

Aus dem Fachgebiet Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin
der Medizinischen Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Leiter: Prof. Dr. med. Axel W. Bauer

**Krankheitskonzepte zum Diabetes mellitus in der zweiten Hälfte
des 19. Jahrhunderts und ihr Wandel von der
pathophysiologischen über die pathologisch-anatomische
zur endokrinologischen Perspektive**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprechts-Karls-Universität
zu Heidelberg

vorgelegt von
Alice Müller von Blumencron
aus Köln

Mannheim 2023

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Axel W. Bauer

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	9
2.	QUELLEN UND METHODEN	12
3.	KRANKHEITSVERSTÄNDNIS DES DIABETES MELLITUS BIS 1850	17
4.	PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE PERSPEKTIVE	24
4.1.	Pathologische Anatomie und Entwicklung der Histologie im 19. Jahrhundert	25
4.2.	Pankreas	27
4.3.	Entdeckung der Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse	37
4.4.	Nach Organsystemen geordnete pathologische Auffälligkeiten bei Diabetes mellitus	39
5.	PHYSIOLOGISCHE PERSPEKTIVE	56
5.1.	Die Erforschung des Zuckerstoffwechsels	59
5.2.	Krankheitskonzepte zur Steigerung der physiologischen Leberfunktion	66
5.3.	Der Zuckerstich-Diabetes	73
5.4.	Weitere Krankheitskonzepte	81
5.5.	Das Coma diabeticum	93

6.	ENDOKRINOLOGISCHE PERSPEKTIVE	102
6.1	Der experimentelle Pankreasdiabetes.....	109
6.2	Die endokrinologische Theorie und die Theorie des nervösen Krankheitsursprungs	117
6.3	Blick auf die Pathologische Anatomie des Pankreas nach Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes	123
6.4	Andere Theorien der endokrinologischen Perspektive.....	127
7.	THERAPIEKONZEPTE	136
7.1	Diäten	136
7.3	Der Streit um das Glycerin	150
8.	HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER FORSCHUNG ZUM DIABETES MELLITUS NACH 1900.....	154
9.	DISKUSSION	161
10.	ZUSAMMENFASSUNG	174
	LITERATUR.....	179
	LEBENS LAUF	197
	DANKSAGUNG	198

1. Einleitung

Die Forschung zu Ursachen und Folgen, zu Pathophysiologie und Therapie des Diabetes mellitus war im 19. Jahrhundert außerordentlich disparat. Sigmund Rosenstein (1832-1906), damals Assistenzarzt in Danzig und später Professor in Groningen,¹ stellte dies in seinem 1857 in Virchows Archiv veröffentlichten Artikel über einen Fall von Diabetes mellitus in pointierter Weise dar: „Für die Meliturie hingegen giebt es nur Ansichten, die nach dem jedesmaligen Stande des physiologischen und pathologisch-anatomischen Wissens schnell gewechselt haben. Als zuerst das häufige Zusammentreffen der Lungentuberkulose und Meliturie überwiegend berücksichtigt wurde, sollte in der ersteren der Grund der letzteren liegen, und Reynoso wollte schon im Harne aller Schwindsüchtigen Zucker gefunden haben. Als Bouchardat in 3 Fällen bei der Section des Pancreas verändert gefunden hatte, musste dieses Organ die Schuld tragen; und als Cl. Bernard endlich in der Leber die Zuckerfabrik des menschlichen Organismus nachgewiesen und durch die Piquure künstlichen Diabetes erzeugt hatte, wurden Leber und Gehirn als Ursachen der Harnruhr angesprochen.“²

Rosenstein brachte in diesem Textausschnitt zum Ausdruck, dass häufig einzelne Indizien als vermeintlich große Fortschritte auf dem Weg zur Aufklärung der Pathophysiologie des Diabetes mellitus gewertet wurden. Häufig wurden aus einzelnen Erkenntnissen voreilige Induktionsschlüsse gezogen und auf diese Art und Weise die Forschung zuweilen in eine falsche Richtung gelenkt. Wer sich medizinhistorisch mit den einzelnen Krankheitstheorien zum Diabetes beschäftigt, stellt retrospektiv fest, dass es heute schwerfällt, einige der damals neuen Ideen und Interpretationen von Experimenten nachzuvollziehen. Um ein historisch ausgewogenes Urteil fällen zu können, ist daher eine diachrone Perspektive aus der Sicht der Zeitgenossen inklusive der Berücksichtigung des Wissensstandes erforderlich, der zum jeweiligen Zeitpunkt in der untersuchten Vergangenheit vorherrschte.

¹ Pagel (1901), S. 1424.

² Rosenstein (1857), S. 414-415.

Je unspezifischer der zeitgenössische Wissenstand ist, desto breiter erscheint – fast paradoxerweise – in der Regel der Blick der Wissenschaftler auf mögliche Erklärungen für die unbekannten Sachverhalte. So war es auch beim Diabetes mellitus, bei dem – wie in dieser Arbeit gezeigt werden soll – die pathologisch-anatomischen Untersuchungen trotz aller Detailliertheit am Ende keine eindeutige Richtung vorgaben. Man dachte deshalb in alle möglichen Richtungen: War die Zuckerkrankheit eine Störung der Leber, eine Nervenerkrankung, eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse oder des Verdauungssystems? Die Forschung zum Diabetes mellitus in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts und die vielen Pfade, die auf dem Weg zur Lösung des Rätsels um den „Sitz“ der Erkrankung beschritten wurden, sollen in dieser Arbeit Stück für Stück nachverfolgt und einzeln skizziert werden.

Die wirtschaftlichen und die sozialen Veränderungen ebenso wie die wissenschaftlichen Neuerungen des ausgehenden 18. und beginnenden 19. Jahrhunderts, die eng mit der technisch-industriellen Revolution zusammenhingen, wirkten sich entscheidend auf die Weiterentwicklung der Medizin im 20. und 21. Jahrhundert aus. Durch Landflucht und das Erstarken der Industrie, das Wachstum der Städte und die zunächst mangelhafte Infrastruktur veränderten sich objektiver Gesundheitszustand und subjektives Wohlbefinden der Bevölkerung.³ Außerdem wurde der Einfluss der Naturwissenschaften auch auf die Medizin größer; naturwissenschaftliche Grunddisziplinen wie Chemie und Physik und entwickelten sich zu empirischen Experimentalwissenschaften. Durch die Anwendung empirischer Untersuchungsmethoden auch in der Medizin wurde der Kranke „messbar“ – Beispiele hierfür sind die genaue Beobachtung der Körpergeräusche durch Auskultation und der Körpertemperatur sowie chemische Auswertungen der Körperflüssigkeiten in Laboren. Auch durch das Mikroskop und die Entwicklung der mikroskopischen Pathologie, durch das Erforschen der Pathophysiologie veränderte sich die klinische Medizin entscheidend.⁴ Auch am Beispiel des Diabetes mellitus lässt sich dieser beispiellose Wandel beobachten, der sich in der Medizin im 19. Jahrhundert vollzog.

³ Eckart W (2017), S.173-174.

⁴ Ebd., S. 175.

Auf die wichtigsten Entwicklungen in den jeweiligen Fächern soll in den einzelnen Kapiteln eingegangen werden. Die Arbeit versucht zu klären, welche verschiedenartigen Theorien zur Ätiologie und Pathogenese des Diabetes mellitus in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts existierten, welche davon besonders einflussreich waren, auf welche Experimente die Forscher ihre Theorien gründeten und welche Leitideen wegberaubend waren, wo es zu wissenschaftlichen Kontroversen kam und wie diese ausgefochten wurden. Einige Problemkreise sind aus der heutigen Medizin bekannt: die Prägung des öffentlichen Diskurses durch vergleichsweise wenige Autoritäten, eine „personalisierte Medizin“ in Form von – vorgeblich – auf den einzelnen Patienten angepassten Therapien, das Festhalten an altbekannten Krankheitskonzepten und der eher langsame Übergang neuer Erkenntnisse in eine gängige Lehrmeinung, einen Vorgang, den man als Paradigmenwechsel oder vorsichtiger als Konzeptwandel bezeichnen kann. Insofern bietet auch die Diabetesforschung des 19. Jahrhunderts hochaktuelle Aspekte.

Die historische Betrachtung schärft außerdem im besten Fall den Blick auf die heutige Wissenschaft: Man betrachtet mit einiger Distanz, wie sehr diese von Charakteren, deren Kreativität, Mut und Disziplin, von Beziehungen und Hierarchien, von den technischen Möglichkeiten sowie der politischen, wirtschaftlichen und kulturellen Gegenwart – und mitunter wohl auch von schicksalhaften Momenten geformt wird. Der Medizinhistoriker Max Salomon (1837 - 1912) fasste bereits 1871 zwar etwas pathetisch, aber doch inhaltlich treffend zusammen, wie der Blick auf die Forschungsgeschichte einer Erkrankung gleichzeitig mit Demut, Ohnmacht und Faszination erfüllen kann: „Vor dem grossartigen, majestätischen Einerschreiten der Geschichte beugt sich demuthsvoll der menschliche Geist und fällt nicht der Verzweiflung anheim oder der elenden Gleichgültigkeit, wenn die Räthsel der Natur ihm trotz des eifrigsten Forschens unaufgelöst bleiben – sieht er doch, wie es zur Entwicklung der Kenntniss des Wesens einer einzigen Krankheit nicht selten vieler Jahrhunderte bedurfte.“⁵

⁵ Salomon (1871), S. 6.

2. Quellen und Methoden

Bevor auf die in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts entstandenen Krankheitskonzepte und Forschungsperspektiven zum Diabetes mellitus eingegangen werden kann, soll der aktuelle Forschungsstand zu diesem Thema skizziert werden. Nennenswert ist in diesem Zusammenhang als Übersichtswerk *Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte. Grundzüge – Texte – Bibliographie*, herausgegeben von Dietrich von Engelhardt im Jahre 1989. In diesem Sammelband wurden einzelne Essays verschiedener Autoren zusammengefasst, in denen schlaglichtartig wichtige Ereignisse der Forschungsgeschichte des Diabetes mellitus beleuchtet wurden. Insbesondere erschien hierin eine *Geschichte des Diabetes mellitus* von Hans Schadewaldt. Er zeichnete darin die großen Linien der gesamten Forschung um den Diabetes mellitus nach. Nennenswert ist außerdem der *Index zum Diabetes mellitus. Eine internationale Bibliographie* von Joseph Schumacher aus dem Jahre 1961. Beide Werke versuchten einen Überblick über die Geschichte der Diabetesforschung zu geben, wobei Schumacher außerdem eine enorm ausführliche erste Bibliographie zu diesem Thema schuf. Bezüglich der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts widmeten sich die Autoren in diesen Übersichtswerken vor allem den Theorien, die in der Wissenschaftsöffentlichkeit Bedeutung erlangten, wie etwa die des französischen Physiologen Claude Bernard beziehungsweise Experimenten, die den wissenschaftlichen Diskurs wesentlich prägten, wie die von Mering und Minkowski.

Die zentrale Idee dieser Arbeit ist daher, einen detaillierteren Blick auf die Geschichte der Diabetesforschung in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhundert zu werfen und einen Versuch zu wagen, die immense Vielfalt an Theorien abzubilden. Die genannten Standardwerke grenzen keinen Zeitraum ein und decken daher vor allem die populärsten Theorien ab. Allerdings wurden darüber hinaus etliche – teils wenig vielschichtige – Theorien etwa von praktischen Ärzten oder Doktoranden publiziert, denen bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Man kann retrospektiv die Frage nach der Relevanz solcher in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit wenig diskutierten Theorien stellen. Um allerdings ein treffendes Bild der Forschung um den Diabetes mellitus im betrachteten Zeitraum wiederzugeben, ist es wichtig, das gesamte Spektrum an Theorien abzubilden, wobei kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden kann. Es

ist anzunehmen, dass die Theorien jener praktischen Ärzte durchaus Auswirkungen auf den klinischen Alltag und daher konkret eine Konsequenz für den Patienten hatten. Ziel dieser Arbeit ist nicht zu quantifizieren, welche und wie viele Ärzte welcher Theorie folgten. Es geht in dieser Studie also allein um die Darstellung der in jener Zeit existierenden Krankheitskonzepte.

Als Zeitraum dieser Studie wurde die zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts gewählt, einerseits da die auf den ersten Blick eher unspektakuläre Forschungsgeschichte des Diabetes mellitus in diesem Zeitraum nie für sich genommen und im Detail bearbeitet wurde. Andererseits ist diese Zeitspanne von besonderer Relevanz, da der technische Fortschritt, der sich zu jener Zeit gesamtgesellschaftlich in der industriellen Revolution niederschlug, auch in der Medizin enorme Weiterentwicklungen mit sich brachte. Es erwuchsen neue Fachdisziplinen und Forschungsgebiete – der Erkenntnisgewinn war immens. In der Geschichte des Diabetes mellitus zeichneten sich in der zweiten Jahrhunderthälfte verschiedene Forschungsperspektiven ab, innerhalb derer der Fokus entweder auf der Pathologischen Anatomie, der aufstrebenden Physiologie oder später auf der Endokrinologie lag. Ziel dieser Arbeit ist es insofern, möglichst umfassend und präzise durch die Darstellung der einzelnen Forschungsperspektiven ein Bild der Diabetesgeschichte der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts zu zeichnen.

Dennoch kann diese Studie keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Einerseits ist nicht auszuschließen, dass aufgrund der Sprachbarriere vermehrt deutschsprachige und darüber hinaus vor allem europäische beziehungsweise Quellen aus den USA gesichtet wurden. Außerdem ist davon auszugehen, dass im 19. Jahrhundert auch Theorien um den Diabetes mellitus existierten, die nicht schriftlich dokumentiert wurden oder nicht mehr erhalten sind und dennoch Relevanz für den klinischen Alltag hatten. Diese Arbeit kann sich also ausschließlich auf die Informationen beschränken, die dem Forschenden heute zugänglich sind.

In einer ausführlichen Literaturrecherche rund um das Thema „Forschung zum Diabetes mellitus“ sollen zahlreiche Monographien, Dissertationen, Publikationen in Sammelbänden und Artikel in Fachzeitschriften gesichtet und ausgewertet werden, die in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts veröffentlicht wurden. Hierbei wird vor allem

auf den Bestand der Staatsbibliothek zu Berlin, der Bibliothek Medical Humanities der Charité, der Bibliothek der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg sowie auf den Bestand digitalisierter Bibliotheken zurückgegriffen. Darüber hinaus wird die vorhandene Sekundärliteratur gesichtet. Forscher gingen oftmals auf Experimente oder Theorien ihrer Kollegen ein und diskutierten deren Thesen, wodurch die Recherche neue Impulse erhält. Es soll dennoch vermieden werden, nur auf in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit sehr präsente Publikationen einzugehen. Daher werden auch explizit Veröffentlichungen gesucht, die ohne nennenswerte Resonanz blieben – meist kürzere Artikel in Fachmagazinen oder Dissertationen. Auch Kontroversen und Streitigkeiten zwischen Forschern sollen in dieser Arbeit als bedeutender Aspekt des damaligen wissenschaftlichen Diskurses beleuchtet werden. Solche wurden häufig in Fachmagazinen wie *Virchows Archiv* ausgetragen.

Berücksichtigt werden vor allem Quellen, die Krankheitskonzepte bzw. Theorien zur Pathogenese und Pathophysiologie des Diabetes mellitus beinhalten. Experimente oder Fallbeispiele ohne Relevanz für eine konkrete Theorie finden keinen Einschluss in diese Arbeit. Beim Sichten der Quellen soll eingeordnet werden, welche Forschungsperspektive der Autor einnahm. Einerseits gab es Forscher, allen voran Pathologen, die sich vor allem auf Sektionsbefunde konzentrierten und dort ein pathologisch-anatomisches Korrelat des Diabetes mellitus suchten. Sie leiteten aus ihren Befunden Theorien zur Entstehung und Entwicklung des Diabetes mellitus ab. Da jene Wissenschaftler den „Sitz der Erkrankung“ in ein oder in mehrere Organe verlegten, werden deren Theorien und Thesen zur Pathogenese des Diabetes mellitus nach Organsystemen geordnet und der pathologisch-anatomischen Perspektive zugeordnet.

Im 19. Jahrhundert wurden dann vermehrt Experimente durchgeführt. Allen voran ist hier Claude Bernard zu nennen, der grundlegende Erkenntnisse bezüglich des Zuckerstoffwechsels erzielte. Auch andere Forscher führten Experimente und Messungen durch, um sich dem Rätsel um die Pathophysiologie der Erkrankung unter physikalischen und biochemischen Gesichtspunkten zu nähern. So lassen sich Theorien der pathologisch-anatomischen Perspektive, die auf den Ergebnissen von Sektionen gründeten, von physiologischen Theorien abgrenzen, welche vor allem auf Experimenten und Messungen basierten. Jene Forscher vermuteten meist eine Störung des

Stoffwechsels. Mitunter gibt es gewisse Überschneidungen der pathologisch-anatomische und der physiologischen Perspektive, da beide aufeinander einwirkten. So versuchten manche Pathologen etwa, mittels Sektionsbefunden Theorien der physiologischen Perspektive zu belegen.

Die Entwicklung einer endokrinologischen Perspektive beruhte vor allem auf einem Experiment von Mering und Minkowski im Jahre 1889, in dem sie eine Pankreasexstirpation bei einem Hund durchführten. Dies war ein sehr bedeutender Impuls für die Diabetesforschung. Den Theorien der endokrinologischen Perspektive lag die Vorstellung zugrunde, dass Botenstoffe (Hormone) über die Blutbahn zu Zielorganen transportiert werden und dort gewisse Wirkungen hervorrufen, dass also beim Diabetes eine solche humorale Wechselwirkung in irgendeiner Art und Weise gestört sei. Vereinzelt beinhalteten Theorien bereits vor 1889 die Idee von humoralen Wechselwirkungen. Theorien zur Pathogenese des Diabetes mellitus, die dies zugrunde legten, werden im Kapitel „Endokrinologische Perspektive“ zusammengefasst.

Ein weiterer Abschnitt beschäftigt sich mit den in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts angewandten Therapien des Diabetes mellitus, wobei vor allem Diäten eine größere Rolle als Arzneimittel spielten. Auf beides soll eingegangen werden. Auch hier werden keine Fallbeispiele zugrunde gelegt, sondern es werden allgemeine Handlungsempfehlungen von Ärzten besprochen. Die Forschungsperspektiven, Theorien und Therapien werden in den medizinhistorischen Kontext eingebettet, indem kurz die Forschungsgeschichte vor 1850 und nach 1900 zusammengefasst wird.

Da in dieser Arbeit Krankheitskonzepte zum Diabetes mellitus besprochen werden, muss vorerst der Begriff „Krankheitskonzept“ geklärt werden. Der Münsteraner Medizinhistoriker Karl Eduard Rothsuh (1908 - 1984) prägte diesen Ausdruck. Der Arzt habe ein Rechtfertigungsbedürfnis – er müsse sein Handeln vor dem Kranken und vor sich selbst begründen sowie verantworten können. Jenes Rechtfertigungsbedürfnis führe zu einem Theoriebedürfnis. Der Arzt müsse nämlich sein Wissen, welches unter anderem Krankheitserscheinungen, -ursachen, Diagnostik, Therapien einschließe, erklären und das Erfahrungsmaterial ordnen, bevor er den Patienten behandle. Dies alles ließe sich unter dem Begriff „Krankheitskonzept“ zusammenfassen, welches

insofern die Verbindung zwischen Denken und Handeln darstelle.⁶ Ein Krankheitskonzept sei dann brauchbar, wenn es Quelle, Entstehung und Erscheinungsform der Krankheit zu erklären versuche. Die Plausibilität eines Konzepts hänge meist weit mehr mit dem Lebensgefühl der Zeit, als mit der praktischen Leistungsfähigkeit eines Konzeptes zusammen. Er fasste zusammen: „Nicht alle Krankheitskonzepte sind gut, aber viele sind möglich, wie die Geschichte der Medizin beweist.“⁷

Man könnte nun der Versuchung verfallen, historische Begebenheiten und eben jene Krankheitskonzepte zum Diabetes mellitus aus heutiger Sicht, also anachronistisch oder retrospektiv zu bewerten. So könnten sie ein Mittel sein, um heutige Theorien leichter zu verstehen. Damit geht in der Regel ein gewisses Überlegenheitsgefühl gegenüber den Forschern und Theorien vergangener Zeiten einher. Dann liegt in der Regel die Überzeugung zugrunde, dass die Gegenwart in jedem Fall besser als die Vergangenheit sei. Diese Richtung der Medizinhistoriographie kann man als „Präsentismus“ bezeichnen. Dem setzte der Physiker und Wissenschaftstheoretiker Thomas S. Kuhn (1922 - 1996) entgegen, dass der Historiker die Vergangenheit für sich genommen zu erforschen habe und daher den Stand der gegenwärtigen Wissenschaft nicht berücksichtigen solle, ja dass er sie vergessen solle. Der kroatisch-französische Medizinhistoriker Mirko Grmek (1924 - 2000) urteilte, dass jene nichtpräsentistische Haltung zuweilen übers Ziel hinausschieße. Sie sei im Letzten gar nicht möglich, weil sich niemand von dem lösen könne, was er sei und nicht vergessen könne, was er weiß.⁸

In diesem Sinne hat die folgende Arbeit das Ziel, die in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts erdachten Krankheitskonzepte zum Diabetes mellitus diachron im historischen Kontext und nicht anachronistisch zu betrachten.

⁶ Roths Schuh (1978), S. 1.

⁷ Ebd., S. 7.

⁸ Grmek (1996), S. 25.

3. Krankheitsverständnis des Diabetes mellitus bis 1850

Der Begriff *Diabetes* wurde erstmals von Aretaios von Kappadokien (1. Jahrhundert nach Chr., exakte Lebensdaten unbekannt)⁹ erwähnt, der beobachtet hatte, dass aufgenommene Flüssigkeit nicht im Körper verbleibe, sondern direkt wieder herausfließe (διαβήτης – ursprünglich „Saugheber“, erst später bei Galen „Harndurchfall“, „Durstkrankheit“).¹⁰ Vor Aretaios hatte bereits Aulus Cornelius Celsus (um 30 v. Chr. - 50 n. Chr.) die „Harnflut“, beschrieben; hierbei scheide der Kranke schmerzlos große Mengen Urins aus und nehme stark an Gewicht ab.¹¹

Der bedeutende griechische Arzt und Experimentalphysiologe Galenos von Pergamon (129 - 199), vor allem in Rom tätig,¹² hielt den Diabetes vor allem für eine Nierenerkrankung. Seine Theorie hatte etwa 1500 Jahre Bestand, an ihr orientierte sich in dieser Zeit der überwiegende Teil der Ärzte und Forscher.¹³ Dem Medizinhistoriker Max Salomon zufolge wagte es aufgrund der herausragenden Bedeutung und Autorität Galens bis etwa ins 15. Jahrhundert hinein kein Arzt, dessen Thesen anzuzweifeln. Einzig habe man seine Hauptsätze ausgebaut beziehungsweise weiterentwickelt. Diese Jahrhunderte wurden von Salomon – in der positivistischen, anachronistisch wertenden Fortschrittsmanier des 19. Jahrhunderts – als Stagnation, als „geistige Nacht“ beschrieben, in der selbstständiges Denken und das Einsetzen des Verstandes durch blinden Autoritätsglauben erstickt worden seien.

Nach Galen handelte es sich beim Diabetes um eine Nierenerkrankung; ursächlich sei eine Schwäche der Nieren, die die Fähigkeit verlören, den Urin bei sich zu behalten. Ein genossenes Getränk werde daher nach kurzer Zeit wieder unverändert ausgeschieden. Außerdem hätten die Nieren einen großen Durst nach Flüssigkeit. Galen zog eine Parallele zwischen dem Diabetes und der Lienterie, bei der Nahrung

⁹ Moog (2007), S. 97.

¹⁰ Schlich (2007), S. 298.

¹¹ Mehnert, Gallwitz (2011), S. 684.

¹² Nickel (2007), S. 448.

¹³ Schlich (2007), S. 298.

unverdaut in Form von Durchfällen ausgeschieden würde, was ebenfalls auf eine Organschwäche – in diesem Fall von Magen und Darm – zurückzuführen sei.

Erst ab dem 15. Jahrhundert kamen in Europa allmählich neue Theorien auf, die Galens Thesen bezüglich des Diabetes wenigstens teilweise anzweifelten.¹⁴ Derweil beschrieb ein chinesischer Arzt namens Tchang-Thoug-King um 200 n. Chr. eine Erkrankung, die sich durch Durst, Polyurie und süßen Urin auszeichne. In Indien finden sich bei mehreren Forschern und Ärzten (Carska, Susruta, Vagbhata) im ersten Jahrtausend nach Christus Begriffe wie Zuckerrohrharn (Iksumeha) und Urin eines Elefanten (Hastimeha) (bezogen auf die Urinmenge); es wird außerdem ein Urin beschrieben, der wie Honig aussieht und süß schmeckt (Kshaudrameha).¹⁵

Der im deutschsprachigen Raum, vor allem in der Schweiz und im heutigen Österreich wirkende Arzt und Alchemist Paracelsus (1493/94 - 1541) stellte als Erster mit seiner Lehre der „Tria prima“ – Sal (Salz), Sulphur (Schwefel), Mercurius (Quecksilber) – die Humoralpathologie infrage, die dennoch bis ins frühe 19. Jahrhundert hinein nicht gänzlich an Gültigkeit verlor. Heilung geschah für Paracelsus durch die Wiederherstellung des Gleichgewichts der genannten drei Grundsubstanzen.¹⁶ Bezüglich des Diabetes widersprach er Galen insofern, dass er diesen nicht als Nieren-, sondern als Allgemeinerkrankung ansah. Hierbei komme es zu einer „Säfteverderbnis“, durch welche im Blut Salz gebildet werde, das dann in die Nieren übergehe und starkes Urinieren hervorrufe. Als Erster versuchte Paracelsus hiermit, seine Diabetestheorie auf chemische Prozesse zu begründen und sah den Diabetes nicht mehr als Nieren-, sondern als Allgemeinerkrankung an.¹⁷ Einzelne Forscher brachten Leber und Nervensystem mit dem Diabetes in Verbindung.¹⁸ Der Engländer Thomas Sydenham (1624 - 1689), der mitunter als „zweiter Hippokrates“ gelobt wurde¹⁹, hielt eine unvollständige Verdauung des Chylus im Blut für ursächlich für Diabetes, was zu einer zügigen Ausscheidung der nicht assimilierten Blutbestandteile führe.²⁰ Lange herrschte also in Europa

¹⁴ Salomon (1871), S. 13-14, 19-20.

¹⁵ Mehnert B, Gallwitz B (2011), S. 684.

¹⁶ Müller-Jahncke (2001), S. 61-64.

¹⁷ Salomon (1871), S. 24-25.

¹⁸ Schlich (2007), S. 298.

¹⁹ Salomon (1871), S. 44.

²⁰ Mehnert, Gallwitz (2011), S. 684.

Galens Theorie vor, bis sich im 15. Jahrhundert unter anderem durch Paracelsus und Sydenham neue Denkansätze ergaben.

Als „unfreiwilliger“ Entdecker des pathophysiologischen Zusammenhangs zwischen Pankreasdysfunktion und Diabetes gilt der Schweizer Arzt und Heidelberger Universitätsprofessor Johann Conrad Brunner (1653 - 1727).²¹ Er führte am Ende des 17. Jahrhunderts unvollständige Pankreasexstirpationen bei Hunden durch.²² Brunner beobachtete die für Diabetes typischen Symptome Polydipsie und Polyurie, brachte diese jedoch nicht mit dem Diabetes in Verbindung. Vermutlich interpretierte er diese als passagere Operationsfolgen; die Hunde erholten sich jeweils nach einiger Zeit wieder. Insofern kann man davon ausgehen, dass die verbleibenden Reste des Pankreas, speziell die Inselregionen, sich wieder regenerierten und die diabetischen Symptome daher wieder verschwanden. Bemerkenswert ist dennoch, dass Brunner bereits im späten 17. Jahrhundert eine derart anspruchsvolle Operation durchführte, ohne dass die Hunde starben.²³

Eine neue Epoche der Diabetesforschung wurde durch Thomas Willis (1621 - 1675) eingeleitet, der an die Theorien François de le Boë, latinisiert Franciscus Sylvius (1614 - 1672) anknüpfte. Sylvius sah im Diabetes mellitus eine „Blutaffektion“ und hatte insofern die Lehren von Paracelsus weiterentwickelt. Willis bemerkte, dass der Urin von Diabetikern süßlich schmeckte; er sah im Diabetes eine Krankheit des Blutes, nicht der Nieren. Die Blutmasse befinde sich in der Auflösung, daher könnten die Wasserteilchen nicht von den festen Teilchen zurückgehalten werden; sie würden deshalb mit Salzen gesättigt wieder ausgeschieden. Damit das Blut anschließend nicht zu dick werde, müsse vermehrt Flüssigkeit aufgenommen werden, wodurch sich der starke Durst entwickle.²⁴ Die Süße („sive saporem mellitum“) führte er auf die Verbindung von Schwefel und Salzen zurück.²⁵ Willis hatte den honigsüßen Geschmack des diabetischen Urins erfasst, diesen jedoch noch nicht auf die Existenz von Zucker im Urin zurückgeführt. 1675 fügte Willis dem Namen „Diabetes“ das Adjektiv „mellitus“ hinzu.

²¹ Zimmermann (1945), S. 123.

²² Mehnert, Gallwitz (2011), S. 684.

²³ Zimmermann (1945), S. 124, 128.

²⁴ Salomon (1871), S. 35-36.

²⁵ Willis (1675), S. 217.

Jenen süßen Geschmack, der zur späteren Namensgebung beitrug, führte Matthäus Dobson (1732 - 1784) im Jahre 1774 als erster Wissenschaftler auf einen Zuckergehalt des Urins zurück; er stellte experimentell fest, dass der Urin von Diabetikern die Eigenschaften der Wein- und Essiggärung zeigt. Außerdem stellte er fest, dass auch das Blutserum einen süßen Geschmack habe und dass beim Eindampfen des Harnes ein weißer Rückstand bleibe, der wie brauner Zucker schmecke. Beim Urin eines Gesunden hingegen bleibe ein brauner Rückstand, der nicht süßlich schmecke.²⁶ Dobson fügte damit den antiken Symptomen Polyurie und Polydipsie die Glykosurie hinzu.

Die Unterscheidung und Benennung von Diabetes insipidus und Diabetes mellitus erfolgte 1769 erstmals durch William Cullen (1709 - 1790). Als Diabetes insipidus bezeichnete er die Harnruhr ohne süßen Urin. Den Diabetes im Allgemeinen betrachtete er als eine Neurose.²⁷ Andere Einteilungen erfolgten etwa durch Michael Ettmüller (1644 - 1683), der einen Diabetes notha (große Mengen dünnen Urins, Durst, rascher Verfall der Körperkräfte) von einem Diabetes vera (langsamer Krankheitsverlauf, geringere Urinmengen) unterschied, sowie durch François Boissier de Sauvages (1706 - 1767), der den Diabetes in sieben Gruppen unterteilte.²⁸ Spätestens mit der erneuten Einteilung durch Johann Peter Frank (1745 - 1821) in drei Diabetesformen (Diabetes insipidus seu spurius, Diabetes mellitus seu verus, Diabetes decipiens) im Jahre 1794 setzte sich die Unterscheidung der beiden Diabetesformen durch.²⁹

1789 seziierte Thomas Cawley einen Diabetiker, der zu Lebzeiten unter den typischen Symptomen Polydipsie, Polyurie, Glykosurie und Marasmus gelitten hatte. In seinem Bericht über diese Sektion wies er auf Veränderungen des Pankreas hin: „The pancreas was full of calculi, which were firmly impacted in its substance. [...] The extremity of the pancreas was very hard, and appeared to be scirrhus.“ Das Pankreas sei also voll von Steinen gewesen und teils sei das Gewebe skirrhus gewesen, also derb,

²⁶ Salomon (1871), S. 71-72.

²⁷ Schadewaldt (1975), S. 10.

²⁸ Mehnert, Gallwitz (2011), S. 684.

²⁹ Schadewaldt (1975), S. 9.

induriert.³⁰ Dennoch brachte Cawley die Pankreasveränderungen nicht kausal mit dem Diabetes in Verbindung.³¹

Gegen Ende des 18. Jahrhunderts etablierte der schottische Arzt John Rollo († 1809) als Erster eine Fleisch-Diät für Diabetiker und erzielte damit mitunter gute Erfolge, weshalb seine Diät in der Folge viel diskutiert wurde. Er verlegte den Sitz der Erkrankung in den Gastrointestinaltrakt³² und versuchte mit seiner Diät die Bildung von Zucker im Magen zu verhindern: „A diet of animal food, especially as rancid as possible, was proposed with the view of preventing the formation of sugar in the stomach, and by that means to remove the peculiar stimulus which supports the increased action of the kidneys.“³³ Rollo erprobte die Fleisch-Diät an einem korpulenten Patienten, Captain Meredith, der im Erwachsenenalter einen Diabetes mellitus entwickelt hatte. Er dokumentierte exakt, welche Speisen der Captain zu sich nahm und kochte täglich dessen Urin aus, um anschließend den Zuckerrückstand zu wiegen. Die Menge an Zucker im Urin variierte stark je nach genossenen Speisen: „Vegetables“ (Brot, Früchte) verstärkten die Glykosurie, Fleisch verminderte sie.³⁴ Die Diät bestand zum Frühstück und Abendessen aus mit Kalkwasser gemischter Milch und Brot mit Butter, zum Mittagessen wurde ein Pudding aus Fett und Blut sowie ein abgelagertes, möglichst ranziges Stück Schweinefleisch serviert.³⁵

Bezüglich der Diagnostik des Diabetes sind folgende Entwicklungen zu skizzieren: Willis hatte wie bereits beschrieben 1675 den süßen Geschmack des Urins erkannt und Dobson durch Gärung im Urin Zucker nachgewiesen. Rollo verwendete Ende des 18. Jahrhunderts als Erster die Urinzuckermessung zur Kontrolle der Therapie – um welchen Zucker es sich im Harn genau handelte, war allerdings weiterhin ungeklärt.

Der Franzose Michel Eugene Chevreul (1786 - 1889) gilt als der erste Chemiker, der 1815 Glukose im Harn nachwies.³⁶ Auch Dupuytren und Thenard sprachen diese

³⁰ Cawley (1788), S. 289.

³¹ Schadewaldt (1975), S. 12.

³² Barnett, Krall (2005), S. 3.

³³ Rollo (1797), S. 14.

³⁴ Barnett, Krall (2005), S. 3.

³⁵ Schadewaldt (1975), S. 32.

³⁶ Porta (2020), S. 10.

Vermutung 1806 und 1815 aus. Felice Ambrosiani konnte 1835 im Harn und im Blut kleine farblose Zuckerkristalle gewinnen. Und 1838 bestätigten Bouchardat und Eugene Melchior Peligot (1811-1890) die Entdeckung Chevreuls, indem sie im Urin von Diabetikern Traubenzucker nachwiesen. Nachdem die Glukose im Harn nachgewiesen worden war, wurden einfachere Urinproben entwickelt – zuerst 1841 durch Karl August Trommer (1806 - 1879), er gebrauchte als Reagenz Kupfersulfatlösung und Kalilauge.³⁷ 1848 folgte der Stuttgarter Chemiker Hermann von Fehling (1811 - 1885), der mittels der nach ihm benannten Fehling-Lösung bereits quantitativ Zucker im Urin messen konnte.³⁸ Er verwendete hierfür eine Kupferlösung, bestehend aus Kupfervitriol, neutralem weinsaurem (Kali tartaricum) und kaustischem Alkali.³⁹ Heute gilt die von Fehling entdeckte Reaktion als typische Redoxreaktion. Dabei ist die Fehling-Lösung, in der die Kupferionen (Cu^{2+}) in einer tiefblauen Lösung als Tartrat-Komplex vorliegen, das Oxidationsmittel. Nach Zugabe einer Lauge und der zu testenden Substanz und anschließendem Erhitzen entsteht ein rötlicher Niederschlag, das Kupferoxid (Cu_2O). In dieser Reaktion wird eine Aldose, also ein Aldehyd, oxidiert, beispielsweise D-Glukose zu D-Glukonsäure. Mit dieser Probe kann man reduzierende Kohlenhydrate wie Glukose nachweisen; bei Saccharose hingegen ist die Probe negativ. Bei Fruktose fällt die Probe ebenfalls positiv aus, obwohl dies eine Ketose ist, da in alkalischer Lösung Ketosen und Aldosen über ein Endiol miteinander im Gleichgewicht stehen.⁴⁰ „Die Menge des reduzierten Kupfers ist proportional der Quantität des vorhandenen Zuckers. Aus der einen Grösse berechnet sich die andere.“⁴¹ Daher war nun eine Quantifizierung des Zuckers im Urin möglich und eine essenzielle diagnostische Methode gefunden.

Diskutiert wurde nun, ob auch bei Gesunden Zucker im Urin auftrete. Der in Wien wirkende Physiologe Ernst Brücke (1819 - 1892) publizierte 1858 seine Untersuchungen zu dem Thema und stellte fest, dass auch bei Gesunden in geringem Umfang Zucker im Urin vorkomme.⁴² Diese Erkenntnis galt bald als unbestritten, sodass die

³⁷ Schadewaldt (1975), S. 17.

³⁸ Fehling (1848), S. 68.

³⁹ Ebd., S. 66.

⁴⁰ Zeeck (2005), S. 321.

⁴¹ Fehling (1868), S. 68.

⁴² Brücke (1858), S. 591.

Quantifizierung des im Urin vorhandenen Zuckers die Diagnose eines Diabetes mellitus ermöglichte.⁴³

⁴³ Vogel (1865), S. 27-28.

4. Pathologisch-anatomische Perspektive

„Wie überall bei der Beurtheilung anormaler Vorgänge im menschlichen Körper die organischen Verbindungen von grösster Bedeutung sind, weil sie, wenn umsichtig verwerthet, den festen Kern der Betrachtung ausmachen, so auch bei der uns hier beschäftigenden Krankheit.“⁴⁴ Das schrieb der Berliner Internist Friedrich Theodor von Frerichs (1819 – 1885) in seinem 1884 erschienenen Werk *Ueber den Diabetes*. Der Ausspruch zeigt, wie essenziell die Pathologische Anatomie gemeinhin in der Erforschung von Krankheitsursachen und Krankheitsvorgängen war und bis heute ist – Frerichs nennt sie den *Kern der Betrachtung*. Kompliziert wird es indessen, wenn mithilfe der pathologisch-anatomischen Untersuchung nicht mit Sicherheit auf ein erkranktes Organ oder Gewebe geschlossen werden kann, wie es eben beim Diabetes mellitus der Fall ist: „Leider gehört dieselbe [diabetische Störung] zu denjenigen Abweichungen des Stoffwechsels, welche [...] als solche bei weitem nicht immer in sichtbaren Veränderungen der Gewebe sich kundgeben.“⁴⁵ Denn bei dieser komplexen endokrinologischen Stoffwechselerkrankung können Folgeschäden in verschiedenen Organen sichtbar werden, aber ein *Sitz* der Erkrankung, den die Forscher damals suchten, lässt sich nicht auf Anhieb finden. Winogradoff wies 1863 in *Virchows Archiv* darauf hin, dass auch sekundäre pathologische Veränderungen beim Diabetes die Lokalisierung des Sitzes der Erkrankung erschweren: „Im Allgemeinen sind die bei den Obduktionen gefundenen pathologischen Veränderungen in verschiedenen Organen gar nicht constant, sehr oft sind sie secundäre, durch die Krankheit selbst hervorgerufene und sind also keineswegs geeignet, das Wesen der Krankheit zu erklären.“⁴⁶

Bevor es mit Oscar Minkowskis (1858 - 1931) und Josef v. Merings (1849 - 1908) Versuch der Pankreasexstirpation beim Hund 1889⁴⁷ einen begründeten Anhalt dafür gab, dass eine Störung der Pankreasfunktion im Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus steht, wurden also verschiedene Organe untersucht, wobei unterschiedliche Veränderungen auffällig wurden. Je nach dem verlegten die Forscher dann den Sitz

⁴⁴ Frerichs (1884), S. 134.

⁴⁵ Frerichs (1884), S. 134.

⁴⁶ Winogradoff (1863), S. 534.

⁴⁷ Wormer (1994), S. 538-539.

der Erkrankung in die unterschiedlichen Organe und begründeten darauf verschiedene Diabetes-Theorien, die in den Kapiteln rund um die pathologisch-anatomische Perspektive beleuchtet werden sollen, wobei zunächst auf die allgemeinen Entwicklungen in der Pathologischen Anatomie im 19. Jahrhundert eingegangen werden soll.

4.1. Pathologische Anatomie und Entwicklung der Histologie im 19. Jahrhundert

Die innovative klinische Medizin im beginnenden 19. Jahrhundert ging vor allem von Forschern in vier Metropolen aus, welche die Pariser, die Wiener, die Dubliner und die Londoner Schule bildeten. Von diesen vier Schulen war die Pariser Schule führend, wofür die drei folgenden Punkte entscheidend waren: Erstens die genaue, empirische Analyse des Patienten beispielsweise mit neuen Instrumenten wie dem Stethoskop sowie zweitens die Sektion der verstorbenen Kranken und drittens die statistische Auswertung der klinisch-pathologischen Beobachtungen. Sie fußte also vor allem auf klinisch-symptomatologischen Untersuchungen und auf der Pathologischen Anatomie.⁴⁸ Als Protagonist der Pariser Schule muss an dieser Stelle vor allem François Xavier Bichat (1771 - 1802) genannt werden, der sich neben der klinischen Medizin vor allem auf die Pathologie konzentrierte.⁴⁹ Er selbst hatte unter anderem bei dem Vitalisten Paul Joseph Barthez (1734 - 1806) in Montpellier gelernt und war 1794 nach Paris gelangt, wo er Schüler des Chirurgen Pierre-Joseph Desault (1744 - 1795) am Hôtel Dieu war. Ab 1797 gab er selbst private Anatomie-Kurse.

Zwar lehrte Bichat nie an einer öffentlichen medizinischen Institution, gilt heute aber gleichwohl als einer der Mitbegründer der Experimentellen Physiologie und entwickelte seine Gewebelehre auf Basis einer vitalistischen Krankheitslehre. Darin unterschied er die Organe nach Bau und Funktion, die je nach Gewebetyp variierten. Obwohl er das Mikroskop noch nicht für seine Untersuchungen verwendete, leistete er bereits einen wesentlichen Beitrag zur späteren Entwicklung der Zellulärpathologie Rudolf Virchows (1821 - 1902).⁵⁰ Er verlegte den eigentlichen *Sitz der Krankheiten* in die

⁴⁸ Eckart (2017), S. 179-180.

⁴⁹ Ebd., S. 181.

⁵⁰ Eckart (2006), S. 45-46.

Organe, wodurch er die Pathologische Anatomie entscheidend prägte.⁵¹ Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang auch das Werk Giovanni Battista Morgagnis (1682 - 1771), der – wie Virchow später sagte –, den „anatomischen Gedanken“ formuliert hatte, indem er Ursache und Sitz der Krankheit im menschlichen Leichnam gesucht hatte, anstatt sich ausschließlich auf die Symptome des Kranken zu konzentrieren. Diese anatomische Idee war in der Medizin etwas vollkommen Neues, weshalb der Name Morgagnis als Wegbereiter der Pathologischen Anatomie nicht unerwähnt bleiben darf.⁵² Auch in den Theorien rund um den Diabetes mellitus wurde im 19. Jahrhundert viel über die Frage des Sitzes dieser Erkrankung gestritten, weshalb die pathologisch-anatomischen Lehren Morgagnis wie Bichats für das Verständnis der medizinischen Forschung des 19. Jahrhunderts wichtig sind.

Weiterhin wichtig sind die bahnbrechenden Erkenntnisse, die Rudolf Virchow ab den späten 1850er Jahren mit seiner Zellulärpathologie lieferte. In der Wandlung des Krankheitsbegriffs hin zu einem naturwissenschaftlichen vollzog sich im 19. Jahrhundert ein Paradigmenwechsel, den Virchow im Wesentlichen einleitete. Die neue naturwissenschaftliche Krankheitsauffassung bedeutete einen beispiellosen Umbruch in der Medizin, mit dem sich Krankheitstheorie, Untersuchung, Diagnose und Therapie grundlegend änderten.⁵³ Die Organpathologie Morgagnis und die Gewebepathologie Bichats hatten bereits den Weg bereitet für einen Wandel der humoralpathologischen Auffassung hin zu einer lokalistisch-zellulärpathologischen Sichtweise. Die humoralpathologische Idee der von den Körpersäften ausgehenden Krankheit wurde so vom lokalisierenden Krankheitsbegriff abgelöst, der stets in der Zelle als der strukturellen Grundeinheit der Organismus den Sitz der Krankheit suchte. Wichtige Vorarbeiten zu Zellmorphologie und Zellentstehung kamen von Theodor Schwann (1810 - 1882), Jan Evangelista Purkyně (1787 - 1869) und Robert Remak (1815 - 1865), auf deren Ergebnisse Virchow seine Forschung aufbauen konnte. Dieser stellte 1855 in einem Aufsatz in der von ihm herausgegebenen Fachzeitschrift *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin* Forschungsergebnisse rund um die Zellphysiologie bei organischen Erkrankungen vor. Damit begründete er das von ihm als

⁵¹ Eckart (2017), S. 181.

⁵² Becker (2008), S. 19

⁵³ Bauer (1989), S. 222-229 und Becker (2008), S. 27-28.

Zellulärpathologie benannte neue Krankheitskonzept, das jeden Krankheitszustand des Organismus auf eine krankhafte Veränderung der Körperzellen zurückführte.⁵⁴

4.2 Pankreas

Anatomie und Physiologie des Pankreas waren schon vor dem 19. Jahrhundert für die Wissenschaft von Interesse: Andreas Vesalius (1514 - 1564), der Begründer der frühneuzeitlichen Anatomie, war der Auffassung, dass das Pankreas ein Polster für den Magen sei, was schon Galen (129 - 199 n. Chr.) herausgefunden habe. Vesals Vorstellung über das Pankreas als einer „Unterlage“ für den Magen galt lange als akzeptierte Theorie.⁵⁵ Im 17. Jahrhundert kamen dann erste Beobachtungen auf, dass aus dem Pankreas etwas in den Darm abgeschieden werde, außerdem wurde die Ähnlichkeit mit den Speicheldrüsen festgestellt. Im 18. Jahrhundert erfolgte dann die Beschreibung der beiden Duodenalpapillen durch den Wittenberger Anatomen Abraham Vater (1684 - 1751) und den italienischen Anatomen Giovanni Domenico Santorini (1681 - 1737). Eingehend befasste sich der französische Physiologe Claude Bernard (1813 - 1878) im 19. Jahrhundert mit den verdauenden Eigenschaften des Pankreassaftes und veröffentlichte darüber und über die Anatomie der Bauchspeicheldrüse 1855 und 1856 beachtenswerte Schriften.⁵⁶ Der mikroskopische Aufbau war bis zur Dissertation von Paul Langerhans, auf die an späterer Stelle eingegangen werden soll, weitgehend unerforscht.

Der französische Arzt, Apotheker und Chemiker Apollinaire Bouchardat (1806 - 1886) gilt als der Erste, der pathologisch-anatomische Veränderungen beim Diabetiker feststellte und ab 1851 publizierte.⁵⁷ Er ging in den *Mémoires de l'Académie de médecine* 1852 darauf ein, dass er gehäuft, aber nicht konstant bei Diabetikern eine pathologisch veränderte Bauchspeicheldrüse (Atrophie, Tumoren) gefunden habe. Dabei beschäftigte sich seine Erklärung vor allem mit einer gestörten Verdauung von stärkehaltigen Lebensmitteln. Diese sei zunächst aufgrund der gestörten Sekretion des erkrankten

⁵⁴ Eckart (2017), S. 192-193.

⁵⁵ Hollender (1988), S. 1.

⁵⁶ Ebd., S. 3-4.

⁵⁷ Bouchardat (1875), S. 108.

Pankreas erschwert und verlagere sich im Verlauf vermehrt vom Darm in den Magen, wo der Magensaft die Funktion des Pankreassaftes übernehme. Dies führe zu einer Glykosurie und sei in jenen Fällen die Ursache eines Diabetes.⁵⁸ In den Fällen, in denen die Bauchspeicheldrüse anatomisch gesund gefunden werde, könne die oben beschriebene Störung rein funktioneller Natur sein, indem das Pankreassekret der äußerlich intakten Bauchspeicheldrüse in den Magen fließe und dort die Verdauung stärkehaltiger Lebensmittel bewirke.

Darüber hinaus wies Bouchardat darauf hin, dass bereits Albrecht von Haller (1708 - 1777) Hunden die Bauchspeicheldrüse entfernt habe und anschließend diabetische Symptome (Polydipsie und Polyphagie, Gewichtsverlust) beobachtet habe. Einen entsprechenden Literaturverweis gab er jedoch nicht an; dieser konnte auch später nicht gefunden werden.⁵⁹ Bouchardat schrieb außerdem, dass er selbst mit M. Sandras versucht habe, bei Hunden das Pankreas zu entfernen; diese Operationen seien jedoch stets gescheitert. Deshalb hätten die beiden eine Ligatur des Pankreasganges versucht, wonach im Urin des Hundes Zucker und Albumin gefunden wurden. Nach vorübergehendem Gewichtsverlust habe sich der Hund erholt.⁶⁰ Erwähnenswert ist außerdem, dass Bouchardat bereits 1875 zwei Patientengruppen unterschied: Die übergewichtigen und mageren Diabetiker.⁶¹ Die klare Gegenüberstellung und detaillierte Beschreibung von „diabète maigre“ und „diabète gras“ wurde allerdings erst fünf Jahre später durch Etienne Lancereaux (1829 - 1910) beschrieben und durch ihn maßgeblich geprägt.⁶²

1865 bestätigte der in Tübingen wirkende Kliniker Felix von Niemeyer (1820 - 1871) in seinem Werk *Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie* die Beobachtung, dass das Pankreas bei Diabetikern überdurchschnittlich häufig atrophisch gefunden werde. Er deutete diesen häufigen Befund jedoch nicht und stellte keine eigene Diabetestheorie auf;⁶³ Ätiologie und Pathogenese des Diabetes hielt er trotz Fortschritten in der

⁵⁸ Bouchardat (1852), S. 165-166.

⁵⁹ Schadewaldt (1989), S. 66.

⁶⁰ Bouchardat (1875), S. 108-109.

⁶¹ Ebd., S. 24, 32, 262.

⁶² Schadewaldt (1875), S. 9.

⁶³ Niemeyer (1865), S. 764.

Wissenschaft für vollkommen ungeklärt.⁶⁴ „Höchst auffallend ist das Verhalten des Pankreas“, urteilte auch Hermann Senator (1834 - 1911) im Jahre 1879 in seinem *Handbuch der Speciellen Pathologie und Therapie*. Die Mitteilungen Bouchardats hätten die Aufmerksamkeit im Rahmen der pathologisch-anatomischen Untersuchungen beim Diabetes nun vermehrt auf das Pankreas gelenkt. Dieses Organ, das man bisher seltener mit schweren Erkrankungen in Zusammenhang gebracht habe, sei bei Diabetes überraschend häufig atrophisch oder degeneriert gefunden worden. Die Degeneration bestehe teils aus einem primären fettigen Zerfall, teils sei sie durch Krebs, Steinbildung und Verstopfung des Ausführungsgangs mit zystischer Erweiterung des Drüsenkörpers verursacht. Bouchadat sei jedoch bei weitem nicht der Einzige, der im Pankreas Pathologien festgestellt habe und in Zusammenschau der Befunde mehrerer Forscher schrieb Hermann Senator, dass Erkrankungen des Pankreas in etwa der Hälfte der Fälle von Zuckerruhr aufträten. Es könne sich hier also nicht um einen Zufall handeln, sondern es müsse einen tieferen Zusammenhang geben. Senator wies hierbei auch auf die Theorie des Virchow-Schülers Edwin Klebs (1834 - 1913) hin, die später erläutert werden soll.⁶⁵

Der österreichische Physiologe Josef Seegen (1822 - 1904) äußerte sich im Jahre 1875 wie folgt: „Ziemlich häufig wird das Pankreas verändert gefunden. In Rokitansky's Fällen wurde das Pankreas 13mal ‚auffallend klein,‘ schlaff, blutleer gefunden. Mehrere mal war die Atrophie hochgradig.“ Drei Fälle beschrieb Seegen genauer: Beim ersten Patienten sei nicht nur die Schlaffheit des Pankreas, sondern auch die Verfettung seiner Epithelzellen aufgefallen, beim zweiten Patienten weiße Steinkonkremente, und beim dritten sei das Pankreas in einen grauen, schwieligen Strang verwandelt gewesen. Weiterhin bezog sich Seegen auch auf den Straßburger Pathologen Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833 - 1910), der ebenfalls zweimal Pankreasveränderungen bei Diabetikern gefunden habe, darunter auch einen Fall mit Pankreasverfettung. Außerdem erwähnt Seegen den holländischen Pathologen und Philosophen Frederik Anthony Hartsen (1838 - 1877), der ebenfalls in zwei Fällen eine Pankreasatrophie vorgefunden habe, sowie dessen Landsmann Joseph Alexander Fles (1819 - 1905),

⁶⁴ Ebd., S. 763.

⁶⁵ Senator (1879), S. 419-420.

der das Pankreas bei einem Diabetiker bindegewebig verwandelt fand.⁶⁶ Schon 1860 hatte Fles einen Diabetiker mit Extrakten aus Kälberpankreas behandelt und diese Versuche 1864 veröffentlicht.

Zusammenfassend schrieb Seegen: „Die Bedeutung der Pankreaserkrankungen ist uns noch ganz unbekannt, und doch ist sie gewiss keine zufällige und wahrscheinlich mit dem Wesen des Diabetes innig verknüpft.“⁶⁷ Seegen sah in den meisten pathologischen Veränderungen, nämlich denjenigen der Niere, des Magens, der Leber und der Lunge, Folgen des Diabetes mellitus. Er äußerte zwar keine Mutmaßungen, wo genau der anatomische Sitz dieser Erkrankung liege, doch brachte er die pathologischen Veränderungen des Pankreas und des Nervensystems in eine enge Verbindung zur Ätiologie des Diabetes.

Der Niederländer Alexander Fles gilt als der Erste, der aufgrund seiner pathologisch-anatomischen Befunden einer veränderten Bauchspeicheldrüse beim Diabetes einen therapeutischen Versuch mit Kälber-Pankreas unternommen hatte. Die Ergebnisse publizierte er 1864 in Utrecht. Fles will in diesem Fall von Diabetes eine Atrophie sowohl der Leber als auch des Pankreas beobachtet haben.⁶⁸ Der besagte Patient habe zu Lebzeiten viel Fleisch verzehrt und unter flüssigen Stühlen mit Fett und Auflagerungen von quergestreiften Muskeln gelitten. Als er begonnen habe, täglich ein Kalbs-Pankreas zu verzehren, seien diese Erscheinung verschwunden.⁶⁹ Laut Nikolaus Friedreich (1825 - 1882) sei allerdings der Diabetes des Patienten unverändert geblieben.⁷⁰ Dass in den beiden deutschsprachigen Rezeptionen von Fles' Versuch (Chvostek, Engesser) die Auswirkungen der Therapie auf den Diabetes nicht einmal erwähnt wurden, lässt vermuten, dass Fles' Augenmerk auf der exokrinen Pankreasinsuffizienz und nicht auf dem Diabetes lag.

Die 1869 von dem Pathologen und Virchow-Schüler Edwin Klebs (1834 - 1913) und dem Physiologen Hermann Munk (1839 - 1912) veröffentlichten Versuche erfuhren viel

⁶⁶ Seegen (1875), S. 138-139.

⁶⁷ Ebd., S. 141.

⁶⁸ Chvostek (1879), S. 821.

⁶⁹ Engesser (1879), S. 540.

⁷⁰ Friedreich (1875), S. 226.

