

## XIV. Diabetes-Studien.

Von

Th. Fahr (Hamburg).

(Hierzu Taf. IX.)

Durch ihre berühmten Exstirpationsversuche haben Mering und Minkowski gezeigt, daß die Entfernung des Pankreas einen rasch tödlich verlaufenden Diabetes zur Folge hat und so einwandfrei bewiesen, daß dem Pankreas eine Funktion innewohnt, die zur Regulierung des Zuckerstoffwechsels unerlässlich ist. Doch ist es seither noch nicht gelungen, diese Funktion näher zu präzisieren, zu zeigen, auf welche Weise sich das Pankreas dieser speziellen Aufgabe entledigt. Wir stellen uns vor, daß das Pankreas einen Stoff, ein „inneres Sekret“ produziert, dessen Ausfall eine irreparable Störung des Zuckerstoffwechsels auslöst, aber wir kennen diesen Stoff, dieses „Hormon“ noch nicht und erst, wenn es gelingt, dieses hypothetische innere Sekret darzustellen und mit ihm zu experimentieren, dürfen wir hoffen, die Frage des Diabetes einer befriedigenden Lösung entgegenzuführen. Erst dann wird auch eine Entscheidung darüber möglich sein, inwieweit Störungen im Pankreas für die Entstehung des Diabetes verantwortlich zu machen sind. Es ist dies ja durchaus nicht unter allen Umständen notwendig.

Wir können uns doch sehr gut vorstellen, daß ein Diabetes nicht nur dadurch entsteht, daß die Produktion des Pankreashormon infolge einer Erkrankung des Organs nicht mehr in ausreichender Weise vor sich geht, sondern auch dadurch, daß das innere Sekret des Pankreas zwar in normaler Weise gebildet wird, aber durch Störung der Korrelation zu anderen Organen, die gleichfalls im Zuckerhaushalt eine Rolle spielen, Leber, Nebennieren z. B., seine Wirkung nicht entfalten kann.

Daß wir mit morphologischen Methoden zur Kenntnis des Pankreashormon gelangen werden, ist natürlich ganz und gar unwahrscheinlich, die physiologische Chemie wird hier das letzte Wort zu sprechen haben; aber wenn wir auch die Lösung des Gesamtproblems auf morphologischem Wege nicht werden erreichen können, so ist die morphologische Methode doch imstande, zur Lösung hierhergehöriger Einzelfragen etwas beizutragen und damit das Gesamtproblem seiner Lösung wenigstens näherzubringen.

Eine solche Einzelfrage ist die Bedeutung der Langerhansschen Zellinseln des Pankreas (später immer L. I. abgekürzt), eine Frage, die in der morphologischen Pankreasforschung der jüngsten Zeit den breitesten Raum eingenommen hat.

Man vermutete in den L. I. den Ort der Hormonbildung und glaubte in Veränderungen der L. I. die anatomische Grundlage des Pankreasdiabetes gefunden zu haben.

Diese „Inseltheorie“ ist allerdings von der allgemeinen Anerkennung noch weit entfernt, neben warmen Verteidigern hat die Theorie sehr energische Gegner.

Es ist nicht meine Absicht, die ganze, sehr umfangreiche Literatur über die L. I. hier durchzusprechen, es ist dies oft genug geschehen (siehe unter anderem die Sammelreferate von Sauerbeck und Lombroso), es genügt, um den heutigen Stand der Frage kurz zu kennzeichnen, auf die neueren und einige wichtige ältere diesbezügliche Arbeiten einzugehen.

Am nachdrücklichsten haben in der jüngsten Zeit Weichselbaum und Heiberg die Inseltheorie vertreten, Weichselbaum, der von allen Autoren wohl das größte Diabetesmaterial selbst einer genauen Untersuchung unterzogen hat, berichtet, daß er in allen seinen 183 Fällen von Diabetes Veränderungen an den Inseln gefunden habe. Die häufigste Veränderung ist eine Verminderung der Zahl, diese Verminderung soll durch eine Inselatrophie zustande kommen, und diese wieder wird in der Hauptsache durch eine „hydropische“ (98 Fälle) oder „hyaline“ Degeneration (52 Fälle) oder peri- resp. intrainsuläre Entzündung (80 Fälle) bedingt. 27 mal notiert Weichselbaum Blutungen in den Inseln. Die hydropische Degeneration hat er mehr beim Diabetes der Jugendlichen, die hyaline mehr beim Diabetes älterer Leute beobachtet.

Heiberg, der den Weichselbaum'schen Ausführungen in nachdrücklichster Weise beitrifft, legt besonderen Wert auf Änderungen im Zahlenverhältnis der Inseln und glaubt, daß eine irgendwie nennenswerte Verminderung der Zahl schon genügt, um den Diabetes zu erklären.

An neuerlichen, zugunsten der Inseltheorie sprechenden Untersuchungen, erwähne ich eine Arbeit von Cecil (zitiert bei Weichselbaum), der unter 90 Fällen 78 mal Veränderungen (Sklerose, hyaline Degeneration, leukozytäre Infiltration und Hypertrophie (!?)) fand, 12 mal waren die Veränderungen auf die Inseln beschränkt.

C. Koch hat unter 22 Fällen 19 mal Veränderungen gefunden (14 mal Atrophie, 5 mal Sklerose, 5 mal hyaline Degeneration, 3 mal Infiltrate, 3 mal Blutungen).

Über ein kleineres Material berichtete Saltykow (9 Fälle mit deutlichen Inselveränderungen). Gelle und Thiers (2 Fälle mit positivem Befund im Sinne der Inseltheorie).

Gegenüber diesen Befunden, die sich aus den älteren Untersuchungsergebnissen von Opie und Sauerbeck, Weichselbaum und Stangl u. a. decken und die ja sicherlich sehr zugunsten der Inseltheorie sprechen, ist von den Gegnern dieser Hypothese immer wieder geltend gemacht worden, daß es sicher Fälle gibt, in denen die Inseln nach Zahl und Beschaffenheit keine oder keine irgendwie nennenswerten Veränderungen aufweisen, ja, daß sie trotz Diabetes selbst stark vergrößert sein können (M. B. Schmidt, Mac Callum, zitiert bei Weichselbaum).

Selbst, wenn man Falta zugibt, daß neuerdings vielleicht mit der Verfeinerung der Methoden die Möglichkeit gewachsen sei, Veränderungen an den Inseln zu erkennen, und daß unter den Fällen, die früher hinsichtlich der Inseln als intakt bezeichnet wurden, vielleicht manche waren, bei denen neuere Untersucher etwas gefunden hätten, so muß doch Falta, der im ganzen ein warmer Verteidiger der Inseltheorie ist, einräumen, daß die Veränderungen, die an den Inseln beschrieben werden, zum Teil so geringfügig sind, daß sie keine befriedigende Erklärung für das Auftreten des Diabetes liefern, speziell vermutet er dies auf S. 459 seiner Abhandlung von der Veränderung, die Weichselbaum als hydropische Degeneration beim Diabetes der Jugendlichen beschrieben hat.

Ganz und gar ablehnend verhält sich zur Inseltheorie nach wie vor v. Hansemann. Er verlegt die innere Sekretion ins Pankreasparenchym, und fertigt die Inseltheorie mit der Er-

klärung ab, die Inseln seien veränderliche Gebilde, nur eine besondere wechselnde Form des Parenchyms und alle pathologischen Befunde an den Inseln seien bedeutungslos, da die Inseln nur Parenchym darstellten, das nicht sezerniert und das infolgedessen die Funktion des Pankreas gar nicht beeinflussen könne.

Die Beobachtung, auf welcher dieser *Hansemannsche* Standpunkt basiert, daß nämlich Übergänge von Pankreasparenchym zu Inseln vorkommen, ist auch von anderen älteren und neueren Autoren (*Lewaschew*, *Laguesse*, *M. B. Schmidt*, *Herxheimer*, *Karakascheff*, *C. Koch*, *K. Koch* u. a.) gemacht worden. Von ihnen spricht auch *Karakascheff* den Inseln jegliche spezifische Bedeutung für den Diabetes ab und hält sie für Vorstufen des Parenchyms eventuell für Reserveorgane.

Einen vermittelnden Standpunkt nimmt *Herxheimer* ein: Den Pankreaszellen, sagt er, wohnt neben der äußeren auch eine innere Sekretion inne. Aus dem Parenchym bilden sich die Inseln, diese verlieren den Anschluß an die äußere Sekretion, die innere bildet sich stärker aus. Diabetes tritt bei Funktionsausfall ein, der beide Komponenten treffen kann, Verlust der Funktion der L. I. wirkt dabei stärker. Die Neubildung der L. I. bei Diabetes bedeutet einen exquisit regenerativen Vorgang.

Diesen *Herxheimerschen* Standpunkt hat im wesentlichen auch *C. Koch*, ein Schüler von *Simmonds*, akzeptiert und die hier zutage tretende Anschauung, daß Parenchym und Inseln sich an der inneren Sekretion des Pankreas beteiligen, vertritt in nachdrücklicher Weise auch *Lombroso*.

Dagegen wird von den extremen Anhängern der Inseltheorie, namentlich von *Weichselbaum*, die Möglichkeit, daß Parenchym sich zu Inseln umwandeln könne, sehr energisch bestritten und die Selbständigkeit der L. I. betont. Wenn sich Inseln neu bilden, so sollen sie, wie *Weichselbaum* namentlich auch auf Grund der Untersuchungen *Kyrles* behauptet, aus Ausführungsgängen hervorgehen. *Weichselbaum* stützt sich bei seiner Ansicht von der absoluten Selbständigkeit der L. I. auch auf die entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen *Hellys*, der die Inseln für Organe *sui generis* hält und die Ansicht vertritt, daß Übergänge zwischen L. I. und echten Pankreaszellen in jeder Zeit der Entwicklung, wie auch in reifem Zustande ausgeschlossen seien. Die Autoren, welche die Selbständigkeit der Inseln proklamieren, berufen sich ferner auf die Versuche von *Schulze* und *Ssobolew*, die bekanntlich fanden, daß bei Unterbindung der Pankreasausführungsgänge das Parenchym untergeht, die Inseln aber erhalten bleiben. Diabetes bleibt dabei — es soll dies durch das Intaktbleiben der Inseln bedingt sein — aus.

*Herxheimer* hat diese Unterbindungsversuche durch seinen Schüler *Moldenhauer* nachprüfen lassen. *Moldenhauer* fand auch, daß bei Gangunterbindung das Parenchym untergeht und die Inseln erhalten bleiben — bei ausbleibendem Diabetes; er konnte aber auch eine deutliche Umbildung von Drüsenparenchym in Inseln beobachten. *Herxheimer* sah in diesen Befunden eine Stütze für seine vermittelnde Theorie, von der oben schon die Rede war.

Bei der Beantwortung der Frage: wo wird das Pankreashormon erzeugt und welches sind die anatomischen Grundlagen des Diabetes, begegnen wir also heute dreierlei Ansichten: Die anatomische Grundlage des Diabetes wird einmal in Veränderungen des Parenchyms oder der Inseln oder des Parenchyms *und* der Inseln gesucht und dementsprechend als Ort der Hormonbildung das Parenchym allein oder die Inseln allein oder Parenchym *und* Inseln angesprochen.

Ich lasse nun meine eigenen tatsächlichen Feststellungen, teils experimenteller, teils deskriptiver Natur folgen, auf Grund deren ich zu den eben aufgeworfenen Fragen auch meinerseits Stellung nehmen möchte.

