspunkt für die nun schließlich den Torontoer Forschern geglückte Gewinnung des therapeutisch verwendbaren Pankreashormons, des Insulins, geworden ist. Banting und Best in Toronto gingen von der schon von anderen Autoren geäußerten Annahme aus, daß alle früheren Bemühungen, das lange ersehnte Ziel zu erreichen, nur darauf gescheitert waren, daß das innersekretorische Hormon bei der Verarbeitung der unversehrten Bauchspeicheldrüse durch die verdauenden Fermente des äußeren Sekretes vernichtet wird. Sie versuchten daher zunächst ein wirksames Produkt aus Drüsen zu gewinnen, in denen das nach außen sezernierende Drüsenparenchym atrophiert war. Es gelang ihnen dieses, und sie vermochten auch weiter ein wirksames Extrakt aus dem Pankreas von Kälberföten herzustellen, bei denen die im intrauterinen Leben zwecklose Sekretion der Verdauungsfermente noch darniederliegt, während das innere Sekret schon wirksam ist. Es war bekannt, daß man trächtigen Tieren die Bauchspeicheldrüse entfernen kann, ohne daß sie diabetisch werden, weil das Pankreas der Föten auch das Muttertier mit seinem Insulin versorgen kann. Erst nachdem nun die Torontoer Forscher auf solchen Umwegen zum Nachweis der wirksamen Substanz gelangt waren, gingen sie dazu über, normale Bauchspeicheldrüsen zu verarbeiten und die störende Wirkung der tryptischen Fermente in einfachster Weise dadurch auszuschalten, daß sie die möglichst frisch entnommenen und rasch zerkleinerten Drüsen in gekühlten salzsäurehaltigen Alkohol brachten, ein Verfahren, das schließlich auch erst die fabrikmäßige Darstellung des Insulins in großen Mengen ermöglicht hat.

Man hat es als beschämend für die physiologische und medizinische Forschung bezeichnet, daß es mehr als 32 Jahre gedauert hat, bis man aus der Entdeckung des Pankreasdiabetes die so naheliegenden therapeutischen Konsequenzen hat ziehen können. Aber es ist begreiflich und entschuldigbar, wenn man den Ursachen nachgeht. Pankreaspräparate therapeutisch zu verwenden, lag gewiß sehr nahe, und ich selbst habe gleich nach der Entdeckung des Pankreasdiabetes solche Versuche gemacht. Aber es zeigte sich, daß die Verfütterung von Bauchspeicheldrüsen die Zuckerausscheidung nicht herabdrückte, sondern viel eher noch steigerte, was offenbar darauf beruhte, daß unter dem Einfluß der zugeführten Drüsenfermente die Nahrung im Darne besser ausgenutzt wurde. Ich versuchte dann subkutane Injektionen von Pankreasextrakten, die sogar zu einer Herabsetzung der Zuckerausscheidung führten, aber gleichzeitig zu so schwerer Schädigung der Tiere, daß das Verfahren nicht nur praktisch unbrauchbar erschien, sondern auch das Ergebnis der Versuche nicht einmal als beweiskräftig für die Wirkung eines Pankreashormons angesehen werden konnte. Eine Isolierung der wirksamen Substanz und ihrer Trennung von Proteinkörpern und Fermenten erschien damals aussichtslos, weil man bei dem damaligen Stand unserer Kenntnisse nur vermuten konnte, daß diese Substanz selbst auch zu den Proteinkörpern oder Fermenten gehörte. Spätere Autoren, die sich bemühten, die wirksame Substanz von den schädlichen Beimengungen zu trennen, bedienten sich zum Teil sogar ähnlicher Verfahren, wie die, die schließlich zum Ziele geführt haben. So erwähnt Macleod, daß Gley in Frankreich, ein um die Lehre von der inneren Sekretion sehr verdienter Autor, schon im Jahre 1905 bei der Société de Biologie in Paris ein verschlossenes Kuvert hinterlegt hatte, in dem die Mitteilung enthalten war, daß es ihm gelungen sei, aus den sklerosierten Resten der nach Injektion von Fremdkörpern in die Ausführungsgänge verödeten Bauchspeicheldrüsen Extrakte zu