Beachtung in der Wissenschaft. Die beiden stellten sich unter anderem die Frage, ob Pankreas-Affektionen wirklich Ursache des Diabetes seien, nachdem solche mehrmals beim Diabetes beobachtet worden waren – etwa der Verschluss des Ductus pancreaticus, eine Atrophie des Pankreas und Pankreaskarzinome. Munk berichtete, dass er zusammen mit Klebs nach Pankreasexstirpation bei Hunden und bei Unterbindung des Ductus pancreaticus keinen Diabetes mellitus habe beobachten können. Daraus ergab sich für die Forscher der Schluss, dass die Ursache des Diabetes nicht alleine im Pankreas zu suchen sei. Klebs habe aber bei einem Diabetiker post mortem eine Atrophie sowohl des Pankreas als auch des Ganglion solare gefunden, wobei die Nervi hepatici intakt gewesen seien. Daraufhin hätten Munk und Klebs den Einfluss des Ganglion solare auf das Entstehen eines Diabetes bei Hunden genauer untersucht und sei zum Schluss gekommen, dass eine partielle Exstirpation des Ganglion solare teils einen vorübergehenden, teils einen bleibenden Diabetes verursachen würden. Die Durchschneidung der Nervi hepatici habe keinen Diabetes zur Folge gehabt. „Aus diesen Resultaten folgt zunächst, dass in allen Fällen von gleichzeitiger Pancreas Affection mit Diabetes mellitus nicht [die] erstere Ursache der letzteren ist, sondern dass dieser – in einer Reihe von Fällen möglichenfalls auch die Pancreasaffection – von Erkrankungen des Ganglion coeliacum abhängt.“⁷¹ Die Pankreasveränderungen sowie der Diabetes mellitus gingen also Munk zufolge auf eine Störung des Ganglion coeliacum zurück.

Auch der spätere Heidelberger Internist Nikolaus Friedreich (1825 - 1882), ebenfalls ein Schüler Virchows und 1856/57 dessen kommissarischer Nachfolger als Professor für Pathologische Anatomie an der Universität Würzburg, der bis heute aufgrund seiner exakten und sorgfältigen Arbeitsweise sowie seiner Errungenschaften sowohl in der Pathologischen Anatomie als auch später in der Neurologie geschätzt wird, beschäftigte sich mit dem Diabetes.⁷² Er schrieb 1875 im *Handbuch der Krankheiten des Chylopoetischen Apparates* das Kapitel über Erkrankungen des Pankreas. Hier nahm er Bezug auf die anatomisch-pathologischen Auffälligkeiten des Pankreas, die er und andere Forscher beobachtet hatten: „Eine Thatsache von grosser Wichtigkeit ist das keineswegs seltene Zusammentreffen von Pankreasaffektionen mit Diabetes

⁷¹ Munk (1869), S. 112.

⁷² Herrlinger (1961), S. 458-459.

mellitus.“ Er erwähnte hier etwa Hermann Munk und Edwin Klebs, Alexander Fles, Recklinghausen und Joseph Seegen sowie Popper⁷³, dessen Theorie in der physiologischen Perspektive beleuchtet werden soll.

Friedreich vermutete, dass Pankreaserkrankungen bei Diabetes zu einer Störung des Nervensystems, speziell des Ganglion solare und des Plexus coeliacus führen würden. Diesen Teilen des Sympathischen Nervensystems sei eine entscheidende Rolle in der Entstehung des Diabetes einzuräumen. Hier nahm Friedreich Bezug auf die Theorie von Klebs und Munk: Die beiden hätten nach partieller Exstirpation des Ganglion solare teils einen passageren, teils auch einen bleibenden Diabetes beobachtet; bei Unterbindung des Ausführungsgangs des Pankreas hingegen hätte sich kein Diabetes eingestellt. Friedreich schloss daraus, dass Pankreas-Erkrankungen die Funktion des Ganglion solare und Plexus solaris beeinträchtigen könnten und auf diese Weise sekundär einen Diabetes mellitus zur Folge hätten. Hierfür führte er einerseits die anatomische Nähe zueinander und andererseits eine Beobachtung Munks an, der einmal eine Pankreasatrophie und gleichzeitig eine Atrophie des Ganglion solare gesehen habe. Friedreich äußerte die Vermutung, dass es sich hier um eine vasomotorische Störung in Form einer Dilatation des Versorgungsgebietes des Plexus solaris handeln könne.⁷⁴

Bemerkenswert ist, dass auch der Franzose Etienne Lancereaux (1829 - 1910), der selbst Schüler von Claude Bernard war, 1877 und 1880 von einem Zusammenhang zwischen einer Atrophie des Pankreas und dem Auftreten eines Diabetes mellitus berichtete. Zu diesem Zeitpunkt war er außerordentlicher Professor am Hôtel-Dieu in Paris.⁷⁵ Er fand später immer wieder Erwähnung, weil er die Bezeichnungen eines „Diabète maigre“ (eines mageren Diabetes) und eines „Diabète gras“ (fettigen Diabetes) prägte: Lancereaux berichtete von den Sektionsbefunden vierer Diabetiker verschiedenen Alters. Bei zweien habe er das Pankreas stark verändert gefunden – im ersten Fall habe er das mittlere Drittel der Drüse komplett zerstört und die restlichen zwei Drittel atrophiert gefunden, beim zweiten Fall hätten Steine die beiden Pankreasgänge

⁷³ Friedreich (1875), S. 223-224.

⁷⁴ Ebd., S. 226-227.

⁷⁵ Pagel (1901), S. 941-942.

verstopft und das Drüsengewebe sei verkümmert gewesen. In beiden Fällen habe er vergrößerte Magen- und Duodenaldrüsen vorgefunden. Diese Fälle von Diabetes, die mit einer Affektion der Bauchspeicheldrüse einhergingen, würden besonders schnell verlaufen und mit starken Symptomen (Glykosurie, Polyphagie, Polydipsie und Abmagerung) einhergehen. Einen solchen Diabetes nannte er „Diabète maigre“; er habe seiner Auffassung nach eine besonders schlechte Prognose. Therapeutisch schlug er vor, keine Nahrung zu verabreichen, die vom Pankreassaft verdaut werden müsse, sondern Nahrung, die im Magen verdaut werde. Lancereaux hob darüber hinaus hervor, dass der „Diabète gras“ nicht auf anatomischen Veränderungen beruhe und diese nur akzidentell aufträten.⁷⁶ Es wird ersichtlich, dass Lancereaux das Pankreassekret in Verbindung mit Diabetes brachte, diesen also letztlich für eine Verdauungsstörung hielt und nicht etwa für eine endokrinologische Stoffwechselstörung. Allerdings hob er die pathologisch-anatomischen Befunde bei einem pankreasassoziierten Diabetes hervor und betonte dessen schwere Symptomatik und schlechte Prognose. Auf diese Weise machte er sich um einen stärkeren Fokus auf die Bauchspeicheldrüse verdient und um die klare Unterscheidung des „Diabète maigres“ vom „Diabète gras“.

M. Popper aus Prag veröffentlichte 1868 in einem kurzen Artikel eine neuartige Theorie, die Diabetes als Pankreasleiden interpretierte. Popper vermutete, dass das Pankreas normalerweise aus Glykogen Gallensäuren herstelle, was infolge verschiedener Pankreaserkrankungen gestört sei und stattdessen aus Glykogen Zucker gebildet werde. Er richtete seinen Fokus auf das Pankreas, weil ihm an diesem Organ häufig pathologisch-anatomische Veränderungen aufgefallen seien. Dabei berief er sich hier auch auf die Berichte anderer Forscher, u. a. auf Frerichs, Lecorché und Recklinghausen, die ähnliche Beobachtungen gemacht hätten. Poppers Argument für den Diabetes als Pankreasleiden war Folgendes: „Verschiedene Erkrankungen des Pancreas sind also bei Diabetes angetroffen worden und dieses Zusammentreffen kann deshalb kein zufälliges sein, weil weder Pancreasleiden noch Diabetes zu den häufigen Erkrankungen gehören und dennoch verhältnismässig häufig nebeneinander gefunden werden.“ Mit zahlenmäßigen Aufstellungen von pathologisch-anatomischen Befunden untermauerte Popper seine neuartige Theorie allerdings nicht.⁷⁷ Detaillierter soll auf

⁷⁶ Decaisne (1878), S. 540 und Lancereaux (1881), S. 71-73.

⁷⁷ Popper M (1868), S. 193-194.

Poppers Theorie im Kapitel über die physiologische Perspektive auf den Diabetes eingegangen werden.

Claude Bernard (1813 - 1878), der die physiologische Perspektive der Diabetes-Forschung maßgeblich prägte, erwähnte in seinen Vorlesungen pathologische Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus nur mit einem Satz: „Mitunter wurde das Pankreas atrophisch oder carcinomatös gefunden, ein Umstand, dem Bouchardat eine grosse Wichtigkeit beilegt.“ Damit erwähnte er zwar Bouchardats These, dass die pathologische Veränderung des Pankreas in engem Zusammenhang mit dem Diabetes stehe. Bernard setzte sich jedoch in seinen Vorlesungen nicht genauer damit auseinander und maß der Idee, dass das Pankreas eine entscheidende Rolle bei der Suche nach der Krankheitsursache spielen müsse, keine größere Bedeutung bei. Einleitend zu seinen relativ kurz gehaltenen Bemerkungen über die Pathologische Anatomie eines Diabetikers schrieb Bernard, es scheine ihm, „als wollten uns die Autopsien bei tödlichem Diabetes keine anderen verwerthbaren Befunde liefern, als lediglich nervöse Störungen, welche mehr oder weniger einen Vergleich mit den künstlich bei Thieren durch den Zuckerstich gemachten Verletzungen zulassen.“⁷⁸

Pathologisch-anatomische Auffälligkeiten des Pankreas bei Diabetikern beobachtete auch Theodor von Frerichs im Jahre 1884. Er habe das Pankreas bei v40 Sektionsbefunden zwölf Mal atrophisch vorgefunden: „Das Pancreas war bald weich und schlaff, bald zähe und in einem fibrillären Bindegewebsgerüste eingehüllt, nur spärliche Acini zeigend.“ Je einmal habe er ein Pankreaskarzinom sowie eine fettige Degeneration mit Konkrementen entdeckt. Ein anderes Mal habe er beobachtet, dass das Pankreas sich in einen apfelgroßen Abszess umgewandelt habe, bei einer weiteren Sektion sei das atrophische Pankreas von einem gänseeigroßen Abszess umschlossen gewesen.⁷⁹ Insgesamt habe er das Pankreas häufig atrophiert, verdichtet und verfettet gefunden. Mehr Wert lege er allerdings auf die Feststellung, dass er auch zweimal Diabetes durch eine akute, mit Vereiterung endende Erkrankung der Bauchspeicheldrüse beobachtet habe. Bezüglich der Pathophysiologie wagte Frerichs keine Vermutung zu äußern: Er selbst sowie andere Forscher hätten seit langem bewiesen, dass das

⁷⁸ Bernard (1878), S. 250.

⁷⁹ Frerichs (1884), S. 142.

Pankreas keinen Einfluss auf die Zuckerausscheidung durch die Niere habe; Frerichs diskutierte aber die Idee, dass Entzündungen oder Geschwülste möglicherweise infolge einer Reizung des Plexus coeliacus dazu führen könnten. Dies sei noch nicht entschieden.⁸⁰

Der Italiener Arnaldo Cantani (1837 - 1891) fasste 1877 in seinen Vorlesungen zum Thema Stoffwechsel und Diabetes mellitus zusammen, dass schon viele Forscher das Pankreas beim Diabetes verändert gefunden hatten: „Schon Griesinger, Rokitansky, Skoda und Oppolzer constatiren bei mehreren an Diabetes Verstorbenen eine Atrophie des Pancreas. Fles, Harsten, Munk und Klebs fanden auch eine sehr weit vorgeschrittene Atrophie. Die beiden Fälle von Klebs stammten aus den Kliniken von Traube und Frerichs. Von Chopart, Cowley und Recklingshausen werden andere Verletzungen des Pancreas, sowie Concrementbildungen und Steine erwähnt, Bright und Frerichs haben krebsige Degeneration gesehen. Andererseits giebt es evidente Fälle von bedeutender Degeneration des Pancreas, die von Grisolle, Lebert und Anderen beschriebenen [...] bei denen weder Diabetes, ja nicht einmal eine vorübergehende Melliturie vorhanden war.“⁸¹ Dies macht deutlich, dass es in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts – noch vor der Entdeckung von Merings und Minkowskis experimentellem Pankreas-Diabetes – nicht wenige Forscher gab, die einen Zusammenhang zwischen Pankreasveränderungen und Diabetes mellitus sahen.

In Virchows Archiv erschienen in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts nur zwei Artikel, die sich mit der Pathologischen Anatomie bei Diabetikern beschäftigten. 1881 publizierte Oscar Israel (1854 - 1907), damals Assistent am Pathologischen Institut Rudolf Virchows in Berlin, zwei Fälle von Organnekrosen bei Diabetikern. Einmal sei das Ovar und einmal das Pankreas betroffen gewesen. Bezüglich des Falls mit nekrotischem Pankreas schrieb Israel, es müsse wohl durch eine chronische Entzündung des peripankreatischen Gewebes zu wiederholten Blutungen in und um die Drüse gekommen sein, weshalb diese wahrscheinlich durch eine Drucknekrose abgestorben sei. Israel bemerkte, dass es durch Entzündung und Blutung hier nicht etwa zu einer langsamen Atrophie gekommen sei, sondern sei es – vermutlich durch die geringere

⁸⁰ Ebd., S. 238.

⁸¹ Cantani (1877), S. 47.

Widerstandsfähigkeit durch den Diabetes – zu einer Nekrose gekommen. Die Nekrose interpretierte er also als Folge, nicht als Ursache des Diabetes. „Abgesehen davon, dass es nie gelungen ist, experimentell durch Störung der Pankreasfunktion Diabetes zu erzeugen und völlige Zerstörungen des Pankreas gelegentlich ohne Spur von Diabetes verlaufen, so ist die grosse Häufigkeit pathologischer Befunde der Bauchspeicheldrüse auch an sich noch kein Grund, in ihr die Ursache der Allgemeinerkrankung zu suchen.“⁸² Dieses Resümee ist interessant, weil es zeigt, dass die pathologisch-anatomische Perspektive Anfang der 1880er Jahre durchaus den Zusammenhang zwischen Pankreopathologie und Diabetes mellitus erkennen konnte. Häufig hielten Forscher – genau wie Oscar Israel – diese allerdings nicht für die Ursache. Entscheidend wurde 1889 der neue Impuls durch die Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes von Mering und Minkowski.

Pankreasveränderungen bei Diabetes wurden auch in einem anderen in Virchows Archiv erschienenen Artikel beschrieben: R. Fichtner, Assistent der Pathologie in Leipzig, beschäftigte sich hier 1888 mit der Pathologischen Anatomie der Nieren beim Diabetes mellitus und beschrieb detailliert Sektionsbefunde von zwei Diabetikern. Bei beiden Leichen fand Fichtner eine Atrophie des Pankreas, was er allerdings nicht weiter diskutierte, sondern sich ganz auf die Nierenpathologien konzentrierte.⁸³

Im Jahre 1896, sieben Jahre nach der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes durch Mering und Minkowski widmete David von Hanseman (1858 - 1920), Assistent bei Rudolf Virchow und später Professor für Pathologische Anatomie,⁸⁴ dem Diabetes mellitus in einem Artikel über den Morbus Addison einen kurzen Absatz. Hier schrieb er, dass es Diabetes mit und ohne Pankreaserkrankungen gebe und andersherum Pankreaserkrankungen mit und ohne Diabetes. Hanseman war nach eingehenden Untersuchungen zum Schluss gekommen, dass alle möglichen Erkrankungen des Pankreas zu Diabetes führen könnten, dass es aber eine Krankheit gebe, die mit großer Regelmäßigkeit zu Diabetes führe: Hanseman prägte für diese Krankheit den Begriff der *Granularatrophie des Pankreas*.⁸⁵ Aus diesen Ausführungen wird klar, dass

⁸² Israel (1881), S. 187-189.

⁸³ Fichtner (1888), S. 401-402.

⁸⁴ Stürzbecher (1966), S. 629-630.

⁸⁵ Hanseman (1896), S. 296.

mit Minkowskis und Merings Versuchen von 1889 das Pankreas in der Diabetes-Forschung zwar stärker in den Fokus gerückt war, jedoch keineswegs unangefochten als *der* Sitz der Erkrankung galt. Andererseits ist an Hansemanns Äußerungen auffällig, dass trotz der neuen Entwicklungen in Physiologie und Biochemie der pathologisch-anatomische Blick auf den Diabetes nicht an Bedeutung verloren hatte, ja eher, dass diese neuen Disziplinen der pathologisch-anatomischen Forschung neue Impulse gaben.

4.3 Entdeckung der Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse

Der damals 22-jährige Student Paul Langerhans (1847 - 1888) beschrieb 1869 erstmalig die später nach ihm benannten *Langerhans-Inseln* des Pankreas. Langerhans hatte zunächst zwei Jahre lang in Jena studiert, ging anschließend zum weiteren Studium nach Berlin und machte dort 1870 sein Staatsexamen. 1869 promovierte er bei Rudolf Virchow, der ein Parteifreund seines Vaters, des Berliner Arztes und liberalen Politikers Paul Langerhans (1820 - 1909) war. 1861 war Langerhans sen. gemeinsam mit Rudolf Virchow Mitbegründer der Deutschen Fortschrittspartei gewesen. Die Dissertation von Langerhans jun. handelte von der Mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Langerhans habilitierte sich 1871 in Freiburg in Pathologischer Anatomie und wurde hier drei Jahre später zum außerordentlichen Professor berufen. Da er an Tuberkulose erkrankte, zog er 1875 nach Madeira, wo er als Arzt tätig war.⁸⁶ Neben der Medizin interessierte sich Langerhans auch für sonstige naturwissenschaftliche Fragen und setzte sich in Madeira intensiv mit der maritimen Wurmfauna der Insel auseinander.⁸⁷ Er verstarb bereits 1888 auf Madeira.⁸⁸

Mit seiner Dissertation gelang ihm eine sehr detaillierte Beschreibung der Mikroskopischen Anatomie des Pankreas. Er schilderte zu Beginn seiner Arbeit den bisherige Forschungsstand rund um das Pankreas wie folgt: „Es giebt in der That kaum ein zweites Organ, bei dem die glänzenden Resultate der physiologischen Forschung in einem

⁸⁶ Schadewaldt (1982), S. 593-594.

⁸⁷ Wolf (1989), S. 379.

⁸⁸ Schadewaldt (1982), S. 593-594.

so grellen Contrast stehen zu der vollkommenen Dunkelheit, welche auf dem Gebiete der anatomischen Kenntnisse herrscht.“⁸⁹ Langerhans unterschied in seiner Dissertation neun verschiedene Arten von Zellen, von denen einige als Teil des exokrinen Teils des Pankreas verstanden werden können, andere als Zellen des Peritoneums, des Bindegewebes, der Blutgefäße, des Blutes und der Nerven. Auch hier machte Langerhans nennenswerte Entdeckungen wie beispielsweise die Erwähnung der für das Pankreas charakteristischen zentroazinären Zellen, der Sekretionszellen und des Gangepithels.⁹⁰ Im Besonderen schenkte Langerhans den zentroazinären Zellen Aufmerksamkeit und stellte die Frage nach deren Aufgabe und Funktion.⁹¹ Er fasste seine Beobachtungen und Überlegungen insofern zusammen, dass es im Pankreas keinen direkten Übergang vom sekretorischen Epithel ins Gangepithel gebe: „Es drängen sich vielmehr diese centro-acinären Zellen als ein unbequemes Zwischenglied zwischen beide.“⁹² An diesen Befunden bezüglich des exokrinen Teils des Pankreas lässt sich feststellen, wie exakt Langerhans die mikroskopische Anatomie des Organs aufzuschlüsseln und zu erfassen suchte. Dennoch entschuldigte er sich bereits auf der ersten Seite seiner Dissertation für den seiner Meinung nach geringen Gehalt seiner Arbeit – sie diene eher als Impuls, der Bauchspeicheldrüse in Zukunft mehr Aufmerksamkeit zu widmen.⁹³ Dass er mit den von ihm beschriebenen „kleinen Zellhaufen“ einen solch bedeutenden Beitrag zum Verständnis der Pathophysiologie des Diabetes mellitus leisten sollte, ahnte er, wie man anhand dieser Zeilen feststellt, im Jahre 1869 noch keineswegs.

Die später nach ihm benannten Langerhans-Zellen beschrieb er wie folgt: „Kleine Zellen von meist ganz homogenem Inhalt und polygonaler Form mit rundem Kern ohne Kernkörperchen, meist zu zweien oder zu kleinen Gruppen beisammen liegend.“⁹⁴ Und weiter: „Diese Zellen liegen meist in grösserer Anzahl bei einander, eigenthümlich vertheilt im Parenchym der Drüse.“ Bezüglich der Funktion dieser Zellen wage er jedoch noch weniger eine Vermutung zu äußern als bei den zentroazinären Zellen. Ein

⁸⁹ Langerhans (1869) S. 6.

⁹⁰ Ebd., S. 12-14.

⁹¹ Ebd., S. 15.

⁹² Ebd., S. 23.

⁹³ Ebd., S. 1-2.

⁹⁴ Ebd., S. 14.

Zusammenhang zwischen dem „nervösen Apparat der Drüse“ und den beschriebenen Zellen sei denkbar. Den Nerven, die er nahe den Zellen fand, habe er jedoch keine Verbindung zu jenen nachweisen können, weshalb er keinen wesentlichen Anhalt für diese Theorie habe. Langerhans schloss den Absatz über die später als Langerhans-Inseln benannten Zellen folgendermaßen: „Diese Beobachtungen sind indessen so unvollkommen und lückenhaft, dass ich mich selbst einer Hypothese über den Charakter und Werth unserer Zellen enthalten muss.“⁹⁵

Der mikroskopische Aufbau der retroperitoneal gelegenen und schwer zugänglichen Bauchspeicheldrüse war bis zu Langerhans' Dissertation, abgesehen von der festgestellten Ähnlichkeit zu den Speicheldrüsen, weitgehend ungeklärt.⁹⁶ So lag dann der Fokus im 19. Jahrhundert vor allem auf der Klärung des Organs als Teil des Verdauungstraktes. Langerhans' Arbeit war insofern eine herausragende Vorstudie für die weitere Erforschung des Diabetes mellitus, als er mit der Entdeckung der beschriebenen „Zellhaufen“, die er deutlich von dem enzymproduzierenden Teil der Drüse abgrenzte, die Möglichkeit eröffnete, dem Organ eine weitere Funktion zuzuordnen. Dank seiner genauen Beobachtungen und Beschreibungen war der Grundstein für die Entdeckung des Insulins mehrere Jahrzehnte später gelegt.

4.4 Nach Organsystemen geordnete pathologische Auffälligkeiten bei Diabetes mellitus

„Gehen Sie die sämtlichen von den verschiedenen Klinikern gegebenen Sectionsbeschreibungen durch, und Sie werden sehen, dass man successive bald dieses, bald jenes Organ, bald diese, bald jene anatomische Störung beschuldigt hat, die Ursache des Diabetes zu enthalten.“⁹⁷ Das stellte seinerzeit nicht nur Claude Bernard fest. Die Leichenöffnungen von Diabetikern lieferten sehr widersprüchliche Ergebnisse über den Sitz des Diabetes: Man fand Hypertrophien und Störungen von Leber, Nieren und Magen sowie Atrophien des Pankreas. Bernard fasste die vorherrschende Uneinigkeit bezüglich des anatomisch-pathologischen Korrelats des Diabetes mellitus in der

⁹⁵ Ebd., S. 25-26.

⁹⁶ Hollender (1988), S. 3-4.

⁹⁷ Bernard (1878), S. 250.

zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts zusammen und definierte Weg und Ziel der Forschung um den Diabetes: „Es wird also darauf ankommen, ein System der Krankheiten auf die Histologie selbst zu begründen; denn wie gesagt, bis zu den Elementarorganismen muss man vordringen, um das Räthsel des Lebens physiologisch, pathologisch und therapeutisch zu erfassen.“⁹⁸ Bernard stellte klar, dass die pathologisch-anatomische Krankheitserforschung allein nicht der Schlüssel zur Aufklärung der Krankheitsursache sein könne. Dabei erkannte er allerdings auch an, dass die physiologische Krankheitserforschung allein eben auch nicht ausreiche, sondern eine Zusammenarbeit der verschiedenen Disziplinen notwendig sei. Die neu begründete Wissenschaft der Histologie, der Gewebelehre, sah Bernard dabei als das verbindende Element an.

Josef Seegen (1822 - 1904), Professor für Medizin an der Universität in Wien und Praktischer Arzt im böhmischen Karlsbad, befasste sich 1875 ebenfalls mit pathologisch-anatomischen Befunden beim Diabetes. Er gab an, selbst nicht viele Sektionen an Diabetikern vorgenommen zu haben, was vor allem daran gelegen habe, dass in Karlsbad nur wenige Diabetiker gestorben seien. Stattdessen habe er von Rokitansky die Dokumentationen von 30 Fällen aus den Jahren 1838 bis 1870 eingesehen und diese analysiert. Es habe keine makroskopische Übereinstimmung von Organveränderungen in den untersuchten Fällen gegeben. „Unzweifelhaft hat hier die mikroskopische Untersuchung noch ein reiches Feld für ihre Forschung und ihr dürfte gelingen, was bis jetzt der makroskopischen Untersuchung nicht geglückt ist: die unzweifelhaft vorhandenen Gewebsveränderungen zu ermitteln.“⁹⁹ Damit machte Seegen klar, dass es bezüglich des Sitzes der Krankheit noch keine Klarheit gebe, dass er aber große Hoffnung in die aufstrebende Histologie lege – unter der Grundannahme, dass zwingend eine ursächliche Gewebeveränderung beim Diabetes auftrete, es also einen pathologisch-anatomisch fassbares Korrelat geben müsse.

Hermann Senator (1834 - 1911) stellte ebenfalls fest, dass es beim Diabetiker keinen konstanten Leichenbefund gebe. Auch die Histologie habe bisher keine vielversprechenden Veränderungen zeigen können. Senator differenzierte zwischen primären

⁹⁸ Ebd., S. 33.

⁹⁹ Seegen (1875), S. 134.

und sekundären pathologisch-anatomischen Veränderungen beim Diabetes: Primäre Veränderungen – zum Beispiel im Nervensystem – stünden mit der abnormen Zuckerbildung in Zusammenhang; sekundäre – beispielsweise in der Lunge oder den Nieren – seien Folgen der allgemeinen Ernährungsstörung.¹⁰⁰ Auch Julius Vogel (1814 - 1880) nahm die Unterscheidung zwischen Folgen (Nieren-, Leber-, Lungenpathologien) und Ursachen (Pankreas-, Hirnpathologien) des Diabetes mellitus vor. Bezeichnend ist, dass Julius Vogel in seinem knapp 100-seitigen *Versuch einer speziellen Pathologie und Therapie der Diabetes mellitus* der Pathologischen Anatomie nur eine einzige Seite widmete, er sich also wie viele andere Forscher vor allem auf die Physiologie konzentrierte.¹⁰¹

Im Folgenden werden in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts veröffentlichte anatomisch-pathologischen Befunde bei Diabetikern nach Organen beziehungsweise Organsystemen geordnet skizziert.

Gehirn und Rückenmark:

Angeregt durch Bernards Zuckerstich-Diabetes im Jahre 1855 untersuchten viele Forscher in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts das Nervensystem – insbesondere den vierten Ventrikel und die angrenzenden Strukturen. Nachfolgend sind die Sektionsbefunde verschiedener Wissenschaftler zusammengetragen. Der Balneologe und Physiologe Josef Seegen gab 1875 in seiner Abhandlung über Diabetes die Beobachtungen des Wiener Pathologen Rokitansky wieder: Die Dura mater sei fast immer sehr gespannt gewesen, die inneren Hirnhäute getrübt, serös infiltriert und das Gehirn feucht, oft teigartig. Darüber hinaus habe Rokitansky Einzelfälle mit Hirnödemen beschrieben, andere mit einer derben Medulla oblongata, wieder andere mit einer sehr dünnen Medulla oblongata und einen einzigen Fall mit Hydrocephalus chronicus. Auch bei Sektionsbefunden anderer Forscher seien Veränderungen der Medulla oblongata oder des 4. Ventrikels beschrieben worden: Recklinghausen habe einen Fall gehabt, bei dem sich im 4. Ventrikel anstelle des Plexus choroideus ein Tumor befunden habe; Luys habe ebenfalls in zwei Fällen Veränderungen auf dem Boden der vierten Gehirnkammer gefunden, und Bischoff habe die Vermutung, dass manche Diabetesfälle

¹⁰⁰ Senator (1879), S. 410-411.

¹⁰¹ Vogel (1865), S. 24-25.

durch einen atheromatösen Prozess in den Arterien am Boden des 4. Ventrikels und dessen Umgebung entstanden sein könnten.¹⁰² Seegen resümierte: In den Gehirnerkrankungen „sehen [wir] [...] das wichtigste ätiologische Moment für den Diabetes“.¹⁰³ Damit maß Seegen den Erkrankungen des Nervensystems neben jenen des Pankreas eine erhebliche Bedeutung beim Diabetes mellitus bei.

Auch Eduard Külz (1845 - 1895) beobachtete pathologische Veränderungen des Nervensystems bei Diabetikern. So beschrieb er 1874 in einem Fall einen am Eingang des vierten Ventrikels verdichteten Plexus choroideus und mit Granulationen besetzte Zirbelstiele sowie eine in diesem Bereich verdichtete Pia mater.¹⁰⁴

Ernst Bischoff (1781 - 1861) beschrieb in einem Fall eine fettige Degeneration der arteriellen Gefäße der Hirnbasis; die Gefäße seien stark erweitert und durch atheromatöse Einlagerungen rigide gewesen. Die Patientin sei letztlich an einem Apoplex im Bereich des Bodens des 4. Ventrikels und des Pons gestorben. Bischoff vermutete infolge der fettig degenerierten Hirnbasisgefäße eine mangelhafte Ernährung, welche zu einer Störung des Nervensystems geführt habe; dies habe den Diabetes hervorgerufen.¹⁰⁵ Mittels dieses anatomisch-pathologischen Befundes versuchte er, die Zuckerstich-Theorie Bernards zu untermauern: „Am meisten nun unter allen hat jene Theorie Anspruch auf Wahrscheinlichkeit, welche eine Alteration der Gebilde am des 4. Hirn-ventricels als ätiologisches Moment in Anspruch nimmt.“ Es seien in dieser anatomischen Region immer wieder „eclatante“ pathologische Veränderungen nachgewiesen worden und wenn in einem Fall nicht, dann seien diese Strukturen wohl nicht ausreichend präzise untersucht worden.¹⁰⁶

Auch der englische Arzt William Howship Dickinson (1832 - 1913) führte den Diabetes auf Gefäßveränderungen zurück. Im zentralen Nervensystem habe er eine Erweiterung der Arterien beobachtet, die zu einer Degeneration der die Arterien umgebenden Nervensubstanz geführt habe. Dies habe er an verschiedenen Lokalisationen des

¹⁰² Seegen (1875), S. 135-136.

¹⁰³ Ebd., S. 141.

¹⁰⁴ Külz (1874), S. 25.

¹⁰⁵ Bischoff (1873), S. 340.

¹⁰⁶ Ebd., S. 333.

Gehirns und Rückenmarks gefunden, besonders aber in der Medulla oblongata und im Pons. Dickinson hielt es für möglich, dass gewisse Ereignisse oder geistige Anstrengungen wie Angst oder Zorn zu Zirkulationsstörungen im Nervensystem führen würden. So würden die oben beschriebenen Pathologien entstehen und einen idiopathischen Diabetes verursachen. Darüber hinaus hielt er eine traumatische oder akzidentelle Form für möglich, die beispielsweise durch Kopfverletzungen verursacht würde.¹⁰⁷ Hermann Senator beschrieb ebenfalls die oben beschriebenen Beobachtungen Dickinsons und wies genau wie Louis Blau (*1848) darauf hin, dass Külz und Müller dessen Erkenntnisse nicht hätten bestätigen können.¹⁰⁸

Theodor von Frerichs Befunde bezogen sich vor allem auf die Gefäße und den perivaskulären Raum: Er habe an der Medulla oblongata als wesentliche Pathologie eine starke Veränderung der feinen Gefäße gefunden, teils mit Blutungen. Außerdem beobachtete er Verdickungen des Ependyms und Erweiterungen der perivaskulären Räume, wobei er Letzteres als wesentlich einstufte.¹⁰⁹ Organische Hirnerkrankungen, die zu Diabetes mellitus führten, hätten ihren Sitz häufig in der Medulla oblongata, im Kleinhirn, im Großhirn und im Rückenmark.¹¹⁰ In den 7 Fällen, die Frerichs hier beschrieb, seien unter anderem je einmal Zystizerkose, sklerotische Degeneration des vierten Ventrikels, eitrige Meningitis mit verdicktem Ependym sowie Hämorrhagien in Medulla oblongata und viertem Ventrikel vorgekommen.¹¹¹ Wie genau die Hirnerkrankungen den Diabetes bedingen sollten, erklärte Frerichs nicht. Auch allgemeine Störungen geistiger Art¹¹² sowie Gemütsbewegungen („Der Befund ergab in solchen Fällen meistens Blutungen und beträchtliche Hyperämien, Erkrankungen der Gefäßwandungen im verlängerten Mark“) und Kopfverletzungen könnten einen Diabetes mellitus verursachen. Außerdem könne eine Reizung peripherer Nerven (Nn. vagus, trigeminus, ischiadicus) über eine Erregung der Medulla oblongata zu Diabetes führen.¹¹³ Auch verschiedene Infektionserkrankungen (unter anderem Cholera, Typhus,

¹⁰⁷ Blau (1875), S. 196.

¹⁰⁸ Senator (1879), S. 412-413.

¹⁰⁹ Frerichs (1884), S. 136.

¹¹⁰ Ebd., S. 192.

¹¹¹ Ebd., S. 193, 195, 198, 199.

¹¹² Ebd., S. 207.

¹¹³ Ebd., S. 213-214.

Diphtherie, Masern)¹¹⁴ sowie bei Erkältungen und sogenannte konstitutionellen Krankheiten (Syphilis, Gicht, Fettleibigkeit) könnten Frerichs zufolge zu Diabetes führen.¹¹⁵

Hermann Senator schrieb bezüglich der Ergebnisse pathologisch-anatomischer Untersuchungen verschiedener Forscher: „Zu den primären [Veränderungen] kann man mit Sicherheit gewisse Affektionen im Gehirn insbesondere in der Gegend des 4. Ventrikels rechnen [...]“¹¹⁶ Senator legte sich hier nicht auf die Art, sondern nur auf den Ort der Veränderung fest. Es seien u. a. Hyperämie, Trübung, Verdickung des Ependyms beobachtet worden, die allerdings wiederum bei anderen Diabetikern gefehlt hätten – und auch bei Nicht-Diabetikern gefunden worden seien.¹¹⁷

Diese Ansicht teilte auch Claude Bernard: Die Hirnstörungen seien im Allgemeinen besser durch ihren Sitz als durch ihre anatomische Form charakterisiert; so finde man sie meist in der Gegend des vierten Ventrikels. Allerdings lägen hier oft nur eine Hyperämie, eine Dilatation der kleinen Gefäße oder eine exzessive Entwicklung der Lymphscheide zugrunde. Dass er keine kontinuierlichen Veränderungen des 4. Ventrikels beim Diabetiker nachweisen konnte, stand für Bernard nicht im Widerspruch zu seiner Theorie über den Zuckerstich-Diabetes: Die vorgefundenen Veränderungen des Nervensystems ließen „mehr oder weniger einen Vergleich mit den künstlich bei Thieren durch den Zuckerstich gemachten Verletzungen“ zu.¹¹⁸

Trotz all der beschriebenen Anomalien im Nervensystem gab es auch Forscher, die diese Veränderungen für nicht typisch oder wegweisend hielten, so etwa der Tübinger Internist Felix von Niemeyer (1820 - 1871), der 1865 in seinem für den Diabetes mellitus üblichen Leichenbefund angab, im Gehirn gewöhnlich keine auffallenden Veränderungen zu finden.¹¹⁹ Die in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts bei Diabetikern beschriebenen Anomalien des Nervensystems sind insgesamt vielfältig; gehäuft wurden Veränderungen der Medulla oblongata und des 4. Ventrikels beobachtet. Es ist

¹¹⁴ Ebd., S. 215 und S. 220.

¹¹⁵ Ebd., S. 229, 234, 238.

¹¹⁶ Senator (1879), S. 411.

¹¹⁷ Ebd., S. 412.

¹¹⁸ Bernard (1878), S. 250.

¹¹⁹ Niemeyer (1865), S. 764.

auffallend, wie sehr die Physiologie, vor allem durch den Zuckerstich im Jahre 1855, die Pathologische Anatomie beeinflusste. Mit Absicht wurden pathologische Veränderungen im Nervensystem zur Bestätigung der Theorie gesucht und teils auch gefunden, was den Diskurs der Wissenschaft befeuerte.

Leber:

1848 publizierte Claude Bernard seine Theorie von der zuckerbildenden Funktion der Leber. In Leber und Blut sei immer Zucker vorhanden.¹²⁰ Das veränderte den pathologisch-anatomischen Blick auf die Leber bei Sektionen von Diabetikern, da neue Theorien von einer Überproduktion von Zucker in der Leber aufkamen (siehe Abschnitt 3.2.3) und hierfür ein pathologisch-anatomisches Korrelat gesucht wurde. 1855 entdeckte Bernard das Glykogen und untersuchte seine Funktion im Zuckerstoffwechsel.¹²¹ Hermann Senator wies darauf hin, dass im Grunde erst seit Bernards Entdeckung des Glykogens der Leber auch in pathologisch-anatomischer Hinsicht vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt worden sei.¹²² Claude Bernard selbst beurteilte indessen die Bedeutung pathologischer Befunde an der Leber bei Diabetikern skeptisch: „Alle Autoren stimmen darin überein, dass man keine constante charakteristische Leberstörung kennt, die mit Sicherheit in Beziehung zum Diabetes zu bringen wäre.“¹²³

Der Erlanger Doktorand Richard Leupoldt (1828 - 1912) schrieb 1853 seine Dissertation über den Diabetes und vermutete als Ursache eine durch verminderte Nerventätigkeit gestörte Sekretion der Nieren.¹²⁴ „Wie Noth thäte hier eine bereits vollständig gesicherte physiologische Kenntniss der Leberfunktion [...]“, leitete Leupoldt den Absatz zu Sektionsbefunden der Leber ein.¹²⁵ Er sah das Organ noch hauptsächlich als blutbildend und blutreinigend an, was die Entwicklung des Wissens im 19. Jahrhundert rund um die Funktionen der Leber verdeutlicht. An der Leiche könne man folgende drei Arten von Veränderungen beobachten: *Erstens* eine Volumenzunahme und eine Hypertrophie mit stumpfe Leberrändern. Das Gewebe sei dann unauffällig, allerdings

¹²⁰ Jörgens (2020), S. 18.

¹²¹ Loc. cit.

¹²² Senator (1879), S. 415.

¹²³ Bernard (1878), S. 250.

¹²⁴ Leupoldt (1853), S. 16.

¹²⁵ Ebd. (1853), S. 23.

fielen eine Erweiterung der Pfortader und der Lebervenen auf. Leupoldt diskutierte die Möglichkeit, dass diese Veränderungen durch eine Hyperämie der Leber verursacht sein könnten, sah hier jedoch einen Widerspruch zur mangelhaften Funktion der Leber in Form einer unzureichenden Gallen- und Blutbildung beim Diabetiker. *Zweitens* beschrieb er eine „Atrophia hepatis rubra“, wie Rokitansky sie genannt habe, bei der die Leber kleiner sei, von schwammig elastischer Konsistenz und homogenem Parenchym mit scharfen Rändern – hier fände man in Gegensatz zu dem ersten beschriebenen Befund eine Abnahme und keine Zunahme der Gewebselemente. *Drittens* könne die Leber vollkommen unauffällig sein. In einzelnen Fällen fände man eine Fettleber, wobei ein Zusammenhang zum Diabetes unklar sei.¹²⁶ Schon Gabriel Andral (1797 - 1876) hatte eine Hyperämie der Leber beobachtet: Er entdeckte in 5 Sektionen in der gesamten Leber eine eigentümliche rotbraune Färbung; diese Hyperämie unterscheide sich von der gewöhnlichen Hyperämia hepatis, sie betreffe wahrscheinlich nicht das gallen-, sondern das zuckerbildende anatomische Element der Leber, daher folge kein Ikterus, sondern Diabetes.¹²⁷ Andral versuchte mittels dieses anatomisch-pathologischen Befundes die Theorie der Hyperämie der Leber beim Diabetes zu untermauern.

Seegen analysierte die Befunde verschiedener Pathologen, unter anderem diejenigen von Rokitansky, und stellte 1875 fest, dass dieser die Leber in etwa der Hälfte der Fälle vergrößert, blutreich und derb gefunden habe. „In einzelnen Fällen waren die Acini minder deutlich abgegrenzt, selbst verwischt, die Farbe war meist dunkelbraun.“ Auch Bernard und Stockvis hätten die Leber in einigen Fällen vergrößert vorgefunden. Außerdem habe Tscherinow in einem Fall eine mikroskopische Leberzell-Atrophie beobachtet, und der Pathologe Eduard von Rindfleisch (1836 - 1908) habe eine veränderte Erscheinung der drei Blutgefäßbezirke des Acinus entdeckt. Die Konturen der Zellen würden verschwinden, was v. Rindfleisch auf eine mögliche Volumenzunahme zurückführte.¹²⁸ Die Hyperämie sah Seegen nicht so sehr als Ursache einer erhöhten Zuckerproduktion, stattdessen hielt er es für möglich, dass der Zucker einen gewissen Reiz auf die Leber ausübe, der zu einer Hyperämie führe. Seiner Hypothese nach

¹²⁶ Leupoldt (1853), S. 24-25.

¹²⁷ Eisenmann (1856), S. 269.

¹²⁸ Seegen J (1875), S. 137-138.

bedinge also nicht die Hyperämie die vermehrte Zuckerproduktion, sondern die vermehrte Zuckerproduktion die Hyperämie. Ob es sich bei der Lebervergrößerung um eine echte Hypertrophie handle, könne er aufgrund der widersprüchlichen mikroskopischen Befunde nicht sagen.¹²⁹

Senator berichtete 1879 von unterschiedlichen Beobachtungen: Man habe in vielen Fällen keine erhebliche Veränderung der Leber finden können; zuweilen habe man die Leber allerdings blutreich, gleichmäßig vergrößert oder hypertrophisch gefunden, wobei die Ergebnisse der verschiedenen Forscher aufgrund der physiologischen Schwankungen von Gewicht und Größe der Leber schwierig zu objektivieren seien.¹³⁰ Die Vergrößerung des Organs entstehe jedoch weniger durch den vermehrten Blutgehalt als vielmehr durch die Vergrößerung der Drüsenzellen selbst; ihre Konturen seien abgerundet und ihre Kerne groß.¹³¹ Eine Abnahme im Fettgehalt der Leber sei immer wieder beobachtet worden, zuweilen habe man jedoch auch eine Fettleber gefunden, vor allem im Anfangsstadium bei beleibten Diabetikern.¹³²

Frerichs berichtete 1884, die Leber meist normal groß, seltener zu groß oder zu klein gefunden zu haben; analog dazu sei sie manchmal blutreich, manchmal blutarm gewesen. Bezüglich der Zeichnung der Azini habe er keine auffälligen Befunde erhoben, allerdings habe er einmal ein Pankreaskopf-Karzinom beobachtet, das den Gallengang verschlossen habe. Außerdem sei die Leber zuckerreich und dreimal glykogenreich gewesen.¹³³ Es konnte also auch in der Leber keine einheitliche makroskopische oder histologische Pathologie bei Diabetikern gefunden werden. Allerdings wurde immer wieder eine – schwierig objektivierbare – Hyperämie beobachtet, mit der zuweilen die Hyperämie-These beim Diabetes untermauert wurde.

Niere:

Der oben erwähnte Doktorand Richard Leupoldt veröffentlichte 1853 seine Theorie über den Diabetes mellitus. Es handle sich hierbei um eine Neurose der Nieren, die

¹²⁹ Ebd., S. 140.

¹³⁰ Senator (1879), S. 415.

¹³¹ Ebd., S. 418.

¹³² Ebd., S. 418.

¹³³ Frerichs (1884), S. 141.

man in diesen nicht direkt nachweisen könne, wohl aber beobachte man die funktionelle Störung. In der Niere seien nur im Verlauf eine Volumenzunahme derselben auffällig, die Leupoldt jedoch eher als Folgezustand der gesteigerten bzw. gestörten Nierenfunktion einordnete. Jene Hypertrophie sei inzwischen sowohl bei den größeren als auch bei den mikroskopischen Harnkanälen nachgewiesen, außerdem finde sich dann vermehrt Bindegewebe. Unter Umständen könne dies zu chronischen Entzündungsprozessen führen. Im Verlauf entwickle sich hierdurch eine *Cirrhosis renum*, also eine Schrumpfung der Nieren.¹³⁴

1875 berichtete Seegen über Nierenpathologien bei 20 der 30 Sektionsbefunde, die er von Rokitansky erhalten habe. Die Niere sei in diesen Fällen stets bedeutend vergrößert sowie blutreich und derb gewesen. In einigen Fällen sei außerdem die Konsistenz vermindert, oder auch die „Corticalsubstanz blass, aufgelockert, von zahlreichen, blassgelben Stellen durchzogen, zwischen denen die Malpighischen Körperchen deutlich hervorspringen“, was Folge einer Nierenhyperämie oder seltener einer parenchymatösen Nephritis sei. Damit erwähnte Seegen, dass sich aus der übermäßigen Beanspruchung des Organs eine vermehrte Blutfüllung und häufig chronische Entzündungen ergäben¹³⁵, jedoch sprach er keinen Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutzucker oder vermehrter Zuckerausscheidung und Nierenpathologien an. Ebenso Julius Vogel, der die Nierenerkrankung als häufige Komplikation des Diabetes ansah und sie auf die starke Beanspruchung dieses Organs zurückführte. Er bezog sich auf die Sektionsbefunde Wilhelm Griesingers, es träten am häufigsten eine Hyperämie, ein vergrößertes Volumen, Abszesse und sehr häufig der *Morbus Brightii* (Nephritis) auf. Jene Nierenerkrankungen machten sich insbesondere durch eine Albuminurie bemerkbar.¹³⁶

Auch Senator berichtete von einer Hyperämie der Nieren, die wohl auch mit einer Hypertrophie verbunden sei. Zuweilen habe er auch eine Infiltration vor allem der Nierenrinde mit Fett bemerkt, die infolgedessen verbreitert gewesen sei. Außerdem berichtete er über die „Bright’schen Nierenkrankheit“, die er – im Gegensatz zu Vogel – für

¹³⁴ Ebd., S. 21.

¹³⁵ Seegen (1875), S. 140.

¹³⁶ Vogel (1865), S. 21.

keine typische Folge eines Diabetes hielt. Diese Erkrankung der Nieren ginge seiner Meinung nach nämlich nicht nur mit einer Albuminurie, sondern auch mit einer diffusen Nephritis einher. Letzteres sei beim Diabetiker nur ausnahmsweise zu finden. Darüber hinaus fänden sich beim Diabetes häufig Katarrh des Nierenbeckens und der Ureteren, seltener Amyloid-Entartung und Tuberkulose der Nieren.¹³⁷ Der Albuminurie zugrunde liege keine tiefere Gewebeveränderung, sondern eine weniger schwere, gegebenenfalls rückbildungsfähige Veränderung, durch die das Eiweiß vom Blut in den Harn übertrete.¹³⁸ Senator betrachtete die Nierenpathologien beim Diabetiker als sekundär, also als eine Folge der „allgemeinen Ernährungsstörung, des langen Siechthums, des vermehrten Wasserabflusses durch die Nieren“.¹³⁹

In Virchows Archiv erschien 1888 ein Artikel von R. Fichtner, Assistent am Pathologischen Institut der Universität Leipzig, über die Pathologische Anatomie der Nieren beim Diabetes mit zwei Sektionsbefunden. Fichtner beobachtete bei diesen – genau wie schon von Senator beschrieben – eine Verfettung der Nierenrinde. Diese Verfettung sei aufgrund der gleichmäßigen Anordnung und Verbreitung nur bei bestimmten Kanälchen mit „trübem Epithel“ charakteristisch; Bindegerüst, Glomeruli und übrige Epithelien seien nicht betroffen, insbesondere finde sich keine Entzündung oder Nekrose. Diese spezielle Konstellation finde sich bei keiner anderen Erkrankung. Der Autor vermutete, dass der vermehrte Blut- bzw. Harnzucker die Ursache der Verfettung sein könnte.¹⁴⁰ Fichtner äußerte keine eigene Theorie bezüglich Ätiologie und Pathogenese des Diabetes, sondern erörterte nur die Sektionsbefunde.

Der Sitz der Erkrankung wurde mit der Entdeckung des Glykogens und der Glykogenese sowie des Zuckerstichs zunehmend seltener in die Nieren verlegt, obwohl die Erkrankung seit Galen viele Jahrhunderte als Nierenkrankheit galt.¹⁴¹ In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurden Veränderungen der Nieren überwiegend als Folgen des Diabetes mellitus betrachtet, wobei die Wissenschaft über die Art und Morphologie der für den Diabetes mellitus „typischen“ Nierenpathologien stritt.

¹³⁷ Senator (1879), S. 421-422.

¹³⁸ Ebd., S. 442.

¹³⁹ Ebd., S. 411.

¹⁴⁰ Fichtner (1888), S. 404-406.

¹⁴¹ Nickel (2007) S. 448

Lunge:

In seiner Dissertation trug Richard Leupoldt 1853 auch verschiedene Sektionsbefunde seines akademischen Lehrers Franz Dittrich (1815 - 1859) zusammen, der 13 Fälle untersucht und hier 7-mal Tuberkulose gefunden hatte. In der Mehrzahl dieser Fälle sei die Tuberkulose während eines langjährigen Diabetes entstanden. „Das Auftreten von Tuberculose im Verlaufe des Diabetes ist daher – womit auch die Autoren übereinstimmen, – ein Factum – nur die Erklärung desselben fehlt. Sollte die Tuberculose zufällig hinzutreten? Gewiss nicht.“ Eine gestörte Respirationstätigkeit der Lungen, eine Atonie der Lungengefäße oder eine Hyperästhesie – bisherige Annahmen –würden als Erklärung nicht mehr ausreichen, so Leupoldt. Als verbindendes Element zwischen Tuberkulose und Diabetes vermutete er das Blut, präziserte dies jedoch nicht.¹⁴² Niemeyer schrieb 1865: „In den Lungen fast in allen Fällen tuberculöse Entartungen jüngeren oder älteren Datums, nicht selten auch pneumonische oder gangränöse Zerstörungen.“¹⁴³

In 23 der 30 im Jahre 1875 ausgewerteten Fälle sah Seegen eine Lungenveränderung (so seien nur sieben Lungen normal gewesen), wobei meist eine Tuberkulose mit zahlreichen Kavernen vorgelegen habe. In einigen Fällen seien außerdem lobuläre Pneumonien mit Hepatisationen, also dem typischen pathologischen Bild der Gewebeveränderung im Rahmen einer Lungenentzündung, sowie pleuritische Exsudate beobachtet worden.¹⁴⁴

Senator fasste die Befunde anderer Forscher zusammen und beschrieb außer den Beobachtungen Seegens noch die von Griesinger und Dickinson. Ersterer habe in 100 Sektionen 42 Mal sicher Tuberkulose gefunden und Dickinson habe bei 27 Verstorbenen nur zweimal gesunde Lungen beobachtet. Die Forscher berichteten neben Tuberkulose von Pneumonien, pleuritischen Exsudaten und Lungengangrän, Fürbringer habe Aspergillus-Fäden gefunden.¹⁴⁵

¹⁴² Leupoldt (1853), S. 26-27.

¹⁴³ Niemeyer (1865), S. 764.

¹⁴⁴ Seegen (1875), S. 139-140.

¹⁴⁵ Senator (1879), S. 414.

Frerichs fand die Lunge ebenfalls häufig verändert vor: Er habe in 21 von 38 Fällen Tuberkulose beobachtet. Er schrieb 1884, zwei Jahre nachdem Robert Koch seine Entdeckung des Tuberkelbakteriums öffentlich gemacht hatte¹⁴⁶: „Es waren alle Veränderungen vorhanden, welche die Phthisis bezeichnen, auch wurden regelmäßig Bacillen gefunden.“ In 9 Fällen fand er das pathologisch-anatomische Bild einer Pneumonie, wobei er die *Pneumonia gangraenosa* häufig mit dem *Coma diabeticum* als Todesursache vergesellschaftet sah.¹⁴⁷

Eine in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhundert gängige Vorstellung besagte, dass der im Blut zirkulierende Zucker in den Lungen verbrannt werde.^{148,149} Aufgrund der häufigen pathologischen Lungenbefunde bei Diabetikern lag die Idee nicht fern, dass der Blutzucker nicht wie gewöhnlich in der Lunge „verbrannt“ werden könne. Diese Theorie wurde jedoch aufgrund der unterschiedlichen pathologischen Befunde (Tuberkulose, Pneumonie, gesunde Lungen) gemeinhin wieder verworfen. Andral etwa stellte sich die Frage, ob es sich beim Diabetes um eine Lungenerkrankung handle. Dagegen spreche jedoch, dass bei den meisten Tuberkulosekranken kein Zucker im Urin zu finden sei. Andererseits gebe es viele Diabetiker ohne krankhaften Lungenbefund, weshalb der Diabetes mellitus keine Lungenerkrankung sein könne.¹⁵⁰

Die immunologischen Grundlagen der häufigen Koinzidenz von Tuberkulose und Diabetes mellitus sind tatsächlich bis heute nicht vollständig geklärt. Das erhöhte Risiko für Diabetiker an Tuberkulose zu erkranken scheint multifaktorieller Genese zu sein. Unter anderem werden komplexe Störungen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems angenommen, außerdem werden dem *Mycobacterium tuberculosis* unter dem veränderten Glukose-Stoffwechsel bessere Bedingungen für die Vermehrung zugeschrieben.¹⁵¹

¹⁴⁶ Kümmel (1979), S 251-255.

¹⁴⁷ Frerichs (1884), S. 140.

¹⁴⁸ Eisenmann (1856), S. 269.

¹⁴⁹ Niemeyer (1865), S. 762.

¹⁵⁰ Eisenmann (1856), S. 269.

¹⁵¹ Pizzol et al. (2016) S. 695

Gastrointestinaltrakt:

Senator beobachtete, dass Magen und Darm häufig die Zeichen eines chronischen Katarrhs, Hyperämie, Verdickung und Wulstung ihrer Schleimhaut und schieferige Pigmentierung zeigten; auch hämorrhagische Erosionen im Magen und dysenterische Geschwüre im Darm kämen vor. Außerdem wies Senator darauf hin, dass der Mageninhalt häufiger einen alkoholischen Geruch aufweise, was er auf die Acetonbildung zurückführte.¹⁵² Bei den pathologischen Befunden im Gastrointestinaltrakt sei unklar, ob sie Folge beziehungsweise Ursache des Diabetes seien oder ob sie einen gemeinsamen Ausgangspunkt mit ihm hätten.¹⁵³ Seegen fand in den Dokumentationen der 30 von Rokitansky sezierten Leichen dreimal chronische Magenkatarrh und zweimal „dysenterische Geschwüre“. Die Veränderungen des Magens führte er auf die vermehrte Nahrungsaufnahme infolge der Diabeteserkrankung zurück und die daraus resultierende gesteigerte Tätigkeit des Magens.¹⁵⁴ Niemeyer vermutete als Folge der vermehrten Nahrungsaufnahme bei Diabetikern eine häufig beobachtete Verdickung der Muscularis des Magens.¹⁵⁵ Auch Theodor von Frerichs stellte 1884 fest, dass die Magenwand häufig verdickt und der Magen vergrößert sei, ansonsten habe er aber hier keine Auffälligkeiten entdeckt. Im Darm hätten sich mehrfach Phthisis und tuberkulöse Geschwüre gefunden, außerdem beschrieb Frerichs einen deutlichen Soorbelag in der Speiseröhre.¹⁵⁶

Der Doktorand Leupoldt führte 1853 eine seiner Meinung nach bis dahin unbekannte und nicht gewürdigte Beobachtung an, nämlich die Hypertrophie der Schleimhäute des Darms bei Diabetikern (vor allem vom Duodenum bis hin zur Bauhin-Klappe). Leupoldt konstatierte: „Der Nexus beider ist von selbst klar“; die verdickte Schleimhaut habe die Funktion, vermehrt Flüssigkeit zu resorbieren, um die Beschaffenheit des stark konzentrierten Blutes zu verbessern.¹⁵⁷ Theorien, die den Sitz der Erkrankung im Verdauungstrakt sahen, konzentrierten sich meist auf das Pankreas oder müssen der physiologischen Perspektive zugeordnet werden. Daher ergaben die hier aufgezeichneten

¹⁵² Senator (1879), S. 415.

¹⁵³ Ebd., S. 411.

¹⁵⁴ Seegen (1875), S. 140.

¹⁵⁵ Niemeyer (1865), S. 764

¹⁵⁶ Frerichs (1884) S. 140-141

¹⁵⁷ Leupoldt (1853) S. 21-22

pathologischen Befunde im Gastrointestinaltrakt keine wesentlichen Impulse für neuartige Diabetes-Theorien.