## I. Experimenteller Teil.

Zunächst habe ich auf experimentellem Wege festzustellen gesucht, ob die Inseln selbständige Gebilde sind oder nicht, und ob man berechtigt ist, sie mit der Regulierung des Zuckerstoffwechsels in ursächlichen Zusammenhang zu bringen.

Als Versuchstiere dienten Hunde. Die Operationen, die an die Asepsis die größten Anforderungen stellen, wurden nach meinen Angaben von Herrn Dr. Simon, Oberarzt der chirurgischen Abteilung des Mannheimer städtischen Krankenhauses vorgenommen, dem ich für seine erfolgreichen Bemühungen zu größtem Danke verpflichtet bin.

Ich bin in anderer Weise vorgegangen wie Schulze, Ssobolew und Moldenhauer.

Ich ließ das Pankreas teils schneller, teils langsamer verkleinern, wobei die Verkleinerung in der Regel am Schwanzteil begann und gegen den Kopfteil fortschritt. Die Ausführungsgänge wurden dabei nie unterbunden.

Seit langem wissen wir, daß relativ kleine Stücke von Pankreassubstanz noch imstande sind, die Funktion aufrechtzuerhalten und ich versuchte nun festzustellen, ob man in diesem noch funktionierenden Reststück eine Kompensationsbildung zugunsten der Inseln, deren Hauptmenge man ja beseitigt hat, beobachten kann und in welcher Weise sich diese Kompensationsbildung, falls sie vorkommt, vollzieht. Die Fehlerquelle, daß die Inseln nach Zahl und Größe bei verschiedenen Tieren Schwankungen unterworfen sind, war hier, wenn auch nicht ausgeschaltet, so doch viel geringer, wie sonst. Man untersuchte ja bei den aufeinanderfolgenden Operationen dicht nebeneinanderliegende Stücke ein und desselben Organs, eine Vergrößerung resp. Vermehrung der Inseln mußte also hier besonders auffällig sein, zumal die Verkleinerung nach dem Kopf, also nach demjenigen Abschnitt des Organs fortschritt, der erfahrungsgemäß am wenigsten Inseln enthält. Auch fiel hier der Einwand weg, den v. Hansemann gegen die Unterbindungsversuche von Schulze, Ssobolew u. a. erhoben hat. Hansemann behauptet, es handle sich hier bei den neu auftretenden Inseln um nicht mehr sezernierendes Parenchym, das infolge Sistierens der äußeren Sekretion rückgebildet sei. Die Voraussetzung für diese Annahme traf aber bei meiner Versuchsanordnung, bei der die äußere Sekretion ja ungehindert war, nicht zu.

Im ganzen haben wir 12 Tiere mit derartigen Pankreasverkleinerungen behandelt.

Von diesen 12 Tieren haben wir eines an einer direkt nach der Operation auftretenden Fettgewebsnekrose verloren. Ein weiterer Versuch ist ebenfalls für

unsere Fragestellung nicht verwertbar. Wir haben hier einen Hund, der durch starke Pankreasverkleinerung diabetisch gemacht war, das gesunde Pankreas eines anderen Hundes transplantiert. Dieses transplantierte Stück wurde aber sehr schnell nekrotisch, das Tier ging rasch an einer Sepsis zugrunde. An der Resektionsstelle des Pankreas fand sich bei der Sektion alles vereitert, so daß eine verwertbare Untersuchung des bei der ersten Operation stehengebliebenen Pankreasrestes nicht vorgenommen werden konnte.

Bleiben 10 Versuche, die in drei verschiedenen Richtungen verlaufen sind.

Im Vertrauen auf die in der Literatur zu findende Angabe, daß schon die kleinsten Reste von Pankreasgewebe eventuell imstande seien, den Diabetes zu verhindern (Pflüger), haben wir im Anfang immer schon in der 1. Sitzung zu viel weggenommen. Bei den vier hier in Betracht kommenden Fällen, war das Reststück, das zwischen Hasel- und Walnußgröße schwankte, sofort insuffizient, es trat gleich nach der Operation Glykosurie auf, die bis zum Tode der Tiere anhielt. Die Tiere starben unter rapid zunehmender Kachexie, einmal gesellte sich eine Sepsis hinzu. In dem bei der Sektion noch gefundenen Reststück fanden sich mehr oder weniger ausgedehnte interstitielle Prozesse, die L. I. waren deutlich vermehrt und vergrößert, in 2 Fällen konnte man sogar eine recht beträchtliche Vergrößerung und Neubildung von Inseln beobachten. Ich lasse die Versuchsprotokolle dieser 4 Fälle folgen:

Versuch Nr. I: Das Pankreas wird am 10. Oktober 1911 bis auf ein etwa taubenei-großes Stück entfernt. Am 11. Oktober tritt bereits Zucker im Urin auf = 3,5%. Die Glykosurie (bis zu 11%) hält bis zum Tode an, der am 2. Dezember 1911 erfolgt. Das Tier ist stark kachektisch geworden, Komplikationen bestehen nicht. Eine Eiterung am Bein, die im Verlauf des Versuchs aufgetreten war, hat sich wieder ziemlich zurückgebildet.

Bei der Sektion findet sich am Duodenum noch ein gut taubenei-großes Stück Pankreas, das eine kleine, mit bräunlicher Flüssigkeit erfüllte, glattwandige Zyste enthält. Das Pankreas sieht sehr blaß, opak aus. Von Eiterung am Pankreasrest ist nichts zu sehen.

Mikroskopisch finden sich Rundzelleninfiltrate, die erhaltenen Pankreasläppchen sind durch schmale Bindegewebszüge auseinandergedrängt. Stellenweise finden sich kleine Nekrosen, der Rand der Zyste ist stark infiltriert. Die Inseln zeigen stellenweise deutliche Vermehrung.

Versuch Nr. II: Operation am 10. Oktober 1911 in gleicher Weise, wie bei Versuch I. Das Reststück ist hier noch etwas kleiner, wie im vorigen Fall, etwa haselnußgroß.

Am 11. Oktober tritt bereits Zucker im Urin auf, die Zuckerausscheidung hält bis zum Tode an, der am 20. Oktober 1911 unter zunehmender Kachexie erfolgt. Keinerlei Komplikation.

Bei der Sektion finden sich noch kleine Pankreasstückchen am Duodenum. Das Parenchym dieser Stückchen ist noch leidlich erhalten, am Rande der Stückchen sieht man interstitielle Prozesse, die Miene machen, ins Innere der Läppchen vorzudringen. Die Inseln sind vermehrt und vergrößert. Man sieht vielfach Übergänge von Parenchym zu Inseln (ich komme auf diese Übergangsbilder, um mich nicht zu oft wiederholen zu müssen, nachher im Zusammenhang zu sprechen).

Versuch Nr. III: Operation am 13. November 1911. Pankreas zum größten Teil entfernt.

Die ersten Tage kein Zucker im Urin. Am 16. November 5% Sacch. Die Zuckerausscheidung hält bis zum Tode an. Exitus in der Nacht vom 4. auf den 5. Dezember 1911. Das Tier ist extrem abgemagert. Die Sektion ergibt das Vorhandensein einer Sepsis, vermutlich von einem Dekubitus am Gesäß ausgehend.

Es finden sich große Lungenabszesse, dagegen ist an dem Pankreasrest von Eiterung nichts zu entdecken. Am Duodenum steht noch ein walnußgroßes Stück, das wieder eine kleine Zyste enthält.

**Mikroskopisch** finden sich ziemlich diffus angeordnete interstitielle Prozesse, die Zyste scheint ein erweiterter, vermutlich durch die interstitiellen Prozesse abgeschnürter Ausführungsgang zu sein. Die Inseln sind beträchtlich vergrößert, man sieht vielfach Übergangsbilder (s. Taf. IX, Fig. 2).

**Versuch Nr. V:** Operation am 12. Januar 1912: Von dem etwa 30 cm langen Pankreas werden 26 cm entfernt. Am 13. Januar: Spuren Zucker im Urin, 15. Januar: Spur Zucker, am 16. Januar 8%. Die Zuckerausscheidung bleibt jetzt bis zum Tode sehr beträchtlich. Das Tier magert rapid ab.

**Exitus** am 3. Februar 1912. Bauchhöhle und Resektionsstelle am Pankreas ist völlig reaktionslos, kein Anhaltspunkt für irgendeine Komplikation. Es steht am Duodenum noch ein etwa walnußgroßes Stück. Das mikroskopische Bild ist etwa das gleiche, wie im vorigen Fall.

In 3 weiteren Fällen, bei denen die Verkleinerung allmählicher und langsamer vorgenommen wurde, trat nach der ersten Operation noch kein Zucker im Urin auf, wohl aber nach der zweiten resp. dritten. Die Inseln vermehrten und vergrößerten sich in dem verkleinerten Organ in mehr minder ausgeprägter Weise. Bemerkenswert war, daß in 2 Fällen in dem bei der Sektion gefundenen **funktionsunfähigen** Reststück die Inselvermehrung und -vergrößerung deutlich geringfügiger war als in den Stücken, die vorher von dem noch funktionstüchtigen Organ entnommen wurden. Diese Befunde sprechen meines Erachtens ganz besonders gegen die Annahme von **Hansemann**, daß die Inseln nur rückgebildetes Parenchym seien, sie entkräften auch den Einwand, den man vom **Hansemannschen** Standpunkt aus vielleicht machen könnte, daß es sich nämlich bei der Inselvermehrung in meinen Versuchen prinzipiell um den gleichen Vorgang handle, wie bei der Gangunterbindung. Man könnte ja sagen, das Parenchym werde hier durch die interstitiellen Prozesse, die in dem Reststück auftreten, von den Ausführungsgängen abgeschnitten, es gebe deshalb die äußere Sekretion auf und falle der Rückbildung anheim. Wenn dem so wäre, dann müßte aber in dem zuletzt stehengebliebenen Stück die Inselvermehrung am stärksten sein, was, wie gesagt, bei 2 Fällen nicht zutrifft.

Genauere Versuchsprotokolle nachstehend.

**Versuch Nr. IV:** Operation am 13. November 1911. Es werden zunächst etwa  $\frac{2}{3}$  des Pankreas entfernt. Der Hund bleibt zuckerfrei.

Am 12. Dezember zweite Operation, von dem Pankreasrest wird wieder ein etwa 3 cm langes Stück reseziert. Es erweist sich mikroskopisch als völlig normal.

Am 13. Dezember tritt im Urin 1,5% Zucker auf, der am 14. wieder verschwindet. Der Hund bleibt wieder zuckerfrei.

Am 12. Januar 1912 wird bei einer dritten Operation wieder ein etwa ebensogroßes Stück entfernt, wie am 12. Dezember.

**Mikroskopisch** findet sich in diesem Stückchen eine beträchtliche Bindegewebsentwicklung, die Inseln sind gut erhalten, in großer Zahl vorhanden, man sieht deutliche Übergänge von Parenchym zu Inseln.

13. Januar: 1% Zucker, am 15. Januar zuckerfrei. Der Hund bleibt zunächst zuckerfrei,

beginnt aber abzumagern und am 6. Februar treten wieder beträchtliche Zuckermengen, 10%, im Urin auf.

Der Hund wird jetzt zu Tode chloroformiert und sezziert. Es findet sich noch ein walnußgroßes Stück am Duodenum. Die Resektionsstelle ist reaktionslos. Kein Anzeichen für eine Komplikation. Der Pankreasrest ist zum Teil bindegewebig verödet, zum Teil zeigt er noch gut erhaltenes Parenchym. Die Inseln sind deutlich vermehrt und zeigen vielfach Übergänge vom Parenchym.