gewinnen, die bei entpankreaten Hunden die Zuckerausscheidung im Harn herabsetzten. Auch die Anwendung von Alkohol zur Isolierung der wirksamen Substanz wurde schon früher versucht. Ein von Blumenthal auf diesem Wege aus dem Pflanzensaft von Bauchspeicheldrüsen schon 1898 hergestelltes Extrakt erwies sich aber als so giftig, daß es nicht verwendbar war. Sehr viel weiter kam Zuelzer mit seinem gleichfalls auf der Anwendung von Alkohol beruhenden Verfahren, durch das es ihm im Jahre 1908 gelang, ein Präparat zu gewinnen, das nicht nur im Experiment die Nebennierenglykosurie beseitigte, sondern auch bei diabetischen Menschen die Zuckerausscheidung herabzusetzen vermochte. Die Versuche, die auf die Empfehlung von Zuelzer durch Forschbach an meiner Klinik ausgeführt wurden, ergaben aber so unangenehme Nebenwirkungen, daß wir darauf verzichten mußten, sie fortzusetzen. Ich mache es mir zum Vorwurf, daß wir uns damals nicht bemüht haben, in Betracht der unzweifelhaften Einwirkungen auf die Zuckerausscheidung den Ursachen dieser Nebenwirkungen nachzugehen, und uns damit begnügt haben, die Unbrauchbarkeit des Präparates zur Behandlung von Menschen festzustellen. Einige Jahre nach Zuelzer hat der Amerikaner Scott durch ein etwas komplizierteres Verfahren ein Pankreasextrakt gewonnen, das die Zuckerausscheidung bei diabetischen Hunden herabzusetzen vermochte, aber er bezweifelte selbst, ob es sich dabei um Wirkungen des Pankreashormons gehandelt hat.

Offenbar war die Zeit damals noch nicht reif für ein Gelingen aller solcher Bemühungen. Es mußten erst einige Vorbedingungen erfüllt sein. Entscheidend für den Erfolg der kanadischen Forscher war vielleicht in erster Linie der Umstand, daß die in neuerer Zeit ausgebildeten mikroanalytischen Methoden ihnen ermöglichten, exakte quantitative Bestimmungen des Blutzuckers in kleinsten Blutmengen auszuführen, solche beliebig oft zu wiederholen, und somit eine viel genauere Kontrolle über die Wirkungen ihrer Präparate auszuüben, als es jemals durch die Berücksichtigung des Zuckergehaltes im Harn allein möglich gewesen wäre. Dazu kam, daß man mittlerweile durch die Untersuchungen an anderen endokrinen Organen, insbesondere an der Schilddrüse, den Nebennieren und dem Hirnanhang, manches über die Natur und Eigenschaften der hormonartig wirkenden Substanzen ermittelt hatte, was Anhaltspunkte für die zu wählenden Isolierungsmethoden geben konnte. Es kam wohl auch noch in Betracht, daß reichlichere Hilfsmittel und unbegrenzte Mengen von Rohmaterial den amerikanischen Autoren zur Verfügung standen. Das Wichtigste war vielleicht, daß diese sich nicht durch die toxischen Eigenschaften ihrer Extrakte abschrecken ließen, sondern damit rechneten, daß solche nicht allein durch Beimengung von toxischen Produkten, sondern auch durch übermäßige Dosierung der wirksamen Substanz bedingt sein konnten. Und schließlich bleibt es ihr großes Verdienst, daß sie alle diese Vorteile richtig ausgenutzt haben und folgerichtig und beharrlich bis zum Ziele vorgedrungen sind.

Durch die Darstellung des Insulins ist der letzte und schwerste Einwand beseitigt worden, der gegen die Lehre von der innersekretorischen Funktion des Pankreas und seine Bedeutung für den Kohlenhydratumsatz immer wieder erhoben wurde, und so ist damit die Frage nach der Existenz des Pankreasdiabetes im positiven Sinne zu einem gewissen Abschluß gelangt. Aber es geht auch hier nicht anders als auf anderen Gebieten der Naturwissenschaften: Jede neue Erkenntnis einer Tatsache und jede Lösung eines Rätsels wirft neue Fragen auf und stellt uns vor neue Rätsel. Es würde mich weit über den Rahmen des heutigen Vortrages hinausführen, wollte ich auch nur in größter Kürze alle Aufgaben aufzählen, die die Entdeckung des Insulins der klinischen Beobachtung und der experimentellen Forschung gestellt hat. Eine schier unübersehbare Literatur hat sich ja schon in den wenigen Jahren angehäuft. Noch wissen wir nicht mit Sicherheit, was eigentlich das Insulin ist, wie es entsteht, in welcher Weise seine Wirkungen zustande kommen, worauf es beruht, daß sie manchmal versagen, noch wird darüber gestritten, an welchen Organen und Gewebelementen das Pankreashormon angreift, ob es den normalen Zuckerverbrauch vermittelt oder nur eine übermäßige Zuckerbildung verhindert, ob jeder Diabetes auf einer Störung der Pankreasfunktion beruht, oder ob das Ausbleiben