Auge:

Der an der Universität Heidelberg wirkende Ophthalmologe Otto Becker (1828 - 1890) stellte 1877 klar, dass das häufige Auftreten des Grauen Stars bei Diabetikern schon lange bekannt sei. Die Katarakt entwickle sich in der Regel auf beiden Augen etwa gleichzeitig und entstehe in jedem Lebensalter.¹⁵⁸ Ungeklärt und Gegenstand aktueller Diskussion sei es, ob sich in der Linse bei diabetischer Katarakt ein Zuckerdepot befinde beziehungsweise was die Ursache und Pathogenese dieser Form der Katarakt sei.¹⁵⁹ Hans Reyher beschrieb in seiner Dissertation bezüglich der Therapie und Pathologie des Diabetes mellitus eine diabetische Katarakt bei einem 26-jährigen Patienten: „Die Sinnesorgane mit Ausnahme der Augen functionieren normal. Das Sehvermögen ist durch beiderseitige Linsentrübung in hohem Grade gesunken. Pat. vermag die Zahl der ihm vorgehaltenen Finger nicht anzugeben.“¹⁶⁰

Senator urteilte ebenfalls, dass der Diabetes mellitus zu einer Katarakt führen könne, dies hätten auch andere Forscher wie Bouchardat bestätigt. Der Diabetes mellitus sei Senator zufolge bei der Entwicklung einer Linsentrübung meist bereits weiter fortgeschritten und trete besonders bei sehr reichlicher Zuckerausscheidung auf.¹⁶¹ Hans Reyher berichtet von der Beobachtung, dass sich die Sehkraft bei diabetischer Katarakt bei reiner Fleischdiät leicht bessere; bei Vorhandensein von Zucker im Harn verschlechtere sie sich jedoch unmittelbar. Dies habe auch schon Seegen beobachtet.¹⁶²

Haut:

Hautveränderungen im Sinne von Furunkeln und Karbunkeln seien schon lange gehäuft bei Diabetikern beobachtet worden, berichtete Oscar Israel 1881 in Virchows Archiv.¹⁶³ Dasselbe stellte Senator bereits 1879 fest, auch Abszesse und andere

¹⁵⁸ Becker O (1877), S. 270, 272.

¹⁵⁹ Ebd., S. 271.

¹⁶⁰ Reyher (1885), S. 13.

¹⁶¹ Senator (1879), S. 453-454.

¹⁶² Reyher (1885), S. 63-64.

¹⁶³ Israel (1881), S. 181.

Entzündungen träten gehäuft auf.¹⁶⁴ Vogel war schon 1865 zu demselben Schluss gekommen, er erwähnte außerdem das gehäufte Auftreten von Anthrax, Herpes und Prurigo und beschrieb eine Gangrän der Fußzehen.¹⁶⁵ Niemeyer erwähnte neben Furunkeln, Karbunkeln und Gangrän auch Decubiti, die aufgrund der häufig starken Abmagerung entstünden.¹⁶⁶

Senator wies außerdem auf Entzündungen rund um die Urethralmündung hin, dazu kämen Balanitis, Phimose und Paraphimose beim Mann sowie Ekzeme der Schamlippen bei der Frau.¹⁶⁷ Vogel beschrieb beim Mann Balanitis, Exkorationen der Urethralmündung sowie Phimose und Anschwellen der Vorhaut.¹⁶⁸ Insgesamt wurden die Hauterscheinungen als Folge des Diabetes gewertet.

Blut:

Der mit Rudolf Virchow befreundete Internist und Pathologe Rudolf Leubuscher (1821 - 1861) berichtete 1860 in einem Artikel in Virchows Archiv über die 19-jährige Diabetes-Patientin Anna Stein, die schon seit mehreren Jahren das Gefühl von Müdigkeit und großem Durst verspürt habe.¹⁶⁹ Er habe versucht, verschiedene Diätmaßnahmen und ihre Auswirkung auf die Ausscheidung von Zucker, Kochsalz und Harnstoff zu untersuchen – eine fleischhaltige Diät habe den Zuckergehalt des Urins verringert.¹⁷⁰ Die Patientin habe sich eines Tages eine Erkältung zugezogen und sei wenige Tage später verstorben, woraufhin Leubuscher eine Sektion durchgeführt habe. Für die Todesursache hielt er eine „Blutmetamorphose“, eine veränderte Zusammensetzung des Blutes mit einem erhöhten Gehalt an Fetten und Zucker; mikroskopisch beobachtete er viel freies Fett und viele weiße Blutkörperchen, makroskopisch milchiges Blut. Diese Veränderung des Blutes sei durch eine akute Gastroenteritis, die gestörte Respiration, die Erkältung und die „heftigen Gemütsbewegungen“ kurz vor dem Tod verursacht

¹⁶⁴ Senator (1879), S. 459.

¹⁶⁵ Vogel (1865), S. 20.

¹⁶⁶ Niemeyer (1865), S. 764.

¹⁶⁷ Senator H 1879 S. 444

¹⁶⁸ Vogel (1865) S. 19

¹⁶⁹ Leubuscher (1860), S. 119.

¹⁷⁰ Ebd., S. 120.

worden. Das Blutfett müsse die Kapillaren verstopft haben, weshalb Blutkreislauf und Stoffwechsel nicht mehr hätten funktionieren können.¹⁷¹

Bemerkenswert ist, dass Leubuscher auf einen Absatz in *Virchows Gesammelten Abhandlungen* Bezug nahm, in dem Virchow auf die häufige Koinzidenz von milchigem Blut und Diabetes hinwies. Er vermutete, dass Fett- und Zuckerretention im Blut häufig zusammenhingen; die Umsetzung und Verbrennung beider sei gestört.¹⁷² Über die Beschaffenheit des Blutes beim Diabetiker trug auch Senator verschiedene Ansichten zusammen: Unter anderem Kussmaul hätte das Blut abnorm schwerflüssig und dick gefunden, Bouchardat und andere hingegen hätten das Blut wässriger gefunden als normal. Sehr häufig sei indes das Blut fettreich gewesen, am charakteristischstem jedoch sei der abnorme Zuckergehalt im Blut und in anderen Körpersekreten und Geweben. Außerdem sei Aceton im Blut gefunden worden.¹⁷³ Die hier aufgezeichneten Beobachtungen einer veränderten Blutzusammensetzung ergaben letztlich keine wegweisenden Impulse für die Erforschung des Diabetes mellitus.

¹⁷¹ Ebd., S. 124-125.

¹⁷² Virchow (1856), S. 140.

¹⁷³ Senator (1879), S. 422-423.

5. Physiologische Perspektive

In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts begannen Forscher, die Medizin neu zu denken – von nun an nämlich unter Einbeziehung der Physiologie, also der Funktion von Organen und Geweben als einer Synopse physikalischer, chemischer und biochemischer Vorgänge. Die Ausrichtung der Physiologie auf die Prinzipien der Naturwissenschaften und ihre Entwicklung weg von naturphilosophischen Ideen vollzog sich im zweiten Viertel des 19. Jahrhunderts, in Deutschland vor allem begründet durch den Physiologen Johannes Müller (1801 - 1858). Grundsätze seiner Tätigkeit waren vorurteilsfreie Beobachtung, reproduzierbare Experimente und Empirie. Müllers Schüler – unter ihnen Carl Ludwig (1816 - 1895), Hermann von Helmholtz (1821 - 1894) und Rudolf Virchow (1821 - 1902) – sollten im Laufe des 19. Jahrhunderts die durch Müller angestoßene naturwissenschaftliche Physiologie wesentlich vorantreiben.¹⁷⁴

Claude Bernard (1813 - 1878) ist in diesem Zusammenhang auf französischer Seite zu nennen. Er war Assistenzarzt bei François Magendie (1783 - 1855), der die frühe Experimentelle Physiologie in Frankreich wesentlich prägte, und war zunächst in der klinischen Medizin beheimatet. Später wurde diese durch das wissenschaftliche Arbeiten in den Hintergrund gerückt – das Hospital sei lediglich die Vorhalle der wissenschaftlichen Medizin, das Labor dagegen der Tempel, so Bernard. Verdient machte sich der Physiologe vor allem um Erkenntnisse in der Verdauungsphysiologie, dem Zuckerstoffwechsel und der Physiologie der Gefäße.¹⁷⁵

In der Einleitung zu seinen gesammelten Vorlesungen zum Diabetes mellitus fügte Bernard einen kurzen Absatz über die Entwicklung der Medizintheorie der vorherigen Jahrhunderte ein: „Die Entwicklung der physiologischen Lehren zeigt uns drei Perioden. Zuerst sucht man nur, durch allerlei Verletzung und Zerstörungen von Organen den Zweck der einzelnen Körpertheile ganz roh zu bestimmen; so hoffte man den eigentlichen Sitz des Lebens zu finden. [...] Seit Haller und besonders Bichat gezeigt haben, dass die Ursache des Lebens in den Geweben selbst zu suchen sei, hat man

¹⁷⁴ Eckart (2017), S. 186-187.

¹⁷⁵ Ebd., S. 190.

danach getrachtet, die Lebereigenschaften in den einzelnen Geweben zu lokalisieren, und konnte so glauben, das Ziel erreicht zu haben. In der neuesten Zeit aber hat uns die Histologie gelehrt, dass die Gewebe selbst wiederum aus organischen Elementen constituirt sind, deren jedem sein eigenes Leben, seine bestimmte Entwicklung, seine besondere besonderen Eigenthümlichkeiten zukommen.“¹⁷⁶

Die Medizin hatte sich also insofern weiterentwickelt, dass man nun detaillierter dachte und genauer hinsah. Mit der Loslösung von der rein pathologisch-anatomischen Perspektive war den neuen Wissenschaften – der Physiologie und auch der Histologie – etwas bisher Unbekanntes gelungen: Sie schlüsselten die Körperfunktionen genauer auf, was retrospektiv gesehen eine wesentliche Voraussetzung der Medizin des 20. und 21. Jahrhunderts wurde. „Man muss also die elementaren, nicht weiter reducirbaren Erscheinungen bis in die Muskelscheibchen, bis in die Drüsenzellen, bis in die Nervenfasern verfolgen, wo sie sich mit den Erscheinungen gleichartiger Elemente verbinden und so den Totaleffect der Contraction, Secretion oder Innervation und schliesslich die Gesammtheit der Lebensäusserungen des Individuums hervorbringen.“¹⁷⁷

Claude Bernard war davon überzeugt, dass Pathologie ohne Physiologie nicht funktioniere beziehungsweise dass die Natur der Krankheit ohne Physiologie nicht vollständig durchdrungen werden könne – so auch beim Diabetes mellitus: „Nur durch Fortarbeiten in der Physiologie können wir die Basis einer pathogenetischen Theorie finden, und erst durch diese doppelte Kenntniss können wir uns zu Herren der Krankheit selbst machen: so erfasst wird, wie Sie sehen, die Physiologie der einzige sichere Führer zur Pathologie und Therapie sein.“¹⁷⁸

Gleichzeitig klang hier an, dass Bernard selbst seine Krankheitstheorie des Diabetes mellitus noch nicht für vollständig hielt, da das grundlegende Verständnis der Körperprozesse und -zusammenhänge dafür noch immer fehlten. Ähnlich äußerte sich 1879 der Berliner Internist Hermann Senator: Es könne bisher noch keine befriedigende

¹⁷⁶ Bernard (1878), S. 23.

¹⁷⁷ Loc. cit.

¹⁷⁸ Ebd., S. 271.

Theorie über den Diabetes geben, weil elementare Erkenntnisse über die Rolle des Zuckers im gesunden menschlichen Organismus fehlten. Zugleich gab Senator zu bedenken, dass es zwar möglich sei, auf die eine oder andere Weise eine künstliche Melliturie hervorzurufen, doch könne man die Theorie eines solchen künstlichen Diabetes nur selten auf den Diabetes mellitus anwenden.¹⁷⁹ Senator stellte hiermit klar, dass man aus einem künstlichen Diabetes gegebenenfalls physiologische Erkenntnisse gewinnen könne, dass ein solcher allerdings nicht mit dem Diabetes mellitus gleichzusetzen sei und dass noch wichtige Bausteine auf dem Weg zu einer befriedigenden Diabetes-Theorie fehlten.

Claude Bernard wies zugleich der Klinik gewissermaßen ihren Platz an: Ohne deren Bedeutung schmälern zu wollen, schrieb er der Physiologie zumindest in der Forschung eine herausragende Bedeutung zu: „Ich habe Ihnen [...] zeigen wollen, dass die Fortschritte in der Theorie des Diabetes aus dem physiologischen Laboratorium herrühren, – nicht aus der Klinik, welche in dieser Beziehung völlig ohnmächtig ist. [...] Die Klinik liefert uns den Boden, auf welchem sich alle unsere Forschungen bewegen müssen, aber sie kann nicht selbständig von diesem Boden aus dem eigentlichen Grund der Dinge nachspüren.“¹⁸⁰ Gleichwohl räumte Bernard auch der Physiologie eine gewisse Fehlbarkeit ein. Es handele sich um eine „stete Vergleichung und wechselseitige Beleuchtung von klinischer Beobachtung und physiologischem Experiment [...], – das Experiment, welches nicht stets durch die klinische Beobachtung in Schranken gehalten wird, arbeitet in's Blaue hinein und läuft Gefahr, die Dinge anders zu erklären als sie sind, – oder gar solche zu erklären, welche überhaupt nicht existieren!“¹⁸¹ Diese Sätze zeugen von einer gewissen Demut im Blick auf die Errungenschaften der Physiologie, aus der man eine grundsätzliche wissenschaftstheoretische Vorsicht bei der Interpretation jeglicher Experimente ableiten kann.

¹⁷⁹ Senator (1879), S. 469.

¹⁸⁰ Bernard (1878), S. 44.

¹⁸¹ Ebd., S. 45.

5.1 Die Erforschung des Zuckerstoffwechsels

Wesentlich prägte der französische Physiologe Claude Bernard die Erforschung des Zuckerstoffwechsels, des Diabetes und der Verdauung im 19. Jahrhundert. Er arbeitete im Bereich der experimentellen Physiologie und prägte diese dauerhaft, indem er sie institutionalisierte und ihr einen konzeptionellen Rahmen gab. Von seinem Lehrer Magendie übernahm er als Hauptmethode die Vivisektion.¹⁸² Claude Bernard stammte aus bescheidenen Verhältnissen; er arbeitete nach seiner Schulausbildung in einer Apotheke und erprobte sich als Autor. Nach seinem Umzug nach Paris beendete er sein Schriftstellerdasein und begann Medizin zu studieren.¹⁸³ Anschließend arbeitete er in Magendies Labor, musste sich jedoch zusätzliches Geld verdienen, wobei verschiedene Geschäftsideen scheiterten und seine Bewerbung für die *Académie Nationale de Médecine* zunächst abgelehnt wurde. Bernard war kurz davor, seine wissenschaftliche Karriere zu beenden und Praktischer Arzt zu werden. Die Heirat mit der wohlhabenden Marie Françoise Martin im Jahre 1845 ermöglichte es ihm jedoch, weiter zu forschen. Seine Frau und seine Töchter distanzten sich Jahre später von ihm, weil sie Bernards Experimente an lebenden Tieren, die Vivisektionen, ablehnten und sich auch öffentlich dagegen aussprachen.¹⁸⁴ Bernards Arbeiten fanden bald in ganz Europa Anerkennung. 1853 wurde er zum Professor für Allgemeine Physiologie ernannt.¹⁸⁵

„Seit Beginn meiner Lehrtätigkeit am Collège de France war es mein unausgesetztes Bemühen, die Unlöslichkeit der Bande darzuthun, welche die Physiologie und die Pathologie mit einander vereinigen. Ich habe stets zu zeigen gesucht, dass wir die verschiedenen Störungen des Organismus nur dann richtig zu würdigen im Stande sind, wenn wir genaue Kenntniss von dem normalen Gang der entsprechenden physiologischen Funktionen genommen haben.“¹⁸⁶ So erforschte Bernard etwa die exokrine Funktion des Pankreas – stellte Beweis und Gegenbeweis auf, indem er 1848 die Emulgierung der Fette durch Pankreassekret nachwies. Später zeigte er, dass Hunde

¹⁸² Schlich (2006), S. 42.

¹⁸³ Tshisuaka (2007), S. 168.

¹⁸⁴ Jörgens (2020), S. 26-27.

¹⁸⁵ Tshisuaka (2007), S. 168.

¹⁸⁶ Bernard (1878), S. VII.

mit zerstörtem Pankreas Fette nicht mehr verdauen können. Außerdem entdeckte er 1851 die vasomotorische Funktion des Nervensystems.¹⁸⁷ Ohne Physiologie ergab für Bernard die Medizin keinen Sinn. Er zog den Vergleich zum Chemiker und zum Physiker, denen es möglich sei, jedes Naturphänomen zu reproduzieren, über dessen Theorie sie sich im Klaren seien. Die Praxis sei bei ihnen Folge der Theorie – diesen Grundsatz wollte Bernard auch in der wissenschaftlichen Medizin anwenden. Leider sei die Medizin noch weit davon entfernt: „Welcher verständige und gebildete Arzt möchte heute die Behauptung wagen, dass er mit Sicherheit den Gang einer Krankheit oder die Wirkung eines Arzneimittels vorhersagen könnte? Die praktische Medizin hat nur einen Führer, – den traditionellen Empirismus.“ Weg von der Medizin als Heilkunst – hin zu einer verlässlichen wissenschaftlichen, experimentell erforschten Medizin, so definierte Bernard das Ziel.¹⁸⁸

Bernard erforschte um die Mitte des 19. Jahrhundert den tierischen Zuckerstoffwechsel und entdeckte im Jahre 1848, dass im Blut und in der Leber physiologisch Traubenzucker vorkommt und dass in der Leber – unabhängig von der Nahrung – Zucker produziert wird.¹⁸⁹ Das war ein Meilenstein, denn bisher war nur die Zuckerbildung im Pflanzenreich bekannt¹⁹⁰, und Bernards Lehrer Magendie befand, dass Tiere weder Zucker noch Proteine oder Fette synthetisieren könnten.¹⁹¹ Für Bernard stellte der Diabetes eine Störung der normalen Zuckerbildung dar. Voraussetzung für die Erforschung dieser Erkrankung sei daher das Verständnis des Zuckerstoffwechsels, also der physiologischen Vorgänge. Jede Erkenntnis, die man auf physiologischer Ebene zum Zuckerstoffwechsel gewinne, bringe Erkenntnisse auf pathologischer Ebene mit sich.¹⁹² Die Sektionsbefunde bei Diabetikern hätten stets sehr widersprüchliche Ergebnisse über den Sitz der Erkrankung ergeben, sodass man die Erkrankung allein durch die Pathologische Anatomie nicht aufklären könne. Den einzigen Anhalt gebe der veränderte Urin, wobei der Diabetes mellitus keine Erkrankung der Nieren sein könne, da die Bestandteile des Urins nicht durch die Nieren geliefert würden.¹⁹³ Das

¹⁸⁷ Tshisuaka (2007), S. 168.

¹⁸⁸ Bernard (1878), S. 17-19.

¹⁸⁹ Bernard (1848), S. 316.

¹⁹⁰ Bernard (1878), S. 43-44.

¹⁹¹ Jörgens (2020), S. 16.

¹⁹² Bernard (1878), S. VII.

¹⁹³ Ebd., S. 33.

fundamentale und pathognomonische Symptom des Diabetes sei also die Glykosurie,¹⁹⁴ das die Folge einer Glykämie sei.¹⁹⁵ Entscheidend für den krankhaften Zustand jener Glykämie sei die erhöhte Menge an Zucker im Blut, also die Hyperglykämie, – die exakte Grenze zwischen einem gesunden und kranken Zuckergehalt im Blut zu definieren sei allerdings unmöglich.¹⁹⁶ Das Dilemma und den Streit darum, einen Diabetes mellitus lediglich anhand einzelner – gewissermaßen willkürlich – festgelegter Blutzuckerwerte zu diagnostizieren, kennen Diabetologen auch heute noch. Laut der aktuell gültigen Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft zum Thema *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus* gilt unter anderem ein Nüchternblutzuckerwert von 126 mg/dl als diagnostisches Kriterium für das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Ein Nüchternblutzuckerwert von 125 mg/dl würde zwar eine engmaschigere Kontrolle der Blutwerte und eine gute Aufklärung nach sich ziehen, (vorerst aber) nicht die Diagnose eines Diabetes mellitus bedeuten.¹⁹⁷ Dieser kurze Blick in die Gegenwart zeigt, dass die Diagnostik einer internistischen Erkrankung allein anhand einzelner Laborwerte Schwierigkeiten in der Festlegung der Grenzwerte barg und birgt.

Einige Jahre nach der Entdeckung der physiologischen Glykämie und der Zuckerproduktion durch die Leber isolierte Bernard im Jahre 1857 das Glykogen. Er beschrieb die gewonnene Substanz als amorph, weiß, geschmacklos, in Wasser löslich. Insgesamt ähnele der Stoff der Pflanzenstärke.¹⁹⁸ Zuvor stellte Bernard bezüglich des Zuckerstoffwechsels im Organismus folgende Überlegungen an: Die Stärke, die über die Nahrung aufgenommen werde, werde durch ein Ferment im Pankreassaft, die Diastase, und nicht durch den säurehaltigen Magensaft in Zucker gespalten.¹⁹⁹ Der Zucker werde nach seiner Zerlegung aus dem Darm ins Blut aufgenommen und gelange über die Pfortader zur Leber. Diese große Menge an absorbiertem Zucker steigere allerdings den Zuckergehalt des arteriellen Blutes nicht merklich, da der Zucker auf dem Weg von der Pfortader zum rechten Herzen – also in der Leber – zugrunde gehe.

¹⁹⁴ Ebd., S. 37.

¹⁹⁵ Ebd., S. 70.

¹⁹⁶ Ebd., S. 75.

¹⁹⁷ Deutsche Diabetes Gesellschaft/ Schleicher et al. (2021), S. 111.

¹⁹⁸ Bernard (1857), S. 201-202

¹⁹⁹ Bernard (1878), S. 145.

Bernard beobachtete also, dass die Leber Zucker in irgendeiner Form als „Nahrungsmittel“ zu speichern scheine und so am Stoffwechsel des Organismus teilnehme. Diese Idee war neu – Galen zum Beispiel habe die Leber zuerst als blutbildendes Organ, später als „Zentralherd“ der Venen und als Bildner der schwarzen und der grünen Galle angesehen. Die Entdeckung der Chylusgefäße und des Ductus thoracicus im 17. Jahrhundert habe die Theorie von der Leber als blutbildendem Organ umgestoßen. Man habe nun die Vorstellung gehabt, dass alle Nährstoffe in den Chylus-, also Lymphgefäßen, transportiert würden. Dies hätte bedeutet, dass die Nährstoffe gar nicht in die Leber gelangt wären (dies wäre nur der Fall, würden sie in den Blutgefäßen transportiert). Bernard zitierte den dänischen Anatomen Thomas Bartholin (1616 - 1680), der auf diese neue vermeintliche Erkenntnis hin eine ironische *Grabschrift für die Leber* verfasst habe. Erst Magendie habe der Pfortader wieder eine größere Bedeutung für die Resorption von Nährstoffen beigemessen und sie dabei als mindestens so wichtig für den Nährstofftransport erachtet wie die Chylusgefäße. Bernard hielt fest, dass es nur die suspendierten Fette seien, die über die Chylusgefäße transportiert würden; der größte Teil der Nahrungsmittel würde über die Pfortader zur Leber gelangen, auch der Zucker.

Bei der Untersuchung des Blutes unterhalb der Leber (in der Vena cava inferior, im Herzen, in den Arterien), finde man unabhängig von der Ernährung immer eine nahezu gleiche Menge an Zucker vor; oberhalb der Leber (in der Pfortader) variere der Blutzuckergehalt je nach Ernährung stark. Die Leber sei also das Organ, das das Gleichgewicht der in dem Blut kreisenden Zuckermengen herstelle.²⁰⁰ In den Geweben sei das zuführende arterielle Blut stets zuckerreich und das austretende venöse Blut zuckerarm – der Zucker verschwinde also im Gewebe.²⁰¹ Nur bei der Leber sei dies anders: Die abführenden Gefäße seien reicher an Zucker als die zuführenden.²⁰² Dies gelte auch im Hungerzustand.²⁰³ Diese Überlegungen brachten Bernard in ihrer Synopse zu der Schlussfolgerung, dass in der Leber Zucker aus einem gespeicherten Stoff produziere.

²⁰⁰ Ebd., S. 155-157.

²⁰¹ Ebd., S. 137.

²⁰² Ebd., S. 162-163.

²⁰³ Ebd., S. 100.

Jene Substanz, das Glykogen, isolierte er 1857 und stellte fest, dass es durch ein im Blut vorhandenes Ferment zur Spaltung desselben in Zucker komme.²⁰⁴ Um den Stoff, aus dem Zucker entstehe, nachzuweisen, habe er ein Stück Leber zerkleinert, ausgekocht, von etlichen Farbstoffen gereinigt und nach längerem Abkochen eine molkeige, flockige Flüssigkeit erhalten. Die Substanz habe er von Zucker und Eiweißsubstanzen gereinigt und ausgewaschen, um das reine Glykogen zu erhalten. Dieses stehe chemisch zwischen dem Dextrin – einem Abbauprodukt der Stärke, das eine Molekülgröße zwischen Oligosacchariden und Stärke hat – und der Stärke; der Ausdruck „tierisches Amylum“ passe daher gut. Zur Funktion des Glykogens schrieb Bernard: „Die physiologische Rolle dieses thierischen Amylum entspricht der des pflanzlichen vollkommen. Es ist ein Reservestoff, welcher nicht in seiner gegenwärtigen Gestalt verwerthet werden kann, sondern eine vorgängige Verwandlung in Zucker erleiden muss, um zur Theilnahme an den Ernährungsvorgängen befähigt zu werden.“ Hierfür gebe es in der Leber ein spezielles Ferment, die Leberdiastase, um das Glykogen in Traubenzucker zu überführen.²⁰⁵ Es sei eben jenes Ferment und nicht etwa die Blutalkalien, die die Zerstörung des Zuckers bewirken würden. Ohne dieses Ferment sei Bernard zufolge also eine Aufschlüsselung des Glykogens nicht möglich.²⁰⁶ Nicht nur in der Leber sei Glykogen enthalten, sondern auch im Muskel.²⁰⁷

Zeitgleich mit Bernard beschäftigte sich der deutsche Physiologe und spätere Planktonforscher Victor Hensen (1835 - 1924) mit der Isolierung eben jenes Stoffes. Er war ein Schüler von Rudolf Virchow und publizierte 1857 in dessen Archiv einen Artikel, in dem er für sich deklarierte, das Glykogen bereits vor Bernard isoliert zu haben.²⁰⁸ Hensen promovierte 1859 und wurde in Kiel Prosektor bei Peter Ludvig Panum (1820 - 1885), ab 1864 hatte er eine Außerordentliche Professur für Physiologie und Embryologie inne. Insgesamt machte er sich vor allem um wesentliche Erkenntnisse in der Meeresbiologie verdient.²⁰⁹ Das Glykogen habe er bereits im Jahre 1856 isoliert und es aufgrund unglücklicher äußerer Umstände nicht früher geschafft, diese Entdeckung

²⁰⁴ Bernard (1857), S. 201-202.

²⁰⁵ Ebd., S. 178-180.

²⁰⁶ Ebd., S. 195.

²⁰⁷ Ebd., S. 261.

²⁰⁸ Hensen (1857), S. 396.

²⁰⁹ Trincker (1969), S. 563-564.

zu publizieren. „So ist es Bernard geglückt, die Grundzüge dieses wichtigen Prozesses von Anfang bis zu Ende fast allein aufgefunden zu haben und ich muss fast besorgen, dass mein Antheil an der Feststellung dieser neuesten Thatsachen gänzlich verloren gehe.“ Hensen isolierte das Glykogen mittels ähnlicher Methoden wie Bernard, außerdem untersuchte er das in Zucker spaltende Ferment eingehender. Am 1. April 1857 habe er seine Experimente und Ergebnisse im Pathologischen Institut von Virchow und Hoppe und bereits Ende Dezember 1856 im Studierenden-Verein präsentiert. Durch Virchow habe er dann am 12. April 1857 von Bernards Artikel in der Gazette médicale (28. März 1857) erfahren und ihm einen Tag später seinen Artikel übermittelt.²¹⁰ Bernard hatte also seine Ergebnisse eindeutig vor Hensen veröffentlicht und konnte daher für sich beanspruchen, den Stoff als Erster isoliert zu haben, da in solchen Fällen gemeinhin das Publikationsdatum entscheidend ist. Zudem ging es hier einzig um die Isolierung des Stoffes – die Entdeckung desselben und dessen Funktion hatte Bernard bereits mehrere Jahre zuvor veröffentlicht.

Der Medizinhistoriker Rüdiger Prorep urteilte 1971, dass es sich daher um keinen wirklichen Prioritätenstreit gehandelt habe, zumal sich Bernard und Hensen selbst nicht als Kontrahenten empfanden. Einzig wird Bernard die fälschliche Aussage „Hensen n’a jamais isolé ni montré la matière glycogène“ („Hensen hat das Glykogen nie isoliert oder dargestellt.“) zugeschrieben, der Prorep allerdings im Sinne eines emotionalen Ausspruchs keine größere Bedeutung beimaß.²¹¹

Deutlich widersprach Bernard der Theorie des britischen Physiologen Frederick William Pavy (1829 - 1911), dem zufolge die Zuckerbildung lediglich eine Leichenerscheinung sei; Traubenzucker entstehe – so Pavy – nur *post mortem* in der Leber. Bernard nannte Pavys Theorie vitalistisch und veraltet und hielt sie für irrelevant.²¹² Pavy, ein englischer Physiologe und Arzt sowie einer der schärfsten Kritiker der Glykogen-Theorie Bernards, hatte in Paris selbst bei diesem gearbeitet. Er schrieb einleitend in seinem Werk über den Diabetes, dass er in England die Untersuchungen zur Glykogen-Theorie habe weiterführen wollen. Bernards Theorie habe er bis zur Durchführung

²¹⁰ Hensen V (1857), S. 397-398.

²¹¹ Prorep (1971/ 1989), S. 367.

²¹² Bernard (1878), S. 206-207.

eigener Experimente für unantastbar richtig gehalten. Doch nach einigen Experimenten, anhand derer er die angenommene Zerstörung von Zucker in der Lunge habe untersuchen wollen, habe er festgestellt, dass bei der Aufstellung der Glykogen-Theorie falsche Versuchsmethoden verwendet worden seien. Diese hätten zu irrigen Schlüssen geführt, weshalb Pavy kühn seine eigene Theorie entwickelte und veröffentlichte.²¹³ Er erkannte an, dass in der Leber eine amyloide Substanz (Bernard nannte sie Glykogen) vorhanden sei, welche Bernard entdeckt habe und wofür ihm Verdienst gebühre.²¹⁴

Allerdings stellte er infrage, ob im lebenden Organismus Zucker gebildet werde. Er bekräftigte, dass die amyloide Substanz in der Leber aus Zucker und Stärkemehl gebildet würden; unwahrscheinlich hingegen erschien ihm der Gedanke, dass aus der amyloiden Substanz –, die selbst aus Zucker gebildet werde, – wieder Zucker entstehe,²¹⁵ dies sei eine „Wiederholung, die als beabsichtigter Naturprocess, gelinde gesagt, wenigstens ungewöhnlich und unwahrscheinlich erscheint.“²¹⁶ Er hielt also Bernards Theorie schlicht für nicht schlüssig und daher für unwahrscheinlich. Pavy wandte ein, dass Bernards Theorie der Glykogenese ausschließlich auf Untersuchungen an Leichen aufbaue und dies nicht gleichzusetzen sei mit den Vorgängen im lebenden Organismus.²¹⁷ Experimentell begründete er seine Auffassung, dass der hohe Zuckergehalt im Blut eine Erscheinung bei Leichen sei, folgendermaßen: Er habe über einen Katheter einem lebenden Tier Blut aus dem rechten Herzen entnommen und hier nur eine Spur Zucker gefunden, während er nach Tötung des Tieres reichlich Zucker gemessen habe.²¹⁸ Zwischen dem Zuckergehalt des Blutes der Pfortader und der rechten Herzhälfte habe er keinen Unterschied finden können und in der Leber finde sich kein oder nur minimal Zucker. Eine Erklärung für seine Beobachtungen habe er nicht.²¹⁹

²¹³ Pavy (1864), S. I.

²¹⁴ Ebd., S. II.

²¹⁵ Ebd., S. 37.

²¹⁶ Ebd., S. 60.

²¹⁷ Ebd., S. 40.

²¹⁸ Ebd., S. 41-42.

²¹⁹ Ebd., S. 60.

Bernards Theorien bezüglich des tierischen Zuckerstoffwechsels wurden also keinesfalls unmittelbar von der gesamten Wissenschaft anerkannt, sondern vielfach diskutiert, insbesondere aufgrund der scharfen Kritik und Gegendarstellung durch Pavy. So urteilte der Wiener Physiologe und Balneologe Josef Seegen (1822 - 1904) im Jahre 1861 in Virchows Archiv, wo er die Theorien der beiden Widersacher darstellte, dass die „Vorfragen zur Begründung einer wissenschaftlichen Theorie des Diabetes noch lange nicht erledigt“ seien.²²⁰ Auch in einem Artikel des in Berlin praktizierenden Arztes Louis Blau erschienen 1875 verschiedene Theorien zum Thema Diabetes. Blau schrieb, dass auch andere Forscher (unter anderem Meissner, Ritter, Schiff und Tscherinoff) Pavys Untersuchungen wiederholt und dessen Beobachtungen bestätigt hätten. Die Leber habe deren Ansicht nach keine zuckerbildende, sondern eine zuckervernichtende Funktion – es sei also nicht die gesteigerte Funktion, sondern die verminderte, die zu Diabetes führe.²²¹

5.2 Krankheitskonzepte zur Steigerung der physiologischen Leberfunktion

Bernard hatte die Glykämie als physiologischen Zustand definiert und sah die Glykosurie als pathognomonisches Symptom des Diabetes an, das aus einer Hyperglykämie folge.²²² Er stellte fest, dass der Zucker im Gewebe verschwinde, was er anhand des unterschiedlichen Zuckergehalts des Blutes in Arterien und Venen untersucht habe.²²³ „Da wir den Diabetes als eine Ernährungsanomalie auffassen, welche sich durch eine übermässige Production von Zucker charakterisirt, so war die Erforschung der physiologischen Zuckerbildung unsere erste Aufgabe.“²²⁴ Hervorzuheben ist hier, dass Bernard trotz der Feststellung, dass der Zucker im Gewebe verschwinde, nicht die verminderte *Zuckeraufnahme* in die Organe als Ursache für Diabetes in Betracht zog, sondern sich auf die vermehrte *Zuckerproduktion* festlegte.

²²⁰ Seegen (1861), S. 221.

²²¹ Blau (1875), S. 192.

²²² Bernard (1878), S. 172.

²²³ Ebd., S. 137.

²²⁴ Ebd., S. 194.

Die vermehrte Zuckerproduktion in der Leber erklärte sich Bernard als eine physiologische Heilbestrebung, deren Ursache – zugleich also die Ursache des Diabetes – tiefer liege. Bernard stellte die Vermutung auf, dass am Anfang jeder Krankheit eine Steigerung der Glykämie stehe und zuweilen zu einer Glucosurie führe. Die eigentliche Ursache des Leidens sei also unbekannt; sie wirke auf die Leber und führe so zur Glykosurie. Dies sei Ausdruck einer physiologischen Reaktion – eine Reaktion der Heilung, des Lebens. In der Hyperglykämie und der Glukosurie beim Diabetes sah Bernard also keinen pathologischen Vorgang im eigentlichen Sinne.²²⁵ Auf der Suche nach dem Organ, das den anatomischen Fokus des Leidens darstellen könnte, warf Bernard einen Blick auf die pathologischen Veränderungen, die beim Diabetiker zu finden – oder eben nicht zu finden – seien: „Gehen Sie die sämtlichen [...] Sectionsbeschreibungen durch, und Sie werden sehen, dass man successive bald dieses, bald jenes Organ, bald diese, bald jene anatomische Störung beschuldigt hat, die Ursache des Diabetes zu enthalten.“ Dennoch sah Bernard den Diabetes am ehesten als einen pathologischen Prozess des Nervensystems an. Die Hirnveränderungen, die sich beim Diabetiker fänden, seien demnach meist in der Gegend des vierten Ventrikels lokalisiert. Hier suchte Bernard ein pathologisches Korrelat der experimentellen Ergebnisse des Zuckerstichs: Dass bei Einbringen eines spitzen Gegenstandes in den vierten Ventrikel Zucker im Harn erscheine. Hier lokalisierte Pathologien seien die einzigen, die seine Zuckerstich-Entdeckung erklärten. Auf Sektionsbefunde mit Pankreas- oder Leberpathologien ging Bernard nicht im Detail ein.²²⁶

Er stellte jedoch klar, dass eine pathologische Veränderung der Leber bei seiner Krankheitstheorie des Diabetes nicht zu erwarten sei, da die Ursache des Diabetes nicht in einer krankhaft veränderten Leber liege. Im Gegenteil vertrat er die Auffassung, dass die Leber anatomisch gesund sein müsse, um Glykogen herzustellen und als Glukose zur Verfügung zu stellen – bei einer ausgeprägten Leberzirrhose sei genau dies nicht mehr möglich und die Glykosurie verschwinde.²²⁷ Der Pathologischen Anatomie allein räumte Bernard keinen große Nutzen ein; alle bisherigen und alle zukünftigen Erkenntnisse seien praktisch ausschließlich der Physiologie zu verdanken.²²⁸

²²⁵ Ebd., S. 248-249

²²⁶ Ebd., S. 250.

²²⁷ Ebd., S. 267.

²²⁸ Ebd., S. 253.

Bernard sprach auch mögliche Folgeerkrankungen des Diabetes an: Bei ständiger Überproduktion von Zucker durch die Leber gelange zu viel Zucker in die Gewebe, was zu Störungen und Verletzungen im Gewebe führe. Dies sei die größte Gefahr der Hyperglykämie; der Mechanismus sei hierbei allerdings unklar. Insbesondere erwähnt Bernard die diabetische Katarakt als Folgeerkrankung des Diabetes, die durch einen Wasserentzug der Linse sowie durch die ständige Hyperglykämie zustande komme.²²⁹

Wie rasch die Entdeckung der zuckerbildenden Funktion durch Bernard die Diabetes-theorien prägte, wird in einem im Jahre 1852 in Virchows Archiv erschienenen Artikel des Chemikers Moritz Traube (1826 - 1894) klar. Das Glykogen war noch nicht isoliert worden, allein die Zuckerbildung in der Leber und die physiologische Glykämie hatte Bernard bereits entdeckt. Moritz Traube untersuchte experimentell den Zuckergehalt des Urins von Diabetikern und kam zum Schluss, dass dieser sich im Tages- und im Krankheitsverlauf sehr unterscheide. Er vertrat die Meinung, dass es zwei Stadien des Diabetes mellitus gebe: Im ersten würde der gesamte Zucker im Harn aus der Nahrung stammen, im zweiten stamme er zum Teil auch aus der Leber. Wenn der Harn bereits vor dem Frühstück Zucker enthalte, befinde sich der Kranke bereits im zweiten Stadium und die Leber produziere in pathologischem Ausmaß Glukose.²³⁰

Ein Verfechter der Hyperämie-Theorie der Leber war der Physiologe und Magendie-Schüler Moritz Schiff (1823 - 1896), der von 1854 bis 1863 Professor für Vergleichende Anatomie an der Universität Bern war. Schiff untersuchte vor allem den künstlichen Diabetes. Aus seinen speziellen Experimenten zog er allerdings auch generalisierende Schlussfolgerungen, die er irrtümlich für allgemeingültig hielt: „Alle Verhältnisse, die auf irgendeine Weise die zirkulierende Blutmenge in der Leber vermehren, ohne zugleich durch Schwächung oder auf andern Wege die Bildung des Zuckers verhindern, führen zu diabetischen Erscheinungen.“ Schiff verglich die Hyperämie der Leber mit der neuroparalytischen Hyperämie der Lungen, die man nach Durchschneidung der Nervi vagi hervorrufen könne und die zu einer Respirationsstörung führe.²³¹ Im Falle der Leber führe die Hyperämie infolge einer Gefäßlähmung zur vermehrten

²²⁹ Ebd., S. 268.

²³⁰ Traube M (1852), S. 146.

²³¹ Schiff (1859), S. 121-122.

Zuckerabsonderung, wobei Schiff dies als pathologischen Vorgang im Sinne einer Paralyse betrachtete und nicht wie Bernard als „*énergie vitale*“.²³²

Im Jahre 1869 publizierte der Moskauer Arzt M. Tscherinow seine Experimente und Erkenntnisse über den Diabetes mellitus in Virchows Archiv. Hierin wird deutlich, dass die Theorie um die Überfunktion der Leber beim Diabetes international Beachtung fand. „Allein abgesehen von ihrem physiologischen Interesse, ist diese Frage [des tierischen Zuckerstoffwechsels] von grosser Wichtigkeit für die Lehre von dem Diabetes mellitus, da die meisten Kliniker annehmen, dass bei der erwähnten Krankheit Zucker im Harne wegen der vergrösserten physiologischen Function der Leber erscheine.“ Erkenne man die „glycogenischen Eigenschaften“ der Leber an, so könne man den Zusammenhang mit dem Diabetes nicht länger ignorieren.²³³

Allerdings erkannte Tscherinow seinerseits jene glycogenische Funktion nicht an und schloss sich nach diversen Experimenten den Thesen Pavys an, nach denen die Zuckerproduktion der Leber eine Leichenerscheinung sei. Die Leber produziere keinen Zucker, viel wahrscheinlicher sei, dass die Leber den Zucker verbrauche, vertilge, indem sie das sogenannte Glykogen bilde. Tscherinow schlug sogar vor, Glykogen in Glycophthirium (Vertilger, Verbraucher des Zuckers) umzubenennen. „Mir scheint es, dass diese Resultate gut begründet sind oder dass wenigstens hiermit genügend erläutert ist, dass die Theorie Bernard's auf schwachen Füßen steht.“²³⁴ Gleichzeitig ging Tscherinow davon aus, dass aus Glykogen grundsätzlich Zucker entstehen könne, stellte aber infrage, ob dies im Zusammenhang mit der Glykosurie stehe. Tscherinow urteilte zusammenfassend, dass die Diabetestheorie der Überfunktion der Leber falsch sein müsse, da die physiologische Funktion der Leber in Wirklichkeit die Vernichtung des Zuckers sei. Zum genaueren Verständnis der Erkrankung seien noch nicht genügend Tatsachen vorhanden.²³⁵ An Tscherinows Artikel wird deutlich, dass es durchaus Kritiker an Bernards Glykogen- und Diabetestheorie gab, die sich auch in namhaften deutschen medizinischen Fachzeitschriften äusserten.

²³² Schiff (1859), S. 123.

²³³ Tscherinow (1869), S. 102.

²³⁴ Ebd., S. 121.

²³⁵ Ebd., S. 125-126.

Eine Diabetestheorie, die sich von den Vorstellungen Bernards unterschied, aber ebenfalls insbesondere die Durchblutung der Leber in den Blick nahm, war die des Internisten Hermann Senator. Er veröffentlichte sie 1879. Die Entdeckung der Glykogenproduktion in der Leber und das Vorhandensein von Zucker im Blut eines gesunden Organismus waren für Senator unzweifelhaft richtig.²³⁶ Nach seiner Theorie führe beim hepatogenen Diabetes mellitus eine Vasodilatation in der Leber – zum Beispiel experimentell hervorgerufen durch Reizung oder Verletzung der Nerven – dazu, dass der Zucker unverarbeitet am Lebergewebe vorbeigeschleust werde. Ein abnorm kleiner Teil würde dann nur in Glykogen umgewandelt und in der Leber gespeichert werden; der größte Teil würde direkt ins Blut übergehen und über eine Hyperglykämie zu einer Glykosurie führen. Im Umkehrschluss sei die Voraussetzung für eine Glykosurie, dass entweder Zucker eingeführt werde oder in der Leber Glykogen vorhanden sei.²³⁷

Senator nahm an, dass während der Verdauung der Zucker normalerweise in Milchsäure umgewandelt werde. Beim Diabetiker werde weniger Zucker in Milchsäure verwandelt und infolgedessen mehr Zucker aufgenommen. Dieser gelange wegen eines beschleunigten Pfortaderkreislaufs an der Leber vorbei direkt in den Kreislauf.²³⁸ Durch diesen veränderten Leberkreislauf könnten außerdem „größere Mengen Blutes, also auch Fermentes in der Zeiteinheit mit den Zellen in Wechselwirkung treten“ und auf diese Weise „die Leberzellen ihr Glykogen nicht in dem Maasse wie in der Norm festhalten“.²³⁹ Die Idee Senators, dass der Zucker während der Verdauung in Milchsäure umgewandelt wurde, fand keine allgemeine Anerkennung in der Scientific Community: Theodor Frerichs etwa widersprach 1884 dieser Auffassung: Er war der Meinung, dass nur ein kleiner Teil der Kohlenhydrate zu Milchsäure umgewandelt werde; der weit größere Teil werde als Glucose ins Blut aufgenommen.²⁴⁰

Neben diesem vom Darm oder der Leber ausgehenden (gastro-enterogenen und hepatogenen) Diabetes mellitus hatte Senator die Theorie einer neurogenen, also vom Nervensystem ausgehenden Zuckerkrankheit. Beim neurogenen Diabetes liege eine

²³⁶ Senator (1879), S. 473.

²³⁷ Ebd., S. 495, 486-487.

²³⁸ Ebd., S. 509.

²³⁹ Ebd., S. 501.

²⁴⁰ Frerichs (1884), S. 11-12.

Störung der Nerven vor, die die Zirkulations- und eventuell auch Sekretionsverhältnisse des Magen-Darm-Trakts und der Leber beeinflussten. Diese Nervenbahnen seien mutmaßlich die, deren experimentelle Verletzung eine Glykosurie hervorriefen (Zuckerstich-Diabetes); sie verliefen vom verlängerten Mark durch das obere Halsmark zum untersten Hals- und Brustganglion und von dort aus durch Fasern des Sympathikus zu den Unterleibsorganen.²⁴¹ Neben den sogenannten Lebertheorien wies Senator darauf hin, dass man die gastrointestinalen Theorien nicht vernachlässigen sollte, und dass anhand einiger therapeutischer Methoden Anhalt dafür vorliege, dass es beim Diabetiker Störungen der Magen- und Darmverdauung gebe. Neuerdings fixiere man sich dabei sehr auf die Funktionen des Pankreas, durch dessen Funktionsausfall Zucker in abnormer Weise entstehen sollte. Dass bei vielen Pankreaserkrankungen jedoch kein Diabetes auftrete, spreche gegen diese Theorie. Edwin Klebs' These, nach der gleichzeitige Veränderungen im Plexus coeliacus zu Pankreas- und Diabetesleiden führen würden, hielt Senator für eine mögliche Erklärung.²⁴²

Senator legte sich also nicht auf *einen* Sitz der Krankheit fest, sondern trennte je nach vermutetem Ursprung verschiedene Formen des Diabetes; grundsätzlich handele es sich beim Diabetes aber vor allem um eine Durchblutungsstörung der Leber mit Auswirkungen auf den Zuckerstoffwechsel im Sinne einer Hyperglykämie. Nach Senator sei jene Vasodilatation nicht eine physiologische Reaktion unbekannter Ursache (wie Bernard es annahm), sondern eine pathologische Erscheinung mit verminderter Glykogenbildung. Seiner Theorie stellte Senator die Aussage voran, dass nach derzeitigem Forschungsstand – trotz der ungeheuren Fortschritte auf dem Gebiet – keine in jeder Hinsicht befriedigende Diabetes-Theorie aufgestellt werden könne, da noch zu große Lücken im Verständnis der physiologischen Körperfunktionen vorhanden seien.²⁴³

Der Internist und Pathologe Wilhelm von Leube (1842 - 1922) schrieb 1889 – im selben Jahr, in dem Minkowski und Mering ihre folgenschweren Pankreasexstirpationsversuche durchführten – ein ausführliches Werk über eine Vielzahl von internistischen

²⁴¹ Senator (1879), S. 510.

²⁴² Ebd., S. 499-500.

²⁴³ Ebd., S. 469.

Erkrankungen. Bemerkenswert ist, dass er sich dem Diabetes mellitus im Kapitel über Pankreas-Erkrankungen widmete – in seinem Werk gibt es allerdings keinen Hinweis darauf, dass er bereits von Merings und Minkowskis Experimenten wusste, die im selben Jahr veröffentlicht wurden. Leube schrieb, dass es bei Pankreaserkrankungen überdurchschnittlich häufig zum Diabetes komme, was er folgendermaßen erklärte: Er besprach den Zusammenhang von Verletzungen des Sympathikus und der Entstehung einer Glykosurie. Diese würden mutmaßlich zu einer vasomotorischen Störung der Leber führen – einer Hyperämie –, durch welche die übermäßige Zuckerausscheidung zustande komme. Pathophysiologisch diskutierte er zwei Möglichkeiten: Erstens könne die Affektion der Bauchganglien zu Glykosurie und Pankreasatrophie führen; zweitens könne durch eine Schwellung des Pankreas Druck auf den Plexus solaris ausgeübt werden, was dann zur Glykosurie führe.

Welche dieser beiden Überlegungen er für wahrscheinlicher hielt, teilte Leube seinen Lesern nicht mit. Er wies nur darauf hin, dass in dem zweiten Fall die pathologische Zuckerausscheidung zwar tatsächlich auf eine Pankreaserkrankung zurückzuführen sei, dies sei allerdings ein „mehr oder weniger zufälliges inconstantes Resultat der Compression des geschwollenen Pankreas auf die Nachbarschaft.“²⁴⁴ Leubes knappe Diabetes-Theorie verband also Pankreaserkrankungen mit einer vasomotorischen Pathologie der Leber und Affektionen der Bauchganglien. Es gab allerdings auch kritische Stimmen, welche die Hyperämie-Theorie der Leber beim Diabetes mellitus für keineswegs erwiesen hielten. So etwa Niemeyer, der die Annahme für möglich hielt, dass die Leber der Diabetiker mehr Zucker produziere als die Leber gesunder Menschen. „Aber es ist keineswegs erwiesen, dass diese Anomalie die einzige oder auch nur die wesentliche Anomalie beim Diabetes ist.“ Insgesamt hielt er die Pathogenese für höchst ungeklärt.²⁴⁵

Diese Beispiele für Diabetes-Theorien, die gleichermaßen die Veränderungen der Leberdurchblutung – meist im Sinne einer Hyperämie – ins Zentrum rückten, zeigen, wie sehr sich seit Bernards Postulierung des Zuckerstich-Diabetes eine Fixierung auf eine angioneurotische Genese des Diabetes vollzogen hatte. Selbst in der Betrachtung der

²⁴⁴ Leube (1889), S. 204.

²⁴⁵ Niemeyer (1865), S. 763.

pathologisch-anatomischen Perspektive fällt die angestrengte Suche nach Anomalien im Nervensystem und psychischen Auffälligkeiten als Ursache einer vasomotorischen Störung der Leber auf. Dass es auch andere Konzepte der physiologischen Perspektive gab, die in dieser Arbeit ebenfalls beleuchtet werden, darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Theorie des angioneurotischen Diabetes vielbeachtet war und für manche als belegt galt. Der Düsseldorfer Medizinhistoriker Joseph Schumacher (1902 - 1966) urteilte 1961, dass die lange unangefochtene Stellung des angioneurotischen Diabetes verhängnisvoll für die weitere Diabetes-Forschung gewesen sei – letztlich habe sie sogar die Weiterführung und Anerkennung der endokrinologischen Perspektive bis zur Entdeckung des Insulins und sogar darüber hinaus wesentlich verlangsamt.²⁴⁶

5.3 Der Zuckerstich-Diabetes

In seinen Vorlesungen im Wintersemester 1854/55 erwähnte Claude Bernard erstmals den Zuckerstich-Diabetes,²⁴⁷ der einen neuen, besonders prägenden Impuls für die Diabetes-Forschung in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts darstellte. Bernard hatte festgestellt, dass durch Einstechen eines dünnen, spitzen Instruments in den Boden des vierten Ventrikels vermehrt Zucker mit dem Harn ausgeschieden wird. 1840 hatte der Anatom und Chirurg Benedikt Stilling (1810 - 1879) *Physiologisch-pathologische Untersuchungen über die Spinal-Irritation* veröffentlicht, worin er den Begriff der „vasomotorischen Nerven“ prägte.²⁴⁸ Etwa ein Jahrzehnt später begann Bernard mit seinen Versuchen über die Innervation von Gefäßen. Auf der Suche nach einer Stelle im Zentralnervensystem, deren Läsion eine Mehrdurchblutung der Leber auslösen würde, fand er schließlich den Boden der Rautengrube. Er beobachtete, dass der reichlich ausgeschiedene Harn stark zuckerhaltig und die Leber nach Eröffnung der Bauchhöhle hyperämisch sei.²⁴⁹ Obwohl dieser Zuckerstich-*Diabetes* (wie Bernard ihn nannte) wohl besser als passagere Glykosurie zu beschreiben wäre, übersetzte Bernard seine Beobachtungen und Erkenntnisse – Glykogenbildung in der Leber +

²⁴⁶ Schumacher (1961), S. 19.

²⁴⁷ Bernard (1855), S. 315-373.

²⁴⁸ Schumacher (1961), S. 17-18.

²⁴⁹ Bernard (1855), S. 315, 335.

Zuckerstich-Diabetes – in eine Diabetes-Theorie, die eine Mehrdurchblutung der Leber als ursächlich für die vermehrte Zuckerausscheidung hielt.

Bernards Theorie fand viele Unterstützer, und der angioneurotische Diabetes mellitus schien für nicht wenige Ärzte bereits als erwiesen. Dennoch wurde auch nach der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes noch nach einer Ursache für die vermehrte Zuckerausscheidung geforscht. Letztlich wurde eine Adrenalinausschüttung und eine Reizung der zentripetalen und zentrifugalen Leitungsbahnen des „Zuckerzentrums“, das in Wirklichkeit im Höhlengrau des 3. Ventrikels gelegen ist, für die vermehrte Zuckerausscheidung bei Zuckerstich verantwortlich gemacht.²⁵⁰

Bernard führte außerdem Versuche über die Erzeugung eines künstlichen Diabetes mittels Curare und anderer Stoffe durch. Im Rahmen von Versuchen mit einem durch Curare erzeugten Diabetes stellte Bernard fest, dass es einen gewissen Grenzwert von Zucker im Blut gibt, ab welchem dieser in den Urin übergeht. Diesen Wert bezeichnet man heute als *Nierenschwelle*, bei der die Nieren den frei filtrierte Zucker nicht mehr ausreichend rückresorbieren können. Die „Grenze der Toleranz des Blutes gegen Zucker“ liege laut Bernard bei ca. 2,50 p. M. Zur Technik des Zuckerstich-Diabetes schrieb Bernard, dass man ein stechendes und zugleich schneidendes Instrument in den Boden des 4. Ventrikels einbringen solle: Als Orientierungspunkte würden dabei beim Kaninchen eine Tuberosität am Hinterhaupt und die paarigen Tubercula auricularia dienen, die eine Ebene ergäben, in welcher man das Instrument einbringe. Selbst bei Fixierung des Tieres könnten (anstatt die eigentliche Stichstelle zu finden) versehentlich andere Läsionen verursacht werden, die entweder zu Krämpfen oder zum Tod des Tieres führen würden. Bei gelungenem Zuckerstich fände sich bereits nach einer Viertelstunde eine mittels der Fehling'schen Probe nachweisbare Menge an Zucker im Urin.²⁵¹

Bernard versuchte aufzuklären, durch welchen Mechanismus sich der Zucker im Blut beim künstlichen Diabetes derart anreichere, dass die Toleranz überschritten und der Zucker ausgeschieden werde: Beim Zuckerstich-Diabetes, bei dem der Boden des 4.

²⁵⁰ Schuhmacher (1961), S. 17-18.

²⁵¹ Bernard (1878), S. 229-230.