Versuch Nr. VI: Am 14. Februar 1912 werden von dem etwa 34 cm langen Pankreas etwa 28 cm entfernt. Der Hund bleibt zunächst zuckerfrei.

Am 9. März 1912 wird etwa die Hälfte des Pankreasrestes exstirpiert. In diesem Stück sind die Inseln deutlich vermehrt und vergrößert, es finden sich vielfach Übergänge zum Parenchym, an einer Anzahl Inseln bemerkt man auch Mitosen. Interstitielle Prozesse kaum angedeutet. Parenchym gut erhalten.

Am 10. März tritt Zucker im Urin auf, am 11. März beträgt die Zuckermenge 7%. Der Urin bleibt nun dauernd stark zuckerhaltig, das Tier magert sehr stark ab.

Am 20. April wird der Hund in Chloroformnarkose getötet. Die Resektionsstelle am Pankreas ist reaktionslos, keinerlei Komplikation. Am Duodenum steht ein Pankreasstück, das etwas größer ist, als im vorigen Fall. Es ist mit der Umgebung verwachsen. In dem Pankreasrest ist das Parenchym gut erhalten, die Inseln sind gegen die Norm vergrößert, aber deutlich an Zahl und Größe geringer, wie in dem vorher entnommenen Stück.

Versuch Nr. XII: Am 8. Oktober 1912 werden zwei Stücke Pankreassubstanz entfernt, die zusammen etwa die Hälfte des Pankreas ausmachen. Das eine Stück kommt vom Schwanz, das andere Stück stellt einen über das Duodenum hinausreichenden Abschnitt des Kopfteils dar. Der Hund bleibt zuckerfrei.

Am 16. November wird wieder ein Stück (10,5 g) entfernt, es zeigt mikroskopisch völlig normales Aussehen, abgesehen von einer deutlichen Vergrößerung der Inseln. Der Hund bleibt wieder zuckerfrei.

Am 28. Dezember werden wieder zwei Stückchen nur etwa 4 g entfernt. An den exstirpierten Stückchen finden sich interstitielle Prozesse, stellenweise ist das Parenchym in großer Ausdehnung zugrunde gegangen, an anderen Stellen gut erhalten. An manchen Stellen bemerkt man Nekrosen, die L. I. erscheinen vergrößert, am meisten dort, wo das Parenchym durch die interstitiellen Prozesse die stärkste Zerstörung aufweist.

Am 30. Dezember treten im Urin 2% Zucker auf, der Urin bleibt dauernd zuckerhaltig. Der Hund, dessen Ernährungszustand nach den beiden ersten Operationen nicht gelitten hatte, nimmt jetzt nach der dritten Operation zusehends ab.

Am 10. Februar 1912 erfolgt der Exitus. Gleich darauf Sektion. Es findet sich eine Stieldrehung des Dünndarms mit beg. Darmgangrän, die vermutlich den Tod herbeigeführt hat. In beiden Nieren finden sich zahlreiche, kleine Abszesse. An der Resektionsstelle des Pankreas bemerkt man ebenfalls einige kleine Eiterherde, die innerhalb von Verwachsungen gelegen sind, die der Pankreasrest mit der Umgebung eingegangen hat. Vom Pankreas steht noch ein etwa walnußgroßes Stück, in dem das Parenchym einigermaßen erhalten und in dem von einer Inselvermehrung nichts zu entdecken ist.

In 3 Fällen endlich kam es überhaupt nie zu dauernder Glykosurie. Ein Tier, das viermal operiert wurde und 6 Monate am Leben blieb, hatte wohl vorübergehend Zucker, verlor ihn aber immer wieder. Es ging kachektisch zugrunde, dabei funktionierte aber der Zuckerstoffwechsel am Ende seines Lebens durchaus. Auch bei reichlicher Zufuhr von Kohlehydraten wurde kein Zucker ausgeschieden. Die Inseln zeigten im Verlauf des Versuchs Vermehrung und Vergrößerung (Versuch Nr. VII).

Prinzipiell ähnlich lagen die Verhältnisse bei einem anderen Tier (Versuch Nr. X), das schon nach der ersten Operation kachektisch wurde, ohne diabetisch zu werden. Es hatte wohl vorübergehend Zucker, blieb aber dann bis an sein Lebensende zuckerfrei. Der Tod erfolgte unter zunehmender Kachexie, für die bei der Sektion ebenso wie im vorigen Fall außer der Pankreasverkleinerung kein Grund gefunden wurde. In dem Reststück fanden sich interstitielle Prozesse und Inselvermehrung.

Das letzte Tier endlich (Versuch Nr. XI) bekam leider nach 3 Wochen eine Phlegmone und ging an einer Sepsis rapid ein. Zucker trat nie im Urin auf, im Reststück erwiesen sich die Inseln vergrößert.

### Versuchsprotokolle der Gruppe 3.

Versuch Nr. VII: Am 14. Februar 1912 wird von dem etwa 34 cm langen Pankreas ein 23 cm langes Stück entfernt. Das Tier bleibt zuckerfrei.

Am 9. März wird von dem Rest ein Drittel etwa reseziert. Das Stück erweist sich mikroskopisch als unverändert, höchstens sind geringfügige interstitielle Prozesse in den Randpartien zu erwähnen. Am 10. März tritt Zucker im Urin auf, der bis zum 15. wieder verschwindet. Der Hund bleibt von da ab zuckerfrei.

Am 22. April wird wieder ein etwa taubeneigroßes Stück entfernt. In dem exziierten Stück sind die Inseln stellenweise deutlich vergrößert, im allgemeinen ist die Zunahme der Inseln geringfügig. Interstitielle Prozesse finden sich nur in den Randpartien. Am 23. April tritt im Urin etwas Zucker auf, der bis zum 25. wieder verschwindet. Der Hund bleibt zuckerfrei. Darauf werden am 31. Mai wieder einige Bröckel — zusammen 8 g — entfernt. Das Pankreas ist mit der Umgebung fest verwachsen. In diesen Stückchen finden sich auffallend zahlreiche und gut entwickelte L. I., auch das Parenchym ist gut erhalten, nur in den Randpartien bemerkt man einige Partien, in deren Bereich das Parenchym sklerosiert ist. Man bemerkt hier nur noch Reste von Parenchym und vereinzelte Inseln.

Am 3. Juni tritt wieder Zucker im Urin auf, am 4. Juni finden sich sogar 5,3%. Doch sinkt diese Menge wieder allmählich (8. Juni = 2,5%, 13. Juni = 1,7%) und verschwindet bis zum 16. Juni völlig.

Der Hund lebt noch bis zum 17. August, ohne daß je wieder Zucker im Urin aufgetreten wäre, auch bei Fütterung mit Kohlehydraten zeigt sich im Urin kein Saccharum.

Dagegen magert der Hund ab und stirbt, ohne daß irgendeine Komplikation eintritt unter zunehmender Entkräftung am 17. August.

Bei der Sektion zeigt sich die Resektionsstelle völlig reaktionslos; abgesehen von der üblichen Fettleber und von einer Schwellung der Mesenterialdrüsen ist der Organbefund negativ. In der Blase findet sich noch etwas Urin, der zuckerfrei ist.

Vom Pankreas stehen noch einige kleine Bröckel, zusammen etwa 4 g, die aber mikroskopisch zum größten Teil aus Bindegewebe bestehend gefunden werden, vom Parenchym sind in diesen stark bindegewebig veränderten Partien nur kümmerliche Reste vorhanden, dagegen finden sich vereinzelte kleinzellige Infiltrate und zahlreiche, unregelmäßig gestaltete Gebilde, die mit Inseln entschiedene Ähnlichkeit haben, sich auch aus derartig hellen Zellen zusammensetzen; diese unterscheiden sich von den gewöhnlichen Inselzellen durch eine mehr spindelige Form. Zwischen diesen Zellen liegen vielfach sichere Fibroblasten, so daß man daran denken kann, daß es sich hier um ursprünglich vergrößerte Inseln handelt, die jetzt im Begriff sind zu sklerosieren. Eines der Bröckelchen, das etwa bohngroß ist, besteht noch aus gut erhaltenen Azini und enthält einige große Inseln, an denen Übergangsbilder zu sehen sind.



Versuch Nr. X: Am 15. August 1912 wird das Pankreas bis auf ein etwa 6 cm langes Stück reseziert, außerdem bleiben am Duodenum noch einige kleine Bröckelchen stehen.

Der Hund bleibt zunächst zuckerfrei. Am 20. August tritt etwas Zucker im Urin auf, der bis zum 26. August wieder verschwindet.

Der Hund bleibt nun dauernd zuckerfrei, magert aber extrem ab. Am 24. September bekommt er einen krampfartigen Anfall, fällt beim Fressen um, streckt alle Viere von sich, Schaum tritt vor das Maul. Von dem Anfall erholt sich das Tier wieder, stirbt aber in der Nacht vom 25. auf den 26. September 1912.

Bei der Sektion erweist sich die Resektionsstelle reaktionslos, kein Anzeichen für irgendeine Komplikation. Es findet sich nur — neben einer Fettleber — eine Schwellung der Mesenterialdrüsen, wie im vorigen Fall.

Mikroskopisch finden sich im Pankreasrest interstitielle Prozesse, die am Rand des Stücks am stärksten sind, nach dem Innern zu abnehmen, ohne jedoch ganz zu verschwinden. Die Inseln sind vermehrt und vergrößert, vielfach bemerkt man Übergangsbilder.

Die Leber wurde hier auf Glykogen nachgesehen und erwies sich fast völlig frei davon.

Versuch Nr. XI: Am 12. September 1912 wird das Pankreas bis auf zwei Stücke, eins von 4, eins von 3 cm Länge reseziert. Das Tier bleibt zuckerfrei, magert dagegen stark ab. Es entwickelt sich ausgehend von einem Dekubitus an der linken Bauchseite eine Phlegmone, welcher das Tier am 5. Oktober erliegt.

Bei der Sektion erweist sich die Resektionsstelle reaktionslos. In dem Pankreasrest finden sich mikroskopisch interstitielle Prozesse, aber nur in den Randpartien, die Inseln zeigen deutliche Vergrößerung und Übergangsbilder.

Was können wir nun aus diesen Versuchen schließen?

Im großen und ganzen weisen sie wohl darauf hin, daß die L. I. mit der Regulierung des Zuckerstoffwechsels in irgendeiner Beziehung stehen.

Die bei stärkerer Verkleinerung des Pankreas auftretende Zunahme der Inseln an Zahl und Größe, die Tatsache, daß mit dieser Vergrößerung und Vermehrung der Inseln oft ein Ausbleiben des Diabetes Hand in Hand geht, läßt sich wohl ungezwungen in diesem Sinne deuten.

Was die andere Frage anlangt, deren Lösung bei diesen Versuchen erstrebt wurde, ob die L. I. selbständige Gebilde sind oder nicht, so teile ich auf Grund meiner Untersuchungen durchaus den Standpunkt derjenigen Autoren, die wie v. Hanse mann, M. B. Schmidt und Herxheimer glauben, daß wir es bei der Zunahme der L. I. nicht mit einer Vergrößerung vorher schon vorhandener Anlagen zu tun haben, sondern daß es sich um eine Umbildung resp. Neubildung aus Parenchym handelt, daß also den Inseln eine Selbständigkeit im Sinne der Inseltheorie nicht zukommt.