der Insulinwirkung auf eine andere Entstehungsweise der Krankheit hinweist. Manche dieser Fragen sind vielleicht schon ihrer Lösung nahe. Wenn es sich bestätigt, was Barger jüngst auf der Naturforscherversammlung in Hamburg behauptet hat, daß die Abelschen Insulinkristalle zu Recht bestehen, werden wir vielleicht bald genauere Aufschlüsse über das Wesen des Pankreashormons erwarten dürfen. Neue Fragen werden alsdann wieder ihrer Lösung harren, und unerreichbar wird wohl auch hier stets ein Endziel der Forschung bleiben. Aber deshalb dürfen wir es nicht unterschätzen, daß heute schon der Diabetes seine größten Schrecken verloren hat, und daß sehr zahlreiche Menschen schon jetzt gesund und tätig sind, die nur dank dem Insulin sich ihres Daseins erfreuen. Es ist vielleicht heutzutage, wo eine gewisse Unterschätzung, ja Mißachtung der wissenschaftlichen Forschung sich breit macht, nützlich, immer wieder darauf hinzuweisen, wie sehr die Entdeckung des Insulins geeignet ist, zu zeigen, daß eine nicht unmittelbar auf praktische Ziele gerichtete voraussetzungslose wissenschaftliche Forschung früher oder später auch ihre Früchte für die Praxis tragen muß. Es ist ja gar nicht nötig, daß wir die letzten Rätsel über das Wesen der Naturkräfte lösen, um sie in den Dienst der Menschheit zu stellen. Es genügt, die Gesetze zu erforschen, nach denen sie wirken, um sie zu meistern. Muß man denn, wenn man mit Freude und Bewunderung in seinem Zimmer am Rundfunkapparat die Bewegungen eines Luftschiffs auf dem Ozean verfolgen kann, die Leistungen, welche dazu geführt haben, gering schätzen, weil das Wesen der Elektrizität noch nicht endgültig erforscht ist? Wir haben es auch in der Medizin nicht nötig, von einem „Bankrott der Wissenschaft“ zu sprechen, wenn wir uns vergegenwärtigen, welche wertvolle Mittel die wissenschaftliche Forschung dem ärztlichen Handeln immer wieder zur Verfügung stellt.

Die Elektrokardiographie, ihre Entwicklung und Bedeutung für die innere Medizin*).

Von August Hoffmann, Düsseldorf.

In die ersten Jahre des Bestehens unserer Gesellschaft fällt die Einführung der Elektrokardiographie als Untersuchungsmethode für den Kreislauf. Gewiß war bereits in den vorhergehenden Jahrzehnten dem Auftreten von Aktionsströmen bei der Tätigkeit des Herzens seitens der Physiologen, so Waller, Dubois-Reymond, Bernstein, Lippmann u. a. große Aufmerksamkeit entgegengebracht, aber es fehlte an Methoden und Instrumenten, die Aktionsströme des menschlichen Herzens am unversehrten Körper sichtbar und darstellbar zu machen. Das Kapillarelektrometer von Lippmann, sowie das Differentialrheotom von Bernstein konnten nur in sehr beschränktem Maße hierbei Verwendung finden und erst die Konstruktion des Saitengalvanometers von Eynthoven gestattete, die Elektrokardiographie der Herztätigkeit als klinische Methode einzuführen und auszubilden.

Seit den Untersuchungen von Waller weiß man, daß sich die bei der Tätigkeit des Herzens im Herzmuskel entstehenden Potentialdifferenzen im ganzen Körper ausbreiten, so daß bei ruhendem Körper und Ausschaltung aller raschen Muskelbewegungen (die Atmung stört nicht) sich von zwei Punkten der Körperoberfläche überall elektrische Ströme ableiten lassen, die zeitlich und auch in ihrer Gestalt von der Tätigkeit der einzelnen Herzabteilungen abhängig sind. Das Instrumentarium, welches Eynthoven nach dem Vorbild des französischen Physikers Adèr konstruierte, das sogenannte Saitengalvanometer, besteht im Prinzip darin, daß zwischen die Polschuhe eines starken Elektromagneten ein dünner leitender Faden aufgehängt ist, dessen Enden durch Ableitungsdrähte mit der Körperoberfläche an beliebigen Stellen verbunden werden können. Durchläuft ein Stromstoß den Faden, so sucht er ihn nach der Ampèreschen Regel aus dem magnetischen Felde herauszudrängen und wiederholte Stromstöße, wie sie bei der Tätigkeit des Herzens entstehen müssen, bringen den Faden in eine hin- und hergehende Bewegung. Durch Anbringen eines Projektionsmikroskops mit starker Beleuchtung kann man den Schatten

* Vortrag für die Festsitzung der Rheinisch-westfälischen Gesellschaft für innere Medizin am 18. XI. 28 zu Köln a/Rh.