Ventrikels angestochen wird, geschehe dasselbe wie bei der Vergiftung durch Curare und Morphinum: „Die unwillkürlichen Nerven werden langsamer, endlich auch constant, aber in geringerem Grade, die vasomotorischen Nerven ergriffen. Die Consequenz dieses Zustandes wäre eine Circulationssteigerung in den Unterleibsorganen, eine Vermehrung der Drüsensecretionen, besonders der Zuckerbildung in der Leber sowie der Urinfiltration in den Nieren. Daher Glykosurie und Polyurie, d. h. Diabetes.“ Dieser Diabetes sei sowohl beim Zuckerstich als auch beim Curare-Diabetes temporär und progressiv, das heißt, er trete nur vorübergehend auf, nehme dabei langsam zu und nach einem Maximum wieder ab.²⁵² Dass der Diabetes nur temporär auftrete, sei beim experimentellen Diabetes der einzige Unterschied zum „krankhaften Diabetes“. Der in der Tendenz mechanistisch argumentierende Physiologe Claude Bernard sah keinen Grund, diese transitorische Glykosurie vom permanenten Diabetes zu differenzieren, wie andere Forscher es indessen bereits taten: „Da die Art und Weise, wie der Zucker in den Urin übergeht, in beiden Fällen genau die gleiche ist, so liegt für die Physiologie kein stichhaltiger Grund vor, sie zu trennen.“²⁵³

Die Frage, warum der künstliche Diabetes stets nur vorübergehend auftrete, beantwortete Bernard so: Das Curare werde einfach wieder vom Körper ausgeschieden, und seine Wirkung lasse auf diese Weise wieder nach. Beim Zuckerstich verhalte es sich anders: Hier handele es sich nicht um eine Paralyse, sondern um eine zeitweise Erregung bzw. Reizung der Nerven.²⁵⁴ Vom Einfluss des Sympathikus hatte Bernard folgende Vorstellung: „Das eine, vasomotorische Nervensystem, das der Ruhe, gehört zum Sympathicus²⁵⁵. Das andere, das Nervensystem der Thätigkeit, gehört zum Cerebrospinalapparat. Die sympathischen, vasomotorischen Nerven bilden eine Hemmung, welche die locale Blutzufuhr herabsetzt, die Schnelligkeit des Kreislaufs verringert, und so die Ernährung des Organs beschränkt.“ Als Gegenspieler würden die cerebrospinalen Nerven die Blutbahnen erweitern und den Kreislauf beschleunigen. „Hier scheint also der excitirende Nerv [...] genau vom Boden des 4. Ventrikels

²⁵² Ebd., S. 232-233.

²⁵³ Ebd., S. 234.

²⁵⁴ Ebd., S. 238.

²⁵⁵ Anmerkung: Nach heutigem Verständnis wird demgegenüber der Parasympathikus – nicht der Sympathikus – in Verbindung mit Ruhe gebracht. Bernards Vorstellung vom Nervensystem war also ein anderes als unser heutiges; für das Verständnis seiner Zuckerstich-Theorie ist die historische Nomenklatur allerdings entscheidend.

abzugehen oder zu entspringen; er würde im Marke bis zur Höhe des ersten Brustwirbels herabsteigen, und von dort hinunter zur Leber ziehen.“ Durch die Reizung – nicht die Lähmung – genau dieses Nerven werde der Zuckerstichdiabetes hervorgerufen. Genau wie Schiff hielt Bernard es für unbestritten, dass eine gesteigerte Blutzufuhr in allen Organen und Drüsen zu einer Funktionssteigerung führen würde.²⁵⁶

Seinem Widersacher Pavy erschien Bernards Erklärung des Zuckerstich-Diabetes als Hyperämie der Leber nicht plausibel. Pavy hatte folgende Untersuchung durchgeführt, die dem widersprach: Er hatte die Arteriae coeliaca und hepatica unterbunden und das Ganglion cervicale superius zertört und trotzdem reichlich Zucker im Harn gefunden. Trotz Stopp der Blutzufuhr hatte man also trotzdem einen experimentellen Diabetes auslösen können. Für die wahrscheinlichste Erklärung hielt Pavy, dass die Operation am Sympathikus die Qualität des Blutes verändere, was zur Glykosurie führe.²⁵⁷

Einer der wichtigsten Verfechter von Bernards Theorie des angioneurotischen Diabetes war der Magendie-Schüler Moritz Schiff. Als Basis dieser Theorie bestätigte er die Existenz einer stärkeartigen Substanz in der Leber, die durch ein Ferment zu Zucker werde.²⁵⁸ Schiff unternahm diverse Untersuchungen zum Zuckerstich-Diabetes. In dem hier zitierten Werk von 1859 verwendete Schiff nicht den Begriff der Glykosurie, sondern stets den des Diabetes – er unterschied also genau wie Bernard nicht zwischen einer (unter Umständen einmaligen) Zuckerausscheidung und der chronischen Erkrankung Diabetes mellitus. „Der Diabetesstich gelingt bei Fröschen wie bei Säugethieren, und erstere haben darnach den Harn 4 bis 6 Tage lang mit Zucker geschwängert.“²⁵⁹ Jener Zucker stamme aus der Leber. Dies belege ein Versuch, bei dem er die Lebergefäße und den Gallengang bei Fröschen zugeschnürt habe und nachher durch Zuckerstich keinen Diabetes mehr habe erzeugen können. Nach Entfernung der Fadenschlinge habe er wieder einen Diabetes auslösen können.²⁶⁰

²⁵⁶ Bernard (1878), S. 238-230.

²⁵⁷ Blau (1875), S. 191.

²⁵⁸ Schiff (1859), S. 140-141.

²⁵⁹ Ebd., S. 143.

²⁶⁰ Ebd., S. 76.

Die Rolle der Nieren beim Diabetes sei passiv, sie würden nur die zu große Menge an Zucker im Blut ausscheiden. In der Frage, ob beim Zuckerstich mehr Zucker abgesondert oder weniger zerstört werde, sei er zunächst Vertreter der zweiten Auffassung gewesen, bis er Belege für eine Hyperämie der Leber beim Diabetes gefunden habe und sich somit der ersten Annahme anschloss.²⁶¹ „Wir wissen, dass im Allgemeinen alle Secretionsorgane im vermehrten Masse absondern, wenn sich ihre Gefäße erweitern“.

Diese Annahme veranlasste Schiff zu prüfen, ob in der Leber eine Vasodilatation vorliege. Er nahm eine Hyperämie der Unterleibsorgane und der Leber nach Zuckerstich an, die nach Ende der Glykosurie wieder abklinge. Sie müsse durch die Manipulation der Teile des Nervensystems, durch die die Gefäßnerven der Leber durchziehen, zustande kommen. „Wir zweifeln nicht mehr, dass die vermehrte Zuckerabsonderung eine Folge der Gefässfülle ist, welche nach einem Eingriff in's Nervensystem in der Leber entsteht.“²⁶² Alle Arten des künstlichen Diabetes seien – wie Bernard bereits vermutet habe – durch Reizung der Bahnen der Gefäßnerven bedingt.²⁶³ „Die Wirkung der Reizung wird durch die Vorderstränge geleitet und überträgt sich dann dem Ganglion coeliacum und dessen Nerven.“ Es sei jedoch auch möglich, bei Säugetieren mittels Durchtrennung bestimmter Nervenbahnen des Rückenmarks eine Art von dauerndem Diabetes zu erzeugen – dieser sei paralytischer Natur. Hier könne man also Reiz- und Lähmungsdiabetes voneinander trennen. Der Diabetes sei mittels Zuckerstich zu erzeugen, wenn man Nervenzentren vom Hirnschenkel (Crus cerebri im Mittelhirn) bis zu der Stelle erreiche, wo die Wurzeln der Eingeweidenerven aus dem Mark treten würden. Es sei also nicht richtig, dass man Diabetes nur an einem ganz bestimmten Punkt im Nervensystem erzeugen könne.²⁶⁴

Ein anderer Fürsprecher der Theorien Bernards und zugleich ein Wissenschaftler, der den Zuckerstich-Diabetes erforschte, war anfangs der spätere Heidelberger Physiologie-Ordinarius Willy Kühne (1837 - 1900). Er löste bei Fröschen einen künstlichen

²⁶¹ Ebd., S. 78-79.

²⁶² Ebd., S. 88-90.

²⁶³ Ebd., S. 105.

²⁶⁴ Ebd., S. 144.

Diabetes mellitus aus und promovierte 1856 zu diesem Thema.²⁶⁵ Später nahm Kühne eine distanziertere Haltung ein: Grundsätzlich hielt er zwar Bernards und Schiffs Idee einer Hyperämie der Leber für plausibel, stellte aber letztlich infrage, ob die Beobachtungen messbar bzw. objektivierbar seien. „Wer kann ferner beweisen, dass die strotzend mit Blut gefüllte Leber der Leiche das nothwendige Abbild der lebenden sei?“ Dennoch hielt er an der vermehrten Zuckerproduktion in der Leber beim Diabetiker fest, da alle Experimente, die einen verminderten Zuckerverbrauch im Organismus vermuten würden, ins Leere gelaufen seien. Der Diabetiker bilde vermehrt Zucker aus Eiweiß und das einzige Organ im Körper, welches dies vermöge, sei die Leber. „Nur in einem gesteigerten Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Nahrungsmittel unter Abspaltung von Zucker und Harnstoff kann der Diabetes bestehen.“ Der Kranke verliere also nicht nur Zucker, sondern auch Wasser und Harnstoff mit dem Harn.²⁶⁶

Trotz der unangefochtenen Stellung von Claude Bernard gab es schon wenige Jahre nach der Postulierung des Zuckerstich-Diabetes kritische Stimmen. Diskutiert wurde vor allem, ob diese Form des künstlichen Diabetes pathophysiologisch mit dem Diabetes mellitus gleichzusetzen sei. So urteilte beispielsweise Tscherinow, der sich Pavys Thesen angeschlossen hatte, 1869 in Virchows Archiv: „Freilich erklärt diese Voraussetzung nicht die künstlichen Formen des Diabetes, aber wir haben auch noch kein Recht, diese mit den klinischen Formen der Krankheit zu identificiren.“²⁶⁷ Auch der italienische Diabetesforscher Arnaldo Cantani (1837 - 1893) unterscheid im Jahre 1880 den Zuckerstich-Diabetes, den er für einen vorübergehenden hielt, vom „wahren“ Diabetes. Diese durch Irritation des 4. Ventrikels hervorgerufene Glykosurie dürfe man keineswegs als die konstante und wahre Pathogenese des Diabetes betrachten. „Darauf beruht der Irrthum vieler über den Diabetes aufgestellter Theorien, dass sie wohl für die Melituria transitoria passen, nicht aber auf den Diabetes mellitus.“²⁶⁸ Julius Vogel (1814 - 1880) kritisierte 1865, dass verschiedene Thesen der Theorie Bernards nicht streng bewiesen worden seien und sie noch manches im Dunkel ließen. Da *post mortem* auch viele Nicht-Diabetiker eine hyperämische Leber hätten, hielt er die Theorie der Leber-Hyperämie und vermehrten Zuckerbildung durch den Zuckerstich für

²⁶⁵ Kühne (1856), S. 5.

²⁶⁶ Kühne (1868), S. 522-524.

²⁶⁷ Tscherinow (1869), S. 126-127.

²⁶⁸ Cantani (1880), S. 241.

nicht schlüssig. Insgesamt biete die Theorie für die Praxis wenig Anhaltspunkte und gebe nicht ausreichend Aufschluss, inwiefern das Nervensystem nun weiter erforscht werden müsse.²⁶⁹ Dennoch wurde von den Befürwortern der Theorie eingehend nach pathologisch-anatomischen Korrelaten des angioneurotischen Diabetes gesucht, wie in der pathologisch-anatomischen Perspektive bereits dargestellt wurde.

Die Forschung ließ auch im 20. Jahrhundert nicht von dem Rätsel um den Zuckerstich-Diabetes ab: Man bemerkte allerdings bereits 1921 – kurz vor der Entdeckung des Insulins –, dass es eine sogenannte Adrenalinglykosurie gibt, dass also bei Adrenalin-ausschüttung aus den Nebennieren in der Leber vermehrt Glukose aus Glykogen gebildet werde und in die Blutbahn ausgeschüttet werde. Rudolf Höber (1873 - 1953) nahm in seinem *Lehrbuch der Physiologie des Menschen* an, dass es sich beim Zuckerstich um denselben Mechanismus handeln müsse. Höber schrieb auch über Bernards Untersuchung, dass kein Zucker im Urin erscheine, wenn zuvor die Nervi splanchnici durchgeschnitten würden. Bernard habe darauf geschlossen, dass es zu einer Reizung des Sympathikus innerhalb des Rückenmarks komme. Nach Entdeckung der Adrenalinglykosurie hingegen habe man wegen der engen Beziehung von Sympathikus und Nebennieren vermutet, dass die Nervi splanchnici die sekretorischen Nerven für die Nebennieren seien und dass durch dessen Erregung Adrenalin ausgeschüttet werde. Dieses wirke anschließend auf die Leber und steigere so den Blutzuckerspiegel. Man habe außerdem gezeigt, dass durch elektrische Reizung der Nervi splanchnici Adrenalin ins Blut übertrete. Es seien außerdem Untersuchungen erfolgt, bei denen nach Exstirpation der Nebennieren trotz reichlich Glykogen in der Leber durch Zuckerstich keine Glykosurie ausgelöst werden konnten – der Zuckerstich wirke also über das Adrenalin aus den Nebennieren.²⁷⁰

Aus der Idee des Zuckerstichdiabetes entwickelte sich auch die Vorstellung eines neurotraumatischen Diabetes, da eben verschiedenste traumatische oder toxische, aber auch psychische Reize²⁷¹ im Verdacht standen, über Nervenirritationen den „mittleren Tonus“ der Lebergefäße zu verändern und zu einer vermehrten Zuckerproduktion zu

²⁶⁹ Vogel (1865) S. 36

²⁷⁰ Höber (1920), S. 251.

²⁷¹ Schumacher (1961), S. 19.

führen. Der neurotraumatische Diabetes wurde bis weit ins 20. Jahrhundert diskutiert. Trotz Entdeckung des Insulins 1921 und Konzentration der weiteren Forschung auf das Pankreas und eine gestörte Insulinbildung rückte auch das Nervensystem immer wieder in den Fokus. Allerdings wurde mit der Zeit immer klarer zwischen einer transitorischen Glykosurie durch ein Hirntrauma (ähnlich eines Zuckerstichs) und einem bleibenden Diabetes durch Verletzungen des Zentralnervensystems unterschieden. Zweites wurde erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts endgültig verworfen: Das Hirntrauma als alleinige Ursache des Diabetes mellitus gebe es nicht. Nur die vorübergehende Glykosurie und Hyperglykämie nach Schädigung bestimmter Hirnareale könne als gesichert betrachtet werden.²⁷²

²⁷² Schöffling, Petzoldt (1971), S. 749-750.

5.4 Weitere Krankheitskonzepte

Arnaldo Cantani: Paraglykose und Pankreas

Der italienische Arzt und Diabetes-Forscher Arnaldo Cantani (1837 - 1893), Professor der 2. Medizinischen Klinik in Neapel, publizierte 1877 seine sehr ausführliche und damals vielbeachtete Diabetes-Theorie. Er widmete sich neben der intensiven Forschung um den Diabetes mellitus vor allem auch dem Stoffwechsel, welches als eines seiner Hauptverdienste in der Medizin gewürdigt wurde.²⁷³ Warum der Diabetiker süßen Urin ausscheidet, erklärte er so: „[Man] sieht [...] im Urin genau dieselbe Menge Zucker wieder erscheinen, welche nach einer zu zuckerreichen Nahrung durch die organischen Kräfte nicht hat zerlegt und umgebildet werden können.“ Der Körper des Diabetikers sei nicht dazu in der Lage, den Zucker zu Wasser und Kohlensäure zu verbrennen, wie dies beim gesunden Körper der Fall sei. Der Zucker nütze dem Diabetiker nichts, habe bei ihm keine Wirksamkeit, er sei ein „caput mortuum, eine nicht assimilierbare Substanz, ein fremder schädlicher Körper, ja ein Gift“. Dennoch produziere der Diabetiker Zucker auf dieselbe Art und Weise und in derselben Menge wie ein Gesunder.²⁷⁴ Diese Auffassung begründete Cantani damit, dass die Menge an Zucker im Urin mit der Menge des durch die Nahrung aufgenommenen Zuckers korreliere; die strikte Fleischdiät bewirke fast immer das Verschwinden des Zuckers aus dem Urin (ein kleiner Anstieg sei auf einen Exzess in der zugeführten Fleischmenge zurückzuführen), beim Fasten hingegen sei keine Glykosurie mehr zu beobachten.²⁷⁵ Anstatt wie physiologisch bevorzugt den Zucker zu verwerten, käme es beim Diabetiker zu einer vermehrten organischen Verbrennung von Fetten und Proteinen.²⁷⁶ Die habituelle Niedrigkeit der Temperatur beim Diabetiker und die stets geringe Frequenz der Respiration weise auf eine verminderte organische Verbrennung und ein geringeres Oxydationsbedürfnis hin.²⁷⁷

Ursächlich hielt Cantani zwei Mechanismen für denkbar: Erstens das Fehlen eines physiologischen Ferments, das zur Verbrennung des Zuckers notwendig sei, weshalb

²⁷³ Pagel (1901), S. 304-305.

²⁷⁴ Cantani (1877), S. 163-165.

²⁷⁵ Ebd., S. 167.

²⁷⁶ Ebd., S. 191.

²⁷⁷ Ebd., S. 192.

der Zucker unverändert ausgeschieden würde.²⁷⁸ Zweitens stellte er die Hypothese eines in seiner Qualität pathologisch veränderten Blutzuckers beim Diabetiker auf: Diesen Zucker nannte er *Paraglycose*.²⁷⁹ Die *Paraglycose* zeichne sich physikalisch dadurch aus, dass sie – im Gegensatz zur gewöhnlichen Glukose bzw. Dextrose – keine Polarisierung zeige, also nicht rechtsdrehend sei.²⁸⁰ Rechtsdrehend hingegen sei der Zucker im Diabetikerurin und der Blutzucker beim Gesunden, dies sei Glucose. Die *Paraglycose* nehme nicht gleichermaßen wie die Glucose an den physiologischen Umbildungs- und Gärungsprozessen teil. Cantani konnte nicht erklären, warum sich bei Diabetikern im Blut *Paraglycose* und im Urin Glucose befänden. Er hielt eine Modifikation der *Paraglycose* in den Nieren für möglich.²⁸¹ Bernard vermutete in Bezug auf Cantanis *Paraglycose*-Theorie, dieser habe ungenau gemessen; außerdem sei wahrscheinlich im Blut des Diabetikers schlicht nicht genug Zucker gewesen, um eine für Glucose typische Polarisierung zu zeigen.²⁸²

Nach Cantanis Krankheitsauffassung des Diabetes gab es keine verschiedenen Arten, nur verschiedene Stadien von Diabetes. Beim ersten Stadium verschwinde bei eingehaltener Fleischdiät der Zucker vollständig aus dem Urin; beim zweiten Stadium, dem fortgeschrittenen Diabetes, käme es trotz gewissenhafter Befolgung der Fleischdiät zur Glykosurie. Diese werde zwar vermindert, aber nicht unterdrückt.²⁸³ Außerdem gebe es eine Disposition für den Diabetes, den sogenannten *Diabetes intermittens*, den man durch strikte Fleischdiät davon abhalten könne, sich in einen manifesten *Diabetes continuus* zu verwandeln.²⁸⁴

„Der unleugbare Zusammenhang zwischen Diabetes und gewissen Krankheiten des Nervensystems, speziell des Gehirns und des Rückenmarkes, ist schwer zu beurteilen. Meiner Meinung nach hat die diabetische Pique Bernard's die Frage eher verwirrt als gelöst.“ Cantani war der Auffassung, dass Fälle von Diabetes mit Hirnpathologie selten vorkämen, sodass er im Allgemeinen keinen direkten Zusammenhang zwischen

²⁷⁸ Ebd., S. 270.

²⁷⁹ Ebd., S. 274.

²⁸⁰ Cantani (1880), S. 278-279.

²⁸¹ Ebd., S. 274.

²⁸² Bernard (1878), S. 273.

²⁸³ Cantani (1877), S. 164.

²⁸⁴ Ebd., S. 163.

anatomischen Läsionen des Hirns und Diabetes sah.²⁸⁵ In fünf Cantani zur Verfügung stehenden Sektionsprotokollen sei das Pankreas fünfmal sowie die Leber viermal pathologisch verändert gewesen.²⁸⁶ Diese pathologisch-anatomischen Erkenntnisse bekräftigten Cantani in der Annahme, dass die Verdauungsorgane der Sitz des Diabetes mellitus seien. Das Pankreas spiele nicht nur für die Verdauung der Kohlenhydrate, sondern auch der Proteine eine wichtige Rolle, weshalb schon kleinere Veränderungen desselben (eher chemisch als anatomisch) zu einem Diabetes mellitus ersten Grades führen könnten.²⁸⁷ Die Kohlenhydrate könnten also aufgrund des degenerierten Pankreas nicht mehr regelrecht verdaut werden; sei im Verlauf die Verwertung der Proteine ebenfalls nicht mehr möglich, sterbe der Diabetiker durch Verhungern.²⁸⁸ Cantani war der Ansicht, dass die Bauchspeicheldrüse nicht makroskopisch verändert sein müsse und vermutete eine zugrunde liegende chemische Anomalie des Organs. Zum Beweis seiner These forderte er weitere mikroskopische Untersuchungen – bei Gesunden und bei Kranken.

Außerdem beschrieb er einen Diabetes 2. Grades, bei dem die Leber betroffen sei. Der Diabetes 1. Grades mit Pankreasbefall gehe in der Regel in den Diabetes 2. Grades über. „Bleibt die Meliturie trotz exklusiver Nahrung aus Albuminaten bestehen, so wird sich in der Leber viel anormaler Zucker bilden; die Leber ist dann erkrankt.“²⁸⁹ Für ätiologisch relevant hielt Cantani in erster Linie eine konstitutionelle Schwäche, einen geringen Widerstand der zuckerbildenden Organe, die Vererbung oder familiäre Disposition und den Missbrauch mehl- oder zuckerhaltiger Speisen.²⁹⁰

Cantani machte sich um eine bemerkenswerte Diabetes-Theorie sowie um scharfsinnige Beobachtungen und Schlüsse verdient. Hervorzuheben ist, dass er als Kontrast zur Theorie des angioneurotischen Diabetes mellitus zwei Dinge feststellte: Der Diabetes stehe in Verbindung mit einer Erkrankung des Pankreas, und die Zuckerverbrennung sei aufgrund komplexer Stoffwechselveränderungen gestört. Nicht ohne Grund

²⁸⁵ Ebd., S. 301-302.

²⁸⁶ Ebd., S. 329.

²⁸⁷ Ebd., S. 363-364.

²⁸⁸ Ebd., S. 337.

²⁸⁹ Ebd., S. 365.

²⁹⁰ Ebd., S. 297.

gilt Cantani bis heute als einer der bedeutendsten Diabetes-Forscher des 19. Jahrhunderts, auch aufgrund seiner Therapiekonzepte²⁹¹, auf die später noch einzugehen sein wird.

Karl Zimmer: Erweichung von Muskel- und Leberzellen

Karl Zimmer (1817 - 1891), Praktischer Arzt in Karlsbad, stellte in seinem 1871 erschienenen Werk über den Diabetes mellitus eine ganz neue Theorie zu dessen Ätiopathogenese auf, in der er sich maßgeblich auf die Rolle der Leber und der Muskeln fokussierte. Für ihn hing die Zuckerbildung in Leber und Muskel von drei Faktoren ab: Erstens vom Glykogen, zweitens von den Fermenten und drittens vom größeren Wassergehalt dieser Organe. Die ersten beiden seien relativ konstante Faktoren, der dritte hingegen, der Wassergehalt, sei entscheidend. Im Zuge von Muskelanstrengungen nehme der Wassergehalt in den Muskeln beispielsweise physiologisch zu und führe zu einer vermehrten Zuckerbildung. Steige der Wassergehalt in Leber und Muskeln über das physiologische Maß an, so komme es zu einer kontinuierlichen Zuckerbildung und zum Diabetes mellitus. Weitere mögliche Ursachen seien „Gefäßlähmungen“ und die „primäre Erweichung der Leber- und Muskelzellen“. Dem Körper werde durch die vermehrte Zuckerproduktion und Zuckerausscheidung ein Teil des Materials zur Entwicklung von Kraft und Wärme genommen und folglich mehr Eiweißsubstanz zu diesem Zweck verbraucht. Als Konsequenz zerfalle der Organismus „wie im Sturmschritt“. Dies geschehe jedoch nur bei unzweckmäßiger Ernährung: Durch Verzicht auf Kohlenhydrate und den Gebrauch von Alkalien (Zimmer war Kurarzt in Karlsbad und arbeitete viel mit Mineralwasser) vermindere sich das Glykogen im Muskel sowie in der Leber. Dadurch werde die weitere Ausscheidung von Zucker verhindert und der Verfall des Körpers aufgehalten.²⁹²

Josef Seegen verurteilte 1875 Zimmers Theorie scharf: „Gewiss ist Zimmer's Theorie verlockend, weil sie in klarer einfacher Weise den in seinen Grundursachen so dunkeln Diabetesprocess in allen seinen Abarten erklärt. Leider fehlen für die geistvolle Hypothese nicht nur alle Beweise, es sind selbst manche physiologische Thatsachen

²⁹¹ Allen (1952), S. 63.

²⁹² Zimmer (1871), S. 88-89.

geradezu im Widerspruch mit derselben.“²⁹³ In der Tat fußten Zimmers Annahmen vor allem auf klinischen Beobachtungen, wobei er physiologische Hypothesen aufstellte, die er nicht experimentell belegen konnte.

Adolph von Düring: Magen-Catarrh und Überreizung des Nervus vagus

Adolph von Düring (1820 - 1882), praktischer Arzt in Hamburg, veröffentlichte 1866 – angeregt durch die Untersuchungen seines Freundes Karl Zimmer in Karlsbad²⁹⁴ – in *Ursache und Heilung des Diabetes mellitus* eine eigenständige Diabetes-Theorie. Düring konzentrierte sich auf die Verdauungsorgane, sah hier den Sitz der Erkrankung. Alle Ursachen, die einen „Magen-Katarrh“ zur Folge hätten und auf diese Weise zu einer Funktionsstörung des Nervus vagus führten, könnten durch eine vermehrte Zuckerbildung zu Diabetes führen. Sämtliche Symptome des Diabetes (Störungen von Verdauung, Atmung und Kreislauf) könnten auf eine behinderte Innervation des Vagusnervs zurückgeführt werden.²⁹⁵ Es handele sich hierbei um eine (entweder chronische oder akute) Überreizung der Terminalzweige des Vagusnervs im Magen, die eine Paralyse zur Folge habe. Düring berief sich in seiner Theorie auch auf den Zuckerstich Bernards und stellte klar, dass dieser nicht im Widerspruch zu seiner Theorie stünde. Die Verdauungs- und Resorptions-Organe seien „ruiniert“, wie Düring schrieb, was zum Hungertod des Diabetikers führe und weswegen besonders auf die Menge, Art und Anzahl der Malzeiten der Ernährung geachtet werden müsse.²⁹⁶ Bezüglich der Prognose schrieb Düring: „Es geben daher nicht die Dauer des Leidens, nicht der Procentgehalt an Zucker [...] keinen sicheren Anhaltspunkt für die Prognose an, sondern diese hängt lediglich von der Widerstandsfähigkeit des Organismus (vis vitalis, Vulnerabilität) ab.“²⁹⁷ Dürings Theorie stellt einerseits ein Beispiel für eine Theorie dar, die den Sitz der Erkrankung vor allem in die Verdauungsorgane verlegt. Vor allem aber ist sie die selbstbewusste Theorie eines Praktischen Arztes – keines Physiologen oder Pathologen –, die fast ausschließlich auf der eigenen klinischen Beobachtung fußte. Aus bestehenden physiologischen Theorien wie dem Zuckerstichdiabetes zog Düring

²⁹³ Seegen (1875), S. 76.

²⁹⁴ Düring (1868), S. 5.

²⁹⁵ Ebd., S. 9.

²⁹⁶ Ebd., S. 11-12.

²⁹⁷ Ebd., S. 22.

eigenwillige Schlüsse. Er schlug außerdem eine Diät vor, die im Kapitel über die Diabetes-Therapien besprochen wird.

Frederick Pavy und Theodor von Frerichs: Die Assimilationskraft der Leber

Frederick William Pavy (1829 - 1911), dessen Theorie rund um die Zuckerproduktion als Leichenphänomen schon im Kapitel über Bernard und das Glykogen besprochen wurde, war wohl Bernards größter Kritiker und schrieb in seiner Gegenschrift 1864: „Zucker, der in der Menge [im Falle einer Zuckerproduktion in der Leber] in den allgemeinen Kreislauf gelangte, würde uns Alle unvermeidlich zu Diabetikern machen.“ Grundsätzlich sei seiner Ansicht nach mehr als nur eine Spur Zucker im Blut als pathologisch zu werten.²⁹⁸ Bernard erwiderte trocken auf die Ansicht Pavys, dass Zucker im Blut eine Leichenerscheinung sei: „Pavy wäre auf diese Weise gezwungen, den Diabetiker für eine wandelnde Leiche zu erklären, - gewiss eine bizarre Anschauungsweise!“²⁹⁹ Er kritisierte Pavys Methodik und entgegnete dessen Argumenten, dass in der Leber eines lebenden Organismus prinzipiell nicht Zucker, sondern nur Glykogen zu finden sei, das durch Blut fortgespült werde und zu Zucker umgewandelt werde.³⁰⁰ Pavy hingegen nahm an, dass die Existenz von Zucker im Blut Grund für die Erkrankung sei, sie führe zu den materiellen und funktionellen Störungen, die beim Diabetes so typisch seien.³⁰¹ Er vermutete, dass beim Diabetiker aufgrund einer Fehlfunktion der Leber amyloide Substanz in Zucker umgewandelt werde und anschließend in den Urin übergehe.³⁰² In Zusammenschau aller seiner Beobachtungen gehe er davon aus, dass das Organ, das beim Diabetiker am meisten leide, die Leber sei. Diese habe normalerweise eine assimilierende Kraft auf den Zucker – er werde also von der Leber aufgenommen und umgewandelt. Dieser Vorgang sei bei Diabetes gestört, wobei Pavy selbst feststellte, dass diese Theorie einer Erklärung entbehre.³⁰³ Für eine mögliche Ursache hielt er ein Gehirnleiden, diesem Aspekt solle man in Zukunft mehr Aufmerksamkeit schenken; häufig sei jedoch gar kein solcher Auslöser zu finden.³⁰⁴ Ein pathologisch-anatomisches Korrelat des Diabetes sei nach Pavy nicht zu finden, denn alles

²⁹⁸ Pavy (1864), S. 91.

²⁹⁹ Bernard (1878), S. 207.

³⁰⁰ Ebd., S. 208-209.

³⁰¹ Pavy (1864), S. 106.

³⁰² Ebd., S. 103.

³⁰³ Ebd., S. 95-96.

³⁰⁴ Ebd., S. 97-98.

Auffällige, was bei Sektionen zu finden sei, seien Folgeerscheinungen des Diabetes wie etwa die Lungentuberkulose.³⁰⁵

Theodor von Frerichs (1819 - 1885) erkannte Bernards Forschung um den Zuckerstoffwechsel im Gegensatz zu Pavy an. Allerdings hielt er beim Diabetiker die glykogenbildende Funktion der Leber für gestört. Der im Darm aufgenommene Zucker gehe daher direkt ins Pfortaderblut über und führe so über eine verstärkte Glykämie zur Glykosurie. Der Grund für jene gestörte glykogenbildende Funktion der Leber beim Diabetes mellitus sei ungeklärt. Die Beobachtung, dass 5 Minuten nach dem Tod bei Diabetikern die Leber untersucht und kein Glykogen gefunden worden sei, bestätige seine Thesen. Grundsätzlich sei außerdem ein verminderter Verbrauch des Blutzuckers in Betracht zu ziehen. Um diese Idee weiter zu verfolgen, würden jedoch wesentliche Kenntnisse in Bezug auf den Zuckerstoffwechsel im Organismus fehlen, zudem brauche es noch mehr Wissen in Bezug auf die massenhafte Entstehung von Zucker und den Zerfall der Albuminate: „Das Räthsel dieser Sphinx dürfte noch lange ungelöst bleiben und noch manches Menschenkind ihm zum Opfer fallen, ehe die Lösung gefunden wird.“³⁰⁶ Präziser erklärte Frerichs seine Thesen nicht; er konzentrierte sich in seinem Werk vor allem auf die pathologisch-anatomischen Erkenntnisse, die bereits besprochen wurden.

Carl Gaethgens, Carl von Voit, Max von Pettenkofer: Gestörter Proteinstoffwechsel

Der spätere Professor für Pharmakologie Carl Gaethgens (1839 - 1915) untersuchte 1866 in seiner Dissertation den Stoffwechsel eines Diabetikers und verglich ihn mit seinem eigenen, mutmaßlich physiologischen Stoffwechsel. Dafür begab er sich für 40 Tage gemeinsam mit dem Betroffenen in ein Zimmer und aß, trank, schlief und bewegte sich zur besseren Vergleichbarkeit genau gleich wie der Patient. Essen, Trinken und Ausscheidungen wurden genau gemessen und verzeichnet.³⁰⁷ Gaethgens bemerkte, dass der Diabetiker bei sehr reichlicher Kost und trotzdem bestehendem Hungergefühl 2,19 Gramm mehr Stickstoff ausgeführt als aufgenommen habe. Er selbst, als Beispiel für den Stoffwechsel eines Gesunden, habe mit Mühe dieselbe Menge an

³⁰⁵ Ebd., S. 109.

³⁰⁶ Frerichs (1884), S. 273-275.

³⁰⁷ Gaethgens (1866), S. 11.

Essen bewältigt wie der Kranke und habe 7,7 Gramm weniger Stickstoff ausgeschieden als aufgenommen. Daraufhin fragte Gaethgens: „Aus welchem Grunde [...] war die für den Gesunden überreiche Nahrung für den Diabetiker unzureichend? Durch welchen Einfluss wurde die Zersetzung der dem Stoffwechsel anheimfallenden Albuminate für den letztern in so auffallender Weise gesteigert?“ Er ging davon aus, dass er selbst aufgrund seines Körperbaus einen stärkeren Umsatz von Albuminaten habe als der Diabetiker.³⁰⁸ Der Doktorand stellte die These auf, dass beim Diabetiker mehr Albuminate, also Eiweiße zerfielen als beim Gesunden. Er nahm an, dass im menschlichen Organismus aus Proteinen Zucker und Stickstoff hergestellt würden, woraus sich für ihn folgende These ergab: Der eigentliche Krankheitsprozess liege im vermehrten Zerfall der Albuminate und der daraus resultierenden übermäßigen Produktion von Zucker und Stickstoff. Der physiologische Prozess der Bildung von Zucker und Stickstoff aus Albuminaten, so Gaethgens, sei beim Diabetiker pathologisch gesteigert.³⁰⁹

Carl von Voit (1831 - 1908) und Max von Pettenkofer (1818 - 1901), die im Jahre 1866 ebenfalls detaillierte Stoffwechseluntersuchungen bei einem Diabetiker durchführten, nahmen hierfür einen neuartigen Apparat zu Hilfe, mit dem sich abhängig von der aufgenommenen Nahrung die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe messen lassen sollten. Nachdem sie hierfür zuerst Werte eines gesunden Stoffwechsels ermittelten, untersuchten sie den Stoffwechsel eines 21-jährigen diabetischen Bauernburschen. Dieser habe seit einigen Jahren über Müdigkeit und Abgeschlagenheit geklagt („Sein Vater hielt ihn für einen faulen Schlingel, welcher sich verstelle und sein Brod umsonst verzehre.“) Zuletzt habe er wegen eines verminderten Sehvermögens den Arzt aufgesucht, woraufhin ein Diabetes festgestellt worden sei.³¹⁰ In Zusammenschau der genauen Dokumentation eines diabetischen und eines gesunden Stoffwechsels stellten Voit und Pettenkofer fest, dass der Diabetiker wesentlich mehr Nährstoffe verbrauche und zersetze als der Gesunde.³¹¹ Es sei nicht nur beobachtet worden, dass mehr Eiweiß und Aschebestandteilen verbraucht wurden, sondern auch Fett;

³⁰⁸ Ebd., S. 49-51.

³⁰⁹ Ebd., S. 54-55.

³¹⁰ Pettenkofer, Voit (1866), S. 380-381.

³¹¹ Ebd., S. 423-424.

Sauerstoff hingegen sei weniger verbraucht worden.³¹² „Es handelt sich beim Diabetes [...] um ein Missverhältniss zwischen dem Gang der Zersetzung und der Sauerstoffaufnahme.“³¹³

Die Beobachtungen des Diabetes hätten gezeigt, dass beim Gesunden die Zersetzung bis zu einem gewissen Grad an die Verfügbarkeit von Sauerstoff gebunden sei. Beim Diabetiker sei ein Ungleichgewicht von beidem eingetreten. Fett, das normalerweise aus Eiweiß entstehe und über Zucker zu Kohlensäure und Wasser oxidiert werde, werde beim Diabetiker nur in Zucker überführt, und nicht weiter in Kohlensäure und Wasser. Hierfür werde entsprechend weniger Sauerstoff aufgenommen als für die regelhafte Oxidation. Der so gebildete Zucker musste in Voits und Pettenkofer's Theorie also gewissermaßen als pathologisches Zwischenprodukt einer fehlerhaften Zersetzung angesehen werden.³¹⁴ Es sei denkbar, dass bei gewissen Einwirkungen auf die Organe das Organeiweiß weniger stabil werde und entsprechend mehr zersetzt werde. Es gehe aus allen Symptomen hervor, dass es sich bei Diabetes um Störungen in den Zersetzungs Vorgängen handle; man beobachte u. a. Muskelatrophien (auch der glatten Muskulatur), eine Atrophie der Leber, einen Schwund des Pankreas, eine Trübung der Linsen. Das Gewebe sei geneigt, zu zerfallen.³¹⁵ Voit und Pettenkofer schlossen die Darstellung ihrer Diabetes-Theorie mit einem Seitenhieb auf die Pathologische Anatomie: „Nur durch das Studium der Gesamtprocesse im Körper, der Athmung und Zersetzung im Gesamtorganismus und nicht durch minutiöse Untersuchung aus dem Zusammenhang herausgerissener Organe konnte man zu dieser Einsicht gelangen.“³¹⁶

Der Physiologe Willy Kühne (1837 - 1900), der in den 1850er Jahren Versuche zum Zuckerstich-Diabetes machte und hierin die Ergebnisse von Bernards Zuckerstich und hyperämisch gefundener Leber bestätigte,³¹⁷ stimmte 1868 den Ansichten Gaethgens' sowie Voits und Pettenkofer's darin zu, dass es sich beim Diabetes um eine

³¹² Ebd., S. 429.

³¹³ Ebd., S. 432.

³¹⁴ Ebd., S. 433-434.

³¹⁵ Ebd., S. 437

³¹⁶ Ebd., S. 444.

³¹⁷ Schumacher (1961), S. 18.

Stoffwechselstörung handele. Er schrieb, dass beim Diabetiker die Zucker-, Wasser- sowie die Harnstoffausscheidung steige. „Nur in einem gesteigerten Stoffwechsel der stickstoffhaltigen Nahrungsmittel unter Abspaltung von Zucker und Harnstoff kann der Diabetes bestehen.“ Die vermehrte Zuckerbildung aus Eiweißen finde in der Leber statt.³¹⁸

Karl Schultzen: Mangel an Ferment

Karl Schultzen (1837 - 1875), Professor für Medizin in Dorpat, veröffentlichte 1872 einen Artikel über seine Diabetes-Theorie. Er schrieb darin, dass der Diabetiker Zucker mit dem Harn unverändert ausscheide, weil dem Körper das Ferment fehle, diesen zu spalten. Die Oxidationskraft hingegen nicht beeinträchtigt sei, denn das Eiweiß verbrenne vollkommen. Normalerweise werde Zucker in Glycerin und Glycerinaldehyd gespalten: $H_2 + C_6H_{12}O_6 \Rightarrow C_3H_6O_3$ (Glycerinaldehyd) + $C_3H_8O_3$ (Glycerin). Deshalb empfahl Schultzen eine Fleischdiät sowie die Verordnung von Glycerin. Die Fleischdiät alleine bewirke zwar schon einen zuckerfreien Urin, das Glycerin allerdings bringe den Kranken wieder zu Kräften, schrieb Schultzen. Es verbrenne im Körper vollständig zu Kohlensäure und Wasser. Hauptbrennmaterial im Körper seien normalerweise jene oben genannten Spaltprodukte des Zuckers sowie Fette. Ohne Ferment werde der Zucker allerdings unverbrennbar und deshalb ausgeschieden; um dies zu kompensieren, verbrenne der Körper des Diabetikers auch Albuminate. Schultzen ermunterte seine Kollegen, die von ihm erarbeitete Therapie auszuprobieren und gab eine ideale Darreichungsform und Dosierung des Glycerins an. Er war überzeugt davon, das Rätsel um den Diabetes mellitus gelöst zu haben: „Die Erscheinungen des Diabetes erklären sich durch die hier mitgetheilten Thatsachen ganz einfach.“³¹⁹

Moses Popper: Pankreasleiden und gestörte Gallensäurebildung aus Glykogen

Der Prager Arzt Moses Popper (1833 - 1885) veröffentlichte 1868 eine neuartige Theorie, in der Pankreaserkrankungen für die Entstehung des Diabetes eine entscheidende Rolle spielten. Grund für diese Verknüpfung sei, dass man das Pankreas vergleichsweise häufig pathologisch-anatomisch verändert finde. Popper führte hierbei

³¹⁸ Kühne (1868), S. 524.

³¹⁹ Schultzen (1872), S. 417-418.

keine Zahlen oder Dokumentationen an, verwies jedoch auf die Untersuchungen anderer Forscher (unter anderen Frerichs und Recklinghausen).³²⁰ Da sowohl Diabetes als auch Pankreaserkrankungen selten seien, könne dies kein Zufall sein, schloss Popper. Er vermutete darüber hinaus – auch wegen der häufigen Koinzidenz von Fettleibigkeit und Diabetes – eine Störung des Fettstoffwechsels: Das Glykogen sei an der Bildung von Gallensäuren beteiligt. Die Zuckerproduktion aus Glykogen hingegen sei eine Leichenerscheinung – hier schloss sich Popper Pavys Thesen an. Genauer sagte er, dass das Glykogen „den Körper $C_6H_{12}O_6$ “ liefere, und sich damit an der Bildung der Gallensäuren beteilige. Voraussetzung für diesen Schritt sei allerdings ein gesundes Pankreas, damit Fette verarbeitet und Ölsäure in die Leber gelangen könne, wo sich diese mit dem oben genannten Molekül zu Gallensäuren verbinde.³²¹ Popper schloss die Darlegung seiner Theorie folgendermaßen: „Die Fettsucht disponirt zum Erkranken an der Zuckerruhr und die Krankheiten des Pancreas gehören zu den Ursachen des Diabetes.“³²²

In *Die Erkrankungen des Pankreas* urteilte 1898 Leopold Oser (1839 - 1910), damals Professor für Innere Medizin in Wien, über die Theorien Poppers, Bouchardats und Zimmers: „Alle diese Hypothesen sind reine Speculation und ersonnen zur Erklärung des bis dahin nur vermutheten, durch nichts bewiesenen Zusammenhanges des Pankreas mit Diabetes.“³²³ Auch Friedreich hielt Poppers Theorie für nicht haltbar und führte dagegen unter anderem Fles' Versuch (1864 in Utrecht veröffentlicht) an, der Diabetikern Kalbspankreas verabreicht habe. Damit seien nämlich die Fettstühle, nicht jedoch der Diabetes beseitigt worden.³²⁴ Gewiss war Poppers Theorie eine unter vielen und hatte keinen größeren Einfluss auf die weitere Diabetes-Forschung. Allerdings ist interessant, wie Popper mittels einer gewagten Theorie versuchte, eine pathophysiologische Erklärung für das pathologisch-anatomische Auffälligkeiten des Pankreas zu finden.

³²⁰ Popper M (1868), S. 193.

³²¹ Ebd., S. 194-195.

³²² Ebd., S. 196.

³²³ Oser (1898), S. 42.

³²⁴ Ebd., S. 225-226.

Richard Leupoldt: Diabetes mellitus als „Neurose der Nieren“

Der Doktorrand Richard Leupoldt legte 1853 in Erlangen seine Dissertation *Ueber die Harnruhr* vor. Hier fehlten noch grundsätzliche Kenntnisse über den Zuckerstoffwechsel und die Rolle der Leber darin – die Entdeckung des Glykogens publizierte Bernard zwei Jahre später, was die Entwicklung neuer Diabetestheorien seither entscheidend prägte.³²⁵ Leupoldt stellte die Nieren ganz in den Vordergrund seiner Bemerkungen. Obwohl er klarstellte: „Weder die Beobachtung am Lebenden, noch die Sektionsresultate geben uns irgend einen neuen Aufschluss“, ging Leupoldt genau wie sein akademischer Lehrer Franz Dittrich (1815 - 1859) beim Diabetes mellitus von einem Nierenleiden aus. Es sei zwar weder pathologisch-anatomisch noch durch physikalische Untersuchungsmethoden nachweisbar, trotzdem liege der Schluss nahe, dass es sich um einen verminderten Nerveneinfluss auf die Sekretionstätigkeit der Niere handele. Da die vermuteten ätiologischen Faktoren (unter anderem Ernährung, Gemütsaffekte) nur bei manchen Menschen einen Diabetes mellitus auslösen würden, sei ein Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung durch das Nervensystem anzunehmen.³²⁶ Seine Thesen über den Diabetes als „Neurose der Nieren“ im Sinne einer gestörten Nerventätigkeit entweder in der Niere selbst oder im Zentralnervensystem stünden nicht im Widerspruch zu den neuesten Entdeckungen des Zuckerstichs. Durch die gestörte Sekretion der Nieren verliere der Körper an Wasser und das Blut werde konzentrierter (Polyurie, die zur Polydipsie führe).³²⁷ Außerdem steige die Resorption im Darm, wodurch umso mehr Zucker aufgenommen werde. Resultat all dessen sei eine mangelhafte Ernährung des Körpers.³²⁸ Obwohl Leupoldt verschiedene Sektionsbefunde wiedergab, fußte seine Theorie – wie er selbst erwähnte – weder auf pathologisch-anatomischen noch auf physiologischen Beobachtungen. Er bemerkte, dass die Erklärungsversuche letztlich vor allem von der subjektiven Anschauungsweise des Forschers abhingen.³²⁹

³²⁵ Schadewaldt (1989), S. 74.

³²⁶ Leupoldt (1853), S. 15-16.

³²⁷ Ebd., S. 17-18.

³²⁸ Ebd., S. 19-20.

³²⁹ Ebd., S. 18.

5.5 Das Coma diabeticum

Adolf Kußmaul (1822 - 1902), von 1863 bis 1876 Professor für Innere Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg im Breisgau, leistete einen wesentlichen Beitrag zur Diabetesforschung, indem er 1874 als Erster das Coma diabeticum sowie die später nach ihm benannte Kußmaul-Atmung beschrieb. Bei diesem gemeinsamen Auftreten eines komatösen Zustandes und einer eigentümlichen Dyspnoe handelte es sich Kußmaul zufolge um eine spezielle Ausgangsform des Diabetes, die mit den „tiefen, dem Diabetes zugrunde liegenden Störungen des organischen Haushaltes im Zusammenhange steht“. ³³⁰ Er ordnete den Diabetes mellitus demnach als eine Stoffwechselstörung ein und beschrieb die drei Patienten genauer, bei denen er diese besondere Art der Atmung beobachtet hatte: Im ersten Fall ging es um eine „blühende, stattlich gebaute und trotz grosser Thätigkeit sehr wohlgenährte, ja fette 35jährige Frau“, deren Zustand sich etwa ein halbes Jahr nach der Diagnose eines Diabetes mellitus akut verschlechtert habe. Bei der Patientin eintreffend fand Kußmaul sie sehr unruhig, mit Todesangst, sehr blass, mit kleinem und hochfrequentem Puls und kühlem Rumpf und Gliedmaßen. Die charakteristische Atmung der Kranken beschrieb er wie folgt: „[...] laut, beschleunigt, und die Athembewegungen auffallend gross. Gewaltige costo-abdominale Inspirationen wechselten mit gewaltigen Expirationen; die Erweiterung des Brustkorbs geschah nach allen Richtungen.“³³¹

Aus Mangel an bekannten, wirksamen Therapien probierte Kußmaul zusammen mit seinem Chirurgischen Fakultätskollegen Vincenz Czerny (1842 - 1916) eine Bluttransfusion mit geschlagenem Venenblut, was keine Besserung brachte. Auch Morphin-Injektionen halfen nicht. Nach und nach sei die Patientin „in einen soporösen Zustand [versunken], in welchem das grosse laute Athmen fortbestand, und verschied um 9 Uhr.“ Post mortem untersuchte Kußmaul das Blut der Patientin, das ihm auffällig schwerflüssig und fettreich erschien.³³² Auch die beiden anderen Fälle von komatösen Patienten mit jener auffälligen Atmung endeten nach kurzer Zeit letal. Kußmaul vermisste bei der charakteristischen Atmung auskultatorisch Rassel- oder

³³⁰ Kußmaul (1874), S. 1.

³³¹ Ebd., S. 2.

³³² Ebd., S. 4.

Knistergeräusche, die etwa auf eine Pneumonie hätten hinweisen können; auch ein Stridor fehlte. Trotz der enormen Tiefe der In- und Expiration sei die Atmung beschleunigt gewesen. Außerdem habe er eine Tachykardie gefunden, wobei die Arterienpulse klein, schwach und regelmäßig gewesen seien. Den Zustand der Patientin beschrieb er als komatös.³³³ Eine Urämie schloss er als Ursache des Komas aus.³³⁴ Stattdessen ging er davon aus, dass eine direkte Erregung der Atmungszentren in der Medulla oblongata verantwortlich für die spezielle Form der Atmung sei. Nicht ursächlich hingegen sei eine reflektorische Dyspnoe: Von den Nervi vagi ausgehend wären dann die Atembewegungen häufiger, aber schwächer; von den Nervi larygei ausgehend würde sich die Atmung verlangsamen.

Schwieriger als die Frage nach dem Ursprung sei die Frage nach der Ursache. Allein in der Schwerflüssigkeit des Blutes die Ursache zu sehen, hielt Kußmaul für nicht plausibel.³³⁵ Auch dass die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes abgeschwächt sei, leuchtete Kußmaul nicht ein, da seiner Meinung nach „die Erregbarkeit der Athmungszentren höchst wahrscheinlich an die Gegenwart von Sauerstoff geknüpft“ sei. Wenn also Sauerstoff fehle, könnten seiner Ansicht nach die Atmungszentren nicht erregt werden; dann sei es unwahrscheinlich, dass die Patienten über so einen langen Zeitraum (der erste Patient über 40 Stunden lang) so heftig atmen würden.³³⁶ Kußmaul resümierte: „Wir werden dadurch zu der Erwägung gedrängt, ob der Grund dieser Dyspnoe nicht in einer chemischen Verunreinigung des Blutes, in der Gegenwart eines Stoffes im Blute zu suchen ist, der auf die Athmungszentren mächtig erregend einwirkt, während der Zutritt des Sauerstoffs zu denselben nicht aufgehoben ist.“³³⁷ Es müsse sich in irgendeiner Art um eine Intoxikation handeln, die mit den chemischen Störungen des organischen Haushaltes beim Diabetes in Verbindung stehe; um welches toxische Agens es sich handele, sei allerdings unklar.³³⁸

³³³ Ebd., S. 15-16.

³³⁴ Ebd., S. 17-18.

³³⁵ Ebd., S. 20.

³³⁶ Ebd., S. 22-23.

³³⁷ Ebd., S. 23.

³³⁸ Ebd., S. 26.

Im Vorfeld hatte Wilhelm Petters (1820 - 1875) im Jahre 1857 einen Artikel veröffentlicht, in dem er berichtete, im Harn und im Blut schwer erkrankter Diabetiker Aceton nachgewiesen zu haben.³³⁹ Der besondere Geruch des Harns von Diabetikern sei ihm schon einige Jahre zuvor aufgefallen.³⁴⁰ Es sei jedoch nicht nur der Urin, der den auffälligen Geruch aufweise, sondern auch die Expirationsluft der schwer betroffenen Diabetiker. „Am nächsten Morgen befand sich die Kranke in einem, einer Narkose ähnlichen Zustande und verbreitete um sich herum einen dem Chloroform ähnlichen geistigen Geruch, der so ungewöhnlich stark war, dass er nach und nach im ganzen Saale wahrnehmbar wurde und allen anderen Kranken auffiel.“ Petters erwähnte eine Tachypnoe, ging aber nicht weiter auf die Atmung ein, beschrieb also insbesondere nicht die auffällige Atemtiefe.³⁴¹ Er glaubte, mittels des Nachweises von Aceton in Blut und Urin belegt zu haben, dass der Tod durch eine Vergiftung des Blutes mit Aceton eingetreten sei.³⁴²

Joseph Kaulich (1830 - 1886) beschrieb 1860 die Symptomatik einer solchen Acetonintoxikation genauer: Bei geringeren Mengen Acetons fänden sich Ermüdung und Trägheit, bei größeren Mengen Apathie, Somnolenz und letztlich intensive Narkose. Die Reaktion auf äußere Reize sei eingeschränkt, die Pupillen seien weniger lichtreagibel, „die Respiration wird selten und doch wenig energisch“.³⁴³ Das Aceton beeinträchtige die Nervenfunktion als Gift.³⁴⁴

Kußmaul fand die Idee einer Acetonvergiftung als Ursache der „diabetischen Terminaldyspnoe“³⁴⁵ nicht einleuchtend, auch die von Kaulich beschriebene Symptomatik konnte er nicht beobachten. Häufig sei außerdem, auch von Petters, zu Unrecht ein Zusammenhang zwischen Acetonvergiftung und Magenleiden gesehen worden.³⁴⁶ Um die beobachtete Symptomatik als Acetonintoxikation einzuordnen, müsse zuerst festgestellt werden, welche Dosis Aceton bei Tier und Mensch zu welchen Beschwerden

³³⁹ Petters (1857), S. 89.

³⁴⁰ Ebd., S. 82.

³⁴¹ Ebd., S. 84-85.

³⁴² Ebd., S. 89.

³⁴³ Kaulich (1860), S. 65.

³⁴⁴ Ebd., S. 68.

³⁴⁵ Kußmaul (1874), S. 20.

³⁴⁶ Ebd., S. 31-32.

führe. Nach einigen Versuchen an Tieren schloss er, dass der Theorie der Acetonämie wie Petters und Kaulich sie postuliert hatten, „von experimentelle[r] Seite nichts im Wege [stehe], die Symptomatologie dieses Zustandes beim Menschen aber [...] erst noch genauer festzustellen“ sei. Letztlich sei er nicht der Meinung, dass die Acetonvergiftung die Todesursache darstelle, da das Aceton in erheblichem Maße über die Lunge abgeatmet werde³⁴⁷ und in Frage zu stellen sei, ob der Körper es so schnell nachbilden und ansammeln könne.³⁴⁸

Eine Acetonbildung beim Diabetiker beschrieb auch Arnaldo Cantani und erwähnte hierbei die wegweisenden Beobachtungen von Petters und Kußmaul. Cantani berichtete von einem plötzlichen Todesfall bei Acetonämie und beschrieb die typische Symptomatik des diabetischen Komas. Da die Acetonämie beim Nicht-Diabetiker nur bei Funktionsstörungen des Verdauungstraktes vorkäme, könne man beides grundsätzlich nicht voneinander trennen. Wie das Aceton genau entstehe, könne man allerdings nicht sagen. Wahrscheinlich handele es sich um ein Gärungsprodukt aus zuckerreichen Substanzen.³⁴⁹

Georg Rosenfeld (1861 - 1934), später als Internist in Breslau tätig, befasste sich 1885 in seiner Dissertation mit der Acetonurie beim Diabetiker.³⁵⁰ Das Aceton sei zunächst einmal ein Produkt des normalen Stoffwechsels, es komme deshalb zur physiologischen Acetonurie. Von zahlreichen Autoren sei festgestellt worden, dass die Acetylessigsäure und das Aceton bei bestimmten Erkrankungen pathologisch erhöht seien: Erstens bei febrilen Krankheiten, zweitens bei Verdauungsstörungen (unter anderem bei der Gastroenteritis) und drittens beim Diabetes mellitus.³⁵¹ Bernard Tollens (1841 - 1918) sowie Rudolf von Jaksch (1855 - 1947) veröffentlichten 1881 beziehungsweise 1883 die Vermutung, dass die Acetessigsäure die Muttersubstanz des Acetons sei.)³⁵² Rosenfeld untersuchte den Zusammenhang zwischen einer Eiweißdiät und der Acetonurie und stellte fest, dass wenige Stunden nach Einführung der Eiweißdiät die

³⁴⁷ Ebd. S. 37.

³⁴⁸ Ebd., S. 42.