Ich stelle mir dabei wie Herxheimer vor, daß diese Neubildung einen Kompensationsversuch des Organismus bedeutet, daß manche Teile des Parenchyms die äußere Sekretion aufgeben und sich dafür der für den Organismus vielleicht wichtigeren inneren Sekretion widmen. Ich habe in meinen Präparaten alle möglichen Übergangsbilder von Parenchym zu Inseln gesehen. Man sieht dabei, wie die Inseln, die normalerweise ziemlich scharf gegen die Umgebung abgesetzt sind (Fig. 1, Taf. IX), unregelmäßig gestaltete Ausläufer nach allen Seiten auszustrecken

beginnen (Fig. 3, Taf. IX). Sieht man näher zu, so bemerkt man (s. Fig. 2, Taf. IX), daß an diesen Ausläufern vielfach Azini gelegen sind, die zum Teil noch aus mehr weniger gut erhaltenen Azinuszellen bestehen, zum Teil aber aus Zellen, die aufgehellt, aus dem umgebenden Verband gelockert sind, die mit einem Wort schon sehr den Zellen der L. I. gleichen. Derartige Zellen sieht man auch nicht selten noch mehr im Innern der Inseln; hier fallen sie auf, da sie gegenüber den sie umgebenden Inselzellen noch etwas dunkler gefärbt sind und in der Form noch einigermaßen an die Azinuszellen erinnern. Es ist natürlich ausgeschlossen, daß man es hier, wie K y r l e will, mit Täuschungen — durch die Schnittführung veranlaßt — zu tun hat.

Man kann sich ja natürlich sehr gut denken, daß man, da die Inseln ja nicht gleichmäßig rund, sondern vielfach länglich, wurstförmig gebogen sind, durch die Schnittführung einmal Azinusteile mitten in einer Insel sehen kann. Man muß aber dann verlangen, daß diese Teile sich morphologisch ebenso verhalten, wie die anderen Azini auch, es ist doch ganz unmöglich, daß eine Auflockerung und Aufhellung der Azinuszellen, wie ich sie eben beschrieben und in Fig. 2, Taf. IX abgebildet habe, auf die Schnittführung zu beziehen ist.

Gelegentlich findet man in den Inseln Mitosen. Ich habe anfangs, wie ich gestehen muß, auf diese Frage wenig geachtet und erst auf eine diesbezügliche Mitteilung des Herrn Kollegen K y r l e meine Präparate auf diesen Punkt hin noch einmal genauer durchgesehen.

Ich habe dabei gelegentlich Mitosen gefunden, doch fand ich diese Mitosen nicht nur in den vergrößerten Inseln der operierten Tiere, sondern auch im Pankreas des normalen Hundes in unveränderten Inseln. Ich glaube, man kann deshalb dem Mitosenbefund keine besondere Bedeutung beimessen, auf keinen Fall ist dieser Befund geeignet, die Übergangsbilder von Parenchym zu Inseln in ihrer Bedeutung zu mindern. Jedenfalls aber sprechen diese Mitosenbefunde gegen die H a n s e m a n n s c h e Ansicht, daß die Inseln nur rückgebildetes Parenchym seien.

Betrachtet man die morphologische Veränderung, die bei der Umwandlung von Drüsenparenchym in L. I. auftritt, so erscheint es plausibel, daß diese Strukturänderung die innere Sekretion der Zellen begünstigt. Das Parenchym verliert seinen azinösen Bau, es löst sich eine Anzahl einzeln gelegener, um zahlreiche Kapillaren sich gruppierender Zellen auf und es scheint mir einleuchtend, daß die Zellen auf diese Weise der inneren Sekretion besser genügen, das innere Sekret besser abgeben können, als wenn sie, wie die Azinuszellen in dicht gefügten, relativ gefäßarmen Verbänden beisammenliegen. Allerdings erkenne ich die Schwierigkeiten nicht, aus morphologischen Merkmalen auf funktionelle Eigenschaften zu schließen.

Wenn es also m. E. auch wahrscheinlich ist, daß der Organismus durch Neubildung L. I. Störungen im Zuckerstoffwechsel zu kompensieren sucht, und zu kompensieren vermag, so geht doch andererseits aus meinen Versuchen sowohl,

wie aus Beobachtungen an menschlichem Material hervor, daß auch das Vorhandensein reichlicher L. I. den Diabetes nicht unter allen Umständen verhindern kann. Ich verweise bei meinen Versuchen auf zwei bei der ersten Gruppe erwähnte Fälle, bei denen trotz reichlicher Inselneubildung an einem walnußgroßen Pankreasrest dauernde Glykosurie aufgetreten war, beim menschlichen Diabetes ist hier vor allem an die bekannten Fälle M. B. Schmidts zu erinnern, bei denen gleichfalls trotz des Vorhandenseins sehr reichlicher L. I. Diabetes bestand.

Ich komme später darauf zu sprechen, wie derartige Befunde wohl zu erklären sind und wende mich nun zunächst zu meinen Beobachtungen an menschlichem Material.

## II. Deskriptiver Teil.

Ich konnte im Laufe der letzten 4 Jahre 26 Fälle von Diabetes sammeln, die ich einer genauen mikroskopischen Untersuchung unterzogen habe.

Ich habe dabei, wie Weichselbaum, zwei große Gruppen auseinandergehalten und in der

1. Gruppe Diabetiker zusammengefaßt, die im Koma starben, bei denen sich im Verlauf der Krankheit eine mehr weniger ausgeprägte Kachexie entwickelt hatte und bei denen der Diabetes durch einen raschen tödlichen Verlauf ausgezeichnet war. Meist handelte es sich dabei um jugendliche Individuen. In der

2. Gruppe habe ich Fälle untergebracht, bei denen der Diabetes langsam verlief, vielfach mit Arteriosklerose und Fettleibigkeit einherging. In der Regel handelte es sich dabei um ältere Leute, die nicht an ihrem Diabetes, sondern an interkurrenten Krankheiten starben.

Bei manchen Fällen war die Entscheidung nicht ganz leicht, ob man den Fall zu der einen oder zu der anderen Gruppe rechnen sollte. Ganz scharf ist die Grenze zwischen beiden Gruppen ja wohl nicht, aber im großen und ganzen läßt sich eine Teilung in dem eben besprochenen Sinne wohl durchführen.

Ehe ich eine kurze Beschreibung der einzelnen Fälle folgen lasse, will ich zunächst einige allgemeine Bemerkungen vorausschicken, um mich bei den einzelnen Befunden nicht zu oft wiederholen zu müssen.

Unter Hansemannscher Atrophie (H. Atrophie abgekürzt) verstehe ich die Veränderung am Parenchym, die v. Hansemann als Granularatrophie beschrieben hat: Kleinerwerden der Zellen und Azini, Fettmetamorphose und Auflösung der Zellen, deutliches Absetzen der Azini gegeneinander, Vermehrung des Bindegewebes.

Ich halte den Ausdruck Granularatrophie für nicht besonders glücklich — von einer wirklichen Analogie zu der Granularatrophie der Niere z. B. kann doch wohl keine Rede sein — und gebrauche deshalb lieber nach dem Autor, der die Veränderung zuerst beschrieben hat, den Ausdruck Hansemannsche Atrophie.

Ich habe diese Veränderung bei meinen Diabetesfällen häufig angetroffen, allerdings nicht immer in gleichem Maße ausgesprochen, mitunter war sie mehr andeutungsweise vorhanden.

Dasselbe gilt von der Inselatrophie und Inselverminderung, auf die Weichselbaum und Heiberg so großen Wert legen. Ich fand sie zwar noch häufiger, wie die H. Atrophie, aber auch keineswegs immer in gleicher Intensität, vielfach bemerkte man neben atrophischen Inseln auch zahlreiche, gut erhaltene. Es handelt sich bei dieser Inselatrophie, wie es Weichselbaum sehr zutreffend beschrieben hat, um ein Dichterlagern der Kerne, man sieht nicht mehr die hellen, protoplasmareichen Zellen, sondern dicht gelagerte Kerne, so daß eine solche atrophische Insel bei oberflächlicher Betrachtung an ein kleines Lymphozyteninfiltrat erinnern kann.

Besondere Aufmerksamkeit habe ich auch der veränderten mikrochemischen Reaktion der Azinuszellen geschenkt, die zuerst von Opie beschrieben, von Weichselbaum als Azidophilie bezeichnet wurde. Die Azinuszellen färben sich dabei mit Eosin intensiv rot und heben sich dadurch sehr deutlich gegen das umgebende, mehr blaurötlich gefärbte unveränderte Parenchym ab.

Schließlich habe ich die Präparate stets genau daraufhin durchgesehen, ob Übergangsbilder von Parenchym zu Inseln vorhanden waren. Ich habe sie in einem sehr großen Prozentsatz der Fälle gefunden, zum Teil handelte es sich dabei um analoge Befunde, wie ich sie beim Tierexperiment schon beschrieben habe, mitunter treten die Übergangsbilder noch in etwas anderer Form auf. Im allgemeinen sind die Inseln beim Menschen besser gegen die Umgebung abgesetzt, wie beim Hund, man bemerkt stellenweise eine schmale, bindegewebige Umrandung, die von manchen Autoren als Kapsel beschrieben wurde.

Mitunter sieht man nun in derartig scharf abgesetzten Inseln am Rande, aber innerhalb des Inselbereichs, Parenchymteile, die sich mit dem Inselgewebe in innigem Zusammenhang befinden, von dem umgebenden Parenchym dagegen durch die bindegewebige Linie (Kapsel) scharf geschieden sind. An anderen Stellen wieder sieht man innerhalb einer Insel in bunter Abwechslung Insel- und Parenchymzellen durcheinanderliegen, die Parenchymzellen liegen dabei nicht etwa in geschlossener Reihe beisammen, sie sind vielmehr mehr, weniger aufgelöst in einzelne Zellen, die stellenweise schon Aufhellungen des Protoplasmas zeigen.

In vereinzelt Fällen habe ich Bildungen angetroffen, bei denen mir eine Neubildung der Inseln aus Ausführungsgängen wahrscheinlich erschien. Die Ausführungsgänge waren hier zweifellos an manchen Stellen gewuchert und die im Bereich dieser Abschnitte liegenden Inseln zeigten bezüglich ihrer Zellen entschieden Anklänge an die Ausführungsgänge. Die Zellen waren säulenförmig angeordnet und zeigten annähernd kubische oder zylindrische Form, wie die Epithelien der Ausführungsgänge.

Ich lasse nun die einzelnen Befunde kurz skizziert folgen:

## Gruppe I.

1. S.-Nr. 83, 1910; F., 56 J., w.

Seit Herbst 1909 wegen Diabetes in Behandlung, in stark reduziertem Ernährungszustand aufgenommen. Sacch. bis 4,2%. Azidose. Im Koma gestorben.

Sektion: Keine Arteriosklerose. Starke Kachexie. Fettleber. Pankreas atrophisch. Gewicht leider nicht bestimmt.

Mikroskopisch: Ausgesprochene H. Atrophie. Inseln ziemlich zahlreich, an manchen Stellen gut abgesetzt, an anderen Stellen deutliche Übergangsbilder. Vereinzelte atrophische Inseln. Azidophilie.

2. S.-Nr. 264, 1910; St., 34 J., w.

Komatös ins Krankenhaus eingeliefert, stirbt am Tag nach der Aufnahme im Koma. Sacch. 2,7%. Azidose.

Sektion: Starke Abmagerung. Keine Arteriosklerose. Fettleber. Pankreas atrophisch, 35 g schwer.

Mikroskopisch: Azini auffallend klein, aber keine ausgesprochene Vermehrung des Bindegewebes. Inseln spärlich, vielfach atrophisch, meist gut abgesetzt. Azidophilie.