³⁴⁹ Cantani (1877), S. 225.

³⁵⁰ Pagel (1901), S. 1423.

³⁵¹ Rosenfeld (1885), S. 36.

³⁵² Schumacher (1961), S. 11.

Ausscheidung von Aceton oder der Acetessigsäure erfolge.³⁵³ Rosenfeld fand daraufhin in Untersuchungen, dass im Magensaft, jedoch nicht in der Fäzes Aceton vorhanden seien.³⁵⁴ Nach einigen weiteren Versuchen schloss Rosenfeld, es sei sehr wahrscheinlich, dass Aceton beim Diabetes im Magen entstehe und es sei anzunehmen, dass durch Einführung einer Eiweißdiät nicht nur der Anstoß, sondern auch das Material zur Acetonbildung gegeben werde. Therapeutisch sei daraus der Schluss zu ziehen, dass man den Patienten in einem Coma diabeticum, das im Verdacht stehe, eine Vergiftungsreaktion durch Aceton und Acetessigsäure zu sein, zum Erbrechen bringen müsse oder ihm Laxantien geben müsse, um zu erreichen, dass im Magen weniger Aceton gebildet werde.³⁵⁵

Auch auf Rosenfelds Anregung hin schrieb der ebenfalls in Breslau studierende und praktizierende Alfred Ephraim 1885 seine Dissertation *Zur physiologischen Acetonurie*. Ephraim stellte ebenfalls fest, dass bei absoluter Eiweißdiät bei Gesunden eine verstärkte Acetonurie auftrete.³⁵⁶ Er widersprach Rosenfeld jedoch infolge zahlreicher Versuche darin, dass eine Acetonurie nicht in Zusammenhang mit einer Erkrankung des Magen-Darm-Trakts stehen müsse. Außerdem beobachtete er, dass die diabetische Acetonurie sich von der eines Gesunden unterscheide: „Zwar stellt sie sich in der grossen Mehrzahl der Fälle bei absoluter Eiweissdiät der Patienten ein; indess kommt es doch vor, dass sie auch bei gemischter Diät eintritt“.³⁵⁷ Bei Gesunden verschwinde das Aceton jedoch rapide nach Einnahme pflanzlicher Kost.³⁵⁸ ³⁵⁹ Dass das Aceton aus Eiweiß gebildet werde, hielt Ephraim nicht für schlüssig, es werde seiner Meinung nach aus Kohlenhydraten gebildet.³⁶⁰

Nach heutigem Wissensstand tritt die Acetonbildung gewöhnlicherweise in größerem Ausmaß nur beim Verzicht auf Kohlenhydrate oder eben beim Diabetes mellitus ein, weil der Körper dann eigene Energieträger in Form von Ketonkörpern produziert. Der

³⁵³ Rosenfeld (1885), S. 36.

³⁵⁴ Ebd., S. 37.

³⁵⁵ Ebd., S. 39-40.

³⁵⁶ Ephraim (1885), S. 34.

³⁵⁷ Ebd., S. 45-46.

³⁵⁸ Ebd., S. 24.

³⁵⁹ Ebd., S. 51.

³⁶⁰ Ebd., S. 52.

Schluss, dass Ketonkörper aus Kohlenhydraten gebildet werden, ist also aus heutiger Perspektive nicht richtig. Weil die Zellen des Diabetikers die Glukose aufgrund der mangelnden Wirkung oder des Fehlens von Insulin nicht verwerten können, werden Fettsäuren durch die Beta-Oxidation in Acetyl-CoA überführt. Hieraus werden Ketonkörpern gebildet, die im Hungerzustand bzw. beim Diabetes mellitus als Energieträger fungieren können.³⁶¹

Auch Theodor von Frerichs hatte das Coma diabeticum beobachtet und beschrieben. Nicht bei jedem Patienten habe er in gleicher Art und Weise die typische Symptomatik mit Atemnot, starker Unruhe und Tachykardie gesehen. Zuweilen habe er etwa einen untypischen, langen Verlauf beobachtet. Einzig Kollaps und Koma seien stets zu finden. Frerichs unterschied daher drei Gruppen des diabetischen Komas, wobei er der ersten Gruppe vermehrt fettleibige Patienten zuordnete.³⁶² Bei dieser Gruppe finde sich weder ein acetonartiger Atem- oder Uringeruch noch ein Delir, dafür aber ein plötzlicher Kollaps. Die Todesursache sei hier in der Herzparalyse zu sehen, bedingt durch Degeneration und Schwund der Muskulatur.³⁶³ Ein charakteristisches Merkmal der zweiten und dritten Patientengruppe waren für Frerichs unter anderem der acetonartige Atemgeruch, bei der zweiten Gruppe zusätzlich die von Kußmaul beschriebene Atmung mit tiefer In- und Expiration bei freien Luftwegen.³⁶⁴ Beim Versuch, die krankhaften Vorgänge beim Coma diabeticum zu erklären, trug Frerichs folgende existierende Theorien zusammen, die er aber letztlich alle nicht gelten ließ:³⁶⁵ Die Veränderung von Nervenzentren, eine veränderte Blutzusammensetzung (vermehrter Zuckergehalt), Urämie, Acetonämie, gestörte Ausscheidung von Exkretionsstoffen.³⁶⁶ Bei der zweiten und dritten Gruppe lägen alle Symptome einer Intoxikation vor (Kopfschmerz, Trunkenheit, Delir, Somnolenz, Koma). Hier würde sich ein Gärungsprozess vollziehen, dessen Endprodukte – Acetessigsäure und Aceton – zwar bekannt seien, nicht aber deren Zwischenstufen: „Wir bezeichnen daher diese zymotischen Vorgänge als diabetische Intoxication.“³⁶⁷ Im Jahre 1883 veröffentlichte der Internist Ernst

³⁶¹ Rassow et al. (2022), S. 300.

³⁶² Frerichs (1884), S. 80-81.

³⁶³ Ebd., S. 120-121.

³⁶⁴ Ebd., S. 83, 105.

³⁶⁵ Ebd., S. 120.

³⁶⁶ Ebd., S. 110-119.

³⁶⁷ Ebd., S. 120-121.

Stadelmann (1853 - 1941) eine Theorie, nach der es sich beim Coma diabeticum um eine Säureintoxikation handele. Frerichs widersprach dieser These.³⁶⁸ Nach Stadelmann sei die Symptomatik des diabetischen Komas der der Säureintoxikation sehr ähnlich. Gewöhnlich besitze der menschliche Körper die Fähigkeit, Säuren durch Ammoniak zu neutralisieren, um die fixen Alkalien des Blutes bzw. der Gewebe zu erhalten. Diese Fähigkeit des Körpers habe allerdings ihre Grenzen; wenn die Säurebildung zu stark steige, reiche das gebildete Ammoniak nicht mehr aus und es komme zur Säureintoxikation. Aus dieser Theorie würde sich eine neue und vollkommen ungefährliche Therapie ergeben, nämlich die Zuführung von Alkalien.³⁶⁹

Weiter wichtige Erkenntnisse bezüglich des diabetischen Komas bzw. der Ketoazidose lieferte der Internist Bernhard Naunyn (1839 - 1925). Naunyn, in Berlin geboren, war Schüler und Klinischer Assistent von Theodor von Frerichs, später wurde er Professor der Medizinischen Klinik in Bern, Königsberg und schließlich in Straßburg. Naunyn seinerseits war später der akademische Lehrer Oskar Minkowskis (1858 - 1931). In einem seiner bedeutendsten Werke, das 1898 publiziert wurde, befasste sich Naunyn eingehend mit dem Diabetes mellitus (hier zitiert in der Fassung von 1906).³⁷⁰ Welches Ereignis beim Diabetiker letztlich zum plötzlichen Tode führen, sei Naunyn zufolge unterschiedlich. Naunyn unterschied ähnlich wie sein Lehrer Frerichs folgende letale Komplikationen des Diabetes: den diabetischen Kollaps, die Herzschwäche, das typische Coma diabeticum (mit acetonartigem Atemgeruch) und das atypische Coma diabeticum.³⁷¹

Der Terminus *Coma diabeticum* sei Naunyn zufolge nicht ganz treffend, da er die vorliegende Dyspnoe nicht erwähne. Stattdessen schlug Naunyn wie schon Kußmaul „dyspnoisches Coma“ vor.³⁷² Heute unterscheiden wir das Coma diabeticum als hyperglykämisches Koma von der Ketoazidose (mit ebenfalls stark erhöhten Blutzuckerwerten), welche die von Kußmaul charakteristisch beschriebene Atmung hervorruft.³⁷³

³⁶⁸ Ebd., S. 119.

³⁶⁹ Stadelmann (1883), S. 443-444.

³⁷⁰ Pagel (1901), S. 1190-1191.

³⁷¹ Naunyn (1906), S. 329.

³⁷² Ebd., S. 330.

³⁷³ Arastéh et al. (2013), S. 680.

Zum Thema Azidose, der Übersäuerung des Körpers, lieferte Naunyn gemeinsam mit seinem Assistenten Hallervorden entscheidende Erkenntnisse. Er beschrieb – ähnlich wie Stadelmann einige Jahre zuvor –, dass bei schweren Fällen von Diabetes (meist junge Patienten) zuweilen eine überschießende Säureproduktion stattfindet. „Da die Säure oder die Säuren, um deren abnormes Auftreten es sich bei dieser diabetischen Acidose handelt, an Alkali gebunden im Urin ausgeschieden werden, so entziehen sie dem Körper Alkalien; bei reichlicher, anhaltender Säurebildung (schwerer Acidosis) entsteht so im Organismus leicht Mangel an dem zur Neutralisierung nötigen Alkali; dieser verrät sich durch das Auftreten gesteigerter NH_3 -Ausscheidung“.³⁷⁴ Denn unter physiologischen Bedingungen würde das NH_3 der Eiweiße als Harnstoff ausgeschieden werden. Durch die überschießende Säureproduktion entstehe „Alkalibedürfnis“ entstünde,³⁷⁵ wobei die NH_3 -Ausscheidung ein Maß für die Azidose bzw. für dieses Alkalidefizit sei.

Die für die Azidose ursächliche Säure sei fast ausschließlich die im Übermaß produzierte linksdrehende β -Oxybuttersäure. Das Aceton, welches beim diabetischen Koma zur Acetonurie und zum speziellen Atemgeruch führe, entstehe hierbei über Acetessigsäure aus β -Oxybuttersäure. Allerdings sei die Menge des ausgeschiedenen Acetons kein Maß für die Menge der gebildeten β -Oxybuttersäure. Naunyn nahm also an, eine ausgeprägte Azidose führe ins Coma diabeticum und zum Tod – umgekehrt liege das Coma diabeticum niemals ohne eine Azidose vor.³⁷⁶ Die β -Oxybuttersäure komme nicht nur beim Diabetiker vor, sie sei auch schon bei Patienten anderen Erkrankungen und sogar bei Gesunden im Urin gefunden worden. Sie komme dann vor, wenn Kohlenhydrate im Körper nicht verarbeitet würden, oder eben, wenn keine mit der Nahrung aufgenommen würden. Lange hätte die Annahme geherrscht, jene Azidosekörper bzw. Acetonkörper würden aus Proteinen gebildet, nun sei die Idee verbreitet, sie stammten vom Fett. Naunyn sah hier keinen Grund, sich auf eins von beidem festzulegen, da Fett ja auch aus Eiweiß gebildet werden könne.³⁷⁷

³⁷⁴ Naunyn (1906), S. 334.

³⁷⁵ Ebd., S. 216.

³⁷⁶ Ebd., S. 335.

³⁷⁷ Ebd., S. 220.

Insgesamt brachte Naunyn die Erforschung des diabetischen Komas entscheidend voran: Eine Person, die keine Kohlenhydrate verwerten kann – sei es, weil sie keine aufnimmt, oder weil die Körperzellen nicht fähig sind, Glukose aufzunehmen – bildet Ketonkörper. Die übermäßige Produktion dieser Ketonkörper führt zur diabetischen Ketoazidose, was zu einem Basen-Defizit führt. Die Idee der Ketonkörper als Energieträger kam bei Naunyn allerdings noch nicht vor; ebenso wenig brachte er die Verschiebung des Säure-Base-Verhältnisses in Verbindung mit der Kußmaul-Atmung. Diese Erkenntnisse wurden erst im 20. Jahrhundert erworben.³⁷⁸

³⁷⁸ Schumacher (1961), S. 12.

6. Endokrinologische Perspektive

Nach den 1889 von Mering und Minkowski neu gewonnen Erkenntnissen, dass ein Hund nach Pankreasexstirpation diabetisch wird, richtete sich der Fokus in der weiteren Erforschung des Diabetes mellitus nun vornehmlich auf das Pankreas. Dennoch wird in den verschiedenen nach 1889 publizierten Theorien deutlich, dass die Pathogenese des Diabetes mit der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes längst nicht geklärt und in die Fixierung auf das Pankreas nicht absolut war. Der Internist Carl von Noorden (1858 - 1944) etwa warnte 1895 davor, jeden Diabetes mit dem Pankreas in Verbindung zu bringen, da ein solch starker Fokus einen weiteren Erkenntnisgewinn verhindern könne – wie dasselbe einst mit der Leber geschehen sei.³⁷⁹ Im selben Jahr gründete von Noorden zusammen mit dem Frankfurter Arzt Eduard Lampé (1857 - 1924) die *Privatlinik für Zuckerkrankte und diätetische Kuren* im Frankfurter Stadtteil Sachsenhausen, die später als *Carl-von-Noorden-Klinik* beziehungsweise als *Klinik Dr. Lampé* bekannt wurde und die heute *Krankenhaus Sachsenhausen* heißt.³⁸⁰

In den Jahren nach 1889 kam nun neben der pathologisch-anatomischen und physiologischen Forschungsperspektive noch eine neue hinzu: die endokrinologische. Das endokrinologische Prinzip von Botenstoffen (Hormonen), die über die Blutbahn zu ihren Zielorganen gelangen und dort bestimmte Wirkungen hervorrufen, war noch nicht allgemein etabliert. Diese neuartige Vorstellung einer humoral gesteuerten Wechselbeziehung löste teilweise die alte Idee von einer durch Nerven- und Reflexfähigkeit hergestellten Verbindung zwischen Körperzellen ab,³⁸¹ was sich auch am Beispiel des Diabetes beobachten lässt. Das Zentralnervensystem oder andere Organe als Ursprungsorte der Erkrankung wurden 1889 nicht sofort durch das Pankreas ersetzt, vielmehr dauerte es mehrere Jahrzehnte, bis sich die Idee eines im Pankreas gebildeten Hormons durchsetzte, das den Zuckerstoffwechsel steuert.

³⁷⁹ Noorden (1895), S. 53.

³⁸⁰ Siehe <https://www.krankenhaus-sachsenhausen.de/wir-ueber-uns/geschichte/> [Stand: 27.4.2023]. Bei der Privatlinik für Zuckerkrankte und diätetische Kuren handelte es sich vermutlich um die erste Fachklinik für Diabetes in Europa. Im Alter von 36 Jahren bekam von Noorden 1894 eine Anstellung zum Chefarzt für Innere Medizin am Städtischen Krankenhaus in Frankfurt, die er bis 1906 innehatte.

³⁸¹ Stoffregen (2007), S. 354.

Die Idee der inneren Sekretion war nicht vollkommen neu: Der Göttinger Physiologe und Zoologe Arnold Adolph Berthold (1803 - 1861) publizierte schon 1849 seine Versuche an Hähnen, deren Hoden er autotransplantierte. Anschließend habe er keine Atrophie des Hahnenkamms beobachten können, die sonst bei Kastration zu sehen gewesen wäre. Berthold zog daraus den Schluss, dass die Wirkung des Hodens auf den Hahnenkamm übers Blut vermittelt werde. Bertholds Versuche gerieten lange Zeit in Vergessenheit – wohl aufgrund gescheiterter Wiederholungsversuche – und wurden erst 1910 in Wien erfolgreich reproduziert.³⁸²

Sechs Jahre nach Bertholds Versuchen prägte Claude Bernard 1855 den Begriff der *Inneren Sekretion*: „Il y a deux sécrétions dans le foie, l'une externe, celle de la bile, l'autre interne, celle de sucre.“ – Es gebe zwei Sekrete in der Leber: Ein äußeres, die Galle, und ein inneres, den Zucker.³⁸³ Das Blut fungiere hier als inneres Medium (*milieu intérieur*), in das der Zucker abgegeben werde. Im Blut gebe es nämlich Stoffe, die von außen kämen und nach außen gingen (etwa Wasser, Gase). Es gebe aber auch solche, die von innen, also aus dem Organismus selbst stammen würden, hier entstünden und vergingen.³⁸⁴ Bernards Idee des Blutes als einem inneren Medium, als verbindendem Element verschiedener Organe, als Träger und Übermittler körpereigener Stoffe, nicht „das einfache Ergebnis einer Nahrungsverflüssigung“, war wegbereitend.

Ebenfalls 1855 stellte der englische Arzt Thomas Addison (1793 - 1860) fest, dass der später nach ihm benannte *Morbus Addison* auf eine Erkrankung der Nebennieren zurückzuführen sei. Ein Jahr darauf exstirpierte der britisch-französische Physiologe und Neurologe Charles-Édouard Brown-Séquard (1817 - 1894) die Nebennieren, postulierte deren Lebensnotwendigkeit und ferner, dass alle Drüsen bestimmte Stoffe bildeten, die sie ans Blut abgäben und deren Fehlen Krankheiten verursachten.³⁸⁵ Brown-Séquard veröffentlichte 1889 eine international vielbeachtete Mitteilung, in der er über die physische und psychische Wirkung eines sich selbst injizierten Hodenextraktes

³⁸²Bettendorf (1995), S. 35.

³⁸³ Bernard (1855), S. 100.

³⁸⁴ Bernard (1878), S. 76-77.

³⁸⁵ Stoffregen (2007), S. 354.

von Meerschweinchen schrieb. Das Aufsehen dieser Veröffentlichung war groß und der Impuls für die Wissenschaft bedeutend – wenngleich später vermutet wurde, dass Brown-Séquard einer Täuschung erlegen war, da die verwendeten Extrakte nicht hätten wirksam sein können.³⁸⁶ Das Forschungsinteresse rund um die innere Sekretion jedenfalls war geweckt: 1901 wurde Adrenalin von dem japanischen Chemiker Jōkichi Takamine (1854 - 1922) erstmals in kristalliner Form gewonnen, nachdem die blutdrucksteigernde Wirkung dieser Substanz in Form eines Nebennierenmarkextraktes 1894 beobachtet worden war.³⁸⁷ 1902 entdeckten die beiden britischen Physiologen William Bayliss (1860 - 1924) und Ernest Henry Starling (1866 - 1927) mit Sekretin das erste Hormon. Die Wirkung des Verdauungshormons Sekretin auf den Darm belegten die beiden Forscher durch die Applikation von Salzsäure ins Duodenum. Sie zeigten, dass das Pankreas trotz Durchtrennung der Nerven zwischen Duodenum und Pankreas ein alkalisches Verdauungssekret ausschütete.³⁸⁸ 1905 prägte Henry Starling den Begriff *Hormon* (von griechisch *hormán* = anstacheln).³⁸⁹

Anhand dieses kurzen Überblicks über die Anfänge der Endokrinologie sollte es leichter fallen, die Ereignisse rund um die Aufklärung der Pathogenese des Diabetes mellitus einzuordnen. Einen entscheidenden Beitrag hierfür leistete der französische Pathologe und Histologe Edouard Laguesse (1861 - 1927). Er verwendete 1893 in einer Mitteilung über die innere Sekretion der Langerhans-Inseln im Pankreas den Begriff *endokrin*, wenngleich der Begriff der *Endokrinologie* erst 1905 durch den Italiener Nicola Pende (1880 - 1970) geprägt wurde. Laguesses Werk als Grundpfeiler der neuartigen endokrinologischen Krankheitskonzeption des Diabetes mit Fokus auf die Langerhans-Inseln ist von großem Wert. Er hatte 1889 begonnen, seine histologischen Studien über das Pankreas zu publizieren³⁹⁰ und bezeichnete 1893 erstmals die zwischen den Azini verteilt liegenden Inseln nach dessen Entdecker als *Îlots de Langerhans*. Er unterzog diese Zellgruppen einer eingehenden histologischen Untersuchung und beschrieb detailliert deren Morphologie in Gegenüberstellung zum exokrinen Teil der Drüse. Über die Inselchen schrieb er: „La masse pleine se lobe, se ramifie,

³⁸⁶ Doerr/Ule (1970), S. 1-2.

³⁸⁷ Stoffregen (2007), S. 354.

³⁸⁸ Eysselein/Goebell (1982), S. 298.

³⁸⁹ Stoffregen (2007), S. 354.

³⁹⁰ Hoet (1953), S. 322.

dissociée par les vaisseaux sanguins“ – „die feste Masse ist gelappt, verzweigt, durch Blutgefäße dissoziiert“. Er beschrieb ihren epithelialen Charakter und dass es kein gewöhnliches Lumen gebe.

Er schrieb, dass die Zellen der Langerhans-Inseln bei Kontakt mit Blut ein Sekret in dasselbe entleerten. Darüber hinaus stellte er fest, dass die Langerhans-Inseln bereits beim Fötus zu finden seien. Seinen Artikel schloss er mit der Feststellung, dass durch das Pankreas eine externe und interne Sekretion bereitgestellt werde und beschrieb den Charakter der Langerhans-Inseln als *endocrine*. An dieser Stelle sollte allerdings noch bemerkt werden, dass Laguesse vermutete, die exokrinen und endokrinen Zellen gingen sukzessive ineinander über, die Zellen wandelten sich also ineinander um.³⁹¹ 1894 veröffentlichte Laguesse erneut eine Mitteilung, in der er darauf hinwies, dass die Langerhans-Inseln sekretorisches Gewebe seien und es sich hierbei vermutlich um eine interne Sekretion handele.³⁹²

Bemerkenswert ist, dass ausgerechnet Rudolf Virchow bereits 1854 in einer Mitteilung in seinem *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin* eine innere Sekretion des Pankreas vermutete: Er hatte das Pankreas des Ochsen einigen Untersuchungen unterzogen und berichtete über den ausgepressten Pankreassaft, in dem er Leucin und wahrscheinlich auch Tyrosin gefunden hatte, außerdem eine große Menge an schleimiger Substanz. Zuletzt sprach Virchow die Vermutung aus, dass das Pankreas gewisse Stoffe für die Leber zur weiteren Verarbeitung und Abscheidung präpariere und „dass auch diese Drüse nicht bloss nach aussen, sondern auch nach innen, in das Blut secerniere.“³⁹³ Genauer erklärte er nicht, wie er sich jene innere Sekretion vorstelle und ebenso wenig, wie er zu diesem Schluss kam. Vielleicht erteilte er einige Jahre später aufgrund dieser vermuteten inneren Sekretion seinem Doktoranden Paul Langerhans den Auftrag, die Histologie des Pankreas zu untersuchen, um hierüber neue Erkenntnisse zu gewinnen.

³⁹¹ Laguesse (1893), S. 819-820.

³⁹² Laguesse (1894), S. 667-669.

³⁹³ Virchow (1854), S. 580.

Wie im Kapitel über die Dissertation von Langerhans bereits dargestellt wurde, konnte sich dieser die Funktion der von ihm erstmals beschriebenen Zellhaufen nicht erklären, lieferte aber eine detaillierte histologische Beschreibung der Bauchspeicheldrüse. Er ebnete damit den Weg für die spätere Feststellung einer inneren Sekretion. Wie bereits besprochen brachte der Pathologe Laguesse bereits 1893 die Idee einer inneren Sekretion der Langerhans-Inseln auf. Im folgenden Jahrzehnt schrieben verschiedene Forscher ihre Diabetes-Theorien nieder – manche erkannten bald die postulierte endokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse an und machten sie zum Zentrum ihrer Theorien, andere erwähnten sie, maßen ihr allerdings keine große Bedeutung bei, für wieder andere war die endokrine Idee vollkommen irrelevant. Diese verschiedenen Theorien sollen im Folgenden diskutiert werden.

1900 beschrieb der Pathologe David Hanseemann (1858 - 1920) in der *Berliner Klinischen Wochenschrift* das Prinzip der Organtherapie, die in diesen Jahren basierend auf der Theorie der Inneren Sekretion aufkam. Hanseemann erklärte, dass verschiedene Zellen spezifische, für den Organismus notwendige Substanzen produzieren würden. Falle diese Produktion aus, etwa durch Untergang jener spezifischen Zellen, könne versucht werden, dem Körper die spezifische Substanz zuzuführen. „Das Bestreben geht also dahin, auf diese Weise die altruistische Thätigkeit einer Zellart zu ersetzen.“ Wie hier anklingt, baut nach Hanseemann die Organtherapie auf der Spezifität und dem Altruismus der Zellen auf. Die einverleibte Substanz könne nur an die Stelle einer positiven Funktion, also der inneren Sekretion von Organen, treten. Daraus ergebe sich zwangsläufig, dass bei einer Überproduktion einer gewissen Substanz, wie beim Morbus Basedow, eine Organtherapie keinen Sinn habe. Für eine Schilddrüsenunterfunktion etwa müsse nun ein Tier gefunden werden, dessen Schilddrüse der des Menschen am ähnlichsten sei. Da die Wirkung der Organtherapie sich auf die innere Sekretion eines bestimmten Organes beschränke, funktioniere etwa die Verfütterung von Leber bei Lebererkrankungen nicht oder die der Niere bei Nierenerkrankungen. „Auch beim Pankreasdiabetes wird man von der Organtherapie keinen vollen Erfolg erwarten können, obwohl diese Krankheit vorzugsweise auf dem Ausfall der inneren Secretion dieses Organs beruht.“³⁹⁴ Warum genau er die Organtherapie

³⁹⁴ Hanseemann (1900), S. 935.

im Falle des Diabetes für ungeeignet hielt, erklärte Hansemann nicht. Allerdings gilt es zu bedenken, dass die ausgefallene endokrine Funktion des Pankreas beim Diabetes um 1900 keine bewiesene These war. Bemerkenswert ist indessen, dass Hansemann diese nicht weiter diskutierte und als gesetzt annahm. Vermutlich hielt Hansemann die Organtherapie beim Diabetes aufgrund der exokrinen Funktion des Pankreas für eingeschränkt einsetzbar.

Ein Blick zurück in die Forschung der Zeit vor Minkowskis und Merings Entdeckung zeigt, dass bereits zuvor Wissenschaftler Vorstellungen von hormonähnlichen Regulatoren hatten, so etwa der italienische Kliniker Arnaldo Cantani: Dieser beschrieb 1877 die Faktoren, die – wie er es ausdrückte – den Stoffwechsel bildeten. Erstens seien dies der „Organismus selbst in all seinen Theilen, Zellgruppen, Lebensorganen, histologischen und physiologischen Systemen“, zweitens die Ernährung („das Baumaterial“) und drittens die „Regulatoren“. Diese sogenannten Regulatoren beschrieb Cantani wie folgt: „Es sind dies alle äusserlich und innerlich wirkenden Kräfte, die das organische Leben beeinflussen und für dasselbe physische, chemische oder physiologische Reize werden.“³⁹⁵ Damit schilderte Cantani – ohne dies bereits so zu benennen – die Funktionsweise von Hormonen und ihre Aufgabe für den Stoffwechsel. Wie wichtig diese Regulatoren für die Pathogenese des Diabetes sind, ahnte Cantani vermutlich nicht. Erwähnenswert ist sein Verständnis vom Stoffwechsel dennoch, da die Vorstellung von bestimmten Stoffen als Regulatoren des Stoffwechsels damals vereinzelt vorhanden, jedoch nicht gängig war. Vermutlich legte eine solche Offenheit einiger Forscher gegenüber endokrinologischen Modellen nach 1889 den Grundstein für die weitere Aufklärung rund um den Diabetes.

Die Idee, dass für das Verständnis von Krankheiten und daraus abgeleiteten Therapien die pathologische Anatomie nicht allein der Schlüssel sein könne, spielte bereits für Cantani 1877 eine große Rolle: „Aus diesem allen folgt, dass der besondere Gesichtspunkt der Pathologie und der Behandlung des Stoffwechsels vor allem eine chemische sein muss sowohl für die Physiologie als für die Pathologie. Wir werden die Anatomie nicht bei Seite lassen, jedoch wollen wir das objective Beobachtungsfeld

³⁹⁵ Cantani (1877), S. 19.

erweitern und uns nicht auf das Studium der Formen beschränken.“ Man vernachlässige die Zusammensetzung der organischen Elemente hierbei zu sehr.³⁹⁶

Leopold Oser (1839 - 1910), Professor für Innere Medizin an der Universität Wien, besprach 1898 die zwei gängigen Erklärungsversuche des experimentellen Pankreasdiabetes, die schon Minkowski und Mering angeführt hatten:³⁹⁷ Erstens die Anreicherung eines toxischen Stoffes, zweitens der Ausfall einer gewissen „inneren Funktion“ des Pankreas.³⁹⁸ Inzwischen sprächen laut Oser alle Hinweise für die zweite Möglichkeit – wie genau diese innere Funktion aussehe, sei jedoch weiterhin ungeklärt. Oser fasste anschließend die drei bekannten verschiedenen Forschungsansätze zusammen: Erstens den von Jacques Raphaël Lépine (1840 - 1919), zweitens den von Chaveau und Kaufmann, drittens den der Brüder Cavazzani. Lépine habe die Idee eines glykolytischen Ferments gehabt, das in den weißen Blutkörperchen aus dem Pankreas in den Kreislauf gelange und Voraussetzung für den Zuckerverbrauch im Gewebe sei.³⁹⁹ Chaveau und Kaufmann hätten die Auffassung einer engen Verbindung von Leber und Pankreas in der Regulation des Zuckerstoffwechsels vertreten. Sie seien nicht der Meinung gewesen, dass der Zucker nicht in normaler Art und Weise verbraucht werden könne, sondern dass in der Leber zu viel davon gebildet würde. Das Pankreas reguliere durch das Nervensystem vermittelt die Zuckerbildung der Leber.⁴⁰⁰ Zuletzt diskutierte Oser die Theorie der Brüder Cavazzani: Die Pankreasexstirpation führe demnach durch Reizung des Plexus coeliacus zu einer veränderten Leberfunktion – die Reizung des Plexus coeliacus führe durch vermehrte Zuckerproduktion in der Leber zu einer erhöhten Zuckerausscheidung. Die verminderte Pankreasfunktion führe zu einer verminderten Verdauung von Proteinen und so zum Verfall des Organismus.⁴⁰¹

³⁹⁶ Ebd., S. 7-8.

³⁹⁷ Minkowski/Mering (1890), S. 384.

³⁹⁸ Oser (1898), S. 43-44.

³⁹⁹ Ebd., S. 45.

⁴⁰⁰ Ebd., S. 49.

⁴⁰¹ Ebd., S. 51.

6.1 Der experimentelle Pankreasdiabetes

Die Entdeckung des sogenannten experimentellen Pankreasdiabetes durch Oskar Minkowski und Josef von Mering gilt als eine Zäsur für die Diabetes-Forschung: Betrachtet man Diabetes-Theorien im 19. Jahrhundert, so gibt es wohl stets ein *vor* und ein *nach* 1889. Deshalb wird dieser wichtigen Arbeit und ihren Erkenntnissen hier ein eigener Unterabschnitt gewidmet.

Oskar Minkowski stammte aus Kowno im damaligen Russland, ging für Teile seiner Gymnasialzeit und zum Studieren nach Königsberg, später nach Freiburg und 1888 nach Straßburg. Er war Assistent und Schüler von Bernhard Naunyn. Schon vor der Entdeckung und vor allem auch danach widmete Minkowski einen großen Teil seiner Forschung dem Diabetes mellitus, 1884 wies er β -Oxybuttersäure, einen Ketonkörper, im Urin nach.⁴⁰² Josef von Mering schlug einen ganz anderen wissenschaftlichen Weg ein als Minkowski und forschte auf dem Gebiet der Physiologie und Pharmakologie. Er entwickelte zusammen mit Emil Fischer (1852 - 1919) das Präparat Veronal® (Barbital).⁴⁰³ In Straßburg trafen die beiden Forscher aufeinander, hier fanden auch die Pankreasexstirpationen statt.⁴⁰⁴

Minkowski und Mering exstirpierten bei insgesamt 21 Hunden das Pankreas vollständig und berichteten hiernach, stets einen Diabetes mellitus beobachtet zu haben, sofern die Hunde nicht kurz nach der Operation verstarben. Es handele sich hierbei explizit nicht um eine vorübergehende Glykosurie, sondern um einen ausgeprägten, andauernden Diabetes mellitus, „welcher in jeder Beziehung der schwersten Form dieser Krankheit beim Menschen entspricht.“ Drei der Hunde seien innerhalb von 24 Stunden nach der Operation verstorben, hätten aber alle zuvor keinen Harn gelassen, weshalb bei ihnen kein Diabetes diagnostiziert werden konnte.⁴⁰⁵ Im Detail hätte die Symptomatik aus einer abnormen Gefräßigkeit, einem gesteigerten Durstgefühl und einer erheblichen Polyurie bestanden. Außerdem seien eine rasche Abmagerung und ein rapider Kräfteverfall beobachtet worden. Auch sei wie häufig beim Menschen Aceton,

⁴⁰² Wormer (1994), S. 538-539.

⁴⁰³ Houssay (1989), S. 395.

⁴⁰⁴ Tattersall (2009), S. 36.

⁴⁰⁵ Mering/Minkowski (1890), S. 377.

Acetessigsäure sowie Oxybuttersäure im Urin aufgefallen; der Blut- und Urinzuckergehalt sei beträchtlich erhöht gewesen.⁴⁰⁶ Trotz des Fokus der Arbeit – den aufgetretenen Diabetes – wiesen Minkowski und Mering darauf hin, dass nach Pankreasexstirpation bei den Hunden auch eine beträchtliche Fett- und Eiweißverdauungsstörung vorgelegen habe.⁴⁰⁷

Zu Beginn der Arbeit zählten Minkowski und Mering Pankreas-Exstirpationsversuche anderer Forscher auf, die ohne dasselbe Ergebnis geblieben seien oder bei denen der Urinzuckergehalt nicht getestet worden sei. Aufgrund der Schwierigkeit der Operation durch die Besonderheiten der Topographie dieses Organs sei die Exstirpation häufig nicht vollständig gelungen. Schon der Anatom Johann Conrad Brunner (1653 - 1727) habe als Erster den besagten Versuch durchgeführt, jedoch ohne postoperativ irgendeine Störung bei den Hunden zu beobachten. Er habe allerdings auch nicht die gesamte Bauchspeicheldrüse entfernt.⁴⁰⁸ Liest man allerdings in Brunners Experimenten aus dem Jahre 1683 nach, findet man in mindestens zwei Experimenten von Pankreasexstirpationen bei Hunden diabetische Symptome beschrieben. In seinen auf Latein verfassten Schriften schrieb er über die Hunde etwa „Sitiit & ex rivulo per oppidum decurrente bibit impense“⁴⁰⁹ („Er hatte Durst und trank heftig aus einem durch die Stadt fließenden Bächlein“); an anderer Stelle: „Dedi panis frustula aliquot, quae avide devoravit“⁴¹⁰ (zu Deutsch: „Ich gab ihm einige Bröckchen Brot, die er gierig hinunterschlang“). Damit gilt Brunner, der sich selbst um viele Erkenntnisse in der Anatomie verdient machte und als Professor der Anatomie an der Universität Heidelberg wirkte, heute aus – allerdings anachronistischer – Perspektive zumindest retrospektiv als „Erstbeschreiber“ diabetischer Symptome nach Pankreasexstirpation.⁴¹¹ Ole Christian Zimmermann beurteilte aus demselben Grund Brunners Beschreibungen als bedeutend, wenngleich er feststellte, dass Brunner selbst die beobachtete Polydipsie, Polyphagie und Polyurie als Folgeerscheinungen der Operation und nicht als diabetische Symptome eingeordnet habe.⁴¹²

⁴⁰⁶ Ebd., S. 378.

⁴⁰⁷ Ebd., S. 387.

⁴⁰⁸ Ebd., S. 372.

⁴⁰⁹ Brunner (1683), S. 38.

⁴¹⁰ Loc. cit.

⁴¹¹ Buess (1955), S. 682-683.

⁴¹² Zimmermann (1989), S. 236.

Minkowski und Mering gingen außerdem darauf ein, dass es immer wieder Experimente gegeben habe, bei denen versucht worden sei, das Pankreas – etwa durch Injektionen in die Ausführungsgänge – funktionell auszuschalten, da die vollständige Exstirpation für unmöglich befunden wurde. Claude Bernard etwa habe solche Experimente durchgeführt und eine Störung der Fettresorption, also erhebliche Verdauungsstörungen festgestellt. Auch Moritz Schiff habe einen solchen Versuch mit der Einspritzung von Paraffin in die Ausführungsgänge unternommen, um so eine vollständige Verödung herbeizuführen, allerdings ohne im Verlauf Verdauungsstörungen zu beobachten. Außerdem erwähnten Mering und Minkowski die Arbeiten von Edwin Klebs und Hermann Munk, die bereits an anderer Stelle besprochen wurden. Sie hatten nach Pankreasexstirpation keine diabetischen Symptome beobachtet und führten aufgrund anderer Beobachtungen den Diabetes bei Menschen auf Läsionen des Plexus solaris zurück. Mering und Minkowski berichteten noch von Versuchen von Dittmar Finkler (1852 - 1912), Senn und G. Martinotti, die sämtlich nach Pankreasexstirpation keinen Diabetes dokumentiert hätten.⁴¹³

Mering und Minkowski gingen später auf ihr genaues Vorgehen ein: Es komme bei der Pankreasexstirpation vor allem auf die Blutstillung, die Verhinderung einer Nekrose des Duodenums und eine strenge Antisepsis an. Trotz streng antiseptischem Arbeiten gelang es nur einmal unter zwanzig diabetischen Hunden, eine Heilung herbeizuführen – sie hätten fast immer gegen Eiterungen und Abszedierungen kämpfen müssen. Unter den Hunden ohne Diabetes-Symptome seien die Wunden komplikationslos ausgeheilt. „Das Besondere [...] liegt nämlich darin, dass die Hunde nach vollständiger Entfernung diabetisch sind und, ebenso wie der diabetische Mensch, eine geringe Tendenz zur Wundheilung und eine verminderte Resistenz gegen die eindringenden Eiterungserreger zeigen.“⁴¹⁴

Bezüglich der Ursache des Diabetes nach Pankreasentfernung gelte es zunächst festzustellen, ob dieser eine direkte Folge der aufgehobenen Pankreasfunktion sei oder ob er auf eine bei der Operation erfolgte Läsion zurückzuführen sei. Dabei läge auch

⁴¹³ Mering/Minkowski (1890), S. 373-374.

⁴¹⁴ Ebd., S. 375-376.

aufgrund der Untersuchungsergebnisse von Klebs und Munk besonderes Augenmerk auf dem nervösen Apparat, speziell dem Plexus solaris. Man habe bei den nachfolgenden Sektionen nie derartige oder andere, relevante Nebenverletzungen gefunden. Ein Argument gegen die Theorie der inneren Sekretion von Vertretern des neuronalen Krankheitskonzepts sollte später tatsächlich sein, ob der Diabetes durch Nervenverletzungen ausgelöst werde. Minkowski und Mering nahmen auf diese Hypothese bereits 1890 Bezug und schrieben: „Wir durchtrennten [...] zunächst in einem Versuche das ganze Mesenterium vor dem Pankreas, so dass dieses nur in Verbindung mit dem Duodenum zurückgelassen wurde. Der betreffende Hund wurde nicht diabetisch.“ Sie durchtrennten also relevante Nervenverbindungen, beließen jedoch das Organ und die Gefäßverbindungen und beobachteten danach keinen Diabetes.⁴¹⁵

Um weiter zu belegen, dass die ausgefallene Pankreasfunktion den Diabetes verursache, hätten sie mehrmals nur Teile des Pankreas entfernt und danach stets keinen Diabetes beobachtet. Nachdem sie später die Reste der Bauchspeicheldrüse entfernt hätten, sei ein Diabetes aufgetreten.⁴¹⁶ Die Forscher, die bisher eine Störung der Bauchspeicheldrüse als Ursache des Diabetes erkannt hätten, hätten den Diabetes meist als Folge einer gestörten Pankreassekretion gesehen. Dem widersprachen Mering und Minkowski allerdings entschieden, da der durch die Operation hervorgerufene Diabetes auch ohne Nahrungsaufnahme bestünde und insofern nicht auf die gestörte Verarbeitung im Darm zurückzuführen sei. „Es kann sich hier also nicht um das Ausbleiben einer Einwirkung des Pankreassaftes auf die Ingesta handeln, sondern nur um eine Störung, welche die Pankreasexstirpation für den intermediären Stoffwechsel im Innern des Organismus zur Folge hätte.“ Mering und Minkowski diskutierten nunmehr zwei Möglichkeiten der Störung: Entweder falle irgendetwas Abnormes im Organismus an, „d. h. [...] das Pankreas hat in der Norm die Aufgabe, irgend eine, vielleicht ferment- oder giftartig wirkende Substanz fortzuschaffen, deren Retention im Organismus die Zuckerausscheidung bewirkt“ oder aber es sei Teil der normalen Funktion des Pankreas, den Verbrauch des Zuckers im Körper zu vermitteln.⁴¹⁷ Ersteres sei sowohl durch das Unterbinden von Ausführungsgängen, als auch durch die Exstirpation der

⁴¹⁵ Ebd., S. 380.

⁴¹⁶ Loc. cit.

⁴¹⁷ Ebd., S. 382-383.

Ausführungsgänge und der ringsum liegenden Teile widerlegt worden, da hierbei kein Diabetes entstanden sei.⁴¹⁸

Minkowski korrigierte diese Schlussfolgerung 1893, indem er schrieb, dass die angeführten Versuche streng genommen nicht beweisend seien. Es sei nämlich denkbar, dass diese verursachende Substanz gar nicht mit dem Pankreassekret, sondern auf anderem Wege ausgeschieden werde. Er halte er diese Möglichkeit für unwahrscheinlich, sie sei dennoch nicht grundsätzlich von der Hand zu weisen.⁴¹⁹ Mering und Minkowski schlossen 1890, dass der Diabetes nur auf eine ausgefallene Funktion des Pankreas, nämlich den Verbrauch des Zuckers im Organismus, zurückgeführt werden könne.⁴²⁰

Eine weitere Frage, die sich aufdrängte, war das Problem, ob die Vermittlung des Verbrauchs von Zucker eine spezifische Pankreasfunktion sei oder ob diese auch von anderen Organen übernommen werden könnte – ob also der Verbrauch von Zucker im Organismus nach Pankreasexstirpation nur beeinträchtigt oder vollständig aufgehoben sei.⁴²¹ Diese Frage versuchten Minkowski und Mering zu untersuchen, indem sie Zuckeraufnahme und Zuckerabgabe über den Urin maßen und Bilanzrechnungen bezüglich des Eiweißverbrauchs anstellten, hielten diese Frage jedoch trotz ihrer Untersuchungen letztlich für unentschieden. Eine Aufklärung sei nur durch weitere Untersuchungen möglich: „Wir beschränken uns vorläufig auf die Mittheilung der wichtigsten bis jetzt gewonnen Resultate, in der Hoffnung zu weitergehenden Forschungen über die hier berührten Fragen eine Anregung gegeben zu haben.“⁴²²

1893 widmete Oskar Minkowski, der sich infolge der Entdeckung von 1889 ausführlich mit dem Pankreasdiabetes auseinandersetzte, diesem Thema erneut eine Publikation. Hier wies er darauf hin, dass nicht nur die Glukose nicht mehr in normaler Weise verbraucht werde, sondern dass auch die Glykogenbildung in der Leber gestört sei – ein

⁴¹⁸ Ebd., S. 384

⁴¹⁹ Minkowski (1893), S. 85-86.

⁴²⁰ Mering/Minkowski (1890), S. 384.

⁴²¹ Ebd., S. 384.

⁴²² Ebd., S. 387.

Zusammenhang zwischen beidem sei anzunehmen.⁴²³ „Nun ist ja die Frage nach dem Schicksal des Glykogens immer noch strittig“, schrieb Minkowski weiter. Es sei ungeklärt, ob das Glykogen in Form von Glykogen oder von Zucker im Körper verwendet werde oder ob diese Umwandlung ein pathologischer Prozess sei. Er diskutierte verschiedene Ansätze der vermehrten Zuckerbildung beim Diabetiker oder die pathologische Retention eines Stoffes, die er jedoch sämtlich nicht für stichhaltig hielt.⁴²⁴ Viel plausibler sei, dass das Pankreas in der Norm eine besondere Funktion beim Verbrauch des Zuckers zu erfüllen habe, und dass der Ausfall dieser Funktion die Ursache des Diabetes sei.

Neben Mering und ihm selbst hätten sich die meisten Forscher derart positioniert – allerdings könne über das Wesen dieser Funktion bisher nur Vermutungen geäußert werden. Lépins Erklärung, der von einer fermentartigen Substanz ausgehe, die die Zuckerzerstörung vermittele, halte er grundsätzlich nicht für unwahrscheinlich, nur stimme er nicht mit Lépins Erklärung über die Natur dieses Stoffes überein.⁴²⁵ Es müsse sich bei der Pankreasfunktion nicht um ein „glykolytisches“ Ferment handeln. „Es könnte z. B. das Pankreas z. B. auch in irgendeiner Weise auf die Organe einwirken, welche in der Norm den Zucker verbrauchen, indem es daselbst Affinitäten freimacht, an welche sich das Zuckermolekül anlagern kann.“ Alternativ läge der Zucker normalerweise in einer lockeren Bindung vor, die ihn für die Verbrennung unangreifbar mache, und das Pankreas löse diese Verbindung.

Minkowski schloss folgendermaßen „Es liegt mir fern, mich für eine dieser Annahmen bestimmt entscheiden zu wollen.“⁴²⁶ Er reihte mehrere Hypothesen aneinander, die er teilweise diskutierte, teilweise aber nicht näher ausführte, auch weil er unbewiesene Spekulationen nicht unbelegt weiter ausführen wollte. Einige Hypothesen hielt Minkowski für wahrscheinlicher, andere für weniger wahrscheinlich – er wagte es nicht, sich final für eine dieser vielen zu entscheiden, wohl aber erörterte er denkbare Möglichkeiten. Er formulierte gerade bei den zuletzt genannten Hypothesen nicht, wie genau das Pankreas seine Funktion wahrnehme – das Prinzip der inneren Sekretion

⁴²³ Minkowski (1893), S. 83-84.

⁴²⁴ Ebd., S. 87-89.

⁴²⁵ Ebd., S. 90-92.

⁴²⁶ Ebd., S. 95-96.

beschrieb er an dieser Stelle nicht. Merings und Minkowskis wichtiger Beitrag war also der deutliche Nachweis, dass die nach Exstirpation ausgefallene Pankreasfunktion einen Diabetes mellitus verursacht. Diese Feststellung markiert einen Wendepunkt in der Theoriebildung, auch wenn die beiden Forscher selbst noch keine ausgefeilte eigene Diabetes-Theorie aufstellten. Sie schafften die Voraussetzung für die Entwicklung der endokrinologischen Perspektive und waren die entscheidenden Impulsgeber für die Diabetesforschung der nachfolgenden Jahrzehnte.

Merings und Minkowskis Entdeckung markiert eine Zäsur in der Diabetes-Forschung, und so ist auch die Frage von Interesse, wie diese Entdeckung zustande kam. Jahre nach der Veröffentlichung kam immer wieder die Diskussion auf, welcher der beiden Forscher den größeren Anteil an dieser Entdeckung gehabt habe. Tatsächlich beforschte vor allem Oskar Minkowski nach 1889 das Thema Diabetes weiter. Nachdem durch einen Schüler Merings der Vorwurf laut wurde, dass dessen Beitrag an der Entdeckung in der Öffentlichkeit zu Unrecht geschmälert worden sei, erwiderte Minkowski 1925 mit einem Brief. Diesen hinterlegte er zunächst; er wurde erst wesentlich später öffentlich. Der argentinische Physiologe Bernardo Houssay (1887 - 1971) untersuchte im Jahre 1952 Minkowskis Rolle bei der Feststellung des pankreatogenen Diabetes und druckte jenen Brief von Minkowski ab.⁴²⁷

Aus Minkowskis Brief wird deutlich, dass sich die Idee für die Pankreasexstirpation zufällig und spontan ergeben habe. Mering, der seinerzeit den Fettstoffwechsel erforschte, habe die komplette Entfernung des Pankreas genau wie Claude Bernard für unmöglich gehalten. Minkowski habe ihm darin widersprochen und angeboten, es probieren zu wollen; die beiden hätten noch an demselben Nachmittag eine Pankreasexstirpation durchgeführt. Mering sei wenig später verweist, und der operierte Hund sei in Minkowskis Labor zurückgeblieben. Hier habe der Hund auffallend häufig uriniert, weshalb Minkowski den Urin genauer untersucht habe und gefunden habe, dass dieser höher konzentriert und zuckerreicher gewesen sei. Daraufhin habe er bei mehreren Hunden – teilweise mit Merings Assistenz – das Pankreas exstirpiert und stets dieselbe Entdeckung gemacht. Er sei es gewesen, der die Publikation

⁴²⁷ Houssay (1989), S. 387. Der Brief wurde erneut abgedruckt bei v. Engelhardt (1989).

geschrieben habe und auch in Merings Namen veröffentlicht habe, obwohl sich dieser gerade in den Ferien befunden habe und den Artikel zum ersten Mal gedruckt gelesen habe. Mering habe seine Aufmachung darin nachträglich gelobt.⁴²⁸ Auch aus Höflichkeit habe Minkowski Merings Namen zuerst genannt, weshalb häufig der Eindruck entstanden sei, dieser habe einen größeren Anteil an der Entdeckung gehabt. Ihn selbst schmerze es, dass er den Sachverhalt nun nach Merings Tod schildern müsse, ohne dass dieser, dem er immer freundlich zugetan gewesen sei, seine Erinnerungen habe bestätigen können.⁴²⁹

„Sie müssen immer daran denken, daß ich in der Arbeit von vielen Jahren allein die Doktrin vom pankreatogenen Diabetes und die innere Sekretion gegen viele Angriffe verteidigt habe, insbesondere gegen jene von Eduard Pflüger [...] Bei all diesen Diskussionen nahm von Mering keinen Anteil und zeigte kein Interesse.“ Zuletzt stellte er klar, aus welcher Motivation heraus er diesen Brief verfasste: Er habe nicht die Absicht, diesen zu veröffentlichen, werde ihn aber an einem geeigneten Ort aufbewahren, „denn zu einem zukünftigen Zeitpunkt mag ein Student der Medizingeschichte an den wahren Fakten interessiert sein.“⁴³⁰ Houssay urteilte, dass beide Wissenschaftler später verschiedener wissenschaftlicher und medizinischer Wege gegangen seien; und dass die Entdeckung des pankreatogenen Diabetes auf Minkowskis Entschlossenheit und technischem Können beruht habe – er war es, der operiert habe und den Zucker gefunden habe. Trotzdem sei er Mering und dessen Rolle gegenüber immer fair geblieben. „Wahr ist, daß von Mering weder den pankreatogenen Diabetes entdeckte noch nach seiner ersten Publikation mit Minkowski auf diesem Gebiet forschte“, schloss Houssay.⁴³¹

⁴²⁸ Ebd., S. 389-390.

⁴²⁹ Ebd., S. 388.

⁴³⁰ Ebd., S. 391.

⁴³¹ Ebd., S. 394-395.

6.2 Die endokrinologische Theorie und die Theorie des nervösen Krankheitsursprungs

Minkowski beschrieb bereits in seiner schon erwähnten Monographie über den pankreatogenen Diabetes von 1893 die Transplantation von Pankreasgewebe mit Anastomosierung der Blutgefäße unter die Bauchdecke. Er habe Drüsengewebe verpflanzt und dafür gesorgt, dass der Pankreassaft abfließen kann. Die Tiere wurden dann nach Entfernung des restlichen intraabdominellen Pankreasgewebes nicht diabetisch. Kohlenhydrate hätten sie gut vertragen, und einige Tiere hätten trotz mangelhafter Resorption merklich an Körpergewicht zugenommen. Das subkutan gelegene Drüsenstück habe also die Funktion des Pankreas beim Zuckerverbrauch vollständig erfüllt. Nach Entfernung des transplantierten Pankreasgewebes hingegen sei ein Diabetes aufgetreten, die Zuckerausscheidung sei sofort in größter Intensität aufgetreten. Minkowski wies daraufhin, dass dieser Eingriff – die Entfernung des unter die Haut verlagerten Pankreasgewebes – nur einige Minuten dauere und ohne irgendwelche relevanten Verletzungen (etwa der Nerven) vonstattengehe. Außerdem machte er klar, dass kein Zusammenhang bestehe zwischen der sekretorischen Funktion des Pankreas und der Funktion, die den Zuckerverbrauch regelt.⁴³²

Später ging Minkowski darauf ein, ob der Diabetes nach Pankreasexstirpation ein spezifisches Phänomen des Pankreas sei oder ob eine Entfernung anderer Organe, etwa der Speicheldrüsen, zum gleichen Ergebnis führen würde. Nach einigen Experimenten in dieser Frage entschied er sich dafür, dass die „hier in Betracht kommende Function der Bauchspeicheldrüse eine specifische und diesem Organe allein eigenthümliche ist.“⁴³³ Wie zuvor besprochen legte sich Minkowski nicht fest, wie diese Funktion des Pankreas, die den Zuckerverbrauch regelt, genau aussehe.

Emmanuel Hédon (1863 - 1933), dessen Leben und Werk 1933 in einem Artikel in der *Presse médicale* nachgezeichnet wurden, forschte lange an dem Thema des Pankreasdiabetes und trug wichtige Erkenntnisse bei. Er sei es gewesen, der gleichzeitig, aber unabhängig von Oskar Minkowski 1892 Versuche mit Pankreastransplantationen

⁴³² Minkowski (1893), S. 36-38.

⁴³³ Ebd., S. 55-63.

durchgeführt habe. Ihm sei zeitlebens daran gelegen, den Pankreasdiabetes als Störung der inneren Sekretion des Pankreas zu etablieren, was er aufgrund immer wieder neuer origineller und sorgfältiger Versuche geschafft habe.⁴³⁴ Tatsächlich stellte Hédon 1892 seine Versuche vor der *Société de Biologie* vor und veröffentlichte sie anschließend. Er habe einen Teil der Bauchspeicheldrüse unter die Bauchhaut verpflanzt und hier darauf geachtet, dass eine Gefäßverbindung besteht, um für die Ernährung der Drüse zu sorgen. Außerdem sollte das Pankreassekret abfließen können, da sich sonst ein Tumor unter der Haut oder aber eine Phlegmone bilde. Nach Wundheilung klinge die externe Sekretion ab, die Drüsenstruktur ändere sich aber grundsätzlich nicht (erhalte Epithelien und Acini), nur sei eine Verdickung der großen Bindegewebstrabekel auffällig.

Er stellte folgende Tatsachen fest: Es entstehe keine Glykosurie, wenn einem Hund mit Pankreastransplantat die verbliebene Bauchspeicheldrüse entfernt wurde. Bei späterer Entfernung des Transplantats nach bereits exstirpiertem Pankreas entstehe eine Glykosurie, die sich in wenigen Stunden entwickle und bis zum Tod des Tieres anhalte. Nach genauer Beschreibung seiner Beobachtungen eines beispielhaften Experiments stellte er fest: „La théorie d’après laquelle le pancréas fonctionne comme *glande vasculaire sanguine* me paraît solidement établie par ces expériences de greffe.” („Die Theorie, dass die Bauchspeicheldrüse als *Blutgefäßdrüse* funktioniert, scheint mir durch diese Transplantationsexperimente sicher belegt zu sein.“) In der Veröffentlichung wurde anschließend darauf hingewiesen, dass diese Mitteilung einerseits die Theorie der inneren Sekretion unter anderem von Brown-Séquard unterstreiche, und dass andererseits eine Indikation für eine Therapie mit Pankreasextrakt abgeleitet werden könne. Brown-Séquard selbst habe, nachdem er auf Hédons Mitteilung aufmerksam gemacht worden sei, dafür plädiert, nicht nur beim sogenannten *diabète maigre*, sondern auch bei anderen Formen das besagte Pankreasextrakt einzusetzen. Hier sei zwar vermutlich die Bauchspeicheldrüse nicht erkrankt, dennoch sei es sinnvoll, dem Körper diese *principes*, diese Substanzen, zuzuführen, um deren Quantität zu erhöhen.⁴³⁵

⁴³⁴ Lisbonne (1933), S. 617-618.

⁴³⁵ Hédon (1892), S. 678-680.

In dem 1933 erschienenen Artikel zu Hédons Gedächtnis wurde gewürdigt, dass er es geschafft habe, mit diesem Konzept der Inneren Sekretion das des nervösen Ursprungs des Pankreasdiabetes zu überwinden. Vor allem gegenüber dem deutschen Physiologen Eduard Pflüger (1829 - 1910) habe er seine Hypothesen und Experimente stets verteidigen müssen. Mit einem entscheidenden Experiment, das er 1913 durchgeführt habe, habe Hédon letztlich die gestörte Innere Sekretion des Pankreas beweisen können: Er habe eine Anastomose geschaffen zwischen dem venösen Blut der Bauchspeicheldrüse und dem Gefäßsystem eines gesunden Hundes. Daraufhin habe er den Diabetes sofort verschwinden und bei Unterbindung der Transfusion wieder auftreten sehen.⁴³⁶

1892 führte auch der französische Physiologe Jules Thiroloix (1861 - 1932) Versuche zum experimentellen Pankreasdiabetes durch und schrieb hierüber eine Monographie. Er postulierte einen nervösen Krankheitsursprung des Diabetes und sprach vom „diabète nerveuse“ – er führte typische Krankheitssymptome wie Asthenie, Erbrechen und die tiefe Ernährungsstörung auf eine Störung des vasomotorischen und trophischen Nervensystems zurück. Er ging davon aus, dass beim Pankreasdiabetes nicht eine gestörte Funktion der Drüsentätigkeit, sondern die Schädigung der im Parenchym und außen herum gelegenen Nerven Ursache der auftretenden Symptome sei.⁴³⁷ Bei direkten Verwandten finde man häufig Geisteskrankheit, Idiotie, Epilepsie und Hysterie. Insofern fielen die intra- oder extrapankreatischen Nervenläsionen auf fruchtbaren Boden.⁴³⁸ Der Ursache-Wirkungs-Zusammenhang zwischen Pankreasschädigung und Diabetes mellitus sei indirekt – es müsse eine Schädigung des Nervensystems bestehen. Es handele sich hierbei um eine sekundäre funktionelle oder materielle Veränderung des Nervensystems.⁴³⁹ Auch die Pathologische Anatomie weise auf diese Tatsache hin, da sich zuweilen bei ausgeprägten Pankreasläsionen kein Diabetes finde *et vice versa*. Da inzwischen ausreichend belegt sei, dass es sich beim Pankreasdiabetes nicht um eine Störung der exokrinen Funktion handele, müsse auf eine Nervenschädigung als Ursache geschlossen werden.⁴⁴⁰

⁴³⁶ Lisbonne (1933), S. 617-618.

⁴³⁷ Thiroloix (1892), S. 97.

⁴³⁸ Ebd., S. 102.

⁴³⁹ Ebd., S. 109.

⁴⁴⁰ Ebd., S. 119.

Thirolaix stützte seine Annahme vor allem auf ein Experiment, in dem er das Pankreas durch Durchtrennung des Mesenteriums isolierte und vom Duodenum trennte. Das Pankreas sei so nur durch eine einfache Gefäßbrücke haften geblieben. Das Tier sei auf diese Weise diabetisch geworden.⁴⁴¹ Thirolaix nahm mit diesem Experiment Bezug auf Merings und Minkowskis Experiment, bei dem sie ebenfalls das Mesenterium trennten, aber die Verbindung zum Duodenum beließen und keinen Diabetes beobachteten.⁴⁴² Minkowski kritisierte 1893 Thirolaix' Versuch und schrieb, dass der Widerspruch zwischen beiden Ergebnissen nur ein scheinbarer sei – Thirolaix habe durch die Trennung von Duodenum und Mesenterium bewirkt, dass das Pankreas, nur durch eine Gefäßbrücke verbunden, frei in der Bauchhöhle flottiere. „Es ist klar, dass bei der hier in Betracht kommenden Fragestellung nur das *Ausbleiben* des Diabetes etwas beweisen konnte. Das Auftreten einer Zuckerausscheidung mochte sehr wohl auch durch eine Beeinträchtigung der Pankreasfunction infolge des operativen Eingriffs hervorgerufen sein.“ Es sei augenscheinlich, dass die Ernährung der Bauchspeicheldrüse in Thirolaixs Versuchsaufbau weniger gewährleistet gewesen sei als in seinem eigenen Versuch.⁴⁴³

Eduard Pflüger, Professor für Physiologie in Bonn und Herausgeber der führenden physiologischen Fachzeitschrift *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* („Pflügers Archiv“)⁴⁴⁴, war der prominenteste Gegner jener organzentrierten Diabetestheorien, die eine innere Sekretion des Pankreas für ursächlich hielten.⁴⁴⁵ Er hielt drei Möglichkeiten für denkbar, um den Pankreasdiabetes zu erklären: Erstens, das Pankreas vermöge es, den Zuckergehalt herabzusetzen, zweitens, ihn zu steigern oder drittens, beides zu bewirken. Diese Funktion werde entweder durch Nerven oder durch spezielle Säfte vermittelt. Mithilfe der neurogenen Theorie ließen sich die Befunde nach Partialexstirpation (vorübergehende Glykosurie) und Totalexstirpation (persistierender Diabetes) begründen – „man stellt sich vor, dass von jedem Theile des Pankreas centripetale Nerven zu den Zuckercentren des Cerebrospinalorganes

⁴⁴¹ Ebd., S. 96.

⁴⁴² Mering/Minkowski (1890), S. 380.

⁴⁴³ Minkowski (1893), S. 33.

⁴⁴⁴ Gerabek (2001), S. 356.

⁴⁴⁵ Schlich (1998), S. 109.

gehen und deren Thätigkeit herabsetzen können.“ Bei der Total-exstirpation würde es zu einer wesentlich stärkeren nervösen Erregung kommen als bei der Partialexstirpation – entsprechend halte die Glykosurie längere Zeit an und der Hund verstürbe bevor diese abklinge. Er habe außerdem gezeigt, dass Mering und Minkowski nur Partialexstirpationen und nicht Totalexstirpationen vorgenommen hätten.⁴⁴⁶

Anschließend diskutierte er diverse Versuche von Minkowski und Hédon und machte klar, dass er die Theorie der inneren Sekretion für nicht haltbar befinde. Die Transplantationsversuche von Minkowski erwähnte und erklärte Pflüger zwar, interpretierte sie jedoch zunächst nicht weiter – weder führte er ein Gegenargument gegen die Theorie der inneren Sekretion an, noch erklärte er die Befunde mit der von ihm vertretenen nervösen Krankheitslehre. Letztlich machte er nur klar, dass er all diese Versuche bzw. deren Interpretation als Beleg für die endokrinologische Hypothese nicht gelten lasse:⁴⁴⁷ „Meines Erachtens erklärt aber diese nervöse Theorie ganz befriedigend alle Erscheinungen, und auf der anderen Seite sind doch alle Versuche, den wirksamen Stoff der ‚inneren Sekretion‘ experimentell nachzuweisen, misslungen.“⁴⁴⁸ An anderer Stelle besprach Pflüger auch die Langerhans-Inseln und schilderte seine Auffassung, warum diese für das diabetische Problem keine Rolle spielen würden, mit einigen Untersuchungsbefunden: Wässrige Auszüge der Inseln hätten keine diastatische Wirkung auf das Amylum, und Versuche über Glykolyse gäben keinen ausreichenden Aufschluss. Gegen die Hypothese anderer Forscher, dass die Langerhans-Inseln einen den Zuckerstoffwechsel regulierenden Stoff bilden würden, schrieb er, er und Wilhelm Sandmeyer (*1863) hätten festgestellt, dass gefüttertes rohes Pankreas die diabetische Zuckerausscheidung stark steigern. „Die Langerhans’schen Inseln geben also vor der Hand keinen Aufschluss, wobei ich von einigen Meldungen bei Diabetes nachgewiesener Degeneration dieser Gebilde absehe.“⁴⁴⁹

Später ließ Pflüger von einem engagierten Chirurgen nun doch Pankreasexstirpationen durchführen, um angemessen auf die Argumente seines Widersachers Minkowski zu reagieren, dessen endokrinologische Theorie er scharf kritisierte. Die Interpretation

⁴⁴⁶ Pflüger (1905), S. 499-500.

⁴⁴⁷ Ebd., S. 503.

⁴⁴⁸ Ebd., S. 506.

⁴⁴⁹ Ebd., S. 509.

seiner Untersuchungen war folgende: Eine Totalexstirpation führe lediglich zu einer Glykosurie, nur nach einer Partialextirpation weise der Hund auch die anderen klassischen Symptome des Diabetes mellitus auf. Insofern sei das Fehlen von Pankreasgewebe nicht für den Diabetes mellitus verantwortlich, und Minkowskis Versuchen, die zu einem anderen Ergebnis kamen, sei daher nicht zu trauen. Auf Hédons Versuche der freien Transplantation von Pankreasgewebe erwiderte er, dass neben Blutgefäße auch Nerven eingewachsen sein könnten, weshalb jene Versuche nicht seiner Theorie des Diabetes mellitus als Nervenerkrankung widersprächen und keine Konsequenz hätten.⁴⁵⁰

Zum Zeitpunkt dieses Streits, in dem Pflüger öffentlich davor warnte, Minkowskis mangelhafte Technik oder seine Ergebnisse zu übernehmen, war Pflüger bereits etwa 75 Jahre alt. Er konnte auf eine ausgesprochen erfolgreiche wissenschaftliche Karriere im Bereich der Experimentellen Physiologie zurückblicken und strahlte eine entsprechende Autorität in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit aus.⁴⁵¹ Im Verlauf eskalierte der Streit weiter, Pflüger bezichtigte Minkowski nun nicht nur, sondern beschimpfte ihn. Einige Zeit später begann er Versuche mit Fröschen durchzuführen und erdachte eine komplexe Theorie des Diabetes mellitus und der Zuckerstoffwechselregulierung: Hier spielten Duodenum, Pankreas, Leber, periphere und zentrale Nerven sowie eine innere Sekretion des Pankreas eine Rolle. Nachdem er sich mit seiner Forschung und seinen Theorien zum Diabetes mellitus in der Wissenschaft immer weiter isolierte, wies er zuletzt – kurz vor seinem Tod – die Tatsache weit von sich, ein grundsätzlicher Gegner der Theorie der inneren Sekretion gewesen zu sein und erkannte jene in Teilen an.⁴⁵²

Wie bereits besprochen hatte schon Édouard Laguesse auf den endokrinen Charakter der Langerhans-Inseln hingewiesen, wobei er allerdings vermutet hatte, dass die Zellen ihre Qualität von Zeit zu Zeit ändern würden und mal endokrine, mal exokrine Funktion ausüben würden.⁴⁵³ Der Italiener Vincenzo Diamare (1871 - 1966) befasste sich ab 1895 ebenfalls mit dem anatomischen Aufbau des Pankreas und dem Diabetes

⁴⁵⁰ Schlich (1998), S. 109-110.

⁴⁵¹ Gerabek (2001), S. 356.

⁴⁵² Schlich (1998), S. 111, 112-113.

⁴⁵³ Laguesse (1893), S. 820.

mellitus. Er bezog sich immer wieder auf Laguesse, war jedoch in dem eben genannten Punkt anderer Meinung und vermutete nicht, dass die Zellen sich jeweils in einander umwandeln würden; seiner Auffassung nach seien die beiden Zellarten – endokrin und exokrin – grundsätzlich voneinander zu unterscheiden.⁴⁵⁴ Er war der Meinung, dass in den Langerhans-Zellen eine innere Sekretion stattfindet.⁴⁵⁵ Auch in England wurde bereits 1895 die Hypothese der inneren Sekretion durch Edward Albert Sharpey-Schafer (1850 - 1922) publiziert. Er beschrieb in seinem Artikel im *Lancet* das Wesen von Leber und Pankreas als gleichzeitig exokrin und endokrin sezernierenden Drüsen. Ohne diese beiden Drüsen sei der Organismus nicht lebensfähig. Er maß der inneren Sekretion ebenso wie der externen einen großen Stellenwert bei: „Thus both the liver and the pancreas are as essential to life, by virtue of the internal secretions which they furnish to the blood, as they are by their better known external secretions. The evidence of this is complete.“ Außerdem sprach Sharpey-Schafer die häufig pathologisch-anatomisch veränderte Bauchspeicheldrüse bei Diabetes an. Er brachte die innere Sekretion der Bauchspeicheldrüse direkt in Zusammenhang mit den Inseln, die charakteristisch für das Pankreas seien und die er folgendermaßen beschrieb: „For we meet here, besides the secreting alveoli and ducts, a peculiar epithelium-like tissue which occurs in isolated patches throughout the organ and which is characterised by its extreme vascularity.“⁴⁵⁶

6.3 Blick auf die Pathologische Anatomie des Pankreas nach Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes

Christian Dieckhoff veröffentlichte 1894 eine medizinische Dissertation, in der er die Pathologische Anatomie des Pankreas unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus untersuchte. Er führte insgesamt 19 Sektionen durch, bei denen das Pankreas erkrankt war. Sieben, eventuell sogar acht der 19 Menschen hätten zu Lebzeiten unter Diabetes mellitus gelitten. Im Pathologischen Institut, in dem Dieckhoff forschte, seien darüber hinaus keine anderen Menschen mit Diabetes mellitus seziert worden –

⁴⁵⁴ Diamare (1899), S. 195.

⁴⁵⁵ Ebd., S. 200.

⁴⁵⁶ Schäfer (1895), S. 321.

alle hier untersuchten Diabetiker hätten also gleichzeitig (teils unter schweren) Erkrankungen des Pankreas gelitten.⁴⁵⁷ Dass Diabetes mellitus und Pankreaserkrankungen häufig zusammen aufträten, sei seit langem bekannt, allerdings werde erst seit Neuem immer häufiger angenommen, dass der Diabetes mellitus Folge einer Pankreaserkrankung sei und nicht umgekehrt.⁴⁵⁸ Unentschieden sei jedoch immer noch, welche Pankreaserkrankungen zu Diabetes mellitus führen würden und wie man die Fälle erklären könne, bei denen Diabetes mellitus ohne eine erkrankte Bauchspeicheldrüse auftrete. Es gebe seit Bernards Zuckerstichdiabetes durchaus Hinweise darauf, dass ein „Gehirndiabetes“ existiere, allerdings diskutierte Dieckhoff, ob nicht häufig auch in diesen Fällen eine Pankreaserkrankung und nicht die Hirnpathologie zum Diabetes mellitus führe.⁴⁵⁹ Die Pankreaserkrankungen, die beim Diabetes mellitus zu finden seien, seien häufig diffuser Art (zum Beispiel Entzündungen oder regressive Ernährungsstörungen), sehr selten trete Diabetes bei Herderkrankungen wie einem Karzinom auf. Dass man häufig bei Diabetikern weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen der Bauchspeicheldrüse fände, schließe die Idee eines Pankreasdiabetes nicht aus, da zugrunde liegende Veränderungen biochemischer Natur sein könnten; man besitze noch keine zuverlässigen Methoden, um den Zellen anzusehen, ob ihre physiologische Funktion aufgehoben sei oder nicht.⁴⁶⁰

„Es ist auch daran gedacht worden, dass es spezifische Zellen im Pankreas sind, die bei Diabetes vernichtet sein müssen; und dafür sind neuerdings die intertubulären Zellhaufen [Langerhans-Inseln] angesehen worden, aber vorläufig ohne genügenden Beweis.“ Er selbst habe in seinen Untersuchungen hierauf jedoch keinen Hinweis finden können. Um eine endgültige Aussage treffen zu können, müssten allerdings mehr Untersuchungen durchgeführt werden.⁴⁶¹ Bei einigen Diabetikern habe er tatsächlich eine Verminderung der intertubulären Zellen gefunden, in Analogie dazu erschienen die intertubulären Zellen in einem Fall einer fortgeschrittenen Lipomatose ohne Diabetes regelrecht. Allerdings habe es auch Fälle ohne Diabetes gegeben, in denen er keine intertubulären Zellen gefunden habe und Fälle mit Diabetes ohne Veränderungen der

⁴⁵⁷ Dieckhoff (1894), S. 94-95.

⁴⁵⁸ Ebd., S. 96.

⁴⁵⁹ Ebd., S. 98-99.

⁴⁶⁰ Ebd., S. 99-100.

⁴⁶¹ Loc. cit.

Langerhans-Zellen.⁴⁶² In Fällen ohne Diabetes bei schweren Pankreaserkrankungen könnten interkurrierende Infektionen, insbesondere Eiterungen, zu einer verminderten Zuckerausscheidungen führen. Pankreaserkrankungen könnten auch ohne Diabetes zu einer schweren Erkrankung und zum Tod führen.⁴⁶³ Liege bei leichter Erkrankung des Pankreas gleichzeitig eine Pathologie des 4. Ventrikels vor, sei diese als Ursache des Diabetes zu sehen.⁴⁶⁴ Dass eine Pathologie der Langerhans-Inseln eine Rolle bei der Entstehung von Diabetes mellitus spielen könnte, wurde also wie beschrieben schon diskutiert. Dieckhoff hielt diese Theorie jedoch nach seiner Arbeit noch nicht für belegt.

Mit jener Theorie beschäftigte sich auch Leonid Wassilewitsch Ssobolew (1876 - 1919), der in Russland im Frühjahr 1901 seine Dissertation zum Thema der Morphologie der Langerhans-Inseln im Pankreas in pathologischem und physiologischem Zustand veröffentlichte. 1902 publizierte Ssobolew die Arbeit ins Deutsche übersetzt in Virchows Archiv. Ssobolew bearbeitete in seiner Arbeit die These, dass die Langerhans-Inseln das morphologische Substrat dieser gewissen Funktion der Bauchspeicheldrüse, die „bei der Metamorphose der Kohlenhydrate“ eine Rolle spiele. Nach Unterbindung der Ausführungsgänge stelle sich kein Diabetes ein, nach Total-exstirpation hingegen schon. Dies lasse den Schluss zu, dass bei Atrophie der exokrinen Drüse nach Ligatur des Ausführungsganges, „ein gewisses Etwas bleibt, dass die Entstehung des Diabetes verhindert.“ Die Intention seiner Arbeit war nun, diese Überlegung durch experimentelle und pathologisch-anatomische Richtigkeit zu prüfen.⁴⁶⁵

Zuerst nahm Ssobolew eine genaue pathologisch-anatomische Untersuchung und morphologische Beschreibung der Langerhans-Inseln vor. Hierbei beschrieb er zwei verschiedene Arten von Zellen: Die eine Zellart bilde die zentrale Hauptmasse der Inseln, sie verfüge über ein blasses, feinkörniges Protoplasma und einen ovalen Kern mit deutlichen Chromatin-Netz. Die andere Zellart sei eher peripher gelegen, diese Zellen seien größer und von runder Form. Außerdem beobachtete er ein feines Kapillarnetz in den Inseln, wobei das Endothel den Inselzellen unmittelbar anliege.

⁴⁶² Ebd., S. 121-122.

⁴⁶³ Ebd., S. 132.

⁴⁶⁴ Ebd., S. 101.

⁴⁶⁵ Ssobolew (1902) S. 93-94.

Ausführungsgänge seien nicht sichtbar.⁴⁶⁶ Es ergebe sich eine gewisse Ähnlichkeit mit anderen Drüsen ohne Ausführungsgänge, etwa der Glandula suprarenalis oder der Glandula parathyroidea.⁴⁶⁷ Die Beschreibung zweier verschiedener Zellarten in den Langerhans-Inseln war durch Vincenzo Diamare bereits 1899 beschrieben worden. 1907 bezeichnete Sir William Arbuthnot Lane (1856 - 1943) sie als A- und β -Zellen und unterschied sie je nach Löslichkeit der Granula.⁴⁶⁸ Dies war ein großer Fortschritt für das bessere Verständnis der Funktionsweise der Langerhans-Inseln als Bildner verschiedener Hormone (Insulin und Glucagon).

Ssobolew führte Versuche durch, bei denen er die Ausführungsgänge von Tieren unterband und seine Hypothese bestätigt sah, dass es sich bei den Langerhans-Inseln um Gebilde handle, die mit dem Verdauungsapparat der Drüse nicht in Beziehung stünden und deren Funktion der Umsatz von Kohlenhydraten sei.⁴⁶⁹ Später untersuchte Ssobolew die Langerhans-Zellen in ihrem Verhalten einerseits bei Pankreaserkrankungen (ohne Diabetes) und andererseits bei Diabetes. Er stellte fest, dass diese bei Pankreaserkrankungen grundsätzlich ein hohes Maß an Widerstandskraft gegenüber verschiedenen schädlichen Einflüssen besäßen – vor allem im Vergleich zum Verdauungsteil der Drüse.⁴⁷⁰ Bei Diabetikern hingegen erschienen Ssobolew die Langerhans-Inseln als die am wenigsten widerstandsfähigen Elemente. In 13 von 15 Fällen habe er eine Verringerung der Inseln bis zu vollständigem Fehlen beobachtet. Die verbliebenen Inseln hätte er stark verändert vorgefunden – stärker verändert als den Verdauungsteil der Drüse. Man müsse indes die genannten Veränderungen nur beim *Diabète maigre* suchen, also bei der schweren Form von Diabetes; beim „nervösen oder constitutionellen Diabetes (Fettleibige und Podagriker)“ gebe es keinen Grund, Veränderungen in den Inseln zu suchen.⁴⁷¹ Man kann hier also bereits eine Trennung zweier Typen von Diabetes erkennen, die das gemeinsame Symptom eines erhöhten Blut- und Urinzuckerwertes haben, aber aufgrund ihrer Pathogenese klar voneinander getrennt werden müssen. Insofern klassifizierte Ssobolew den Diabetes

⁴⁶⁶ Ebd., S. 92.

⁴⁶⁷ Ebd., S. 93.

⁴⁶⁸ Schadewaldt (1975), S. 57.

⁴⁶⁹ Ssobolew (1902), S. 100.

⁴⁷⁰ Ebd., S. 113.

⁴⁷¹ Ssobolew (1902) S. 117

je nach Verlaufsform und klinischem Bild als nervösen beziehungsweise konstitutionellen oder aber als *Diabète maigre* mit Störung der Langerhans-Zellen. Hierfür suchte – und fand er offenbar – das pathologisch-anatomische Korrelat in der Atrophie der Langerhans-Inseln. Ssobolew verwies auch auf Dieckhoff, der dieselben Beobachtungen gemacht habe.⁴⁷² Wie genau die innere Sekretion der Langerhans-Inseln vonstatten ginge bzw. wie sie ihre Wirkung auf den Zuckerstoffwechsel ausübe, beschrieb Ssobolew nicht. Allerdings schrieb er bezüglich der Pathophysiologie des Diabetes, es sei bekannt, dass das Gewebe des Diabetikers den Zucker im Blut nicht nutzen könne und dass dieser durch die Nieren wieder ausgeschieden werde. Ssobolew riet eine weitere Untersuchung der Langerhans-Inseln *in vivo* und *in vitro* an und schlug vor, dass sich durch die Isolierung der Langerhans-Inseln die Erprobung einer Organotherapie anböte.⁴⁷³

Ssobolews Arbeit wurde in den folgenden Jahren vielbeachtet und häufig zitiert. Ernst Sauerbeck (geb. 1876) legte 1904 eine umfassende Arbeit zu den Langerhansschen Inseln beim Diabetes mellitus in Virchows Archiv vor. Sauerbeck stimmte Ssobolew und anderen Forschern in dem Punkt zu, dass das Pankreas vermutlich einen indirekten Einfluss auf den Zuckerstoffwechsel mittels eines inneren Sekrets habe. Nur weil es auch Fälle von Diabetes mellitus mit intakten Langerhans-Zellen gebe, spreche dies nicht gegen einen Zusammenhang von Inseln und Zuckerstoffwechsel, Sauerbeck hielt es für möglich, dass es sich hierbei um funktionelle Störungen handele.⁴⁷⁴

6.4 Andere Theorien der endokrinologischen Perspektive

Ebstein – Kohlensäure als regulierendes Element des Zuckerstoffwechsels

Der Göttinger Internist Wilhelm Ebstein (1836 - 1912) publizierte 1887 seine Diabetes-Theorie und vertrat hierin die Meinung, dass in den Geweben nicht genügend Kohlensäure gebildet werde. Hierdurch werde im Gewebe vorhandenes Glykogen nicht vor

⁴⁷² Ebd., S. 118-119

⁴⁷³ Ebd., S. 121-122

⁴⁷⁴ Sauerbeck (1904), S. 109-110, 114.

ebenfalls hier befindlichem diastatischem Ferment geschützt. Es entstehe eine Dysbalance zwischen Zuckerbildung und -verbrauch im Gewebe, der Zucker trete infolgedessen in die „Säfte-masse“ über. Auf diese Weise komme die Hyperglykämie zustande, die zu einer Glykosurie führe. „Wenn nun eine Störung in dieser Kohlensäure-entwicklung stattfindet, so muss die Schuld in erster Reihe in der Beschaffenheit des Protoplasmas liegen.“ Ebstein nahm an, dass die Zusammensetzung des Protoplasmas für den Verbrennungsprozess ungünstig verändert sei, sodass weniger Kohlensäure entstehe.⁴⁷⁵

Die Kohlensäure sei normalerweise dafür zuständig, die diastatischen Fermente in ihrer Wirkung zu hemmen, sodass nur gerade so viel Glykogen in Zucker umgesetzt werde, wie vollständig in Kohlensäure und Wasser oxidiert werde. Beim Diabetiker werde vom Protoplasma zu wenig Kohlensäure gebildet, sodass die diastatischen Fermente nicht in ihrer Wirkung gehemmt würden und vermehrt zu Zucker umgesetzt würden, so Ebsteins Theorie.⁴⁷⁶ Ebstein suchte also ein regulierendes Element des Zuckerstoffwechsels und meinte, dies in der Kohlensäure gefunden zu haben. Neuartig an dieser Idee war, dass Ebstein einen quantitativ fehlerhaft gebildeten körpereigenen Stoff als ursächlich für einen gestörten Zuckerstoffwechsel ansah. Weiter sagte Ebstein, dass man die fehlerhafte Kohlensäureproduktion nicht ursächlich behandeln könne und sprach sich dafür aus, sich therapeutisch (aufbauend auf der klinischen Erfahrung) vor allem auf die Diät zu konzentrieren: „Bei der Ernährung der Diabetiker treten Albuminate und Fette in den Vordergrund, Kohlenhydrate treten ganz oder fast ganz zurück.“⁴⁷⁷

Bezüglich des „Zuckerstich-Diabetes“ Bernards, den er einen „genialen Physiologen“ nannte, stellte Ebstein infrage, ob man anhand dieses Phänomens auf die pathophysiologischen Vorgänge beim Diabetes schließen könne: Unter den vielen Leichen, die auf pathologisch-anatomische Veränderungen als Krankheitsursache untersucht worden seien, seien es verblüffend wenige gewesen, bei denen derartige Beobachtungen gemacht worden seien, so Ebstein. „Bei einem weit grösseren Bruchtheil der Fälle, wo

⁴⁷⁵ Ebstein (1887), S. 128-129.

⁴⁷⁶ Ebd., S. 194.

⁴⁷⁷ Ebd., S. 195 und S. 196.

wir in den Leichen der Diabetiker Hirnveränderungen finden, dürften dieselben vielmehr als Folge, denn als Ursache des Diabetes mellitus aufzufassen sein.“ An dieser Stelle nahm Ebstein auch Bezug auf Theodor Frerichs Berichte über Diabetes-Patienten mit Pachymeningitis, Zystizerkose und Hirntumoren und vertrat die Auffassung, dass man dieselben Beobachtungen auch bei Patienten ohne Diabetes oder Glykosurie mache.⁴⁷⁸

Ebstein sprach sich weiter dagegen aus, den Diabetes je nach anatomisch-ätiologischer Analyse als Gehirn-, Leber-, Muskel- oder Pankreasdiabetes zu benennen – die Pathologische Anatomie widerspreche dem: „Man findet nämlich bei den Sektionen von Diabetikern in einem allerdings nicht grossen Bruchtheile der Fälle in Organen Veränderungen, welche auf Grund gewisser experimenteller und physiologischer Thatsachen als Ursachen des Diabetes vielfach angesprochen wurden und noch werden.“⁴⁷⁹ Bezüglich der pathologisch-anatomischen Veränderungen des Pankreas bei Diabetikern schrieb er, dass es sich hierbei seines Erachtens vor allem um sekundäre, also vom Diabetes abhängige, Veränderungen handele. Er habe keine kausale Verbindung zwischen Pankreasveränderungen und Diabetes finden können, schrieb aber auch: „Indessen leugne ich nicht, dass zwischen beiden causale Beziehungen existiren dürften, aber in anderer Weise, wie es sich die Vertreter des pancreaticen Diabetes vorgestellt haben.“⁴⁸⁰ Bis zu diesem Zeitpunkt – also vor 1889 – hatten sich ja die Vertreter einer Pankreasstörung als Ursache des Diabetes vor allem auf eine fehlerhafte Verdauung konzentriert. Bemerkenswert an Ebsteins Theorie ist, dass er bereits einige Jahre vor Merings und Minkowskis wegweisenden Entdeckungen die fehlerhafte Bildung eines mittelbar den Zuckerstoffwechsel regulierenden Stoffes als ursächlich für Diabetes ansah. Dies kann als vorsichtiger Schritt in Richtung der endokrinologischen Perspektive gewertet werden.

Albert Lenné – Diabetes mellitus als Störung des Zentralnervensystems

⁴⁷⁸ Ebd., S. 169-170.

⁴⁷⁹ Ebd., S. 180.

⁴⁸⁰ Ebd., S. 185.

Albert Lenné (geb. 1851), Badearzt in Bad Neuenahr, veröffentlichte 1898 eine Diabetes-Theorie. Bezüglich der Definition des Diabetes mellitus schrieb er, dass diese zu kurz greife, wenn sie den Diabetes als Stoffwechselstörung mit verminderter Fähigkeit, Kohlenhydrate zu verwerten, beschreibe. Vielmehr erweitere er diese Definition darum, dass beim Diabetes eine „Alteration gewisser nervöser Elemente (trophischer Nervencentren) [bestehe], durch welche jene Stoffwechselfunctionsstörung eintritt, welche [...] das herabgesetzte Assimilationsvermögen des Organismus für Kohlenhydrate bedingt.“⁴⁸¹ Bezüglich des physiologischen Stoffwechsels schrieb Lenné, dass im Körper aus Glukose durch Oxidation Wärme erzeugt werde, die zum Teil in Arbeit umgesetzt werde. „Die Oxydation des Traubenzuckers ist als Quelle der Bethätigung des Lebens zu betrachten.“ Durch Glykogenbildung und Glykogenspaltung werde im Körper ein bestimmter Blutzuckerspiegel gehalten. Steige dieser an – trete also eine Hyperglykämie auf –, so komme es zur Glykosurie, da die Nieren den Zucker nicht zurückhalten könnten. Bedingung für eine Glykosurie sei also eine Hyperglykämie.⁴⁸²

Beim Diabetes vermutete Lenné ein vermindertes Speicherungsvermögen von überflüssigen Kohlenhydraten; dies sei der Grund für die gestörte Verwertung der Kohlenhydrate im Organismus. Weiter wies Lenné darauf hin, dass es noch immer Streit um die Frage gebe, ob es sich um eine vermehrte Zuckerbildung oder um ein herabgesetztes Oxidationsvermögen des Organismus handele. Lenné war der Auffassung, dass der Diabetiker gleich viel Traubenzucker verbrenne wie der Gesunde; es finde ein „Materialverschleiß“ statt, aufgrund dessen die Zellen das Material „nicht mehr zur höchsten Stufe verbrennen, es treten Zwischenstufen (Aceton, Acetessigsäure u. s. w.) in vermehrter Menge auf“. Zur Kompensation des durch die Glykosurie verloren gegangenen Zuckers würden die Zellen vermehrt Zucker produzieren.⁴⁸³ Neben dieser sekundären Überproduktion von Zucker gebe es aber beim Diabetiker auch eine primäre, die durch direkte Zellenreizung bedingt sei. Außerdem sprach sich Lenné dagegen aus, je nach vermuteter Ursache von einem Leber-, Magen-, Nerven-, Nieren- oder Pankreas-Diabetes zu sprechen, obwohl Störungen jener Organe zweifellos manchmal – jedoch nicht immer – einen Diabetes hervorrufen würden.⁴⁸⁴

⁴⁸¹ Lenné (1898), S. 2.

⁴⁸² Ebd., S. 12-14.

⁴⁸³ Ebd., S. 17-19.

⁴⁸⁴ Ebd., S. 28.

Lenné ging anschließend genauer auf das Pankreas als für den Diabetes ursächliches Organ ein und sprach von einem hier produzierten „inneren Sekret“, das dem Blut zugeführt werde und den Zuckerstoffwechsel reguliere. Er habe jedoch zuweilen auch beobachtet, dass trotz einer vollständigen Zerstörung des Pankreas kein Diabetes aufgetreten sei, weshalb er vermute, dass „irgend ein Organ variierend für dasselbe eingetreten ist und die Herstellung des Sekrets übernommen hat“. „Ob das Pankreas direkt oder indirekt durch Vermittlung der Nerven auf die Zuckeroekonomie des Organismus einwirkt, unterliegt noch der Entscheidung“, schrieb Lenné weiter.⁴⁸⁵ Die Meisten würden die Bildung eines Ferments im Pankreas vermuten, das den Zuckerstoffwechsel beeinflusse – „Dabei tritt die alte Streitfrage auf, welche Einrichtung des Organismus getroffen wird, ob das Enzym durch Vermittlung des Blutes direkt auf die Organzellen, oder zuerst auf die nervösen Elemente und durch diese auf die Zellen einwirkt.“ Über diesen Punkt gebe es noch viel Spekulation und er sei geneigt, der zweiten Annahme zuzustimmen.⁴⁸⁶ Erkrankungen des Pankreas, die zu einer Nekrose führen (unter anderem fettige Degeneration, Entzündungen, Karzinome, Steinen) würden zuweilen zu Diabetes führen, es gäbe aber auch einen vom Pankreas unabhängigen Diabetes.⁴⁸⁷

Lenné sprach im Folgenden die Annahme aus, dass praktisch sämtliche Fälle von echtem Diabetes durch Störungen im Zentralnervensystem bedingt seien. Denn dieses reguliere die Arbeit der Zelle, also auch den beim Diabetiker gestörten Zuckerstoffwechsel. Da man häufig keine pathologischen Befunde beobachten könne, handle es sich vermutlich um funktionelle Störungen.⁴⁸⁸ Speziell wies er bei der Darstellung der pathologisch-anatomischen Befunde, die er aufgrund der insgesamt spärlichen Anomalien auf einer Seite abhandelte, auf die Veränderungen am Zentralnervensystem hin. Es seien – meist am Boden des vierten Ventrikels – Tumoren, arteriosklerotische und thrombotische Veränderungen sowie Blutergüsse, Erweichungs- und atrophische Herde gefunden worden. „Das Rückenmark bietet besonders in den oberen Parthien ähnliche Verhältnisse, speciell die Medulla oblongata weist fast konstant krankhafte Veränderungen auf“. Hier seien vor allem die Verdickung des Epemdyms

⁴⁸⁵ Ebd., S. 29.

⁴⁸⁶ Ebd., S. 31.

⁴⁸⁷ Ebd., S. 46.

⁴⁸⁸ Ebd., S. 29.

und die Erweiterung der kleinen Gefäße sowie Blutungen, wobei er auch auf Dickinsons Ergebnisse verwies. An einzelnen Nerven seien außerdem degenerative und atrophische Veränderungen nachgewiesen worden, vor allem am Vagus und dem sympathischen Ganglion coeliacum.⁴⁸⁹

Auf einige der Folgeerkrankungen und Komplikationen des Diabetes, die Lenné benannte, soll hier nur kurz eingegangen werden: Er beschrieb etwa sehr detailliert die Erscheinungen am peripheren Nervensystem, die diabetische Polyneuropathie (unter anderem Schmerzen, Taubheitsgefühl und Sensibilitätsstörungen).⁴⁹⁰ Weiter berichtete Lenné von einer Albuminurie, bei der er einen auf das Nierenparenchym ausgeübten Reiz durch den mit Eiweiß gesättigten Harn annahm; bei dieser Form seien zuweilen auch Heilungen zu verzeichnen. Weiter sprach Lenné eine andere Form an: „Denn die Albuminurien, welche fettiger oder hyaliner Entartung des Nierenepithels ihr Entstehen verdanken, dürften schon bedenklicher sein, und die im Gefolge nephritischer Prozesse muss ich ohne Ausnahme als eine höchst gefährliche Sache hinstellen.“⁴⁹¹ Lenné wies also in seiner Theorie, die fast zehn Jahre nach Minkowskis und Merings Versuch veröffentlicht wurde, mehrmals auf die wichtige Rolle des Pankreas für die Entstehung des Diabetes hin, hielt aber dennoch an der zentralnervösen Genese der Erkrankung fest. Bemerkenswert ist, dass er zwar eine „innere Sekretion“ der Bauchspeicheldrüse erwähnte, dies aber nicht zum Kern seiner Theorie machte, sondern als nebensächlich aufführte.

⁴⁸⁹ Ebd., S. 57-58.

⁴⁹⁰ Ebd., S. 38-39.

⁴⁹¹ Ebd., S. 45.

Carl von Noorden: Gestörte Verbrennung des Zuckers in den Zellen/ Pankreas: Inneres Sekret

Carl von Noorden (1858 - 1944) gab 1895 folgende Definition des Diabetes mellitus: „Unter Diabetes mellitus versteht man eine Krankheit, bei welcher die Fähigkeit des Organismus, Traubenzucker zu verbrennen, krankhaft herabgesetzt ist.“ Er führte zuvor aus, dass es ihm grundsätzlich schwer falle, den Diabetes mellitus zu definieren, da das Wesen der Erkrankung nach wie vor ungeklärt sei.⁴⁹² Als Voraussetzung zu seiner Diabetes-Theorie soll hier kurz auf Noordens grundsätzliche Ansichten bezüglich des Zuckerstoffwechsels eingegangen werden: Die Leber sei ein Reservoir für Kohlenhydrate, sie speichere Glykogen – außer ihr auch die Muskeln – und Sorge für einen stabilen Glucosespiegel im Blut.⁴⁹³ Weiter sprach von Noorden von einer physiologischen alimentären Glykosurie, die zu einer Hyperglykämie führe. Steige der Zuckergehalt im Blut über etwa 0,20 Prozent an, werde Zucker mit dem Harn ausgeschieden.⁴⁹⁴

Den Piqûre-Diabetes Bernards bezeichnete Noorden als hepatogenen Diabetes. Ob dieser dadurch zustande komme, dass das Zentralnervensystem direkt durch Nervenbahnen die Leberzellen erregen oder ob es sich um eine Verbindung zu den Gefäßnerven handle, hielt Noorden für nebensächlich – entscheidend sei die plötzliche Entleerung des Glykogens.⁴⁹⁵ Bezüglich Erkrankungen des Nervensystems und Diabetes schrieb Noorden, dass ein Zusammenhang nicht von der Hand zu weisen sei, dass allerdings häufig zuerst der Diabetes bestehe und die Nervenerkrankung später hinzukomme (etwa bei Neuralgie, Neurasthenie). Einen Diabetes auf bestimmte Läsionen im Nervensystem zurückzuführen sei weitaus schwieriger. Es sei aber vorstellbar, dass gewisse Verletzungen des Nervensystems zu einer dauernden Erregung der glykogenreichen Organe führen würden, die eine Hyperglykämie und Glykosurie zur Folge hätte.⁴⁹⁶

⁴⁹² Noorden (1895), S. 2.

⁴⁹³ Ebd., S. 6-7.

⁴⁹⁴ Ebd., S. 11-12.

⁴⁹⁵ Ebd., S. 16.

⁴⁹⁶ Ebd., S. 50.

Anschließend beschäftigte sich Noorden in seiner Abhandlung mit dem experimentellen Pankreasdiabetes und schrieb: „Ich gebrauche hier zum ersten Male für eine experimentell erzeugte Glykosurie rückhaltlos den Namen ‚Diabetes mellitus‘“, womit er den Piqûre-Diabetes klar hiervon abgrenzte.⁴⁹⁷ Wie an dieser Stelle deutlich wird, räumte Noorden dem Pankreasdiabetes eine entscheidende Rolle auf dem Weg zur Aufklärung der Pathophysiologie des Diabetes ein, warnte aber auch vor nicht belegbaren Spekulationen und einer starken Fixierung auf das Pankreas: „Wenn wir jetzt schon jeden Diabetes zum Pankreas in Beziehung setzen, so kommen wir in Gefahr, die gesunde Entwicklung der Diabetes-Lehre ebenso zu hemmen, wie sie seinerzeit durch einseitige Berücksichtigung der Leber gehemmt worden ist.“⁴⁹⁸ Bei den Versuchen um den experimentellen Pankreasdiabetes sei festgestellt worden, dass das Pankreas – zumindest beim Hund – eine unverzichtbare Wirkung auf den Zuckerstoffwechsel im Organismus habe. Wie genau diese Wirkung aussehe, sei bisher unklar; allerdings sei festzustellen, dass der Traubenzucker nicht in normaler Weise verbrannt werde, hingegen gebe es keine Hinweise darauf, ob die Zuckerproduktion im Organismus gesteigert sei.

Im Hinblick auf eine ätiopathogenetische Theorie des Diabetes sprach Noorden von drei Möglichkeiten und erörterte diese anschließend: *Erstens* eine Überproduktion von Zucker, *zweitens* einen Minderverbrauch von Zucker oder *drittens* eine Kombination beider Prozesse. Zur Überproduktion von Zucker berief er sich auf einige experimentelle Belege und schloss mit den Worten: „Ich verzichte darauf, die übrigen für die Hypothese der Ueberproduction angeführten Gründe hier zu kritisieren. Sie sind sämtlich nicht stichhaltig.“ Zum Minderverbrauch von Zucker diskutierte er zuerst die Insuffizienz der Glykogenspeicherung, anschließend die gestörte Zuckerverbrennung im Gewebe. Bei dieser fließe der Zucker an Zellen und Gewebe vorbei und sammle durch Nahrung und Eiweißzerfall vermehrt im Blut an. Wodurch dies zustande komme, vermöge er nicht zu entscheiden: „Das können nervöse Einflüsse sein; es können aber auch der Ausfall eines (vielleicht von Pankreas gelieferten) Fermentes oder die Beimischung eines vergiftenden Stoffes zum circulierenden Blute“ sein.⁴⁹⁹

⁴⁹⁷ Ebd., S. 22.

⁴⁹⁸ Ebd., S. 53.

⁴⁹⁹ Ebd., S. 31-33.

Carl von Noorden fasste schließlich zusammen, dass er drei verschiedene Faktoren vermute, die zur gestörten Verwendung des Zuckers im Gewebe führen würden: „1. Unzweckmässige Verteilung der Kohlenhydrate im Körper (Insuffizienz der Glykogenreservoirs); 2. Verminderung der den Geweben innewohnenden Fähigkeit, das Zuckermolekül anzugreifen und zu zerstören; 3. Verminderung der den Geweben (bzw. einzelnen Geweben) innewohnenden Fähigkeit, die Zuckermoleküle zum Fettmolekül zu verdichten.“ Welcher der drei Punkte letztlich am schwersten zu gewichten sei, sei bisher unklar.⁵⁰⁰ Carl von Noorden hat sich neben seiner Diabetes-Theorie vor allem um seine Forschung auf dem Gebiet der Diätetik verdient gemacht. Er begründete die Haferkur, die bis heute einen Stellenwert in der Diabetes-Theorie hat und legte das Augenmerk vor auf die Erforschung der Therapie des Diabetes, wobei er auf eine Kombination von Erfahrung und biologischem Wissen setzte.⁵⁰¹

⁵⁰⁰ Ebd., S. 35.

⁵⁰¹ Jantsch (1978), S. 147.

7. Therapiekonzepte

7.1 Diäten

Die Bandbreite der im 19. Jahrhundert erprobten Diabetes-Therapien war groß; größtenteils handelte es sich hierbei um Diäten. Therapieziel war in der Regel eine Linderung der Symptome im Sinne einer Verminderung der Glykosurie, teils jedoch auch die vollständige Heilung. So schrieb Arnaldo Cantani 1880 mit Blick auf die von ihm vorgeschlagene Therapie selbstbewusst: „Der Diabetes ist heute eine leicht und sicher zu heilende Krankheit geworden, wenn die Kur nicht zu spät begonnen wird“⁵⁰². Er sah bei fehlendem Anschlag der Diät Schuld und Verantwortung mitunter bei den Kranken, die sich nicht ausreichend strikt an die Vorgaben gehalten hätten.⁵⁰³

Immer wieder wurden – in der Regel ohne große Erfolge – auch Medikamente erprobt. Die große Vielfalt an Therapieansätzen resultierte vor allem aus den zahlreichen konkurrierenden Theorien rund um die Pathogenese des Diabetes mellitus, weshalb es kein allgemeingültiges, kausales und systematisches Behandlungskonzept gab. Viele Wissenschaftler entwickelten auf dem Boden persönlicher klinischer Erfahrung und experimenteller Forschung eigene Therapieregime, was teils zu hitzigen Kontroversen in der Fachwelt führte. Nicht selten sollte mittels der Wirkung der entwickelten Therapie die eigene Diabetestheorie bestätigt werden. „Die Regulierung der Diät muss an der Spitze jeder Behandlung der Zuckerharnruhr stehe, sie kann niemals durch Arzneimittel ersetzt werden, wohl macht [sie] diese oft entbehrlich“, schrieb Hermann Senator im Jahre 1879. Man könne allerdings nicht nach einer Schablone verfahren und allen Diabetikern denselben Speisenzettel verschreiben.⁵⁰⁴ Wie hier deutlich wird, stand in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts immer mehr die Individualisierung der Therapie im Mittelpunkt – je nach Stadium, Symptomatik, Alter des Patienten wurde vom Arzt ein eigenes Behandlungskonzept entwickelt. Dies ergab ein schier unendliches Spektrum an Therapien, weshalb hier nur einzelne exemplarisch skizziert werden können.

⁵⁰² Cantani (1880), S. 368.

⁵⁰³ Ebd., S. 109-110.

⁵⁰⁴ Senator (1879), S. 536, 538.

Wie schon zu Beginn dieser Arbeit erwähnt, entwickelte der schottische Militärarzt John Rollo (†1809) gegen Ende des 18. Jahrhunderts als Erster eine Fleisch-Diät für Diabetiker, womit er den Weg für alle kommenden Diabetes-Diäten ebnete. Er erprobte sie an dem 34-jährigen korpulenten Artilleriehauptmann Meredith, der an den typischen diabetischen Symptomen Polyurie, Polydipsie, Durst und Polyphagie gelitten habe; der Urin sei süß gewesen, woraufhin Rollo die Diagnose Diabetes mellitus stellte. Rollo hielt den Diabetes mellitus für eine Magenkrankung, bei der es zu einer mangelhaften Assimilation von Kohlenhydraten sowie zu einer übermäßigen Bildung von Zucker komme. Aus dieser Theorie abgeleitet erstellte Rollo eine Diät, die dem Patienten viel Disziplin abverlangte: Das verordnete Fleisch sollte lange gelagert und das Fett ranzig sein, Ausnahmen wurden strikt untersagt:⁵⁰⁵ „A diet of animal food, especially as rancid as possible, was proposed with the view of preventing the formation of sugar in the stomach, and by that means to remove the peculiar stimulus which supports the increased action of the kidneys.“⁵⁰⁶ Es stellte sich – nach einigen Rückschlägen durch Diätfehler – eine Besserung der Symptome ein.⁵⁰⁷ Viele im 19. Jahrhundert angewandten Diäten waren von Rollos Therapie abgeleitet, so orientierten sich in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts vor allem Bouchardat, Cantani, Pavy, Seegen und Külz daran.⁵⁰⁸

Neben den Fleischkuren sind vor allem die Kohlenhydratkuren zu erwähnen, bei denen – abgekommen von der strengen Fett-Fleisch-Kur – jeweils ein definiertes Kohlenhydrat hinzugefügt wurde. Von diesen Kohlenhydratkuren soll hier exemplarisch die sogenannte Reiskur nach von Düring, die Milchkur nach Donkin sowie die Kartoffelkur nach Mosse betrachtet werden. Insgesamt erreichten die Kohlenhydratkuren keinen großen Stellenwert in der Diabetestherapie. Sie können allerdings als Vorläufer der Haferkur Carl von Noordens gesehen werden, die – Anfang des 20. Jahrhundert publiziert – bis heute Beachtung findet.⁵⁰⁹

⁵⁰⁵ Ebd., S. 6-7.

⁵⁰⁶ Rollo (1797) S. 14

⁵⁰⁷ Oyen, Chantelau, Berger (1985), S. 8.

⁵⁰⁸ Ebd., S. 9.

⁵⁰⁹ Ebd., S. 13.

Wie bereits in der physiologischen Perspektive dargelegt, sah Adolph von Düring (1820 - 1882) den Sitz der Erkrankung in den Verdauungsorganen: Ein Magen-Katarrh führe zur Funktionsstörung der Nervus vagus und so über eine vermehrte Zuckerbildung zu Diabetes.⁵¹⁰ Düring erlaubte seinen Patienten vier Mahlzeiten am Tag, bestehend aus einer festgesetzten Menge Reis, Buchweizengrütze oder Graupen und Fleisch, am Morgen stattdessen Eier, zum Nachtsch ein wenig Obstkompott. Düring hielt eine absolute Fleischdiät nicht für notwendig und versuchte mit seinem Regime, „die Zufuhr mit dem Verbrauch im Organismus in Einklang“ zu bringen.⁵¹¹ Dürings Kostform gilt häufig als erste Kohlenhydratkur und wurde später häufig als Reiskur bezeichnet. Diese Einordnung ist nicht ganz korrekt, weil sich Düring bezüglich der Kohlenhydratbeilage nicht auf Reis beschränkte.⁵¹² „Die reflectorische Lähmung des Recurrens, denn anders kann ich mir den Zustand des Vagus nicht denken, behindert die Respiration“, schrieb Düring weiter. Aus diesem Grund verlangte er von seinen Patienten, dass sie so viel wie möglich, insgesamt mehrere Stunden täglich – und zwar bei jedem Wetter – draußen spazieren gehen sollten.⁵¹³ Düring hielt den Diabetes mellitus für eine heilbare Erkrankung, räumte aber ein, dass es bei fehlerhaftem Verhalten leicht zu Rezidiven kommen könne.⁵¹⁴ Insgesamt gab Düring an, von 100 Behandelten 47 Patienten als geheilt entlassen zu haben, nur 18 seien unheilbar an Diabetes mellitus erkrankt entlassen worden.⁵¹⁵

Eine Milchkur für Diabetiker etablierte als Erster der Brite Arthur Scott Donkin (1828 - 1883) im Jahre 1869, nachdem der Petersburger Arzt Philipp Jakob Karell (1806 - 1886) eine moderne Milchdiät begründet hatte, mit der er andere Erkrankungen zu heilen versuchte;⁵¹⁶ Milchkuren hatten in der Medizin bereits eine lange Tradition.⁵¹⁷ Donkin stellte zuerst klar, dass eine Diät die einzige mögliche Therapie beim Diabetes sei: „But experience has fully demonstrated that against the disease itself our only resource is dietetic treatment.“⁵¹⁸ Auf dem Boden dieser Erkenntnis entwickelte Donkin

⁵¹⁰ Düring (1868), S. 9.

⁵¹¹ Ebd., S. 14.

⁵¹² Oyen, Chantelau, Berger (1985), S. 13.

⁵¹³ Düring (1868), S. 16-17.

⁵¹⁴ Ebd., S. 21, 24.

⁵¹⁵ Oyen, Chantelau, Berger (1985), S. 18.

⁵¹⁶ Allen (1919), S. 42.

⁵¹⁷ Oyen, Chantelau, Berger (1985), S. 19.

⁵¹⁸ Donkin (1875), S. 130.

ein eigenes Therapiekonzept. Er war der Überzeugung, dass der an Diabetes erkrankte Organismus Milchzucker vollständig verarbeiten könne, und dass aus diesem sowie aus dem Milchprotein Casein kein oder wenig Zucker gebildet würde. Im Gegenteil hätten diese beiden Stoffe in entrahmter Milch einen heilenden Effekt. Donkin unterschied drei Phasen der Therapie; die erste, in der ausschließlich entrahmte Milch gereicht werde, sei die heilende; in der zweiten Phase der Rekonvaleszenz werde der Milch etwas Fleisch und Gemüse hinzugefügt; die dritte Phase diene der Rezidivprophylaxe.⁵¹⁹ Mit dieser Methode wollte Donkin zwei Diabetiker geheilt haben.⁵²⁰ Dennoch wurde die Milchkur sehr unterschiedlich angenommen: Es gab einige Befürworter, unter anderem den schottischen Arzt George William Balfour (1823 - 1903), allerdings in der Summe mehr Kritiker, so etwa Frerichs und Külz.⁵²¹ Insbesondere verstand Külz nicht, warum die Milch abgerahmt werden solle – seiner Meinung nach vertrage der Diabetiker jeden Inhaltsstoff der Milch bis auf den Milchzucker. Insgesamt urteilte er: „Die schablonenmässige Verordnung der Milchdiät bei Diabetes ist entschieden zu missbilligen“.⁵²²

Der französische Arzt und Hygieniker George Octave Dujardin-Beaumetz (1833 - 1895) empfahl 1889, bei Diabetikern Brot durch Kartoffeln zu ersetzen. Konsens sei, dass diätetische Maßnahmen der Hauptpfeiler der Therapie darstellten. Die Vermeidung von Kohlenhydraten und Zucker und der Ersatz dieser Nährstoffe durch Fett sei der wichtigste Grundsatz in der Behandlung des Diabetes. Dieses Therapieregime ließe sich leicht durchführen, wenn man ein geeignetes Material zur Brotbereitung fände. Die Brote für Diabetiker, die bisher auf dem Markt seien, enthielten allerdings entweder ebenso viel Stärkemehl wie gewöhnliches Brot oder schmeckten so schlecht, dass kein Diabetiker sie essen würde. Versuche unter anderem mit der Sojabohne würden Hoffnung machen, dass bald ein geeignetes Produkt gefunden werde. Dujardin-Beaumetz schlug daher vor, einen Teil des Brotes durch Kartoffeln zu ersetzen.⁵²³ Ähnlich der französische Professor A. Mossé aus Toulouse: Er publizierte 1899 einen

⁵¹⁹ Ebd., S. 132-133.

⁵²⁰ Richter (1871), S. 58-59.

⁵²¹ Allen (1919), S. 42.

⁵²² Külz (1874), S. 170.

⁵²³ Dujardin-Beaumetz (1890), S. 806.

Artikel, in dem er von Diätversuchen bei Diabetikern berichtete, bei denen er Brot durch Kartoffeln ersetzt habe. Die Glykosurie habe dadurch abgenommen.⁵²⁴

Bemerkenswert „modern“ klingt wiederum die These des Franzosen Gustave Rappin (1851 - 1942), die Pathogenese des Diabetes mellitus sei eng mit dem Mikrobiom verknüpft, die Zusammensetzung der Darmbakterien sei also mitverantwortlich für die Entstehung des Diabetes mellitus. Denn es hänge von der Gesamtheit der Bakterien im Verdauungstrakt – dem Mikrobiom – ab, wie der menschliche Körper ein bestimmtes Nahrungsmittel verdaue, entsprechend auch, wie sich dieses auf den Blut- und Urinzucker auswirke.⁵²⁵ Rappin äußerte hiermit eine These, die im Jahre 2023 hoch aktuell erscheint, da das Mikrobiom und dessen Rolle in der Pathogenese zahlreicher Erkrankungen heute sehr in den Fokus der Wissenschaft gerückt ist. Auch der Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung des Mikrobioms und der Entstehung von Diabetes mellitus ist heute Gegenstand intensiver Forschung. Es wird angenommen, dass ein verändertes Mikrobiom des Darms Einfluss auf die Pathogenese und die Immunantwort beim Diabetes haben könnte.⁵²⁶ Mossé versuchte, die Wirkungsweise seiner Kartoffelkur auch mithilfe der Versuche und Theorien Rappins zu erklären: Es hänge auch von der Art der Stärke ab, wie viel Zucker durch Spaltung im Darm entstehe und ins Blut aufgenommen werde: Bei der Verdauung von Kartoffeln entstehe weniger Zucker als bei der von Brot, wodurch sich die Glykosurie verringere.⁵²⁷

Kurz erwähnt werden muss das Diätkonzept von Pierre Adolphe Piorry (1794 - 1871), da es einen äußerst gewagten, sehr konsequenten Gegenentwurf zu den meisten gängigen Kuren darstellte, welche die Minderung der Glykosurie zum Ziel hatten. Piorry regte nämlich an, die Diabetiker reichlich Zucker verzehren zu lassen. Ziel sei es, den Zuckerverlust auszugleichen und einen Abbau körpereigenen Eiweißes zu verhindern. Diese Kostform sei „zum Glück in der Praxis auch nicht einmal vorübergehend zur Geltung gekommen“, urteilte Bernhard Naunyn später.⁵²⁸ Ähnlich wie Piorry riet der

⁵²⁴ Mossé (1899), S. 194.