3. S.-Nr. 332, 1910; R., 39 J., w.

Seit einigen Monaten Diabetes konstatiert. Bei der Aufnahme ist der Ernährungszustand schon sehr dürrig und wird während der 6 Wochen, die sie im Krankenhaus noch am Leben war, rasch immer dürriger. Sacch. 3—4%. Azidose. Exitus im Koma.

Sektion: Starke Kachexie. Keine Arteriosklerose. Pankreas atrophisch, 50 g schwer.

Mikroskopisch: Parenchym wie bei 2. Inseln ziemlich zahlreich, Abgrenzung gegen die Umgebung nicht immer scharf (Übergangsbilder). Stellenweise Atrophie der Inseln. Azidophilie.

4. S.-Nr. 205, 1912; E., 16 J., m.

Seit 5 Wochen fällt der Umgebung starke Abmagerung bei gesteigerter Nahrungsaufnahme auf. In stark reduziertem Ernährungszustand, komatös, mit Azetongeruch aus dem Munde eingeliefert. Exitus noch am gleichen Tage.

Sektion: Keine Arteriosklerose. Pankreas von entsprechender Größe, Gewicht leider nicht bestimmt.

Mikroskopisch: Inseln sehr spärlich, wo sie vorhanden sind, zeigen sie hyaline Degeneration. Azidophilie.

5. S.-Nr. 312, 1912; O., 27 J., m.

Seit Herbst 1909 krank. In stark reduziertem Ernährungszustand aufgenommen. Sacch. 7,5%. Azidose. Im Koma gestorben.

Sektion: Keine Arteriosklerose. Pankreas atrophisch, 60 g.

Mikroskopisch: H. Atrophie, aber nicht sehr ausgesprochen, Inseln meist spärlich, an manchen Stellen etwas reichlicher, vielfach Übergangsbilder. Stellenweise atrophische Inseln. Azidophilie. Leber zeigt bei Untersuchung auf Glykogen nur noch Spuren davon.

6. S.-Nr. 390, 1912; 24 J., w.

Seit 1 Jahr krank. In stark reduziertem Ernährungszustand aufgenommen. Azidose. Sacch. 2—5%, stirbt im Koma.

Sektion: Kachexie. Keine Arteriosklerose. Fettleber. Pankreas atrophisch, 50 g schwer.

Mikroskopisch: H. Atrophie. Inseln nicht besonders zahlreich, die vorhandenen sind zum Teil groß und weisen Übergänge von Parenchym auf, stellenweise finden sich atrophische Inseln. Azidophilie.

Glykogen in der Leber sehr stark vermindert.

7. S.-Nr. 392, 1912; W., 18. J., m.

Seit einigen Monaten Diabetes mit starker Abmagerung konstatiert. Starke Azidose. Sacch. bis 6,5%. Exitus im Koma.

Sektion: Kachexie. Keine Arteriosklerose. Pankreas atrophisch, 60 g.

Mikroskopisch: Inseln an Zahl nicht besonders reichlich, stellenweise atrophisch. Azidophilie.

8. S.-Nr. 3, 1913 (Sandhofen); B., 19 J., m.

Seit Juli 1912 krank. Stark kachektisch eingeliefert. Sacch. bis 5,3%. Azidose. Im Koma gestorben.

Sektion: Kachexie, keine Arteriosklerose. Pankreas atrophisch, 45 g.

Mikroskopisch: Azini klein, aber keine deutliche Verbreiterung der Interstitien. Inseln zahlreich, stellenweise deutliche Übergänge vom Parenchym, an anderen Stellen wieder deutlich gegen die Umgebung abgesetzt. Vereinzelte atrophische Inseln. Leberglykogen gegen die Norm deutlich vermindert.

9. S.-Nr. 16, 1913; R., 48 J., m.

Dauer der Erkrankung nicht genau bekannt. In reduziertem Ernährungszustand eingeliefert. Sacch. bis 7,3%. Azidose. Im Koma gestorben.

Sektion: Ernährungszustand etwas reduziert, aber keine ausgesprochene Kachexie. Geringe Arteriosklerose. Pankreas 95 g schwer.

Mikroskopisch: Zahlreiche große Inseln mit vielfachen Übergängen vom Parenchym. An vereinzelter Inseln sieht man atrophische Stellen (dichter gelagerte Kerne), mitunter ist das Bindegewebe in den Inseln etwas vermehrt. Doch stehen diese Ausdrücke regressiver Vorgänge in gar keinem Verhältnis zu der massenhaften Inselneubildung. Glykogen in der Leber stark vermindert, im Schnittpräparat erscheint die Verminderung sehr ungleichmäßig, an manchen Stellen ist noch welches vorhanden, an anderen fehlt es. Azidophilie. Auf die Ungleichmäßigkeit beim Schwinden des Glykogens in der Leber, die ich hier und in anderen Fällen beobachtet habe, möchte ich ganz besonders hinweisen. Einen bestimmten Grund dafür kann ich nicht angeben.

10. S.-Nr. 135, 1913; U., 23 J., m.

Seit einigen Monaten krank. Kachektisch, mit beginnendem Koma eingeliefert. Sacch. 1—2,5%. Azidose. Im Koma gestorben.

Sektion: Kachexie, keine Arteriosklerose. Pankreas atrophisch, 35 g.

Mikroskopisch: H. Atrophie. Inseln ziemlich zahlreich. Übergänge vom Parenchym und Ausführungsgängen. Stellenweise atrophische Inseln. Azidophilie. Leberglykogen fast völlig geschwunden, nur an einzelnen Leberazinis noch Glykogen zu entdecken.

11. S.-Nr. 161, 1913; P., 36 J., m.

Krank seit Oktober 1912. In reduziertem Ernährungszustand aufgenommen. Sacch. 0,3 bis 4,7%. Azidose. Im Koma gestorben.

Sektion: Reduzierter Ernährungszustand, aber keine ausgesprochene Kachexie. Geringe Arteriosklerose. Pankreas atrophisch, 65 g.

Mikroskopisch: H. Atrophie. Inseln spärlich, Übergangsbilder vorhanden, aber selten, stellenweise atrophische Inseln. Azidophilie. Glykogen in der Leber fast völlig fehlend, an einzelnen Azinis jedoch noch vorhanden. Schon makroskopisch heben sich diese glykogenhaltigen Stellen im Präparat von der glykogenfreien Umgebung scharf ab.

## Gruppe II.

12. S.-Nr. 14, 1910; M., 68 J., m.

Wegen jauchiger Phlegmone am rechten Fuß im Krankenhaus behandelt. Seit langem zuckerleidend. Exitus an Sepsis und Herzschwäche. Sacch. 3,8%. Kein Koma.

Sektion: Guter Ernährungszustand. Arteriosklerose. Herzschwelen. Pankreas 100 g.

Mikroskopisch: Inseln an manchen Stellen groß und gut erhalten, an anderen vermindert. Deutliche Inselatrophie nicht nachzuweisen. Übergänge von Parenchym zu Inseln.

13. S.-Nr. 147, 1910; S., 79 J., m.

Gangrän am linken Fuß. Amputation des Unter-, später des Oberschenkels. Gestorben an Herzschwäche. Sacch.  $\frac{1}{2}$ —1%. Kein Koma.

Sektion: Kachexie. Arteriosklerose. Pankreas atrophisch, 50 g.

Mikroskopisch: H. Atrophie. Inseln in ziemlich großer Zahl vorhanden, meist gut, stellenweise unscharf gegen die Umgebung abgesetzt (Übergangsbilder). Azidophilie.

14. M. Privat, 1910; etwa 50 J., m.

Genauere klinische Daten nicht bekannt.

Sektion: Mittlerer Ernährungszustand. Arteriosklerose. Keine ausgesprochene Atrophie des Pankreas. Gewicht konnte leider nicht bestimmt werden.

Mikroskopisch: H. Atrophie. Inseln zeigen ausgedehnte, hyaline Degeneration, an vereinzelt Stellen Übergangsbilder.

15. S.-Nr. 170, 1910; W., 63 J., w.

Moribund eingeliefert, an Herzschwäche gestorben. Sacch. 3,8%. Azeton +. Kein Koma.

Sektion: Starke Adipositas. Arteriosklerose. Pankreas 90 g.

Mikroskopisch: H. Atrophie. Inseln in mäßiger Zahl vorhanden, teils scharf gegen die Umgebung abgesetzt, teils nicht. Übergangsbilder. Atrophische Inseln.

16. S.-Nr. 339, 1910; B., 51 J., w.

Mitralstenose. Concretio pericardii. An Herzinsuffizienz gestorben. Kein Koma. Glykosurie sogar zeitweise verschwindend.

Sektion: Leidlicher Ernährungszustand. Arteriosklerose. Pankreas groß, zeigt etwas Lipomatose. Gewicht leider nicht bestimmt.

Mikroskopisch: H. Atrophie. Inseln ungleichmäßig verteilt, an manchen Stellen ganz zahlreich, an anderen spärlich, manchmal scharf gegen die Umgebung abgesetzt, manchmal ist die Randzone unscharf und Übergänge von Parenchym zu Inseln sind stellenweise deutlich. Stellenweise Inselatrophie. An manchen Inseln Blutungen. Lipomatose. Azidophilie.

17. S.-Nr. 15, 1911; M., 81 J., m.

Seit einigen Monaten Diabetes konstatiert. Sacch. bis 3,3%, bei entsprechender Diät schwindet der Zucker vorübergehend. An Herzinsuffizienz gestorben, kein Koma.

Sektion: Leidlicher Ernährungszustand. Arteriosklerose. Pankreas etwas atrophisch, 70 g.

Mikroskopisch: Inseln ziemlich zahlreich, zum Teil scharf abgesetzt, an anderen Stellen sind Übergänge vom Parenchym erkennbar. An vereinzelt Stellen Inselatrophie.

18. S.-Nr. 70, 1911; Sch., 65 J., m.

Gangrän des r. Fußes. Nach Amputation des r. Beins Gangrän des Stumpfes. Außerdem Carcinoma ventriculi. Kein Koma.

Sektion: Kachexie (Karzinom). Starke Arteriosklerose. Pankreas 80 g.

Mikroskopisch: Zahlreiche, große Inseln, vielfach sieht man deutliche Übergangsbilder, an anderen Stellen wieder haben die Inseln eine bindegewebige Kapsel. Großes Inselzellenadenom.

19. S.-Nr. 145, 1911; L., 55 J., m.

Gangrän des linken Fußes, nach Amputation des Oberschenkels verjaucht der Stumpf. Sepsis. Sacch. bis 2,3%. Angeblich im Koma gestorben. Ein ganz klares Bild ist aber aus den Angaben nicht zu gewinnen, und es muß zweifelhaft bleiben, ob es sich um ein echtes Koma diabeticum gehandelt hat.

Sektion: Guter Ernährungszustand. Starke Arteriosklerose. Pankreas 130 g.

Mikroskopisch: H. Atrophie, aber nicht sehr ausgesprochen. Inseln nicht scharf gegen die Umgebung abgesetzt, vielfach Übergangsbilder. Ausgesprochene Verminderung der Inseln nicht deutlich.

20. S.-Nr. 277, 1911; Str., 51 J., m.

Gesichtsphegmone, aus der sich eine Kopfphegmone entwickelt. Sacch. bis 0,8%. Kein Koma.

Sektion: Leidlicher Ernährungszustand. Geringe Arteriosklerose. Pankreas 120 g.

Mikroskopisch: H. Atrophie. Inseln nicht sehr zahlreich, zum Teil gut gegen die Umgebung abgesetzt, an anderen Stellen Übergangsbilder, stellenweise atrophische Inseln.

21. S.-Nr. 221, 1912; B., 55 J., m.

Sepsis von einem Karbunkel ausgehend. Leberzirrhose. Sacch. ++, Azeton schwach +, kein Koma.

Sektion: Adipositas, starke Arteriosklerose, Lipomatose des Pankreas (Gewicht leider nicht bestimmt, Größe etwa der Norm entsprechend).

Mikroskopisch: H. Atrophie. Inseln im ganzen spärlich, vielfach atrophisch, stellenweise intrainsuläre Bindegewebsentwicklung. An anderen Stellen hyaline Degeneration.

22. S.-Nr. 235, 1912; S., 52 J., m.

Phlegmone und Gangrän des linken Beines, Sacch. bis 2,5%, kein Koma. Exitus an Sepsis.

Sektion: Guter Ernährungszustand. Starke Arteriosklerose. Pankreas 140 g.

Mikroskopisch: H. Atrophie. Das Organ ist nicht mehr ganz frisch, so daß sich über feinere Veränderungen an den Inseln nichts Bestimmtes mehr aussagen läßt. Doch scheinen sie an Zahl vermindert zu sein.

23. S.-Nr. 347, 1912; H., 51 J., w.

Starke Hypertonie. An Herzinsuffizienz gestorben. Azeton zeitweilig +. Kein Koma.

Sektion: Adipositas. Sehr starke Arteriosklerose. Pankreas 90 g.

Mikroskopisch: Inseln in großer Zahl vorhanden, ungleichmäßig verteilt. Stellenweise bemerkt man hyaline Degeneration. Das Gros der Inseln zeigt keine Veränderungen. Übergangsbilder.

24. S.-Nr. 336, 1913; H., 75 J., w.

An Apoplexie gestorben. Kein diabetisches Koma.

Sektion: Adipositas. Apoplexia cerebri. Starke Arteriosklerose. Pankreas 80 g. Lipomatosis.

Mikroskopisch: H. Atrophie. Die Inseln sind groß, an manchen Stellen adenomartig, stellenweise beobachtet man Übergangsbilder vom Parenchym, stellenweise scheinen aber auch Übergänge von Ausführungsgängen vorzuliegen. An manchen Inseln Blutungen, an anderen intra-insuläre Bindegewebsentwicklung.

25. S.-Nr. 68, 1913; F., 47 J., m.

In reduziertem Ernährungszustand eingeliefert. Sacch. bis 2,5%. Azeton zeitweilig +. Kein Koma. Exitus an Lungensarkom.

Sektion: Kachexie. Lungensarkom. Geringe Arteriosklerose. Pankreas 105 g. Etwas Lipomatosis.

Mikroskopisch: Inseln stellenweise sehr groß, an anderen Stellen Atrophien, Übergangsbilder. Azidophilie.

Glykogen in der Leber sehr stark vermindert, fast fehlend.

26. S.-Nr. 75, 1913; O., 66 J., m.

Mit Schenkelhalsbruch eingeliefert, Exitus an Embolie der Art. pulm. nach Thrombose der Schenkelvene. Sacch. 0,3—3,8%. Kein Koma.

Sektion: Guter Ernährungszustand. Arteriosklerose. Pankreas 120 g. Kleines Magenkarzinom. Embolie der Art. pulmonalis.

Mikroskopisch: H. Atrophie. Inseln an Zahl auffallend vermindert. Atrophische Inseln.

Ich rekapituliere hier noch einmal kurz die wichtigsten Befunde der vorstehenden Kasuistik.

Die Hansemannsche Atrophie fand sich 18 mal, 8 mal in Gruppe I, 10 mal in Gruppe II (deutlich ausgeprägt war sie in Gruppe I allerdings nur 5 mal).

Inselatrophie (Inselverminderung) ließ sich 19 mal, 10 mal in Gruppe I, 9 mal in Gruppe II konstatieren.



An sonstigen Inselveränderungen fanden sich in Gruppe I: 1 mal hyaline Degeneration, 1 mal intrainsuläre Bindegewebsentwicklung. In Gruppe II: 3 mal hyaline Degeneration, 2 mal intrainsuläre Bindegewebsentwicklung, 2 mal Blutungen.

Übergangsbilder von Parenchym zu Inseln ließen sich in 20 Fällen (8 in Gruppe I, 12 in Gruppe II) feststellen. Übergangsbilder von Ausführungsgängen zu Inseln in 2 Fällen (1 mal in Gruppe I, 1 mal in Gruppe II).

Azidophilie wurde 13 mal, 10 mal in Gruppe I, 3 mal in Gruppe II beobachtet.

Kontrolluntersuchungen habe ich 60 vorgenommen. Ich habe dabei 13 mal geringfügige Veränderungen: stellenweise Atrophie, gelegentlich (3 mal) Blutungen an den Inseln, 7 mal stärkere Veränderungen: 5 mal beträchtliche Atrophie, 1 mal hyaline Degeneration (s. Fig. 4, Taf. IX), 1 mal kleinzellige Infiltration gefunden.

Diese große Zahl von positiven Befunden erklärt sich wohl daraus, daß das von mir untersuchte Material nicht wahllos von den Sektionen genommen war, sondern sich zum ganz überwiegenden Teil auf ältere Leute bezog, die zu mehr als der Hälfte der Fälle stärkere bis sehr starke Veränderungen an den kleinen Gefäßen zeigten (siehe auch Herxheimer). In mehreren derartigen Fällen gelang es zu eruieren, daß die Patienten gelegentlich Zucker im Urin gehabt hatten, der aber immer nur vorübergehend auftrat, in anderen Fällen war nichts von Zuckerausscheidung bekannt. Ferner muß ich hinzufügen, daß ein Fall von vorübergehender Glykosurie, den ich untersuchte (60 jähriger Mann mit Arteriosklerose der kleinen Gefäße, der an Pyelonephritis von Prostatahypertrophie ausgehend, gestorben war), nicht in diese Gruppe mit Inselveränderungen gehört, daß die Inseln hier nicht nur nicht vermindert, sondern sogar vergrößert, vielfach adenomartig gefunden wurden.

In 8 Fällen handelte es sich um maligne Tumoren des Pankreas, 5 mal um Karzinom, 3 mal um Sarkom.

Bemerkenswert ist bei diesen 8 Fällen, daß 5 mal in der Umgebung des Tumors ausgesprochene Inselatrophie, 2 mal erhebliche Inselneubildung zu beobachten war. (Diese Inselatrophie in der Umgebung von Tumoren ist übrigens in der oben erwähnten Aufzählung von Inselveränderungen bei Nichtdiabetikern nicht mit-enthalten.) Azidophilie der Zellen fand sich bei diesen Nichtdiabetikern nur 4 mal.

Vergleichen wir nun zunächst diese Kontrolluntersuchungen mit den Diabetesfällen, so fällt zweierlei auf.

Einmal ist die Azidophilie der Zellen — und damit befinde ich mich in Übereinstimmung mit Opie, dagegen im Widerspruch mit Weichselbaum — bei meinen Kontrolluntersuchungen sehr viel seltener als bei den Diabetesfällen, d. h. beim Diabetes der Jugendlichen; bei der II. Gruppe des Diabetes habe ich diesen Befund auch verhältnismäßig selten — 3 mal unter 15 Fällen — erhoben,

während bei der I. Gruppe die Azidophilie ein fast regelmäßiges Vorkommnis bildete (10 mal unter 11 Fällen). Ob aus dieser Feststellung irgendein brauchbarer Schluß zu ziehen ist, wage ich nicht zu entscheiden.

Ich beschränke mich einstweilen auf die Feststellung meiner tatsächlichen Befunde.

Zweitens fällt auf, daß die beim Diabetes so häufig gefundene Inselatrophie in einem gewissen Prozentsatz der Fälle auch ausgesprochen beim Nichtdiabetiker vorkommt. Freilich ist gleich hinzuzufügen, daß in derartigen Fällen von Inselatrophie gelegentlich Glykosurie konstatiert wurde, und der Schluß liegt nahe, daß in den Fällen von stärkerer Inselatrophie, bei denen klinisch von Zuckerausscheidung nichts bekannt war, eine solche gelegentliche Glykosurie übersehen worden ist.

Stellen wir nun zunächst wieder die Frage, die ich auch am Schlusse des vorigen Abschnitts formulierte, ob die L. I. mit der Regulierung des Zuckerstoffwechsels in Beziehungen stehen, so können wir auf Grund der Untersuchungen am menschlichen Material, ebenso wie auf Grund der Tierversuche wohl eine bejahende Antwort geben. Für eine solche Beziehung spricht die Tatsache, daß bei meinen Untersuchungen in einem sehr hohen Prozentsatz — 24 mal unter 26 Diabetesfällen — Veränderungen an den L. I. gefunden wurden. Ferner wird man die Tatsache, daß die Fälle ausgesprochener Inselatrophie, die nicht eigentlich zum Diabetes gerechnet werden könnten, auch gelegentliche Glykosurie konstatieren ließen, wohl auch in diesem Sinne deuten können. Was die andere Frage anlangt, die wir am Schlusse des vorigen Abschnitts aufgeworfen haben, ob die Inseln selbständige Gebilde sind, oder nicht, so komme ich hier ebenso, wie dort, zu dem Resultat, daß den Inseln eine Selbständigkeit im Sinne der „Inseltheorie“ nicht zukommt, denn ich habe in einem sehr großen Prozentsatz — unter 26 Fällen 20 — deutliche Übergangsbilder von Parenchym zu Inseln gesehen.

Nachdem wir nun übereinstimmend auf Grund des Tierexperiments und der anatomischen Betrachtung beim Diabetes des Menschen gesehen haben, daß die Inseln zwar mit dem Zuckerstoffwechsel wohl etwas zu tun haben, daß sie aber andererseits keine selbständigen Gebilde sind, daß sie aus dem Parenchym sich neubilden können, so fragt es sich nun, welche Stellung wir zu dem Problem, dem diese Untersuchungen in letzter Linie gelten, zu der Frage nach dem Ort der Hormonbildung im Pankreas und nach der anatomischen Grundlage des Diabetes einnehmen sollen. Wie oben schon erwähnt, werden hier heutzutage drei Möglichkeiten diskutiert:

Es fragt sich 1. ist hier das Parenchym allein, 2. sind die Inseln allein, 3. sind Parenchym und Inseln in Betracht zu ziehen.

Für die Auffassung, daß das Parenchym, die Azini hier allein in Frage kommen, daß die Inseln vorübergehende, für die Funktion des Organs bedeutungslose Erscheinungsformen sind, tritt, wie schon erwähnt, nach wie vor in nachdrücklichster Weise v. H a n s e m a n n ein und proklamiert als anatomische Grundlage des

Diabetes die von ihm als Granularatrophie des Pankreas beschriebene Veränderung.

Ich kann auf Grund meiner eigenen Erfahrungen dem v. H a n s e m a n n - sehen Standpunkt nicht beitreten.

Ich bin zwar mit v. H a n s e m a n n darin einverstanden, daß die Inseln veränderliche, in der Regel aus Parenchym hervorgehende Bildungen sind, die H a n s e m a n n sehe Auffassung dagegen, daß es sich hier einfach um Parenchym handelt, das nicht mehr sezerniert und infolgedessen rückgebildet ist, kann ich nicht teilen.

Meine Tierversuche sprechen, wie ich oben im Detail auseinandergesetzt habe, durchaus dagegen und die Tatsache, daß Zuckerausscheidung einerseits, Veränderung resp. Verminderung der Inseln andererseits so ungemein häufig Hand in Hand gehen, spricht sicher auch mehr gegen als für die H a n s e m a n n sehe Theorie.