⁵²⁵ Rappin (1899), S. 195.

⁵²⁶ Zhang et al. (2021), S. 8.

⁵²⁷ Oyen, Chantelau, Berger (1985), S. 27.

⁵²⁸ Naunyn (1906), S. 388.

Physiologe Moritz Schiff dazu, den Kranken reichlich Kohlenhydrate zu verabreichen, um einem Abbau des Körpereiwisses vorzubeugen.⁵²⁹

Den Kohlenhydratkuren stehen jene Diäten gegenüber, bei denen die Menge einzelner Nährstoffe reduziert wird, weshalb sie auch als Reduktionsdiäten bezeichnet werden.⁵³⁰ Frederik William Pavy, dessen Theorie bereits besprochen wurde, entwickelte ein solches Therapiekonzept, bei dem er Kohlenhydrate vom Speiseplan verbannte, da diese beim Diabetiker nicht verwertet werden könnten.⁵³¹ Neben Fleisch und Fisch erlaubte Pavy tierische Produkte wie Eier und Käse sowie grünes Gemüse und Kleber- oder Mandelbrot.⁵³² Pavys Ziel war es, wieder eine normale Kohlenhydrattoleranz der Patienten zu erreichen und die Glykosurie zu reduzieren.⁵³³ Im Grundsatz orientierte sich Pavys Diät an der von Rollo.⁵³⁴

Eine weitere Diät auf Basis tierischer Produkte empfahl der Balneologe und Physiologe Josef Seegen (1822 - 1904). Er betrachtete den Diabetes mellitus als eine Ernährungsanomalie: Das Glykogen sei ein Speicherstoff, der normalerweise in Fett umgewandelt würde. Beim Diabetes mellitus entstehe aus dem Glykogen allerdings für den Körper unbrauchbarer Zucker, insofern sei die physiologische Verwendung des Leberamylums (Glykogen) für die Körperernährung gestört. Seegen unterschied zwei Formen des Diabetes, eine leichte und eine schwere. Bei der leichten Form würde nur das Leberamyllum, das aus Nahrungsmitteln (Zucker oder Amyllum) gebildet worden sei, zur Zuckerproduktion herangezogen und trete auf diese Weise als Blutzucker auf. Bei der schweren Form werde jegliches Leberamyllum (Glykogen), gleich aus welcher Quelle, für die Zuckerbildung verwendet.⁵³⁵ Die Zufuhr von Zucker oder kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln steigere bei jeder Form des Diabetes die Glykosurie, weshalb Diabetiker keine solchen Nahrungsmittel zu sich nehmen sollten. Bei der leichten Form des Diabetes könne dem Kranken bei reichlicher Fleischnahrung eine mäßige Menge von Kohlenhydraten gestattet werden. Bedingung hierfür sei, dass eine gewisse

⁵²⁹ Seegen (1870), S. 150-151.

⁵³⁰ Oyen, Chantelau, Berger (1985) S. 35.

⁵³¹ Ebd., S. 39.

⁵³² Pavy (1864), S. 152.

⁵³³ Ebd., S. 99.

⁵³⁴ Oyen, Chantelau, Berger (1985), S. 43.

⁵³⁵ Seegen (1870), S. 71-72.

Toleranz solcher Nahrung gegenüber vorhanden sein müsse, diese also nicht zu einer Zuckerbildung führe. Bei der schweren Form des Diabetes müssten Zucker und Amylaceen streng ausgeschlossen werden.⁵³⁶

Bedeutend war außerdem die Diät Apollinaire Bouchardats. Er äußerte den Grundsatz „Mangez le moins possible“ („Essen Sie so wenig wie möglich“), der seitdem lange als Prinzip für die meisten Diabetes-Diäten galt.⁵³⁷ Bouchardat empfahl eine Fleischkost sowie 150 bis 200 Gramm Fett pro Tag, um die kohlenhydrathaltige Nahrung zu ersetzen. Auch gewisse Gemüsesorten waren zur besseren Aufnahme der Fette erlaubt. Die Quantifizierung der Nahrungsmittel spielte in seinem Therapiekonzept eine große Rolle: Bouchardat hielt die Kranken dazu an, Fleisch, Eier, Fisch und andere stickstoffhaltige Produkte in nicht zu großer Menge zu verzehren. In der Regel äßen die Diabetiker nämlich viel mehr als notwendig.⁵³⁸ Allerdings war Bouchardat wichtig, dass die Kranken keinen Hunger litten. Um zu Beginn die Glykosurie in den Griff zu bekommen, wurden Kohlenhydrate vom Speiseplan verbannt. Als Brotersatz entwickelte er ein Glutenbrot, das er in feststehenden Mengen empfahl. Nach einigen Wochen zuckerfreien Urins wurden langsam gewisse stärke- und zuckerhaltige Nahrungsmittel hinzugefügt. Kohlenhydrate seien gut, wenn sie assimiliert werden könnten, und der Kranke müsse wieder darauf verzichten, wenn Zucker im Urin erscheinen sollte. Dies sollten die Diabetiker selbst täglich kontrollieren. So übertrug Bouchardat als Erster durch Eigenkontrollen einen Teil der Therapieverantwortung auf die Patienten selbst, was einer seiner größten Verdienste war und die Diabetestherapie insofern revolutionierte.⁵³⁹

Eine vielbeachtete Diät entwickelte Eduard Külz (1845 - 1895), Professor für Physiologie in Marburg, dessen wichtigstes Forschungsgebiet der Diabetes mellitus war. Die von ihm entwickelte Therapie verfolgte den Grundsatz, dass dem Diabetiker nicht sämtliche Kohlenhydrate verboten werden sollten, da häufig noch eine geringe Assimilationsfähigkeit vorhanden sei, die man nutzen müsse. Ob eine solche Restfunktion vorhanden sei, müsse man im Einzelfall prüfen. Selbstverständlich sei bei Fällen, in denen der Schaden einer kohlenhydrathaltigen Nahrung den Nutzen überwiege, ein

⁵³⁶ Ebd., S. 159.

⁵³⁷ Joslin (1952), S. 490.

⁵³⁸ Mering (1895), S. 76.

⁵³⁹ Joslin (1952), S. 490.

kompletter Verzicht auf diese notwendig. Insofern zeichnete die individuelle Anpassung an jeden Kranken diese Diät aus. Für Külz hatten Kohlenhydrate im menschlichen Organismus nicht einzig die Bestimmung, dass aus ihnen Glykogen entstehe, sondern vor allem maß er ihnen „noch wesentlich weitergehende Funktionen im Aufbau des Körpers“ bei. Daher hielt er es für wichtig, sie dem Körper in verträglichem Maße zuzuführen.⁵⁴⁰ Es gebe Diabetiker, bei denen sich die Stärke der Glykosurie bei striktem Verzicht auf Kohlenhydrate sowie bei geringer Kohlenhydrataufnahme nicht unterscheide. Außerdem gebe es Kranke, bei denen eine gewisse Glykosurie toleriert werden müsse, da sich ihr Allgemeinzustand unter einer strikten Kohlenhydratkarenz deutlich verschlechtere.⁵⁴¹

Die Zuckerausscheidung müsse nach Einleiten der Therapie gründlich kontrolliert werden, um diese gegebenenfalls anzupassen, da sich die Assimilationsfähigkeit häufig im Verlauf der Diät verschlechtere und einzelne strenge Diät-Tage eingeschoben werden müssten.⁵⁴² Therapiegrundsatz für Külz war, dass eine ausreichende Menge an Eiweiß aufgenommen sowie der Kalorienbedarf des Menschen gedeckt werden müsse. Physiologisch geschehe dies in folgendem Verhältnis: 50% Kohlenhydrate, 30% Fett, 20% Eiweiß – beim Diabetiker trete das Fett an die Stelle der Kohlenhydrate. Auf diese Weise sei Fett der Hauptkalorienträger beim Diabetiker.⁵⁴³ Auf dem Speiseplan standen Eierspeisen, Fleisch, Fisch und Käse. Erlaubt beziehungsweise nicht grundsätzlich verbotene Nahrungsmittel waren unter anderem Gemüse, Obst und Brot; die individuelle Verträglichkeit müsse jedoch jeweils untersucht werden.⁵⁴⁴ Külz führte für die Menge der täglich erlaubten Kohlenhydrate den Begriff des Äquivalents ein. Er empfahl, diese nicht nur in einer Form zu sich zu nehmen, sondern zu variieren.⁵⁴⁵ Külz war hier Vorreiter: Die Idee der Nahrungsmitteläquivalente bzw. ihre Wirkung auf den Blutzucker setzte sich später in der Diabetesdiät durch. Außerdem entwickelte er, wie hier dargestellt, mit viel Fingerspitzengefühl eine individualisierte und ausgewogene Diät für Diabetiker.

⁵⁴⁰ Külz, Rumpf (1899), S. 512-513.

⁵⁴¹ Ebd., S. 514.

⁵⁴² Ebd., S. 516.

⁵⁴³ Ebd., S. 530.

⁵⁴⁴ Ebd., S. 518, 525, 527, 544-547.

⁵⁴⁵ Ebd., S. 517.

Der bedeutende italienische Diabetologe Arnaldo Cantani etablierte eine strikte Reduktionskur auf Fleischbasis. Er erlaubte zu Beginn der Diät einzig eine bestimmte Menge Fleisch sowie – zur besseren Verdauung und Kräftigung – pankreatisches Fett eines Rindes, Kalbes oder Lammes. Gelingte es mittels der strikten diätetischen Maßnahmen innerhalb von vier Wochen nicht, die Glykosurie zu beseitigen, so müsse der Kranke 24 Stunden lang fasten. Es gebe dann keine festen Speisen, sondern nur Wasser und fette Bouillon. Stück für Stück solle man dann wieder zurückkehren zum ursprünglichen Regime.⁵⁴⁶ Die strenge Fleischkur solle mindestens zwei, bei schwereren Fällen bis zu neun Monate durchgehalten werden, bis allmählich zu kohlenhydrathaltiger Kost zurückgekehrt werde. Dann seien beispielsweise Oliven, Salat und Spinat erlaubt; etwas später Champignons und einen Monat später Käse und Rotwein. Cantani regte wie vor ihm Bouchardat an, dass die Patienten selbst den Therapieerfolg kontrollieren sollten.⁵⁴⁷

Kranke, bei denen bei Wiedereinführung kohlenhydrathaltiger Kost nach erfolgter strikter Fleischdiät wieder Zucker im Urin erschien, betrachtete Cantani als nicht geheilt. Er hielt dann vor allem eine mangelnde Einhaltung der Vorgaben durch den Patienten für ursächlich, was er mit deutlicher Härte ausdrückte: „Unter diesen Kranken hat die grössere Anzahl nicht geheilt werden können, einzig aus dem Grunde, weil sie die Kur nicht lange genug durchgeführt haben, weil sie eben nicht geheilt werden wollten. Sobald der Zucker verschwunden ist, geben die Kranken rasch die Kur auf und der Zucker kommt wieder! [...] Sobald der Kranke nicht Vertrauen und genügende Geduld besitzt zur Fortsetzung der Kur, so ist es besser, der Arzt empfiehlt sie nicht; [...]“.⁵⁴⁸ Gleichzeitig gestand er den Kranken jedoch zu, dass ihnen die strikte Fleischdiät viel abverlange. Gerade Diabetiker hätten eine Neigung zu Zucker und kohlenhydrathaltigen Speisen; so brächten die Kranken, welche die Diät einhielten, große Opfer, sie würden „Tantalusqualen“ erleiden.⁵⁴⁹ Die von Cantani erstmals eingeführten Fastentage nutzte noch Carl von Noorden fast 40 Jahre später im Rahmen seiner

⁵⁴⁶ Cantani (1880), S. 426-427.

⁵⁴⁷ Ebd., S. 427-428.

⁵⁴⁸ Cantani (1877), S. 109.

⁵⁴⁹ Ebd., S. 164.

Diabetesdiät. Cantani machte sich außerdem um das Nutzen von Fett als Hauptenergieträger und die Reduzierung des eingeführten Eiweißes verdient.⁵⁵⁰

Das Therapieregime des Internisten Bernhard Naunyn orientierte sich stark an dem Cantanis. Er machte sich vor allem um die strikte Quantifizierung der Eiweiße verdient.⁵⁵¹ Naunyn hielt eine dauerhafte Glykosurie für verhängnisvoll; Therapieziel sei daher deren Vermeidung beziehungsweise Verminderung, was mit einer geeigneten Diät zu erreichen sei.⁵⁵² Wichtig sei, dass die Patienten trotz der Quantifizierung der Einfuhr nicht unterernährt würden, dies sei aus therapeutischen Zwecken nur vorübergehend angeraten.⁵⁵³ Im Detail unterschied Naunyn zwischen einer strengen Fleischdiät, einer leichten Fleischdiät und einer leichten gemischten Diät. Bei der strengen Fleischdiät beschränkten sich die Nahrungsmittel fast ausschließlich auf Fett, Fleisch, Fisch, Eier, Alkohol und Eier. An Proteinen solle der Patient täglich 500 Gramm Fleisch oder ein Äquivalent zu sich nehmen sowie als Beilage etwas Salat und ausgewähltes Gemüse. Bei der leichten Fleischdiät sollte eine geringe Menge an Kohlenhydraten hinzukommen, etwa in Form von Milch, Gemüse, Früchten und Brot. Eine Quantifizierung der erlaubten Nahrungsmittel sei absolut notwendig, und nicht alle Kohlenhydrate seien erlaubt: Kartoffeln etwa seien verboten. Bei der leichten gemischten Diät blieben die Kranken allein der ungefähren Einhaltung der Kohlenhydrataufnahme verpflichtet. Qualitativ gebe es nur noch wenige Beschränkungen – auch Kartoffeln und Bier seien erlaubt. Der Kalorienwert der beiden Fleischdiäten belaufe sich auf etwa 2.100 - 2.200 Kilokalorien, was ausreichend sei, um das Gewicht mindestens zu halten. Falls notwendig, müsse ein Fastentag eingelegt werden, um die Glykosurie vollständig zu stoppen; Naunyn sprach sich selbst bei schweren Fällen ausdrücklich für Hungertage aus.⁵⁵⁴ Die Diät, mit der eine Sistieren der Zuckerausscheidung erreicht werde, solle für etwa zwei Wochen beibehalten werden; je leichter der Fall sei, desto früher könne mit Zulagen begonnen werden. Es werde in den meisten Fällen durch solche Diäten eine beträchtliche Steigerung der Kohlenhydrattoleranz erreicht.⁵⁵⁵

⁵⁵⁰ Oyen, Chantelau, Berger (1985), S. 61.

⁵⁵¹ Ebd., S. 62.

⁵⁵² Naunyn (1906), S. 390.

⁵⁵³ Ebd., S. 396.

⁵⁵⁴ Ebd., S. 407-408.

⁵⁵⁵ Ebd., S. 415-416.

7.2 Arzneimittel und Allgemeinmaßnahmen

Arzneimittel gegen Diabetes mellitus seien im Lauf der Zeit je nach „Anschauung der Natur“ aus theoretischen Gründen verschrieben worden, doch kein Medikament habe je einen nennenswerten Effekt gehabt, schrieb Frederick William Pavy 1864. Jene Theorien hätten sich mit der Weiterentwicklung der Wissenschaft jeweils als illusorisch erwiesen. „Ich habe niemals einen Bericht gefunden, der mir auch nur eine Spur von Zutrauen zu irgend Etwas gegeben hätte, das auf diese Weise vorgeschlagen worden wäre“, urteilte er.⁵⁵⁶ Dennoch wurden in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts zahlreiche Medikamente an Diabetikern erprobt, teils mit energischen Empfehlungen der daran forschenden Ärzte. Hier sollen die wichtigsten skizziert werden.

Immer wieder wurde Opium mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen verwendet.⁵⁵⁷ Wilhelm Ebstein (1836 - 1912) etwa empfahl 1887 Opium: „Was das Opium anlangt, so sind seine Erfolge beim Diabetes mellitus so häufig hervorgehoben worden, dass dieselben hier ausführlicher nicht betont zu werden brauchen.“ Allerdings sprach er auch eine Toleranzentwicklung und eine Rückkehr der Symptome bei Absetzen des Medikaments an. Er habe außerdem unter Opioiden eine Zunahme des Körpergewichts beobachtet, die er auf eine Herabsetzung des beim Diabetes mellitus abnorm gesteigerten Stoffwechsels zurückführte.⁵⁵⁸ Ähnliches berichtete Josef Seegen: Während der Gabe des Medikaments habe die Zuckerausscheidung sistiert, nach einigen Tagen habe sie jedoch wieder begonnen.⁵⁵⁹ Cantani bestätigte diese Beobachtung und sah vor allem eine Abnahme der diabetischen Symptome Polyurie, Durst und nächtliche Unruhe. Dies sei in einer Verlangsamung des Stoffwechsels und in einer verminderten intestinalen Absorption begründet. Diabetiker verträgen meist große Mengen Opium und forderten dieses wegen der Linderung der Symptome ein, sie verlören dann allerdings noch schneller an Gewicht als gewöhnlich.⁵⁶⁰ Hermann Senator empfahl Opium aufgrund der oben beschriebenen Wirkungen; jene positiven Effekte hätten namhafte englische Forscher, unter anderem Rollo, bestätigt. Morphin und Codein wirkten auf

⁵⁵⁶ Pavy (1864), S. 158.

⁵⁵⁷ Pavy (1864), S. 157; Senator (1879), S. 541-542.

⁵⁵⁸ Ebstein W (1877), S. 212-213.

⁵⁵⁹ Seegen (1870), S. 174.

⁵⁶⁰ Cantani (1880), S. 403.

die gleiche Weise. Die Wirkung dieser Medikamente sei nur vorübergehend, bei Absetzen und bei zu langer Anwendung verschwinde sie. Senator empfahl daher, die Opioide nur intermittierend einzunehmen, am besten in einer Pause während der Fleischdiät. Nachteil sei die hartnäckige Verstopfung, die häufig als Nebenwirkung auf-trete.⁵⁶¹

Der französische Arzt und Pharmakologe Louis Mialhe (1807 - 1886) empfahl als Erster alkalische Substanzen zur kausalen Therapie des Diabetes mellitus. Er vermutete, dass Zucker nur dann assimiliert werden könne, wenn Alkalien im Blut vorhanden seien, um den Zucker in andere Produkte umzuwandeln. Beleg dafür, dass dem Diabetiker Alkalien fehlen würden, sei das verminderte Schwitzen – auf diese Weise verbleibe mehr Säure im Körper, die durch Alkalien neutralisiert werde; diese würden so verbraucht und fehlten zur Verarbeitung des Zuckers.⁵⁶² In Deutschland nahm vor allem Griesinger die Empfehlung Mialhes auf und sprach sich nach eigenen Untersuchungen 1859 für einen Einsatz von Alkalien aus. Bei einer länger währenden Behandlung von Natriumbikarbonat (NaHCO_3) in hohen Dosen habe er in mehreren Fällen eine merkliche Besserung bemerkt – allerdings eher eine solche des Allgemeinbefindens, des Ernährungszustands und der subjektiven Beschwerden als der Zucker- und der Urinausscheidung. Eine Heilung schwerer Fälle sei nicht zu erwarten. Auch die Mineralwässer von Vichy und Karlsbad empfahl Griesinger, nach deren Gabe schwinde schon bald der Zucker ganz oder bis auf Spuren aus dem Urin.⁵⁶³

Külz zog jedoch 1874 eine sehr ernüchternde Bilanz: Die Theorie Mialhes habe sich als absolut falsch erwiesen und zahlreiche Autoren hätten den Alkalien entweder eine geringe, gar keine oder eine nachteilige Wirkung bescheinigt. Selbst Mialhe habe später seine Erwartungen an das Mittel nicht bestätigt gesehen.⁵⁶⁴ Auch Senator hielt den Nutzen der Alkalien beim Diabetes mellitus für widerlegt.⁵⁶⁵ Aufgrund der vielversprechenden Empfehlungen Mialhes und Griesingers erprobten viele Wissenschaftler

⁵⁶¹ Senator (1879), S. 541-542.

⁵⁶² Wisniak (2015), S. 95.

⁵⁶³ Wertheimber (1859), S. 28.

⁵⁶⁴ Külz (1874), S. 88-89.

⁵⁶⁵ Senator (1879), S. 542-543.

Alkalien als Diabetesmedikament – deren fehlende Wirkung galt jedoch schon bald in der Fachliteratur als belegt.

Die Gabe eines weiteren Medikaments, der Milchsäure (2-Hydroxypropansäure, Summenformel $C_3H_6O_3$), wurde in Klinik und Wissenschaft kontrovers diskutiert. Cantani hielt die Milchsäure ergänzend zur strikten Diät für „das Ei des Columbus, um die Fleischdiät einen genügend langen Zeitraum, ohne welchen die Heilung des Diabetes unmöglich ist, zu ertragen.“ Milchsäure trage entschieden zur guten Verdauung von Fleisch bei. Der zweite Vorteil der Milchsäure sei, dass sie in gewissem Sinne den unverwertbaren Zucker ersetze. Sie sei ein respiratorisches Nahrungsmittel, ein Brennmaterial, das Fette und Albuminate spare.⁵⁶⁶ Külz führte, angeregt von Cantanis Empfehlung, selbst Therapieversuche mit Milchsäure durch und kam zu einem anderen Ergebnis: Von einem günstigen Einfluss der Milchsäure könne keine Rede sein. Die Zuckerausscheidung sei durch das Mittel sogar leicht gestiegen, sein Patient habe zudem über rheumatische Schmerzen und über Aufstoßen geklagt. Nach Absetzen des Medikaments seien die Beschwerden bald verschwunden.⁵⁶⁷

Die Therapie unterstützende Allgemeinmaßnahmen variierten von Arzt zu Arzt, wobei hier nur einzelne wiedergegeben werden können. Immer wieder wurde körperliche Aktivität empfohlen: So führte Külz ausführliche Untersuchungen zu deren Auswirkung auf die Glykosurie durch. Er kam zu dem Ergebnis, dass anstrengende Körperbewegung ein „mächtiges Mittel“ sei, um die Glykosurie zu vermindern. Diese Maßnahme könne allerdings nicht schablonenmäßig auf alle Kranken angewendet werden, sondern bedürfe einer individualisierten Empfehlung.⁵⁶⁸ Seegen berichtete, dass Bouchardat Heilgymnastik und körperliche Übungen empfohlen habe, weil diese durch eine vermehrte Zufuhr von Sauerstoff die Zuckerverbrennung begünstige; hiervon nahm Seegen jedoch Abstand, da hierfür die theoretische Grundlage fehle. Stattdessen empfahl er den Aufenthalt an der frischen Luft.⁵⁶⁹ Senator empfahl wie Külz Bewegung in ausgeglichenem Maße – besonders sehr beleibten Patienten sei dies anzuraten. Die körperliche Anstrengung sollte grundsätzlich nicht übertrieben werden,

⁵⁶⁶ Cantani (1880), S. 382-382.

⁵⁶⁷ Külz (1875), S. 165-166.

⁵⁶⁸ Külz (1874), S. 214.

⁵⁶⁹ Seegen (1870), S. 176.

um den Körper nicht zu sehr zu strapazieren. Er riet außerdem zu einer besonderen Hautpflege, die bei Diabetikern in hohem Maße gefährdet sei (Ausschläge, Furunkel usw.). Der Kranke solle ein mildes Klima bevorzugen und sich vor Erkältungen schützen. Man solle außerdem den Diabetiker nicht daran hindern, seinen Durst zu stillen; Linderung gegen Mundtrockenheit würden gegebenenfalls Eisstückchen im Mund verschaffen.⁵⁷⁰

Theodor Frerichs stützte seine Diabetestherapie neben der körperlichen Diät auf eine geistige: Bei dieser sollten anstrengende Beschäftigungen unterlassen werden. Er berichtete von Börsenmännern, die durch eine Reise in den Süden vorübergehend geheilt worden seien – „Einer derselben hatte leider den Leichtsinn, sich sofort zu verheirathen und büsste dies mit einem schweren Rückfall.“ Insgesamt müsse der Arzt versuchen, so gut es gehe, alles Aufregende oder Beunruhigende vom Kranken fernzuhalten. Ergänzend empfahl Frerichs einerseits regelmäßige Bewegung im Freien, andererseits je nach Jahreszeit warme Bäder oder kalte Abreibungen.⁵⁷¹ Der Karlsbader Arzt Leopold Fleckles (1802 - 1879) thematisierte ähnliche Risikofaktoren für die Entstehung beziehungsweise Verschlimmerung eines Diabetes mellitus wie Frerichs: Er nannte unter anderem geistige Anstrengungen und starke Emotionen wie Furcht, Kummer und Trauer sowie in „geschlechtlichen Excessen.“ Er habe als Ursache für Diabetes bei Jugendlichen nicht selten Onanie und bei Lebemännern übermäßigen Koitus beobachtet.⁵⁷²

⁵⁷⁰ Senator (1879), S. 536-537.

⁵⁷¹ Ebd., S. 259-261.

⁵⁷² Ebd., S. 23-24.

7.3 Der Streit um das Glycerin

Ein vieldiskutiertes gegen Diabetes mellitus eingesetztes Medikament war Glycerin, das im Jahre 1872 von Karl Schultzen (1839 - 1875) zur Behandlung des Diabetes mellitus vorgeschlagen wurde. Mit der physiologischen Perspektive wurde Schultzens Theorie bereits besprochen: Beim Diabetes mellitus werde der Zucker nicht wie gewöhnlich in Glycerin und Glycerinaldehyd gespalten, weil das Ferment hierfür fehle; daher empfahl Schultzen zusätzlich zur Fleischdiät Glycerin, um die Kranken wieder zu Kräften zu bringen.⁵⁷³ Tatsächlich erprobten in der Folge viele Forscher das Medikament. Adolf Kußmaul etwa verordnete einer Patientin eine Fleischdiät, phasenweise ohne und phasenweise mit verschiedenen Dosen Glycerins. Sein Ergebnis war: „Der Glyceringebrauch hat jedenfalls den günstigen Erfolg der Fleischdiät nicht gesteigert.“⁵⁷⁴ Senator merkte an, dass Glycerin Bestandteil der Fette sei und man daher zuerst die Frage klären müsse, ob Fette nützlich oder schädlich seien. Da er Fette für in Maßen zulässige Nahrungsmittel hielt, hielt er Glycerin nicht für nachteilig, versprach sich allerdings auch keinen Nutzen davon.⁵⁷⁵

Auch Cantani beschäftigte sich mit der Wirkung des Glycerins beim Diabetes mellitus. Er gab an, das Medikament bereits vor Schultzen und anderen Forschern erprobt zu haben. Glycerin sei ein Fettderivat an und so habe man anfangs gehofft, dass es „eine möglichst grosse Ersparniss für die Fette“ sei. Allerdings hätten die Patienten auf die Glyceringabe mit Diarrhöen reagiert, weiterhin sei Zucker mit dem Urin ausgeschieden worden. Nach Schultzens Mitteilung habe er erneut einen Therapieversuch mit Glycerin bei Diabetes mellitus gestartet und wiederum keinen Erfolg beobachten können. Ein großer Teil des Glycerins sei unverändert mit dem Urin ausgeschieden worden.⁵⁷⁶ Die chemische Theorie, die Schultzens Therapieversuch zugrunde lag, widerlegte Külz 1874. Auf Schultzens Ausspruch, mittels seiner Theorie eines fehlenden Ferments erkläre die Pathophysiologie des Diabetes ganz einfach, erwiderte Külz trocken: „Ich halte den diabetischen Process für nicht ganz so einfach.“⁵⁷⁷ Er attestierte

⁵⁷³ Schultzen (1872), S. 417-418.

⁵⁷⁴ Kußmaul (1874), S. 6-7.

⁵⁷⁵ Senator (1879), S. 549-550.

⁵⁷⁶ Cantani (1880), S. 399.

⁵⁷⁷ Külz (1874) [II], S. 250-251.

Schultzen methodische Mängel bei der experimentellen Herleitung seiner Theorie. So nahm er insbesondere Schultzens Experimente über Phosphorvergiftungen unter die Lupe, auf die dessen Theorie fußte, und widersprach seinen Überlegungen und Schlussfolgerungen. Schultzen hatte etwa aufgrund jener Experimente auf eine allgemein verminderte Oxidation beim Diabetiker geschlossen. Dem widersprach Külz: „Die Oxydationskraft ist beim Diabetiker durchaus nicht geschwächt, das geht aus der beträchtlich vermehrten Harnstoffausscheidung hervor.“⁵⁷⁸ Weiter schrieb er: „Auch die Glycerinsäure müsste man für den Fall, dass die Theorie von Schultzen auch nur zum Theil richtig wäre, bei nicht völlig darniederliegender Oxydation darin nachweisen können.“⁵⁷⁹

Külz widerlegte Schultzens Theorie mittels weiterer Argumente, die hier nicht in Gänze wiedergegeben werden können. Die therapeutische Gabe von Glycerin bei Diabetes mellitus lehnte er allerdings im Jahre 1874 noch nicht grundsätzlich ab, hielt er doch die Wirkung für nicht endgültig geklärt.⁵⁸⁰ Da Glycerin physiologisch bei der Spaltung von Fetten entstehe und Lebertran erfahrungsgemäß ein ausgezeichnetes Mittel für Diabetiker sei, stellte Külz zur Diskussion, ob man mit der Gabe von Fetten nicht dieselben Erfolge erzielen könne.⁵⁸¹ Im Jahre 1875 erschien der zweite Band seines Werkes zur Pathologie und Therapie des Diabetes, in dem er sich dann klar gegen Glycerin als Therapie des Diabetes mellitus aussprach; er berichtete von deutlichen Nebenwirkungen ohne Besserung der diabetischen Beschwerden.⁵⁸²

Der Praktische Arzt Julius Jacobs griff Külz daraufhin 1875 in Virchows Archiv scharf an: „Ohne auf Details einzugehen, muss ich, abgesehen von meinen eigenen Untersuchungen, von vorn herein sagen, dass Külz über den Werth des Glycerins etwas allzu pessimistisch geurtheilt hat und von Vorurtheil nicht freizusprechen ist.“ Külz würde das Kapitel über die Glycerintherapie mit Krankheitsfällen einleiten, die von anderen beobachtet worden und „für eine richtige Beurtheilung der Wirkung des Glycerins bei Diabetes fast ganz ohne wissenschaftlichen Werth“ seien. Teils seien wichtige

⁵⁷⁸ Ebd., S. 249.

⁵⁷⁹ Ebd., S. 258.

⁵⁸⁰ Ebd., S. 261.

⁵⁸¹ Ebd., 259.

⁵⁸² Külz (1875), S. 184, 186.

Harnanalysen ausgelassen worden oder zu ungenau durchgeführt worden.⁵⁸³ Bemerkenswert ist die Kühnheit, mit der Jacobs Schultzens und den „übrigen“ Therapien vorwarf, vor allem einzelne Symptome lindern zu wollen, sich also mehr der „Behandlung des Diabeticus als des Diabetes“ zu widmen und die Krankheit als Ganzes aus dem Blick zu verlieren.⁵⁸⁴ „Die eine Behandlungsmethode verdrängt die andere, um wieder eine dritte an ihre Stelle treten zu lassen, die ebenso wie ihre Vorgängerinnen, marktschreierisch, von diesem oder jenem Gelehrten der Welt bekannt gemacht wird, um auch wieder wie die anderen als ungenügend verworfen zu werden.“⁵⁸⁵ So tappe die Wissenschaft insgesamt über das Wesen der Erkrankung im Dunkeln.⁵⁸⁶

Diesen heftigen Angriff ließ Külz nicht auf sich sitzen – er bezog in einem Artikel in Virchows Archiv nüchtern und knapp Stellung zu Jacobs' Vorwürfen. Külz unterstellte Jacobs hierin, keine genaue Kenntnis der Literatur zu besitzen, die sich mit dem Thema Glycerintherapie des Diabetes mellitus befasse. Jacobs hatte Külz unter anderem vorgeworfen, einen von Kußmaul publizierten Fall nicht korrekt beziehungsweise unvollständig zitiert zu haben, lediglich um seine eigene Meinung zu bekräftigen. Dies wies Külz entschieden zurück und beteuerte, Kußmauls und nicht sein eigenes Ergebnis und Urteil korrekt wiedergegeben zu haben.⁵⁸⁷ Külz kritisierte Jacobs Methodik und Arbeitsweise bei dessen Versuchen und Untersuchungen: „Welches Gewicht soll man nun auf die selbstständigen Beobachtungen des Herrn Jacobs legen, die doch wohl noch mehr Sorgfalt und Gewissenhaftigkeit erfordern, als seine Referate über die Arbeiten anderer Autoren? Welchen Werth soll man seinen Beobachtungen beimessen, wenn man berücksichtigt, dass sie unter Verhältnissen gemacht sind, die nicht einmal den geübtesten Beobachter vor Täuschungen sichern?“ Er erhalte jedes Wort seines Artikels aufrecht, zumal weitere Untersuchungen seine darin geschilderten Beobachtungen bestätigt hätten und er dies experimentell nachweisen könne.⁵⁸⁸

⁵⁸³ Jacobs (1875), S. 497.

⁵⁸⁴ Ebd., S. 484.

⁵⁸⁵ Ebd., S. 483.

⁵⁸⁶ Ebd., S. 482.

⁵⁸⁷ Külz (1876), S. 150-151.

⁵⁸⁸ Ebd., S. 152.

Einen Monat nach Külz Erwiderung veröffentlichte Jacobs im Juni 1876 einen weiteren Artikel in Virchows Archiv, in dem er sich erneut mit dem Diabetes mellitus beschäftigte. Er berichtete hierin von Experimenten, in denen er Diabetiker mit verschiedenen Substanzen therapierte und anschließend deren Zuckerausscheidung maß.⁵⁸⁹ Jacobs nahm in dem Artikel keinen direkten Bezug auf die Auseinandersetzung mit Külz, schloss seinen Artikel jedoch mit diesen versöhnlichen Worten: „Meine Untersuchungen dürften auch in Bezug auf die Resultate ein Supplement bilden zu denen, welche in derselben Absicht von E. Külz unternommen sind.“⁵⁹⁰

Mit diesen Worten scheint der Streit beigelegt worden zu sein, da sich keine weiteren Erwiderungen der beiden Kontrahenten finden lassen. Im 19. Jahrhundert war eine derartige Auseinandersetzung kein Einzelfall, sie illustriert das Spannungsfeld zwischen praktischer und forschender Medizin. Der praktische Arzt Jacobs griff den führenden Wissenschaftler Külz in der medizinischen Fachwelt persönlich an und warf ihm – stellvertretend für die gesamte Wissenschaft – Voreingenommenheit und Überheblichkeit vor. Külz passte sich in seiner Erwiderung nicht Jacobs' impulsiver, angriffslustiger und metaphorischer Sprache an, sondern antwortete kurz, sachlich, aber bestimmt. Er spiegelt damit die Haltung und das Selbstverständnis vieler einflussreicher Forscher des 19. Jahrhundert wider.

⁵⁸⁹ Jacobs (1876), S. 197.

⁵⁹⁰ Ebd., S. 205.

8. Historische Entwicklung der Forschung zum Diabetes mellitus nach 1900

Nachdem die Perspektiven und Therapien der Diabetesforschung in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhundert ausführlich skizziert wurden, soll nun noch der Blick auf das gerichtet werden, was sich anschloss. Mit der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes durch Mering und Minkowski im Jahre 1889 war der Grundstein für die spätere Entdeckung des Insulins gelegt. Zuerst probierten verschiedene Forscher vergeblich mittels oral verabreichter Pankreaspräparate eine antidiabetische Wirkung zu erreichen, so auch Minkowski, dessen verfütterte getrocknete Pankreaspräparate keine Wirkung erzielten.⁵⁹¹ Ein als inneres Sekret wirksames Präparat herzustellen schien deutlich komplizierter zu sein, weshalb es über 30 Jahre intensiver Forschung verschiedener Wissenschaftler bedurfte, bis dieses isoliert und therapeutisch verwendet wurde: Im Jahre 1921 stellten die kanadische Forschergruppe um Frederick Banting (1891 - 1941) und Charles Best (1899 - 1978) einen wirksamen Pankreasextrakt her, dessen Effektivität sie bei Tieren belegen konnten und ihn 1922 erfolgreich am Patienten testeten.

Banting hatte gerade eine Praxis für Orthopädie in London (Ontario, Kanada) eröffnet und war gleichzeitig Lehrbeauftragter für Physiologie an der Universität. Im Zuge dessen beschäftigte er sich mit dem Pankreas und war fasziniert von der Idee, den innersekretorischen Wirkstoff zu isolieren. Daher bat er John MacLeod (1876 - 1935), den Direktor des Physiologischen Instituts in Toronto, ihm ein Labor und Versuchstiere zur Verfügung zu stellen, was ihm dieser gewährte. Zusätzlich stellte er ihm einen Studenten zur Seite, den 22-jährigen Charles Best.⁵⁹² Ab Dezember 1921 schloss sich der Biochemiker James Collip (1892 - 1965) der Forschergruppe an, um sich vor allem mit den biochemischen Eigenschaften des Pankreasextrakts zu beschäftigen.⁵⁹³

⁵⁹¹ Schadewaldt (1989), S. 76.

⁵⁹² Ebd., S. 85-86.

⁵⁹³ Bliss (2021), S. 97.

Banting und Best setzten ihren Experimenten folgende Annahmen voraus: Nicht das Sekret der azinösen Zellen des Pankreas, sondern die Langerhans-Inseln seien mit der Verwertung von Kohlenhydraten in Verbindung zu bringen. Bei der Funktion jener Inseln handele es sich entweder um eine entgiftende Funktion oder um die einer inneren Sekretion. Alle bisherigen Versuche, gegen Diabetes mellitus ein Extrakt der gesamten Drüse zu injizieren, seien vergeblich gewesen.⁵⁹⁴ Da es schien, dass das wirksame Produkt der inneren Sekretion durch die äußere Sekretion des Pankreas inaktiviert werde (zu dieser Erkenntnis gelangte man vor allem durch wirkungslose Verfütterungen von Pankreasgewebe), wollten die Forscher eine Atrophie des exokrinen Teils der Drüse erreichen. Man nahm an, dass so die innere Sekretion erhalten bleibe.⁵⁹⁵

Anhand dieser Voraussetzungen entwickelten die beiden Forscher für ihr Experiment folgende Methode: Sie sedierten einen Hund und ligierten dessen großen Pankreasgang. Außerdem entnahmen sie einen Teil der Drüse und schlossen die Wunde; anschließend warteten sie zehn Wochen, in denen das Pankreas degenerieren sollte. Dann töteten sie den Hund und entnahmen das degenerierte Pankreas. Dieses wurde in einen gekühlten Mörser mit Ringerlösung gegeben, zerkleinert, halbgefroren und anschließend vollständig mazeriert. Die Lösung wurde durch Papier filtriert und das erhaltene Filtrat wurde, nachdem es auf Körpertemperatur gebracht wurde, intravenös injiziert.⁵⁹⁶ Im Zuge ihrer Versuche verabreichten Banting und Best zehn verschiedenen diabetischen Hunden insgesamt über 75 Dosen des Extrakts und kamen zu folgendem Schluss: „Since the extract has always produced a reduction of the percentage sugar of blood and the sugar excreted in the urine, we feel justified in stating that this extract contains the internal secretion of the pancreas.“ Dabei hänge das Ausmaß der Blut- und Urinzuckersenkung von der Menge des verabreichten Extrakts ab.⁵⁹⁷ Es sei mindestens vier Tage lang haltbar und könne durch Kochen zerstört werden; Extrakte anderer Organe seien wirkungslos.⁵⁹⁸ Da für die oben beschriebenen Versuche sehr viele Hunde gebraucht wurden, stellten die Forscher im November

⁵⁹⁴ Banting, Best (1922), S. 253-254.

⁵⁹⁵ Drügemöller, Norpoth (1989) S. 474.

⁵⁹⁶ Banting, Best (1922), S. 253-254.

⁵⁹⁷ Ebd., S. 265.

⁵⁹⁸ Bliss (2021), S. 73.

1921 die Überlegung an, ein Extrakt aus dem Pankreas von Föten herzustellen. Sie vermuteten, dass in Föten die exokrine Sekretion der Drüse noch nicht aktiv, die interne jedoch schon aktiv sei, genau wie beim Adrenalin. Dem Bauernsohn Banting kam die Idee, Kalbsföten zu verwenden, da Rinder häufig kurz vor ihrer Schlachtung befruchtet würden. So kamen die Forscher auf einfache Art und Weise an eine große Menge von Tierföten.⁵⁹⁹

Collip war es, dem gelang, woran viele Forscher vor ihm gescheitert waren: Er stellte ein Extrakt inneren Sekrets her, das wirksam und nicht toxisch war. Dies erreichte er durch das Ausfällen von Insulin aus einer schwachen alkoholischen Lösung durch absoluten Alkohol, was das Produkt von Verunreinigungen befreite.⁶⁰⁰ Erstmals am Menschen angewendet wurde das Extrakt Anfang 1922 zur Therapie des todkranken 14-jährigen Diabetikers Leonhard Thompson.⁶⁰¹ Zu diesem Zeitpunkt habe der Patient gerade einmal 32,5 kg gewogen, sei blass erschienen, die Haare seien ihm ausgefallen. Der Atem habe nach Aceton gerochen und der Blutdruck habe bei 100/70 mmHg gelegen. „This case was one of severe juvenile diabetes with ketosis“, berichteten die Forscher gemeinsam mit Thompsons Ärzten im März 1922. Als diese dem Jungen am 11. Januar 1922 erstmals das Pankreasextrakt verabreichten, sei der Blutzucker um 25 Prozent gefallen und die Zuckerausscheidung im Urin leicht gesunken, allerdings habe sich der klinische Zustand nicht gebessert. Vom 23. Januar bis 4. Februar wurden dann täglich Injektionen mit Pankreasextrakt vorgenommen. Dies habe zu einer sofortigen klinischen Verbesserung geführt.⁶⁰² Aus den Beobachtungen der klinischen Verbesserung von Thompson und sechs anderen Patienten, die mit dem Extrakt behandelt wurden, zogen die Forscher folgende Schlüsse: Der Blutzucker könne mit jenem Mittel bis auf normale Werte gesenkt werden, Zucker und Ketonkörper verschwänden aus dem Urin. Die Veränderung des respiratorischen Quotienten zeige eine verbesserte Verwertung der Kohlenhydrate. Außerdem komme es zu einer von den Patienten subjektiv empfundenen Besserung, die auch von ärztlicher Seite objektivierbar sei.⁶⁰³

⁵⁹⁹ Ebd., S. 92.

⁶⁰⁰ Pratt (1989), S. 463.

⁶⁰¹ Huismans (2005), S. 12.

⁶⁰² Banting, Best, Collip, Campbell, Fletcher (1922), S. 4.

⁶⁰³ Ebd., S. 6.

MacLeod und Banting wurde 1923 der Nobelpreis für die Entdeckung des Insulins verliehen; diese teilten den Preis sofort mit ihren Forscherkollegen – MacLeod mit Collip und Banting mit Best.⁶⁰⁴ Es stellt sich die Frage, warum die vergleichsweise unerfahrenen Forscher Banting und Best – über 30 Jahre nach der Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes durch Mering und Minkowski – die Ersten waren, die innerhalb kurzer Zeit ein gereinigtes, wirksames Pankreasextrakt zur Behandlung des Diabetes mellitus entwickelten. Tatsächlich hatte es seit 1889 zahlreiche Experimente und viel Forschung auf dem Gebiet gegeben. Wie schon in der endokrinologischen Perspektive besprochen setzte sich immer mehr die Theorie durch, dass in den Langerhans-Inseln ein inneres Sekret gebildet werde, welches Einfluss auf die Kohlenhydratverwertung und den Blutzuckerspiegel habe.

Tragisch ist, dass der deutsche Internist Georg Ludwig Zuelzer (1870 - 1949) wahrscheinlich bereits 1908 ein wirksames Insulin isoliert hatte, dessen Effekt jedoch vermutlich fehlinterpretiert und daher nicht weiter beforscht wurde. Ferdinand Blum (1865 - 1959) hatte im Jahre 1901 entscheidende Experimente bezüglich des Zusammenhangs von Adrenalinausschüttung und Glykosurie gemacht. Zuelzer ging daher von einem Antagonismus von Insulin und Adrenalin aus und versuchte, ein wirksames inneres Sekret des Pankreas zu extrahieren.⁶⁰⁵ Im Jahre 1908 berichtete Zuelzer von 8 Diabetikern, die er mit einem von ihm hergestellten Pankreasextrakt behandelte, nachdem er vielversprechende Versuche bei Tieren durchgeführt hatte. Es sei mittels des Präparats möglich, die Zucker- und die Acetonausscheidung ohne Veränderung der Diät zum Verschwinden zu bringen. Diese Stoffwechselveränderung könne nur durch das Pankreaspräparat bewirkt worden sein.⁶⁰⁶

Später wurde das Präparat durch Joseph Forschbach in Minkowskis Klinik klinisch getestet. Er beobachtete zwar einen Rückgang von Glykosurie und Ketonurie, jedoch gleichzeitig schwere Intoxikationserscheinungen. Daher wurde das Mittel vorerst nicht weiterverwendet. Der Chemiker Camille Reuter arbeitete im Jahre 1914 an der

⁶⁰⁴ Martin (1989), S. 471.

⁶⁰⁵ Labhart (1978), S. 356.

⁶⁰⁶ Zuelzer (1908), S. 316-317.

Reinigung des Extrakts. Dies verursachte Krämpfe bei Hunden, weshalb man damals vermutete, ein Krampfgift mit entzogen zu haben. Erst später ging Zuelzer davon aus, dass es sich um eine hypoglykämische Reaktion gehandelt haben muss.⁶⁰⁷ Zuelzer führte während seiner Versuche keine systematischen Blutzuckermessungen durch, vor allem während jener Krampfanfälle führte er keine Messung durch, weshalb er die vermeintliche Intoxikation nicht als exzellent wirksames Insulin erkannte.⁶⁰⁸

Der rumänische Professor für Physiologie Nicolae Paulescu (1869 - 1931) forschte ebenfalls an der Isolierung des Insulins und veröffentlichte seine Ergebnisse wenige Monate bevor Banting und Best ihre Beobachtungen publizierten. Er hatte es geschafft, ein Präparat herzustellen, das bei der Anwendung, der intravenösen Injektion beim Tier, folgende Wirkungen gehabt habe: Eine Senkung der Hyperglykämie bis hin zur Entstehung einer Hypoglykämie, eine Verminderung der Glykosurie. Außerdem sanken Harnstoff sowie Ketonkörper in Blut und Urin.⁶⁰⁹ Das injizierte Präparat produzierte er durch das aseptische Gewinnen von Pankreasmaterial, welches er mit destilliertem Wasser versetzte, anschließend 24 Stunden in Eis legte, filtrierte und mit Kochsalz behandelte. Bereits in den ersten Versuchen zeigten sich dramatische Blutzuckersenkungen an den Versuchshunden.⁶¹⁰

Er hatte bereits viele Jahre zuvor zu dem Thema geforscht, wurde jedoch durch die Besetzung Bukarests im Jahre 1916 unterbrochen, sodass er seine Ergebnisse erst 1921 publizierte.⁶¹¹ Banting und Best nahmen in ihrer Publikation vom Februar 1922 Bezug auf Paulescu; sie gaben die oben beschriebenen Erkenntnisse Paulescus wieder. Darüber hinaus erwähnten sie, dass Paulescu geschrieben habe, eine mehrfache Injektion des Extrakts sei wirkungslos, und es wirke außerdem grundsätzlich nicht, wenn es durch eine periphere Vene appliziert werde.⁶¹² Dies beruhte jedoch offenbar auf einem Missverständnis; vermutlich aufgrund nicht ausreichender Französischkenntnisse hatte die kanadische Forschergruppe Paulescus Arbeit fehlinterpretiert.

⁶⁰⁷ Drügemöller, Norpoth (1989), S. 478.

⁶⁰⁸ Labhart (1978), S. 355.

⁶⁰⁹ Paulescu (1921), S. 109.

⁶¹⁰ Schadewaldt (1989), S. 83.

⁶¹¹ Martin (1989), S. 468.

⁶¹² Banting, Best (1921), S. 253.

Dies räumte Best viele Jahre später ein und entschuldigte sich für den Fehler.⁶¹³ Martin urteilte 1971, dass Paulescu eindeutig vor der Gruppe um Banting und Best die Wirkung eines Pankreasextrakt am pankreatektomierten Hund nachgewiesen hatte, dass er seine Versuche einwandfrei durchgeführt und gedeutet hatte. Dies sei Paulescu in der historischen Bewertung durchaus nicht immer zugestanden worden. Allerdings liege der Erfolg der kanadischen Forschergruppe darin, dass ihre Experimente zur Herstellung eines wirksamen Präparats geführt haben, das in großem Stil beim Menschen eingesetzt wurde.⁶¹⁴ Bliss plädierte dafür, den Kanadiern die Priorität der Entdeckung des Insulins zuzusprechen, einerseits weil sie die Ersten waren, die ein wirksames, gereinigtes Präparat anwendeten und dessen Effekt belegen konnten. Andererseits bemerkte er: „The other view, following Darwin’s maxim of credit going to the man who convinces the world, is that insulin had been discovered when convincing evidence of its existence had been presented.”⁶¹⁵ Landsleute von Paulescu, allen voran Ion Pavel (1897-1991), kämpften lange für die Entscheidung des Prioritätsstreits zugunsten von Paulescu.⁶¹⁶ Dennoch werden noch heute seine Verdienste häufig vergessen oder unterschätzt.

Vergleichbare Versuche mit ähnlichen Ergebnissen wie Paulescu stellte der Amerikaner Israel Kleiner (1885 - 1966) an. Er veröffentlichte im November 1919 einen Artikel zur Wirkung von Pankreasextrakt. Er gab diabetischen Hunden frisches flüssiges Pankreasextrakt, mit Kochsalzlösung verdünnt. Nach intravenöser Injektion habe er stets eine deutliche Senkung des Blutzuckerspiegels festgestellt, gleichzeitig eine geringere Zuckerausscheidung. „The result is regarded as further evidence for the internal secretion theory of experimental diabetes”.⁶¹⁷ Bliss wertete Kleiners Publikation als die überzeugendste Arbeit zu diesem Thema bis zur Veröffentlichung der kanadischen Forschergruppe. Kleiner beobachtete noch leichte toxische Reaktionen auf das Präparat und rief daher dazu auf, weiter an der Substanz zu forschen. Er selbst hielt die antidiabetische Wirkung dieser jedoch schon zu dem Zeitpunkt für so

⁶¹³ Martin (1989), S. 471.

⁶¹⁴ Ebd., S. 472.

⁶¹⁵ Bliss (2021), S. 210.

⁶¹⁶ Schadewaldt (1989), S. 82.

⁶¹⁷ Kleiner (1919), S. 170.

vielversprechend, dass er an eine therapeutische Gabe beim Menschen dachte.⁶¹⁸ Bemerkenswert an Kleiners Arbeiten ist auch, dass er eine neue Methode der Blutzuckeranalyse anwendete, mit der er die deutliche Blutzuckersenkung in allen seinen 16 Versuchen messen konnte, teilweise betrug diese über 50% des vorherigen Werts.⁶¹⁹ Kleiner verließ 1919 das Rockefeller Institute und forschte nicht weiter zum Diabetes mellitus.⁶²⁰ Trotz seiner aussagekräftigen Versuche unternahm Kleiner scheinbar nie etwas, um die Priorität der Entdeckung des Insulins zugesprochen zu bekommen.⁶²¹ Ernest Lyman Scott hingegen, der 1912 einen Artikel über die Wirkung von intravenös verabreichtem Pankreasextrakt veröffentlicht hatte, machte im Zuge der Nobelpreisverleihung an Banting und MacLeod auf seine erfolgreichen Experimente aufmerksam.⁶²² Tatsächlich kam er in seiner Publikation zu dem Schluss, dass eine intravenöse Injektion eines Pankreasextrakts zu einer Senkung der Zuckerexkretion führe.⁶²³ In seiner Dissertation im Jahre 1914 vertrat er die Auffassung, dass es eine innere Sekretion des Pankreas gebe, das den Zuckerstoffwechsel reguliere. Das wirksame Prinzip des Sekrets könne leicht durch Oxidation oder Verdauungsenzyme inaktiviert werden. Mit der richtigen Methode könne man das Sekret allerdings in seiner aktiven Form extrahieren.⁶²⁴

Es wird also deutlich, dass es vor der Forschergruppe um Banting und Best bereits diverse Forscher gab, die mittels unterschiedlicher Methoden ein gegen diabetische Symptome wirksames Pankreaspräparat hergestellt hatten, das sie an Tieren testeten. Vor allem Zuelzer schien mit der Hilfe von Reuter ein besonders reines und gut wirksames Präparat hergestellt zu haben. Insofern ist es bis heute schwierig zu sagen, welchem der Wissenschaftler die Priorität der Entdeckung des Insulins zuzusprechen ist. Allerdings waren es Banting, Best, Collip und MacLeod, die das Präparat erfolgreich am Patienten anwandten und es schafften, dass dieses im großen Umfang produziert und als Diabetestherapeutikum eingesetzt wurde.

⁶¹⁸ Bliss (2021), S. 41.

⁶¹⁹ Rosenfeld (2002), S. 2284.

⁶²⁰ Bliss (2021), S. 41.

⁶²¹ Rosenfeld (2002), S. 2284.

⁶²² Loc. cit.

⁶²³ Scott (1912), S. 310.

⁶²⁴ Schadewaldt (1989), S. 81.

9. Diskussion

Das 19. Jahrhundert war für die Medizin wissenschaftshistorisch von herausragender Bedeutung. Wie in den verschiedenen Forschungsperspektiven dargestellt, wurden in dieser Zeit auch für die Erforschung des Diabetes mellitus entscheidende Weichen gestellt, um die Pathogenese der Erkrankung zu ergründen und eine wirksame Therapie zu entwickeln.

Gesellschaftspolitische Umbrüche – beginnend mit der Französischen Revolution über die Industrialisierung bis hin zur Gründung des Zweiten Deutschen Kaiserreichs 1871 mit Etablierung der Sozialversicherungen in den 1880er Jahren – befeuerten den am Ende des 19. Jahrhunderts einsetzenden wissenschaftlichen, konzeptionellen und technischen Wandel in der Medizin. Hier seien als Stichworte nur die Begründung der Zellulärpathologie und der Bakteriologie sowie das Aufstreben der Physiologie und generell der Naturwissenschaften genannt. Auch die klinische Medizin veränderte sich: Die Entstehung der Experimentalwissenschaften führte zu einer Etablierung neuer praktischer Untersuchungsmethoden (bereits im frühen 19. Jahrhundert gab es die Perkussion und die Auskultation), mittels derer der Patientenkörper nun akustisch untersucht und gleichsam mit dem neuartigen pathologisch-anatomischen Blick durchdrungen wurde.

So gewann die Pathologische Anatomie an Bedeutung, besonders durch das Wirken der Pariser klinischen Schule, die sich am Ende des 18. Jahrhunderts formierte. Sie setzte sich zum Ziel, den Patienten im Sinne einer empirisch-sensualistischen Auffassung exakt zu beobachten, außerdem mit physikalischen Methoden (etwa mittels eines Stethoskops) zu untersuchen, aber vor allem postmortal zu sezieren, um die klinisch-pathologischen Ergebnisse strukturiert auszuwerten.⁶²⁵ Der Wandel von der naturphilosophisch zur naturwissenschaftlich orientierten Medizin machte sich zunächst besonders in der Pathologie bemerkbar: Zwischen 1820 und 1870 befand sich, so

⁶²⁵ Eckart (2017), S. 179-180.

beschrieb es Axel W. Bauer, die Krankheitslehre „auf dem Weg zur naturwissenschaftlichen Morphologie“. Vor allem Rudolf Virchow kämpfte in Deutschland für die Entwicklung einer wissenschaftlichen Medizin und insbesondere für das Teilgebiet der Pathologischen Anatomie.⁶²⁶ Die Bedeutung des neuen Faches und seine Etablierung ist auch daran zu erkennen, dass zwischen 1846 und 1876 an allen Universitäten Lehrstühle und Institute für Pathologische Anatomie entstanden.⁶²⁷

In der vorliegenden Arbeit wird in der pathologisch-anatomischen Perspektive klar, dass vermehrt die klinische Beobachtung kombiniert mit Sektionsbefunden herangezogen wurde, um Ursachen, Entstehung und Entwicklung der Erkrankung zu klären. Durch strukturierte Dokumentation der Befunde sollten Muster erkannt werden. Die daraus abgeleiteten Aussagen und Krankheitskonzepte folgten nicht jeweils *einem* Schema, sondern waren je nach Forschendem sehr individuell. Leupoldts Krankheitskonzept etwa, das er in den 1850er Jahren in seiner Dissertation darlegte, erscheint stark geprägt von der jahrhundertealten Vorstellung vom Diabetes mellitus als einer Nierenerkrankung. Immer wieder beobachtete der Doktorand in Sektionsbefunden Pathologien der Nieren, womit er versuchte, seine abstrakt und antiquiert anmutende These der funktionellen Störung der Nieren („Neurose“) zu untermauern.⁶²⁸

Auffällig ist in der pathologisch-anatomischen Perspektive auch, dass häufig die Ergebnisse physiologischer Experimente als Impulse wirkten, um nach krankhaften Strukturveränderungen im Sektionsbefund zu suchen. Damit wurde in der Folge ein pathologisch-anatomisches Krankheitskonzept entwickelt, das im Einklang mit den zeitgenössischen physiologischen Entdeckungen zu stehen schien. Es wird deutlich, wie stark Pathologische Anatomie und Experimentelle Physiologie aufeinander einwirkten. Wie eng anatomische und physiologische Perspektive traditionell miteinander verknüpft waren, zeigt sich auch daran, dass die Lehrstühle für Physiologie und jene

⁶²⁶ Bauer (1995), S. 3.