Auch in der Annahme, daß die von H a n s e m a n n beschriebene Parenchymatrophie die Grundlage des Pankreasdiabetes darstellt, vermag ich diesem Autor nicht zu folgen, ich habe zwar die H. Atrophie recht häufig beim Diabetes gesehen, aber ich habe, wie andere Autoren auch, viel schwerere und ausgedehntere Zerstörungen des Pankreasparenchyms durch Sklerose, durch Tumoren gesehen, ohne daß es dabei zum Diabetes kam (ich bin bei den Kontrolluntersuchungen auf diesen Punkt als etwas Bekanntes gar nicht eingegangen). Ferner habe ich mich keineswegs davon überzeugen können, daß die H. Atrophie einen r e g e l m ä ß i g e n Befund beim Diabetes darstellt.

Kann ich also den H a n s e m a n n sehen Standpunkt nicht teilen, so bin ich doch ebensowenig in der Lage, den extremen, wenn ich so sagen darf, orthodoxen Anhängern der Inseltheorie, wie W e i c h s e l b a u m oder H e i b e r g, beizupflichten.

Wenn ich auch auf Grund meiner Tierversuche sowohl wie auf Grund der Beobachtungen am menschlichen Material zu der Überzeugung gekommen bin, daß die Inseln mit der Regulierung des Zuckerstoffwechsels in irgendwelchen Beziehungen stehen, so bin ich doch andererseits weder davon überzeugt, daß die Inseln allein es sind, welche für diese Funktion in Frage kommen, noch glaube ich, daß die an den Inseln gefundenen Veränderungen ausreichen, um als anatomische Grundlage des Diabetes proklamiert zu werden. Ich sehe zur Begründung dieses Standpunkts ganz von den Fällen ab, bei denen an den Inseln keine Veränderungen gefunden wurden, oder bei denen diese Gebilde sogar vergrößert waren. Man könnte sich ja, wie ich eingangs schon erwähnte, vorstellen, daß es Fälle gibt, die auf Grund ihres klinischen Verhaltens dem Pankreasdiabetes zugerechnet werden müssen, bei denen aber der Diabetes nicht dadurch zustande kommt, daß das Pankreashormon nicht in ausreichender Weise gebildet wird, sondern dadurch, daß das Hormon aus irgendwelchen, einstweilen noch unbekannten Gründen nicht in entsprechender Weise zur Wirkung kommen kann. Aber auch bei den Fällen,

bei denen Veränderungen an den Inseln gefunden werden, scheinen mir diese zur Erklärung des Diabetes nicht immer ausreichend.

Wir haben oben schon gesehen, daß die häufigste Inselveränderung (Verminderung und Atrophie) in Fällen gefunden wird, die gar keine oder nur ganz leichte Störung des Zuckerstoffwechsels und ebenso in solchen, die schweren, zum Tode führenden Diabetes aufweisen. Saltykow hat nun gesagt, nicht das *quale*, sondern das *quantum* der Inselerschädigung sei für die Auffassung der Inselveränderung maßgebend und Weichselbaum hat diesen Satz unterstrichen. Wenn wir in der Tat immer bei schweren Diabetesfällen auch schwere Inselveränderungen feststellen könnten und umgekehrt, so fiel es mir leicht, die Berechtigung der Inseltheorie anzuerkennen, ein derartig greifbarer Parallelismus zwischen der Intensität der anatomischen Inselveränderungen und der Schwere des klinischen Krankheitsbildes besteht aber, wie ich oben schon hervorgehoben habe, durchaus nicht, und beschränkt man sich nicht darauf, wie dies die Anhänger der Inseltheorie ja vielfach tun, nur nachzusehen, ob überhaupt Veränderungen an dem Inselapparat vorliegen, sondern legt man sich dabei auch die Frage vor, ob diese Veränderungen auch wohl genügen, um einen zur Erklärung des Krankheitsbildes hinreichenden Funktionsausfall plausibel zu machen, so wird man für viele Fälle gestehen müssen, daß die Inseltheorie nicht befriedigt, daß hier vielmehr die gleiche Inkongruenz zwischen klinischem und anatomischem Befund besteht, wie bei der H. Atrophie.

Gegen die Meinung, daß den Inseln bei der Regulierung des Zuckerstoffwechsels eine *unbedingt ausschlaggebende Rolle* zukommt, sprechen auch manche meiner Tierversuche. Es befinden sich darunter einige Fälle (Versuch Nr. VI, X, XI), bei denen schon bei der ersten Operation die Gesamtzahl der übrigbleibenden Inseln bestimmt geringer war, wie bei vielen Fällen von schwerem Diabetes und bei denen die Tiere trotzdem imstande blieben, ihren Zuckerstoffwechsel zu regulieren. Vergleicht man diese Befunde mit den Diabetesfällen von Heiberg, bei denen dieser Autor die einfache Inselverminderung als ursächliches Moment so sehr in den Vordergrund stellt, so liegt der Gedanke nahe, daß der Widerspruch zwischen den Befunden von Heiberg und den Tierexperimenten in folgender Weise zu erklären ist. Bei den Fällen von Heiberg könnte neben der Inselverminderung noch eine andere, unbekannte Störung am Pankreas vorgelegen haben, welche bei den Tierexperimenten ja wegfiel, so daß hier der gesunde Pankreasrest trotz seiner geringen Inselzahl die zuckerregulierende Funktion noch aufrecht erhalten konnte.

Ich bin also der Meinung, daß die Verminderung resp. Atrophie der Inseln an sich nicht zum Diabetes führt, daß hier noch ein anderer, einstweilen unbekannter Faktor im Spiel sein muß.

Wir haben in der Inselatrophie nur einen Hinweis auf eine Pankreasschädigung; für die Intensität dieser

Schädigung ist aber die Stärke der Inselatrophie durchaus kein zuverlässiger Gradmesser.

Auf Grund der seitherigen Ausführungen sind wir zu dem Schluß gekommen, daß weder das Parenchym allein, noch die Inseln allein, die Regulierung des Zuckerstoffwechsels besorgen, es bleibt also nur die Annahme übrig, daß Parenchym und Inseln bei der Erledigung dieser Aufgabe in Frage kommen. Denn wir wissen ja andererseits durch die Exstirpationsversuche von Mering und Minkowski, daß an die Pankreassubstanz als solche eine für die Regulierung des Zuckerstoffwechsels unbedingt notwendige Funktion gebunden ist, und wir wissen ferner, daß nicht nur die Exstirpation, sondern auch der Verlust an Pankreassubstanz unter ein gewisses — individuell schwankendes — Maß tötlichen Diabetes herbeiführt. Können wir also auf die Frage, welche Pankreaselemente bei der Regulierung des Zuckerstoffwechsels in Frage kommen, immerhin eine Antwort geben, so bin ich hinsichtlich des anderen zur Diskussion stehenden Problems nach der anatomischen Grundlage des Diabetes der Ansicht, daß wir hier einstweilen noch nicht berechtigt sind, ein abschließendes Urteil zu fällen.

Wir sehen wohl, und zwar sehr häufig beim Diabetes anatomische Veränderungen, die uns daran denken lassen, daß wir hier einen Ausdruck der Pankreasschädigung vor uns haben, die zur Störung im Zuckerhaushalt geführt hat, aber diese Veränderungen sind nicht einheitlich genug, vielfach zu geringfügig, um als einwandfreies, anatomisches Substrat für den Diabetes angesprochen werden zu können. Es erscheint ja überhaupt noch fraglich, ob es ein derartig einheitliches, anatomisches Substrat gibt. Einstweilen wissen wir ja noch gar nicht, inwieweit wir die Ursache des Pankreasdiabetes in Veränderungen des Organs, inwieweit wir sie in Umständen zu suchen haben, die außerhalb des Pankreas liegen. Aber erst, wenn unser Wissen sich nicht auf die Kenntnis beschränkt, daß dem Pankreas eine Funktion innewohnt, die zur Regulierung des Zuckerstoffwechsels unerläßlich ist, sondern wenn wir auch die Bedingungen und Hilfsumstände kennen, unter denen das Organ sich seiner Aufgabe entledigt, erst dann werden wir an die Lösung dieser Frage herantreten können. Ist sie gelöst, dann werden wir weiter zu entscheiden haben, ob der wesentliche Ausdruck der zum Diabetes führenden Pankreasschädigung bei den Veränderungen zu finden ist, die wir bereits kennen, oder ob diese Veränderungen erst durch neue histologische Methoden aufgedeckt werden müssen.

Anhangsweise möchte ich noch kurz auf die Frage eingehen:

Entspricht die experimentell erzeugte Störung im Zuckerstoffwechsel dem natürlichen Diabetes des Menschen?

Ich glaube im Prinzip können wir diese Frage bejahen.

Helly, der sich in einem in Münster gehaltenen Vortrag mit diesem Problem beschäftigte, glaubte, die Frage verneinen zu müssen. Auch auf der

Marburger pathologischen Tagung, wo ich mit Helly im Anschluß an eine vorläufige Mitteilung der vorstehenden Befunde über diesen Punkt diskutierte, konnte eine Einigung zwischen uns nicht erzielt werden. Als erste Begründung für seinen ablehnenden Standpunkt hat Helly angegeben, daß beim experimentellen Diabetes das Pankreas völlig entfernt sei, während der Diabetiker sein Pankreas noch besitze. Nun haben wir aber beim experimentellen Diabetes, auch bei seinen schwersten Formen gar nicht nötig, die völlige Entfernung des Organs vorauszusetzen.

Wie wir seit Mering und Minkowski wissen, wie aus meinen eigenen Versuchen, aus denen von Thierloix und Jacob u. a. hervorgeht, tritt nicht nur bei völliger, sondern unter Umständen auch schon bei partieller Exstirpation des Pankreas dauernde Glykosurie auf. Auch den beiden anderen von Helly angegebenen Unterscheidungsmerkmalen, kann ich keine prinzipielle Bedeutung zusprechen. Helly hat angegeben, daß für den experimentellen Diabetes rascher Glykogenschwund in der Leber und intensive Abmagerung des Versuchstieres charakteristisch sei, Begleiterscheinungen, die im Bilde des menschlichen Diabetes fehlten.

Was zunächst den Glykogenschwund in der Leber anlangt, so finden wir bei Gierke die Angabe, daß die Leber an Diabetikern meist glykogenfrei gefunden wurde, ich selbst habe diese Glykogenverarmung bei mehreren, im Koma diabeticum gestorbenen und direkt nach dem Tode seziierten Individuen so vollständig auftreten sehen, wie beim Pankreashund.

Was die Kachexie betrifft, so ist ja zuzugeben, daß bei den Hunden der experimentelle Pankreasdiabetes zu schwerer Kachexie führt, während wir oft fette Menschen an Diabetes erkranken und sterben sehen, ohne daß die Adipositas am Ende des Lebens schwindet.

Andererseits kann der Diabetes aber auch beim Menschen mit starker Kachexie einhergehen. Wir finden diese Kachexie mit großer Regelmäßigkeit beim schweren, rasch verlaufenden, mit Azidose einhergehenden und zum Koma führenden Diabetes der Jugendlichen (s. Gruppe I). Selbstverständlich wird man aber doch den schweren experimentellen Diabetes in erster Linie mit dieser Form vergleichen, bei der die Patienten wie auch die operierten Tiere an ihrem Diabetes sterben, nicht mit den leichteren, lange Zeit sich hinziehenden Fällen, die gewöhnlich gar nicht an ihrem Diabetes, sondern an interkurrenten Krankheiten zugrunde gehen.

Diese leichteren Fälle scheint aber Helly bei seinem Vergleich immer im Auge zu haben.

Auch die Kachexie kann ich also nicht als prinzipielles Unterscheidungsmerkmal gelten lassen. Dagegen möchte ich kurz die Frage aufwerfen, ob die Kachexie etwas mit dem Diabetes ursächlich Zusammenhängendes ist.

Ich verfüge, wie oben geschildert, über experimentelle Beobachtungen, bei denen die Verkleinerung des Pankreas schwere tödliche Kachexie auslöste, ohne

daß es zum Diabetes kam. Hédon (zitiert bei Minkowski) spricht hier vom Diabetes ohne Glykosurie.

Es liegt hier der Schluß nahe, daß das Pankreas neben der Regulierung des Zuckerstoffwechsels noch andere Funktionen erfüllt, deren Ausfall schwere Kachexie des Versuchstieres zur Folge hat.

Außer der Kachexie sehen wir bei den Tieren mit stark verkleinertem Pankreas eine auffallende Widerstandsunfähigkeit gegen Eiterungen, ein Verhalten, zu dem wir auch beim Menschen bei leichteren und schwereren Fällen Analogien beobachten, und das gleichfalls darauf hinweist, daß mit der Regulierung des Zuckerstoffwechsels die Funktion des Pankreas nicht erschöpft ist.

Inwieweit diese angenommenen Funktionen neben der zuckerregulierenden Eigenschaft des Pankreas wirklich selbständig bestehen, inwieweit vielleicht doch irgendeine einstweilen noch unbekannte ursächliche Verknüpfung zwischen den verschiedenen Wirkungsweisen des Pankreas besteht, wird weitere Forschung entscheiden müssen.

Jedenfalls erscheint es mir nach dem vorhin Gesagten nicht berechtigt, eine prinzipielle Scheidung zwischen experimentellem und natürlichem Diabetes vorzunehmen.

Wir können zwar experimentell einen so schweren Diabetes auslösen, wie er klinisch kaum je beobachtet wird, graduelle Unterschiede sind also leicht zu erzeugen. Andererseits geht aus den Versuchen von Sandmeyer und denen von Helly selbst hervor, daß es auch gelingt, die leichteren Formen des Diabetes im Tierexperiment nachzuahmen.

### Literatur.

- Falta, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin bei J. Springer, 1913. — Gellé und Thiers, Diabète et lésions pancréatiques. Bull. et mém. d. l. soc. méd. des hôp. d. Paris, 1913, Nr. 13, ref. Ztbl. f. Path. Nr. 13, 1913. — Gierke, Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Zieglers Beitr. Bd. 37. — v. Hansemann, Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 26. — Derselbe, Pankreasveränderungen bei Diabetes. Berl. klin. Wschr. 1912, Nr. 20. — Heiberg, Die Entstehungsweise der Inselveränderungen und ihr Verhalten bei Diabetes mellitus. Zieglers Beitr. Bd. 51 u. ders. Virch. Arch. Bd. 204. — Helly, Studien über die Langerhansschen Inseln. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 67. — Derselbe, Entspricht der experimentelle Pankreasdiabetes des Hundes dem natürlichen des Menschen? Naturforscherversamml. Münster 1912. — Herxheimer, Über Pankreaszirrhose bei Diabetes. Virch. Arch. Bd. 183. — Derselbe, Pankreas und Diabetes. D. med. Wschr. 1906, Nr. 21. — Derselbe, Zur Pathologie des Pankreas. Tag. d. D. Path. Ges. Leipzig 1909. — Derselbe, Niere und Hypertonie. Tag. d. D. Path. Ges. Straßburg 1912. — Karakescheff, Neue Beiträge zum Verhalten der Langerhansschen Inseln beim Diabetes mellitus und zu ihrer Entwicklung. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 87. — Koch, C., Über die Veränderungen des Pankreas bei Diabetes und anderen Erkrankungen. Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenanst. Bd. 16, 1911. — Koch, K., Über die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im menschlichen Pankreas. Virch. Arch. Bd. 211. — Kyrle, Über die Regenerationsvorgänge im tierischen Pankreas. Arch. f. mikr. Anat. 1908, Bd. 72. — Labbé, Le pancréas des diabétiques. Bull. et mém. de l. soc. méd. des hôp. de Paris, 1913, Nr. 14, ref. Ztbl. f. Path. 1913, Nr. 13. — Lombroso, Die Gewebs-elemente, welche die innere Funktion des Pankreas besorgen. Ergebn. d. Physiol. Bd. 9. — Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 31. — Moldenhauer, Über das Verhalten der Langerhansschen Inseln nach Gangunterbindungen. I.-Diss. Bern 1909. — Pflüger, Das Glykogen.

Bonn 1905 bei M. Hager. 2. Aufl. — Saltykow, Über Pankreasdiabetes. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1909, Nr. 18. — Sauerbeck, Die Langerhansschen Zellinseln des Pankreas und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus. Ergebn. von Lubarsch u. Ostertag Bd. 8, 2. — Derselbe, Die Langerhansschen Inseln im normalen und kranken Pankreas des Menschen, insbesondere beim Diabetes mellitus. Virch. Arch. Bd. 177. — Schmidt, M. B., Über die Beziehung der Langerhansschen Inseln des Pankreas zum Diabetes mellitus. Münch. med. Wschr. 1902, Nr. 2. — Schulze, W., Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 56. — Sobolew, Zur normalen und pathologischen Anatomie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. Virch. Arch. Bd. 168. — Thierloix und Jacob, Formes prolongées du diabète pancréatique expérimental. Compt. rend. hebdom. d. séance de l'acad. d. sciences 1912, ref. Ztbl. f. d. ges. Med. 1912, 16. Nov. — Weichselbaum und Stangl, Zur Kenntnis der feineren Veränderungen des Pankreas beim Diabetes mellitus. Wien. klin. Wschr. 1901, Nr. 4. — Dieselben, Weitere histologische Untersuchungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. Wien. klin. Wschr. 1902, Nr. 38. — Weichselbaum, Über die Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wissensch. in Wien, 1910.

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. IX.

- Fig. 1. Normale Langerhanssche Zellinsel (L. I.) des Hundes.  
 Fig. 2. Vergrößerte Insel von dem gleichen Tier, von dem Fig. 1 stammt, nach starker Pankreasverkleinerung. Am Rand der Insel (L. I.) bemerkt man Auflockerung und Aufhellung der Azinuszellen.  
 Fig. 3. Beträchtliche Inselvergrößerung bei experimenteller Verkleinerung des Pankreas. Daneben ist es zu beträchtlichen interstitiellen Prozessen gekommen. L. I. = Langerhanssche Insel.  
 Fig. 4. Hyaline Degeneration der Langerhansschen Inseln (I. L. I.) bei einem Nicht-diabetiker.

Die Zeichnungen sind von Frl. Wosky - Heidelberg ausgeführt.

## XV.

### Zwei Todesfälle infolge von Nebenniereninsuffizienz.

(Aus dem Institut für pathologische Anatomie der Universität Lemberg.)

Von

Privatdozent Dr. J. Hornowski.

(Hierzu 3 Textfiguren.)

In der letzten Zeit habe ich bei der Sektion mit zwei Todesfällen zu tun gehabt, deren Ursache die Kliniker sich durchaus nicht erklären konnten.

In dem einen Falle trat der fast plötzliche Tod ohne ersichtliche Ursache während des Geburtsaktes ein, im zweiten Falle 24 Stunden nach der Chloroformnarkose des Patienten. In allen beiden Fällen wiesen die Nebennieren pathologische Veränderungen auf.

Indem ich an die Beschreibung dieser Fälle herantrete, behalte ich mir vor, die daraus resultierenden Schlußfolgerungen weiter unten zu erörtern.

#### Fall 1.

Frau A. R., 38 Jahre alt, ist fast plötzlich während des Geburtsaktes gestorben; die Todesursache war absolut unerklärlich.



Fig. 1.

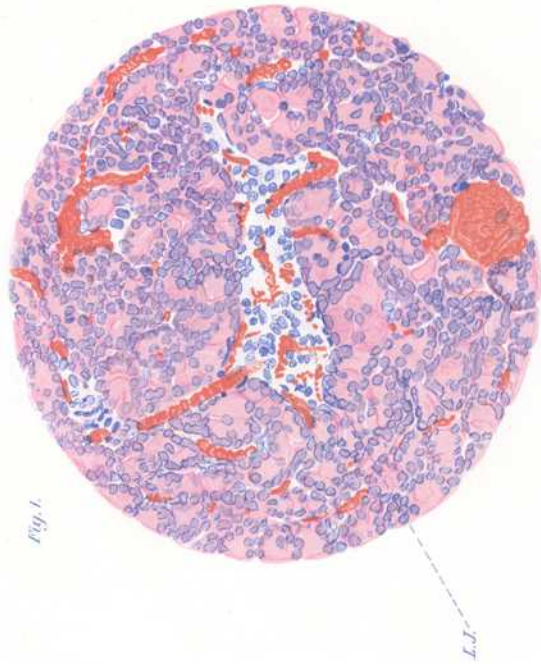


Fig. 2.

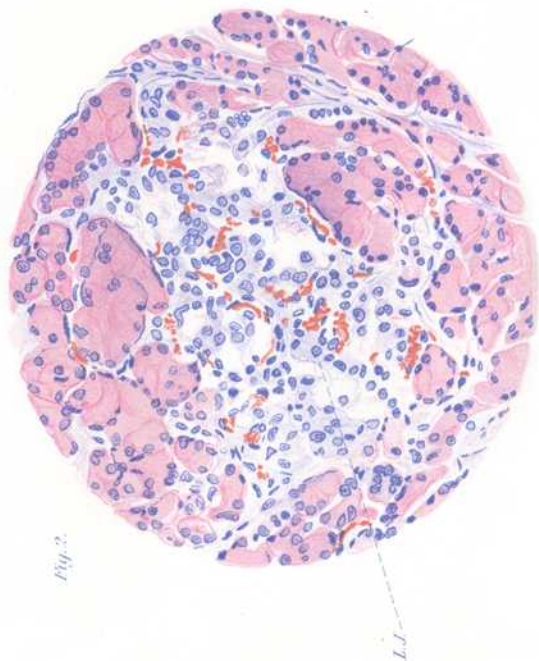


Fig. 3.

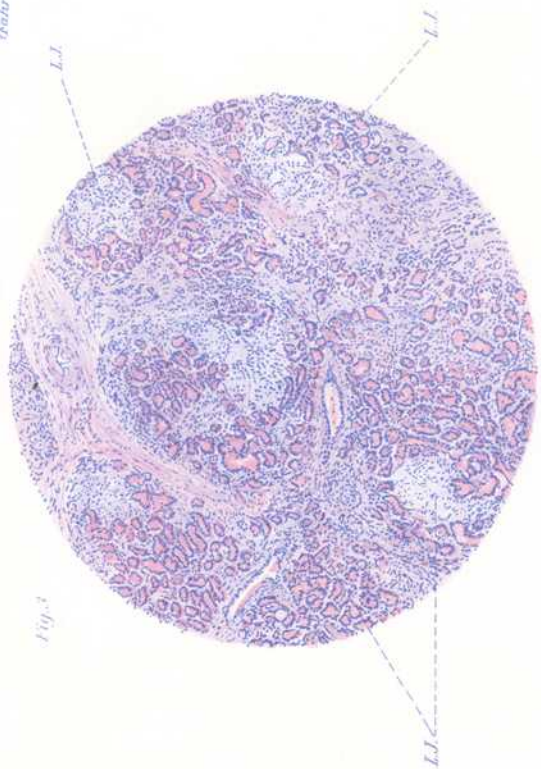


Fig. 4.