⁶²⁷ Ebd., S. 10. Siehe dazu auch insbesondere Pantel (1989). Pantel, Johannes: Die Institutionalisierung der Pathologischen Anatomie an den deutschsprachigen Universitäten im 19. Jahrhundert. Von der Idee einer naturwissenschaftlichen Medizin zur Gestalt eines neuen Faches. Medizinische Dissertation, Heidelberg 1989.

⁶²⁸ Leupoldt (1853), S. 21.

für Anatomie erst im Laufe der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts an den deutschsprachigen Universitäten voneinander getrennt wurden.⁶²⁹

Ein besonders illustratives Beispiel bietet der sogenannte Zuckerstich-Diabetes, dessen Entdeckung dazu führte, dass das Zentralnervensystem vermehrt pathologisch-anatomisch untersucht wurde. Hierfür spricht etwa Bischoffs Aussage aus dem Jahre 1873: „Am meisten nun unter allen hat jene Theorie Anspruch auf Wahrscheinlichkeit, welche eine Alteration der Gebilde am Boden des 4. Hirnventricels als ätiologisches Moment in Anspruch nimmt. Nicht nur, dass für sie jenes berühmte physiologische Experiment Cl. Bernard's spricht, sind auch in neuerer Zeit eine Anzahl von Sections-Resultaten bekannt geworden, welche eclatante pathologische Veränderungen in jenen Theilen nachwiesen.“⁶³⁰ Bischoff versuchte also, angeregt durch Bernards Zuckerstich-Diabetes, mittels eines pathologisch-anatomischen Korrelats den Zusammenhang zwischen Diabetes und einer Veränderung des 4. Ventrikels zu belegen, ja zu verifizieren. Der Wiener Kreis formulierte in den 1920er Jahren eine bedeutende Richtung der Wissenschaftstheorie, den Logischen Empirismus, nach dem in der Wissenschaft mittels der induktiven Methode gleichartige Beobachtungen universalisiert, also verallgemeinert werden.⁶³¹

In der Diabetesforschung des 19. Jahrhunderts geschah dies immer wieder und oft zu voreilig: Forscher leiteten induktiv aus verschiedenen Beobachtungssätzen nach ihrer Meinung allgemeingültige Schlüsse ab. So etwa Bischoff, der Bernards Zuckerstich, die Sektionsbefunde anderer Forscher und einen Krankheitsfall inklusive Sektion in eine Diabetestheorie übersetzte. Bemerkenswert ist, dass Bischoff hier nur einen einzigen Krankheitsfall heranzog, anhand dessen er die fettige Degeneration der Arterien des 4. Ventrikels als eine Ursache für Diabetes konstatierte. Zwar hielt er dies nur in *manchen* Fällen für ursächlich, allerdings zog er dennoch aus wenigen Beobachtungssätzen einen scheinbar allgemeingültigen Schluss. Seine These bekräftigend schrieb er, wer keine derartigen pathologischen Veränderungen finde, habe die Strukturen nicht ausreichend untersucht bzw. sei zuvor auf mögliche Abweichungen nicht

⁶²⁹ Bauer (1995), S. 15.

⁶³⁰ Bischoff (1873), S. 333.

⁶³¹ Kornmesser (2020), S. 49.

aufmerksam gemacht worden.⁶³² Zwar ist dies nur eine Krankheitstheorie unter vielen in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, aber sie zeigt exemplarisch, wie manche Forscher aus wenigen Beobachtungen leichtfertig universale Theorien ableiteten; jene Vielseitigkeit der Wissenschaftsmethodik erklärt die Fülle der in dieser Zeit entwickelten Krankheitskonzepte über den Diabetes mellitus.

Nicht selten wurden bei Diabetikern pathologische Veränderungen des Pankreas nachgewiesen, was Raum für neuartige Krankheitskonzepte des Diabetes mellitus gab. Da man bisher das Pankreas als reine Verdauungsdrüse betrachtete, nahmen die meisten Diabetestheorien, die sich auf pathologisch-anatomische Veränderungen des Pankreas stützten, eine Störung dieser bekannten Funktion an. So auch Bouchardat, der als Erster auf einen wahrscheinlichen Zusammenhang hinwies und lange für diese Ansicht kämpfte; auf diese Weise inspirierte er andere Wissenschaftler dazu, einen Zusammenhang zwischen Pankreaserkrankung und Diabetes mellitus zu suchen. Er selbst hatte vergebliche Versuche unternommen, die Bauchspeicheldrüse zu exstirpieren;⁶³³ eine erfolgreiche Entfernung und in der Konsequenz diabetische Symptome des Versuchstiers wären ein entscheidender Impuls für die Diabetesforschung gewesen. Hierbei wird aber auch klar, dass die Idee, das Pankreas vollständig zu entfernen, durchaus bereits vor Mering und Minkowski existierte – Bouchardat wollte diese Operation sogar zur Erforschung des Diabetes mellitus durchführen. Es scheiterte also nicht theoretisch an dem Vorhaben, sondern an der praktisch-technischen Umsetzung und an der Komplexität der Operation.

Oftmals wurden in der Pathologischen Anatomie große Hoffnungen auf die Weiterentwicklung der Mikroskopischen Anatomie gesetzt, die maßgeblich für die medizinische Forschung im 19. Jahrhundert war und von der man erwartete, dass sie Licht in manches Dunkel bringen werde. Josef Seegen etwa, Professor für Balneologie an der Universität Wien, sah in den Gehirnerkrankungen „das wichtigste ätiologische Moment für den Diabetes“; die mikroskopische Untersuchung würde „unzweifelhaft [...] die Erkrankung der Nervencentralorgane als eine mit dem Diabetes sehr häufig zusammen

⁶³² Loc. cit.

⁶³³ Bouchardat (1875), S. 108-109.

vorkommende nachweisen.“⁶³⁴ Viele Forscher, die sich auf die Pathologische Anatomie konzentrierten, erkannten die Unvollständigkeit ihrer Theorien an. Meist stellten sie fest, welche Erkrankungen und Pathologien zu Diabetes mellitus führen würden (Senator, Seegen, Frerichs), erklärten allerdings nicht genauer die gestörten Körperfunktionen bzw. die Krankheitsprozesse – hier erhofften sie sich hier mehr Klarheit durch die Weiterentwicklung der Histologie.

Die zweite Hälfte des 19. Jahrhundert war nicht nur im Hinblick auf die Medizin geprägt von Veränderung und technischem wie konzeptionellem Fortschritt: Die Industrialisierung, bahnbrechende Entdeckungen und Erkenntnisse führten zu einem Wandel in praktisch allen Lebensbereichen. In der Medizin etablierten sich neue Spezialfächer, wissenschaftliche Paradigmen wechselten, neue Forschungsmethoden wurden entwickelt. Dies bedeutete für die medizinische Forschung, dass es noch keine standardisierten Forschungsmethoden gab, sodass selbst renommierte Physiologen in Fachzeitschriften mit ärztlichen Praktikern stritten. Vor allem in den neuen Disziplinen gab bei vielen Themen noch keine allgemein dominierende Lehrmeinung, keinen Konsens, auf den sich Ärzte und Wissenschaft einigen konnten.

Bei Zimmer und Düring (physiologische Perspektive) etwa wird erkennbar, wie praktizierende Ärzte aus wenigen, meist klinischen Beobachtungen heraus teils skurrile Interpretationen und eigentümliche Deutungen der aktuellen physiologischen Erkenntnisse ableiteten sowie ausgesprochen eigenwillige Theorien erdachten. Josef Seegen kritisierte genau dies und brandmarkte Zimmers Theorie in polemischem Duktus als unwissenschaftlich: Sie sei verlockend, weil sie auf so einfache Art und Weise Licht ins Dunkel der diabetischen Prozesse bringe. „Leider fehlen für die geistvolle Hypothese nicht nur alle Beweise, es sind selbst manche physiologischen Thatsachen geradezu im Widerspruch mit derselben.“⁶³⁵ Und Claude Bernard urteilte über derartige Theorien: „Trotzdem ist das Streben des menschlichen Geistes nach einer Erklärung dessen, was er beobachtet, so gross, dass sich auch die Aerzte nicht enthalten können, jeder nach seiner Art, Hypothesen aufzustellen, welche sie fälschlich mit dem

⁶³⁴ Seegen (1875), S. 141.

⁶³⁵ Seegen (1875), S. 76.

Namen einer Theorie schmücken [...].“⁶³⁶ Das Verhältnis von forschenden und praktischen Ärzten im 19. Jahrhundert war von Distanz, Skepsis und Arroganz geprägt, was in folgendem Ausspruch, der Bernards Lehrer Magendie zugeschrieben wird, auf die Spitze getrieben wird: Die Sterberate in den Krankenhäusern werde sich nur senken lassen, wenn man die Ärzte daraus verjagen werde.⁶³⁷

Was die Pathologische Anatomie beim Diabetes mellitus nicht leisten konnte – die genauere Klärung der Entstehung und Entwicklung der Krankheit – versuchten andere Forscher mittels der Physiologie zu entwickeln. Im 19. Jahrhundert vollzog sich die Abkehr von der romantisch-naturphilosophischen hin zur naturwissenschaftlichen Physiologie. Rudolf Virchow kritisierte 1848 ein mangelndes feststehendes Paradigma in der Physiologie: Er selbst etwa habe es während seiner Studienzeit im Jahre 1840 erlebt, an ein und demselben Tag drei vollkommen verschiedene Theorien über Entzündungen zu hören.⁶³⁸ In der Pathologischen Anatomie entwickelte Virchow das Paradigma der Zellulärpathologie,⁶³⁹ in der Physiologie lässt sich ein vergleichbares Paradigma allerdings in der Tat vermissen.⁶⁴⁰

Claude Bernard beschrieb einen solchen Wandel etwa bezüglich der Akzeptanz der Wissenschaft gegenüber dem Begriff der physiologischen Glykämie und des Zuckerstoffwechsels: „Diese Thatsachen [die physiologische Glykämie] habe ich vor nunmehr über zwanzig Jahren angegeben und in meinen Vorlesungen durch greifbare und sichtliche unwiderlegliche Experimente zu verbreiten gesucht. Aber die Wahrheit bricht sich so langsam Bahn, dass noch heute viele Aerzte diese Resultate gar nicht zu kennen oder misszuverstehen scheinen.“ Den Grund sah Bernard in der mangelnden Etablierung verlässlicher und allgemein akzeptierter Methoden in physiologischen Experimenten: „Das kommt, wie gesagt, vom Mangel an Methode in der Experimentalphysiologie, welcher den contradictorischen Widerspruch der Versuche verschuldet,

⁶³⁶ Bernard (1878), S. 18.

⁶³⁷ Kötter (2008), S. 7.

⁶³⁸ Bauer (1995), S. 15.

⁶³⁹ Ebd., S. 4.

⁶⁴⁰ Ebd., S. 3.

wenn diese unter verschiedenen Bedingungen oder von verschiedenen Gesichtspunkten her angestellt sind.“⁶⁴¹

Kurz sei hier erwähnt, dass insgesamt fragwürdig ist, ob Thomas S. Kuhns (1922 - 1996) Theorie der wissenschaftlichen Paradigmen tatsächlich auf die Medizin angewendet werden darf: Die Medizin sei keine Wissenschaft, urteilten unter anderem der Humangenetiker Friedrich Vogel (1925 - 2006) und der Münsteraner Wissenschaftshistoriker Karl Eduard Rothsuh. Rothsuh schlug statt der Begrifflichkeiten „Paradigma“ und „Paradigmenwechsel“ die Ausdrücke „Krankheitskonzept“ und „Konzeptwandel“ vor. Ein solcher Wandel vollzog sich Mitte des 19. Jahrhunderts durch den Übergang der naturphilosophisch ausgerichteten Heilkunde hin zur Naturwissenschaftlichen Medizin.⁶⁴²

Durch das aufstrebende Fach der Physiologie entstanden auch neue Krankheitskonzepte um den Diabetes mellitus. Die Bandbreite an Theorien war groß: Von der sehr knappen Theorie des Dorpater Professors Schultzen, die er mit folgendem Satz abschloss: „Die Erscheinungen des Diabetes erklären sich durch die hier mitgetheilten Thatsachen ganz einfach“⁶⁴³, bis hin zu sehr detaillierten Diabetestheorien wie der des bedeutenden italienischen Diabetologen Arnaldo Cantani. Jeder der Autoren gewichtete sowohl eigene klinische Beobachtung als auch die Bedeutung der Pathologischen Anatomie und der Physiologie sehr unterschiedlich. Außerdem war die Prägung, die durch die eigenen wissenschaftlichen Lehrer und das universitäre und klinische Umfeld entstanden, bedeutsam. Bernard befand 1878: „Eine endgültige Gestaltung der wissenschaftlichen Medizin ist nur auf Grundlage der Physiologie möglich, und das physiologische Problem schliesst heute das gesamte medicinische Problem in sich.“ Die Physiologie sei keine „Ausfüllung der trockenen anatomischen Lehren“, sondern die Physiologie als Wissenschaft vom Leben sei von der Medizin untrennbar: Man könne keinen krankhaften Zustand verstehen, wenn man nicht die gesunden Körperfunktionen erkannt habe.

⁶⁴¹ Bernard (1878), S. 74.

⁶⁴² Bauer (1995), S. 3.

⁶⁴³ Schultzen (1872), S. 417-418.

Das Ziel war Bernard zufolge letztendlich eine wissenschaftliche Medizin, bei der die Praxis mit Sicherheit aus der Theorie folgen sollte. Da dieses Ziel in weiter Ferne schien, müsse man sich vorerst weiterhin mit dem traditionellen Empirismus begnügen. Mithilfe dessen könne man feststellen, in welchen Fällen sich ein bestimmter Eingriff oder ein bestimmtes Mittel bewährt habe.⁶⁴⁴ Damit die Medizin aber endlich eine Wissenschaft werde, sei es notwendig, dass man „statt bei der Beobachtung am Krankenbett, beim physiologischen Experiment Belehrung über die Ursachen der Gesundheits- und Krankheitserscheinungen sucht“.⁶⁴⁵ Bekannt geworden ist in Zuge dessen auch Bernards Ausspruch, die Klinik sei lediglich die Vorhalle, das Labor hingegen der Tempel der medizinischen Wissenschaft.⁶⁴⁶ „Reich an Thatsachen, die sie im Hospital gesammelt hat, kann sie dies jetzt verlassen und in das Laboratorium einziehen; sie nimmt die Gestalt der experimentellen Physiologie an und wird zur reinen Wissenschaft.“⁶⁴⁷ Die teils immer noch gängige Sichtweise der Medizin als „Heilkunst“ verurteilte Bernard scharf: Ein Künstler sei ein Schöpfer, der Arzt hingegen bringe nichts hervor, hinterlasse kein Kunstwerk. Bernard hegte die Hoffnung, dass es mit der Medizin insgesamt sei wie mit der Physiologie, dass sie ebenfalls den Rang einer echten Wissenschaft erlange.⁶⁴⁸

An dem gängigen, laut Bernard bisher auch notwendigen Empirismus störte ihn vor allem die vorschnelle Verallgemeinerung experimentell erlangter Beobachtungen und Messergebnisse, außerdem die bloße Verknüpfung statistischer Ergebnisse zu allgemeingültigen Aussagen: Eine statistische Erhebung sei Grund für eine Erklärung, selbst aber keine Erklärung.⁶⁴⁹ Mithilfe von Experimenten wollte Bernard Hypothesen überprüfen, um sie zu verwerfen oder weiter zu verfolgen und so Wissen über Körperfunktionen zu erlangen. Er suchte die Antwort auf das Rätsel des Lebens stets in der kleinsten erfahrbaren Einheit, nämlich der Zelle, wo die derzeitige Schranke der Kenntnis verborgen sei, die es zu überwinden gebe.⁶⁵⁰ Das Experiment war damit für Bernard nicht Ausgangspunkt für Feststellungen, sondern der Weg, um physiologische

⁶⁴⁴ Bernard (1878), S. 16.

⁶⁴⁵ Ebd., S. 18.

⁶⁴⁶ Eckart (2017), S. 190.

⁶⁴⁷ Bernard (1878), S. 20.

⁶⁴⁸ Ebd., S. 18-19.

⁶⁴⁹ Kötter (2008), S. 7.

⁶⁵⁰ Bernard (1878), S. 23-24.

Körperfunktionen und damit letztlich pathologische Prozesse verstehen zu können. Die gegenteilige, induktivistische Arbeitsweise vieler seiner ärztlichen Kollegen verurteilte er scharf.⁶⁵¹ Es wird deutlich, dass Bernard selbst intensive wissenschaftstheoretische Überlegungen anstellte und auf diese Art und Weise einen Rahmen für seine eigene Forschung schuf.

Der englische Physiologe Frederick William Pavy, einer der schärfsten Kritiker des Franzosen Bernard, war davon überzeugt, dass die Zuckerbildung in der Leber lediglich eine postmortale Erscheinung an der Leiche sei. Bernard verurteilte diese Theorie als vitalistisch und drückte seine Ablehnung gegenüber dem Vitalismus aus: Man glaube längst nicht mehr an eine *Lebenskraft*, ebenso wenig an eine *Todeskraft*, von daher sei es unsinnig, eine „Leichenfunktion“ anzunehmen. Stattdessen habe jedes Gewebe eine Autonomie: Postmortal sei nicht sofort jedes Gewebe gleichermaßen tot, die Muskeln etwa würden ihre Kontraktilität noch eine Weile beibehalten. Hier wird einmal mehr Bernards mechanistisch-materialistischer Blick auf den Organismus deutlich, der sich insgesamt im 19. Jahrhundert in der Wissenschaft durch das Aufstreben der Physiologie, Pathologie und Histologie etablierte.⁶⁵²

Der wohl wichtigste Impuls in der Forschung um den Diabetes mellitus in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts war die Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes durch Josef v. Mering und Oskar Minkowski im Jahre 1889. Wie in der endokrinologischen Perspektive dargestellt, existierte die Vorstellung von Hormonen als übers Blut transportierte Botenstoffe im 19. Jahrhundert bereits. Durch die Entdeckung Merings und Minkowskis gingen viele Forscher von zwei Möglichkeiten aus, nämlich dass sich entweder ein toxischer Stoff anhäufe oder dass eine „innere Funktion“ ausfalle. Die zweite Theorie bekräftigten Mering und Minkowski, indem sie Nerven- und Gefäßverbindungen trennten, das Pankreas im Körper beließen und keinen Diabetes beobachteten. Allerdings gab es lange keinen Konsens, wie genau jene „innere Funktion“ aussehe. Eine wesentliche Rolle in der Durchsetzung Theorie von der endokrinologischen Funktion des Pankreas spielte neben Minkowski und Mering Emmanuel Hédon, der diese These mit beachtenswerten Experimenten untermauerte. Gegen dieses

⁶⁵¹ Kötter (2008), S. 8.

⁶⁵² Lohff (2007), S. 1450.

Krankheitskonzept stellte sich vor allem der bedeutende Physiologe Eduard Pflüger, woraufhin ab 1905 ein beispielloser Wissenschaftsstreit zwischen Minkowski und Pflüger entbrannte. Pflüger war von der nervösen Genese der Erkrankung überzeugt, modifizierte jedoch im Laufe der Jahre seine Theorie und lehnte kurz vor seinem Tod die Idee der inneren Sekretion des Pankreas zumindest nicht mehr ab. Die scharfen verbalen Angriffe auf Minkowski und schließlich das Einlenken des großen Physiologen Pflüger unterstreichen, dass sich bei der Mehrheit der Forschenden die Theorie der endokrinologischen Funktion des Pankreas im Laufe der 1890er, spätestens der 1900er Jahre durchsetzte. Die These wurde von vielen Wissenschaftlern mittels diverser Experimente erhärtet, und gegenteilige Thesen wurden in gleicher Weise für immer unwahrscheinlicher erachtet.

Vor 1889 wurde die Forschungsmeinung bezüglich des Diabetes mellitus stark von den Experimenten und Theorien Claude Bernards geprägt, weshalb lange Zeit vor allem das Zentralnervensystem und die Leber im Fokus der Forschung standen. Dennoch kann vor 1889 nicht von *einem* gängigen Krankheitskonzept gesprochen werden: Die Bandbreite an Theorien waren außerordentlich groß, wie in den Kapiteln über die pathologisch-anatomische und physiologische Forschungsperspektive deutlich wird. Es gab keine einheitliche Lehrmeinung. Insofern erinnert jene Phase der Diabetologie vor 1889 an Thomas Kuhns Begriff der *vorparadigmatischen Zeit*, auch wenn sich, wie bereits erläutert, dessen Wissenschaftstheorie nicht bedenkenlos auf die Entwicklung der Medizin anwenden lässt. Folgendes Zitat von Hermann Senator unterstreicht das Fehlen eines allgemein anerkannten Krankheitskonzepts: „Wo die Pathologie, die anatomische und klinische Untersuchung noch so wenig Anhaltspunkte bietet und den Vermuthungen so viel Spielraum lässt, wie gerade bei dem Diabetes, da kann es [...] überhaupt noch nicht die Aufgabe sein, eine vollendete, über alle Anfechtungen erhabene Theorie aufzustellen, sondern vorläufig nur, *alle* Bedingungen aufzusuchen, unter denen die charakteristischen Krankheitserscheinungen, hier also das Zuckerharnen nach unseren jetzigen Kenntnissen, auftreten können und diejenigen davon herauszuheben, welche die meiste *Wahrscheinlichkeit* für sich haben.“⁶⁵³

⁶⁵³ Senator (1879), S. 493-494.

Die Forschungsergebnisse Merings und Minkowskis passten in kein bestehendes Krankheitskonzept zum Diabetes mellitus, sie waren nicht durch gängige Theorien erklärbar. Insofern gaben ihre Experimente einen beispiellosen Impuls in die Wissenschaft: Im Laufe der folgenden Jahre entstanden ein neuartiges Krankheitskonzept und eine neue Forschungsperspektive, die sich einerseits auf das Pankreas fokussierte und andererseits schon bald eine Regulation des Zuckerstoffwechsels durch im Pankreas produzierte Botenstoffe annahm. Voraussetzung für die Entwicklung dieses neuartigen Krankheitskonzepts war das Wissen um eine innere Sekretion und einen im menschlichen Organismus existierenden Zuckerstoffwechsel sowie die Kenntnis der Mikroskopischen Anatomie des Pankreas beziehungsweise der Morphologie der Langerhans-Inseln.

Vor allem Claude Bernard hatte sich um bedeutende Erkenntnisse bezüglich des Zuckerstoffwechsels verdient gemacht: Die Speicherung von Zucker in Form von Glykogen, die Bildung von Glucose in der Leber und der Transport von Zucker im Blut. Wie in der endokrinologischen Perspektive dargestellt, setzte sich ab 1889 nach und nach die Idee durch, dass in den Langerhans-Inseln des Pankreas ein den Zuckerstoffwechsel regulierendes Hormon entstehe. Unter wissenschaftlichen und therapeutischen Gesichtspunkten galt es nun, jenes vom Pankreas produzierte innere Sekret zu isolieren und gegebenenfalls anzuwenden. Obwohl bereits viele Jahre zuvor daran geforscht wurde, neben anderen durch den deutschen Internisten Georg Ludwig Zülzer und den rumänischen Physiologen Nicolae Paulescu, glückte die Isolierung des Insulins und dessen Anwendung am Patienten erst 1921 durch das kanadische Forschungsteam um Frederick G. Banting und Charles H. Best.

Bezüglich der Therapien des Diabetes mellitus in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts ist vor allem die Individualisierung der Therapien erstaunlich, die sich wesentlich durch die Arbeit des Physiologen Eduard Külz etablierte. Külz gestand jedem Patienten eine individuelle Assimilationskraft für Kohlenhydrate zu, die es auszureizen gelte, um dem Körper so viele Nährstoffe wie möglich zuzuführen. Diese Erstellung individueller Therapiekonzepte durch Külz, die sich vor allem nach Krankheitsschwere, Konstitution und persönlichen physiologischen Faktoren richteten, erinnert sehr an den heutzutage häufig verwendeten Begriff der „personalisierten Medizin“. Dieser wird in

der Regel für Therapiekonzepte verwendet, die je nach Geschlecht, Alter, genetischen Voraussetzungen, physiologischer Konstitution und weiteren Faktoren des Patienten auf diesen „maßgeschneidert“ werden. Dieser Ausdruck der individualisierten Medizin, der sich entsprechend vor allem auf Genetik bzw. Pharmakogenetik des Patienten oder etwa auf molekularbiologische Faktoren dessen Erkrankung bezieht, wird wegen des engen Begriffsverständnisses mitunter kritisiert. Er lässt nämlich durch den Fokus auf biologische Faktoren für die patientengerechte Versorgung relevante psychologische, soziale, kulturelle und spirituelle Zusammenhänge außer Acht.⁶⁵⁴ Bei Külz ging es ebenfalls vor allem um biologische Kriterien. Während sich allerdings genetische Faktoren hauptsächlich im Labor – fern vom Patienten – untersuchen lassen, musste Külz im 19. Jahrhundert gemeinsam mit dem Patienten ein individuelles Konzept erarbeiten, was einerseits die Mitarbeit des Patienten und andererseits einen intensiven Austausch zwischen Patient und Arzt erforderte. Durch die enge Kommunikation wurden vermutlich psychosoziale Aspekte – mindestens unbewusst – in einem gewissen Rahmen mitberücksichtigt.

Wenn Therapien nicht anschlugen, sahen die Ärzte die Schuld mitunter beim Patienten. Arnaldo Cantani etwa warf in diesen Fällen den Patienten vor, die Diät nicht lange genug durchgehalten zu haben. Die Kur sei für einen Patienten grundsätzlich nicht geeignet, wenn dieser nicht ausreichend Disziplin und Willen habe, um sie durchzuhalten.⁶⁵⁵ Ähnliches drückt sich in folgendem Zitat von Hermann Senator aus, in dem er sich mit den Untersuchungen des Pharmakologen Karl Gaehtgens auseinandersetzt: „Man kann deswegen den Verdacht nicht von der Hand weisen, dass hier trotz aller Vorsicht eine Täuschung von Seiten des Kranken stattgefunden habe, zu welcher die Versuchung bei Diabetikern gar zu nahe liegt.“⁶⁵⁶

Diese beiden Beispiele zeigen, dass Ärzte und Forscher zuweilen ein starkes Selbstbewusstsein und ein paternalistisches Selbstverständnis besaßen sowie ein gewisses Misstrauen dem Patienten gegenüber hegten. Dies führte dazu, dass einige Ärzte Therapie- oder Versuchsergebnisse, die ihrer Theorie oder ihren Berechnungen

⁶⁵⁴ Kollek R, Trojan A (2017), <https://leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/praediktive-medizin-und-individualisierte-medizin/> [Stand 20.02.2023]

⁶⁵⁵ Cantani (1877), S. 109.

⁶⁵⁶ Senator (1879), S. 467.

widersprachen, nicht akzeptierten und die Schuld dafür beim Patienten suchten. Ihre Theorien oder Therapien hingegen stellten die Ärzte häufig nicht infrage. Leidvoll war dies für die Patienten, die so nicht nur eine schwere Krankheit und eine gescheiterte Therapie ertragen mussten, sondern auch das Unverständnis und Misstrauen ihres Arztes zu spüren bekamen.

Der Physiker und Pionier der Wissenschaftsgeschichte Ernst Mach (1838 - 1916) befand 1883, dass einem jeden die Analyse und Kenntnis der wissenschaftlichen Entwicklung helfe, freier und richtiger über die aktuelle wissenschaftliche Bewegung zu denken und zu urteilen, als wenn sich die eigene Wahrnehmung auf die aktuelle Forschungsmeinung beschränke.⁶⁵⁷ Manche Forscher der Gegenwart blicken nicht ohne einen gewissen Hochmut auf die Naturwissenschaft des 19. Jahrhunderts, die ihnen aus heutiger Perspektive als rückständig und geradezu unwissenschaftlich erscheinen mag. Diese Arbeit hat im Sinne Machs den Versuch unternommen, durch die detaillierte Darstellung der verschiedenen Forschungsperspektiven die Entwicklung der Diabetesforschung in dieser Zeit verständlich zu machen und einzuordnen und gleichsam den Blick des Lesers auf aktuelle Entwicklungen zu schärfen.

⁶⁵⁷ Mach (1921), S. 7.

10. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Erforschung des Diabetes mellitus in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts und geht dieser anhand der Darstellung der drei wesentlichen Forschungsperspektiven nach: Der pathologisch-anatomischen, der physiologischen und der endokrinologischen Perspektive.

Der Begriff des Diabetes wurde erstmals in der Antike gebraucht, die Erkrankung war außerdem im ersten Jahrtausend nach Christus bereits in China und Indien bekannt. Zurückgehend auf Galen von Pergamon (129 - 199) hielt man den Diabetes lange für eine Nierenerkrankung, bis sich seit dem 15. Jahrhundert neue Krankheitskonzepte herausbildeten. Thomas Willis (1621 - 1675) beschrieb im 17. Jahrhundert den honigsüßen Geschmack und gab dem Diabetes den Zusatz „mellitus“. Therapeutisch spielte die Fleischdiät von John Rollo (†1809) eine Rolle: Viele Kuren im 19. Jahrhundert basierten auf jener Diät. Diagnostisch ergab sich mit der Fehling-Probe Mitte des 19. Jahrhundert eine neuartige Methode, um den Zucker im Urin quantitativ zu bestimmen, was essentiell für die Weiterentwicklung der Forschung war.

Mit Entwicklung und Aufstieg der Pathologischen Anatomie im ausgehenden 18. und beginnenden 19. Jahrhundert ergab sich jeweils die Frage nach dem *Sitz* einer Erkrankung. Dies wurde verstärkt durch einen Paradigmenwechsel: Maßgeblich durch die Forschung und Lehre Rudolf Virchows (1821 - 1902) erfolgte die Abkehr von der Humoralpathologie, stattdessen etablierte sich eine lokalistisch zentrierte zellularpathologische Sichtweise. Der Sitz einer Erkrankung wurde in die Zelle, in das Gewebe, in die Organe verlegt. Auch bei Diabetikern wurden Sektionen durchgeführt, um jenen Sitz der Erkrankung aufzuspüren, was sich aufgrund der komplexen endokrinologischen Störung, die auch zu Folgeschäden von Geweben und Organen führt, als schwierig erwies. Dennoch oder gerade deshalb ergab sich in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts eine Vielzahl von unterschiedlichen pathologisch-anatomischen Krankheitstheorien.

Apollinaire Bouchardat (1806 - 1886) war der Erste, der 1851 einen Zusammenhang zwischen pathologisch-anatomischen Veränderungen des Pankreas und dem

Auftreten von Diabetes mellitus herstellte. Er ging von einer Verdauungsstörung aus. Damals war die exokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse bekannt, die endokrine jedoch nicht; im Jahre 1869 wurden von Paul Langerhans (1847 - 1888) die endokrinen aktiven Zellinseln erstmals beschrieben, die Funktion war allerdings ungeklärt. Dass das Pankreas „nach innen“ sezerniert, nahm man erst einige Jahrzehnte später an. Viele Forscher fanden das Pankreas bei Diabetikern immer wieder atrophiert oder durch Steine, Malignome, Zysten oder Verfettung degeneriert. Viele hielten daher einen Zusammenhang zwischen diesen pathologischen Befunden und dem Diabetes mellitus für wahrscheinlich – nur wenige formulierten allerdings eine eigenständige Diabetestheorie, in der das Pankreas eine zentrale Rolle spielt. Der französische Arzt und Diabetologe Etienne Lanceraux (1829 - 1910) beschrieb als Vorläufer der heutigen Einteilung in Diabetes mellitus Typ 1 und 2 zwei differierende Patientengruppen, für die er die Begriffe „Diabète maigre“ (magerer Diabetes) und „Diabète gras“ (fettiger Diabetes) prägte. Große Hoffnungen setzte die Pathologische Anatomie auf die aufstrebende Histologie.

Der bedeutende französische Physiologe Claude Bernard (1813 - 1878) schuf durch seine Forschung zum Zuckerstoffwechsel eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung der physiologischen Forschungsperspektive. Er hatte herausgefunden, dass die Leber Zucker produziert und speichert und dass Zucker physiologisch im Blut vorkommt. Durch seine Experimente zum Zuckerstich-Diabetes, bei denen er bei lebenden Hunden durch einen Stich in den 4. Ventrikel eine Glykosurie auslöste, rückte das Zentralnervensystem auch in der Pathologischen Anatomie in den Fokus. Bernard ging von einer angioneurotischen Genese des Diabetes mellitus aus: Er vermutete eine vermehrte Zuckerproduktion in der Leber durch erweiterte Lebergefäße, was durch pathologische Veränderungen im Zentralnervensystem, vor allem im Bereich des 4. Ventrikels, verursacht werde. Tatsächlich wurden daraufhin in Sektionen immer wieder anatomische Abnormitäten in diesem Bereich gefunden. Hieran wird deutlich, wie stark Physiologie und Pathologische Anatomie einander beeinflussten. Claude Bernards Theorie der Steigerung der physiologischen Leberfunktion beim Diabetes mellitus wurde zu einer international vielbeachteten Theorie, die für manche zeitgenössischen Forscher sogar als bewiesen galt. Vermutlich hat sich genau diese Fokussierung auf

die Leber und das Zentralnervensystem negativ auf die weitere Diabetesforschung ausgewirkt.

Andere Forscher orientierten sich an Bernards Theorie, stellten jedoch eigene Hypothesen auf. Der Pathologischen Anatomie sprach der Physiologe Bernard keinen großen Nutzen zu: Pathologische Erscheinungen an der Leber seien nicht zu erwarten, da es sich lediglich um eine gesteigerte physiologische Funktion handle. Nichtsdestotrotz gab es auch viele Kritiker der Theorie Bernards, allen voran sei hier sein früherer Schüler und größter Widersacher Frederick Pavy (1829 - 1911) genannt. Er hielt die Zuckerproduktion in der Leber für eine Leichenerscheinung; seine Thesen hatten nicht wenige Anhänger unter Ärzten und Forschern.

Außer Bernards Theorie gab es noch zahlreiche andere Krankheitskonzepte zum Diabetes mellitus in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, die der physiologischen Forschungsperspektive zuzuordnen sind. Sie beschäftigten sich vermehrt mit dem Stoffwechsel im Allgemeinen sowie genauer mit dem Zuckerstoffwechsel und mit der Verdauung. Der bedeutende italienische Diabetologe Arnaldo Cantani (1837 - 1893) etwa begründete bezüglich der Ursache des Diabetes mellitus zwei Hypothesen: Entweder gebe es einen in seiner Qualität pathologisch veränderten Blutzucker, oder es fehle ein Ferment, das für die Zuckerverbrennung notwendig sei. Diese Idee Cantanis, es fehlten dem Diabetiker Stoffe, die essentiell für einen physiologischen Zuckerstoffwechsel seien, hatten Schnittmengen mit der sich später etablierenden endokrinologischen Perspektive.

Gleichzeitig gab es auch weniger differenzierte Krankheitstheorien, die häufig von praktizierenden Ärzten aufgestellt wurden. Oftmals basierten diese auf eigenwilligen Interpretationen aktueller physiologischer Erkenntnisse sowie auf vorschnell verallgemeinernden Schlüssen aus wenigen klinischen Beobachtungen oder Experimenten. Diese fehlerhafte Methodik erklärt die Vielzahl an damals publizierten Theorien und wurde von vielen angesehenen Wissenschaftlern scharf kritisiert. Bernard etwa verurteilte einfache Verknüpfungen statistischer Ergebnisse zu allgemeingültigen Aussagen. Aufgrund dieses disparaten Verständnisses von Forschung und Methodik war

das Verhältnis von angesehenen Wissenschaftlern und Praktischen Ärzten häufig von Distanz und Skepsis geprägt.

Wichtige physiologische Erkenntnisse lieferte im Jahre 1874 der Internist Adolf Kußmaul (1822 - 1902), der erstmals die später nach ihm benannte, bei der Ketoazidose charakteristische Atmung sowie das Coma diabeticum beschrieb. Verschiedene Ursachen des Komas wurden diskutiert, unter anderem eine Acetonvergiftung, später auch eine Säureintoxikation. Der Internist Bernhard Naunyn (1839 - 1925) stellte Ende des 19. Jahrhunderts fest, dass Ketonkörper aufgrund einer mangelnden Kohlenhydratverwertung gebildet würden; die übermäßige Produktion jener Ketonkörper führe zur Ketoazidose und zum Basen-Defizit.

Im Jahre 1889 brachte die Pankreasexstirpation eines Hundes durch Josef v. Mering (1849 - 1908) und Oskar Minkowski (1858 - 1931) den entscheidenden Impuls für die Entwicklung endokrinologischer Krankheitskonzepte: Nach der Operation entwickelte der Hund diabetische Symptome. Die beiden Forscher schlossen daraus, dass das Fehlen des Pankreas zu Diabetes mellitus geführt haben müsse und führten weitere Experimente durch, die diese These erhärteten. Auf Basis von Langerhans' histologischen Beobachtungen – er hatte Zellinseln im Pankreas beschrieben, deren Funktion er sich nicht erklären konnte – vermutete man eine innere Sekretion des Pankreas. Der Verdacht lag nahe, dass beim Diabetes mellitus dieser vom Pankreas produzierte, im Blut transportierte Botenstoff fehle. Endokrinologische Konzepte waren nicht vollkommen neu – eine innere Sekretion der Nebenniere wurde bereits einige Jahre zuvor angenommen. Ein vehementer Gegner des endokrinologischen Krankheitskonzepts des Diabetes mellitus war der bedeutende Physiologe Eduard Pflüger (1829 - 1910), der öffentlich dagegen kämpfte und hier vor allem Minkowski als Gegner begriff. Dennoch fand das endokrinologische Krankheitskonzept des Diabetes mellitus Anfang des 20. Jahrhunderts mehr und mehr Befürworter. Es gab mehrere Versuche, jenes innere Sekret zu isolieren – einige davon glückten wohl, allerdings erfolgte die erste erfolgreiche Anwendung am Patienten erst 1921 durch das kanadische Forscherteam und Frederick G. Banting (1891 - 1941) und Charles H. Best (1899 - 1978).

Die Therapien des Diabetes mellitus in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts beschränkten sich im Wesentlichen auf Diäten: Es gab eine große Bandbreite an unterschiedlichen Kuren. Meist spielte die Restriktion von Kalorien und Kohlenhydraten eine Rolle, die Hauptenergieträger waren dann in der Regel Proteine, meist in Form von Fleisch. Der Grundsatz von Apollinaire Bouchardat, „Mangez le moins possible“ („Man esse so wenig wie möglich“) wurde prägend für die meisten sich etablierenden Diäten.

In Zusammenschau der vielen hier untersuchten Diabetestheorien der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts kann festgestellt werden, dass es bis hin zur Etablierung der endokrinologischen Forschungsperspektive keine einheitliche Lehrmeinung gab, wenngleich Bernards Theorie des angioneurotischen Diabetes mellitus international Beachtung und viele Anhänger fand. Sowohl Praktische Ärzte als auch Pathologen und Physiologen entwickelten zahlreiche, sehr unterschiedliche Diabetestheorien.

Literatur

Allen F M (1919)

Total dietary regulation in the treatment of diabetes.

The Rockefeller Institute for medical research, New York.

Allen F M (1952)

Arnoldo Cantani: Pioneer of Modern Diabetes Treatment.

Diabetes 1 (1): 63-65.

Arastéh K, Baenkler H-W, Biebler C, Brandt R, Tushar TC et al. (2013)

Duale Reihe Innere Medizin.

Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.

Banting F, Best C (1922)

The internal secretion of the pancreas.

The Journal of Laboratory and Clinical Medicine 7 (5): 251-266.

Banting F, Best C, Collip J, Campbell W, Fletcher A (1922)

Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus.

Offprint. Reprinted from The Canadian Medical Association Journal (Mar. 1922).

URL: <https://insulin.library.utoronto.ca/islandora/object/insulin%3AT10011>

[Stand: 29.11.2022]

Barnett DM, Krall LP (2005)

The history of diabetes.

In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (Hrsg.):

Joslin's Diabetes mellitus. Fourteenth Edition.

Lippincott Williams & Wilkins,

Philadelphia Baltimore New York London Buenaos Aires Hong Kong Sydney Tokio.

Bauer AW (1995)

Das epistemologische Konzept der Beiträge zur Theorie der Medizin, 1-9.

In: Bauer AW (Hrsg.): Theorie der Medizin. Dialoge zwischen Grundlagenfächern und Klinik.

Johann Ambrosius Barth, Heidelberg Leipzig.

Bauer AW (1995)

Medizinhistorische Einführung der präsentierten Disziplinen, 10-18.

In: Bauer AW (Hrsg.): Theorie der Medizin. Dialoge zwischen Grundlagenfächern und Klinik.

Johann Ambrosius Barth, Heidelberg Leipzig.

- Bauer AW (2007)
Morgagni, Giovanni Battista, 1007-1008.
In: Gerabek W, Haage B, Keil G, Wegner W (Hrsg.): Enzyklopädie Medizingeschichte Band 1 A-G.
Walter de Gruyter, Berlin New York.
- Becker O (1877)
Pathologie und Therapie des Linsensystems, 157-520.
In: Arlt, Arnold J, Aubert et al. (Hrsg.) redigiert von Graefe A, Saemisch T: Handbuch der gesamten Augenheilkunde.
Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig.
- Becker V (2008)
Der Einbruch der Naturwissenschaft in die Medizin. Gedanken um, mit, über, zu Rudolf Virchow. Schriften der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Klasse der Heidelberger Akademie der Wissenschaften Nr. 20.
Springer, Berlin Heidelberg.
- Bernard C (1848)
De l'origine du sucre dans l'économie animale.
Archives générales de médecine, journal complémentaire des sciences médicales (4e Série) 18: 303-319.
- Bernard C (1855)
Lecons de Physiologie expérimentale appliquée a la medicine, faites au college de France. Cours du semestre d'hiver 1854-1855.
Chez J.-B. Baillière, Paris.
- Bernard C (1857)
Nouvelles recherches expérimentales sur les phénomènes glycogéniques du foie.
Gazette médicale de Paris 13: 201-203.
- Bernard C (1878)
Vorlesungen über den Diabetes und die thierische Zuckerbildung. Deutsch herausgegeben und ergänzt von Dr. Carl Posner.
Verlag von August Hirschwald, Berlin.
- Bettendorf G (1995)
Berthold, Arnold Adolph
In: Bettendorf G (Hrsg.): Zur Geschichte der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Bischoff E (1873)
Ein Beitrag zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus.
Aerztliches Intelligenz-Blatt 23: 333-341.

Blau L (1875)

Originalabhandlungen und Uebersichten. Ueber Diabetes mellitus und insipidus.
Schmidt's Jahrbuch der in- und ausländischen gesammten Medicin 165: 191-196.

Bliss M (2021)

The discovery of insulin [Erste Ausgabe 1982]. Special Centenary edition 2021.
University of Toronto Press, Toronto London.

Bouchardat A (1852)

Du diabète sucré ou glucosurie son traitement hygiénique.
In: Mémoires de l'académie nationale de médecine 16: 165-166.

Bouchardat A (1875)

De la glycosurie ou diabète sucré son traitement hygiénique
Librairie germer Baillière, Paris.

Brücke E (1858)

Über Harnzuckerproben.
Zeitschrift der kaiserl. Königl. Gesellschaft der Ärzte zu Wien 38: 589-594.

Brunner J C (1883)

Experimenta nova circa pancreas. Accedit diatribe de lympha & genuine pancreatis
usu.

Henr. Wetstenium, Amsterdam.

Buess H (1955)

Brunner, Johann Conrad von, 682-683.

In: Neue Deutsche Biographie 2 (1955), S. 682 f. [Online-Version]

URL: <https://www.deutsche-biographie.de/pnd12175376X.html#ndbcontent>
[Stand: 28.03.2023]

Cawley T (1788)

A Singular Case of Diabetes, Consisting Entirely in the Quality of the Urine; with an
Inquiry into the Different Theories of That Disease.

Lond Med J. 1788; 9 (Pt3): 286-308.

Cantani A (1877)

Diabetes mellitus. Klinische Vorträge.

Aus dem Italienischen von Dr. Siegfried Hahn aus Berlin, Badearzt zu Elster.

Denicke's Verlag, Berlin.

Cantani A (1880)

Diabetes mellitus. Klinische Vorträge. Autorisirte, vom Verfasser mit neuen Beiträgen
versehene zweite Ausgabe.

Aus dem Italienischen von Dr. Siegfried Hahn aus Berlin, Badearzt zu Elster.

Denicke's Verlag, Berlin.

Chvostek F (1879)

Klinische Beiträge zu den Krankheiten des Pancreas.

Wiener Medizinische Blätter 34: 821.

Decaisne G (1878)

Notes et réflexions à propos de deux cas de diabète sucré avec altération du pancréas, par LANCEREAUX (Bull. De l'Acad. de méd., 2^e série, t. VI, 1877).

Revue des sciences médicales en France et à l'étranger 11:540.

Diamare V (1899)

Studii comparativi sulle isole di Langerhans del pancreas.

Internationale Monatsschrift für Anatomie und Physiologie 16: 155-205.

Dieckhoff C (1894)

Beiträge zur pathologischen Anatomie des Pankreas mit besonderer Berücksichtigung der Diabetes-Frage. Inaugural-Dissertation.

Alfred Langkammer, Leipzig.

Doerr W, Ule G (1970)

Drüsen mit innerer Sekretion. Vorbemerkungen, 1-2.

In: Spezielle pathologische Anatomie III. Heidelberger Taschenbücher, vol 70b. Springer, Berlin Heidelberg.

Drügemöller P, Norpoth L (1989)

Wege und Irrwege der deutschen Insulin-Forschung (1953), 474-481.

In: Engelhardt Dv (Hrsg.): Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte. Grundzüge – Texte – Bibliographie

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Dujardin-Beaumetz G (1890)

Ueber die Behandlung des Diabetes.

Berliner klinische Wochenschrift 27. Jahrgang 35: 806-808.

Düring A v (1868)

Ursache und Heilung des Diabetes mellitus.

Schmorl & von Seefeld, Hannover.

Ebstein W (1887)

Die Zuckerharnruhr. Ihre Theorie und Praxis.

Verlag von J. F. Bergmann, Wiesbaden.

Eckart W (2017)

Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin. 8. Auflage.

Springer, Berlin.

Eckart W (2006)

Ärzte Lexikon. Von der Antike bis zur Gegenwart. 3. Auflage

Springer, Heidelberg.

Eisenmann G (1856)

Bericht über die Leistungen in der Pathologie der chronischen Krankheiten. Diabetes.
Canstatt's Jahresbericht über die Fortschritte der gesammten Medicin in allen Ländern 4: 259-285.

Engesser H (1879)

Beiträge zur therapeutischen Verwendung der Bauchspeicheldrüse von Schlachthieren und deren Präparate.

Deutsches Archiv für Klinische Medizin 24: 540.

Ephraim A (1885)

Zur physiologischen Acetonurie. Inaugural Dissertation.

Druck von P. Cohn, Breslau.

Eysselein V, Goebell H (1982)

Gastrointestinale Hormone, 298.

In: Stolecke H (Hrsg.): Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Fehling H v (1848)

Quantitative Bestimmung des Zuckers im Harn.

Archiv für physiologische Heilkunde 7:64-73.

Fichtner R (1888)

Zur pathologischen Anatomie der Nieren beim Diabetes mellitus.

Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 114: 400-406.

Fleckes L (1865)

Ueber Diabetes Mellitus mit besonderer Berücksichtigung balneotherapeutischer Erfahrungen in Karlsbad.

Druck und Verlag von K. Seyfried, Prag.

Frerichs T v (1884)

Ueber den Diabetes.

Verlag von August Hirschwald, Berlin.

Friedreich N (1875)

Die Krankheiten des Pankreas, 224-227.

In: Ziemssen H (Hrsg.): Handbuch der Speciellen Pathologie und Therapie. Handbuch der Krankheiten des chylopoetischen Apparates. II.

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig.

Gaethgens C (1866)

Ueber den Stoffwechsel eines Diabetikers verglichen mit dem eines Gesunden. Abhandlung zur Erlangung des Doctorgrades.

E. J. Karow, Universitäts-Buchhändler, Dorpat.

Gerabek W (2001)
Pflüger, Eduard, 356.
In: Neue Deutsche Biographie 20, [Online-Version];
URL: <https://www.deutsche-biographie.de/pnd116168080.html#ndbcontent>.
[Stand: 28.03.2023]

Grmek M (1996)
Einführung, 9-28.
In: Grmek M (Hrsg.): Die Geschichte des medizinischen Denkens. Antike und Mittelalter.
Verlag C. H. Beck, München.

Hansemann D (1896)
Ein seltener Fall von Morbus Addisonii.
Berliner Klinische Wochenschrift 33: 296.

Hansemann D (1900)
Einige Zellprobleme und ihre Bedeutung für die wissenschaftliche Begründung der Organtherapie.
Berliner Klinische Wochenschrift 37: 935.

Hédon E (1892)
Grefe sous-cutanée du pancréas; ses résultats au point de la théorie du diabète pancréatique.
Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales 44: 678-680.

Hensen V (1857)
Ueber Zuckerbildung in der Leber.
Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 11: 395-398.

Herrlinger R (1961)
Friedreich, Nikolaus, 458-459.
In: Neue Deutsche Biographie 5, [Online-Version];
URL: <https://www.deutsche-biographie.de/pnd118886827.html#ndbcontent>.
[Stand: 27.03.2023]

Hoet J P (1953)
Gustave Edouard Laguesse. His Demonstration of the Significance of the Island of Langerhans.
Diabetes 2 (4): 322.

Höber R (1920)
Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Zweite Auflage.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

- Hollender L F (1988)
Geschichte des Pankreas – allgemeine Betrachtungen, 1-8.
In: Hollender L F, Peiper H-J (Hrsg.): Die Praxis der Chirurgie. Pankreaschirurgie.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Houssay B A (1989)
Die Entdeckung des pankreatogenen Diabetes, 386-395.
In: Engelhardt D v (Hrsg.): Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Huismans H (2005)
Lexikon der klinischen Diabetologie. Praxisorientierte interdisziplinäre Darstellung.
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.
- Israel O (1881)
Zwei Fälle von Necrose innerer Organe bei Diabetes mellitus.
Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 83: 181-188
- Jacobs J (1875)
Zur Behandlung des Diabetes mellitus mittelst Glycerin.
Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 65: 481-502.
- Jacobs J (1876)
Ueber den Einfluss einiger Mittel auf die Ausscheidung des Harns und seine Bestandtheile bei Diabetes mellitus.
Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 67: 197-205.
- Jantsch M (1978)
Noorden Karl von, 147.
In: Österreichisches Biographisches Lexikon 1815-1950. Band 7.
Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien.
- Joslin E P (1952)
Apollinaire Bouchardat 1806-1886.
Diabetes Vol. 1 No. 6: 490-491.
- Jörgens V (2020)
Claude Bernard Invented Metabolic Research, 14-24.
In: Jörgens V, Porta M (Hrsg.): Unveiling Diabetes – Historical Milestones in Diabetology. Frontiers in Diabetes Vol. 29.
- Kaulich J (1860)
Ueber Acetonbildung im thierischen Organismus.
Vierteljahrschrift für die praktische Heilkunde 67: 58-72.

Kleiner I (1919)
The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes.
Journal of Biological Chemistry 40: 154-170.

Kollek R, Trojan A (2017)
Prädiktive Medizin und individualisierte Medizin.
Abgerufen von der Website der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). URL: <https://leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/praediktive-medizin-und-individualisierte-medizin/>
[Stand: 20.02.2023]

Kornmesser (2020)
Logischer Empirismus I: Der Wiener Kreis.
In: Kornmesser S, Büttemeyer W (Hrsg.): Wissenschaftstheorie. Eine Einführung.
J. B. Metzler, Berlin.

Kötter R (2008)
Claude Bernard und die Logik des Experiments in der modernen Physiologie, 283-302.
In: Bernard P, Peckhaus V (Hrsg.): Methodisches Denken im Kontext. Festschrift für Christian Thiel.
Mentis, Paderborn.

Kühne W (1856)
Über künstlichen Diabetes bei Fröschen. Inaugural-Dissertation.
Druck der Universitätsdruckerei v. E. A. Huth, Göttingen.

Kühne W (1868)
Lehrbuch der physiologischen Chemie.
Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig.

Külz E (1874)
Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus.
N. G. Elwert's Verlag, Marburg.

Külz E (1874) [II]
Studien über Diabetes mellitus und insipidus.
Deutsches Archiv für klinische Medizin 12: 248-261.

Külz E (1875)
Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus und insipidus. Zweiter Band.
N. G. Elwert'sche Verlagsbuchhandlung, Marburg.

Külz E (1876)
Erwiderung auf den Artikel des Herrn Dr. Julius Jacobs: „Zur Behandlung des Diabetes mellitus mittelst Glycerin“.
Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 67: 150-152.

Külz E (1899)

Klinische Erfahrungen über den Diabetes mellitus. Nach dem Tode von E. Külz bearbeitet und herausgegeben von Prof. Dr. Th. Rumpf.

Verlag von Gustav Fischer, Jena.

Kümmel W F (1979)

Koch, Robert, 251-255.

In: Neue Deutsche Biographie 12, [Online-Version];

URL: <https://www.deutsche-biographie.de/pnd118564064.html#ndbcontent>

[Stand: 28.03.2023]

Kußmaul A (1874)

Zur Lehre des Diabetes mellitus.

Deutsches Archiv für klinische Medizin 14: 1-42.

Labhart A (1978)

Intuition, Luck and Misfortune in Diabetes Research.

Diabetologia 14: 353-358.

Laguesse E (1893)

Sur la formation des ilots de Langerhans dans le pancréas.

Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales 45: 819-820.

Laguesse E (1894)

Sur quelques détails de structure du pancréas humain.

Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales 46: 667-669.

Lancereaux E (1881)

Le Diabète; les symptômes son évolution, son pronostic et son traitement; les rapports avec les alterations du pancreas. Etude comparative du Diabète maigre et du diabète gras Coup d'oeuil rétrospectif sur le diabetes, 71-73.

In: Rühle H, Finkler D (Hrsg.): Centralblatt für klinische Medizin. Erster Jahrgang März 1880 bis März 1881.

Verlag von Max Cohen & Sohn (Fr. Cohen), Bonn.

Langerhans P (1869)

Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Inaugural-Dissertation.

Buchdruckerei von Gustav Lange, Berlin.

Lenné A (1898)

Wesen, Ursache und Behandlung der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus).

Verlag von S. Karger, Berlin.

Lisbonne M (1933)

E. Hédon (1862 -1933).

La Presse médicale 41: 617-618.

Leube W (1889)
Specielle Diagnose der inneren Krankheiten. Ein Handbuch für Ärzte und Studierende nach Vorlesungen bearbeitet.
Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig.

Leubuscher R (1860)
Beiträge zur Pathologie des Diabetes mellitus.
Virchows Archiv 18 (1-2): 119-125.

Leupoldt R (1853)
Ueber die Harnruhr. Inaugural-Abhandlung.
Junge & Sohn, Erlangen.

Lohff B (2007)
Vitalismus, 1449-1451.
In: Gerabek W, Haage B, Keil G, Wegner W (Hrsg.): Enzyklopädie Medizingeschichte.
Walter de Gruyter, Berlin New York.

Mach E (1921)
Die Mechanik in ihrer Entwicklung historisch-kritisch dargestellt. Achte, mit der siebenten gleichlautenden Auflage.
F. A. Brockhaus, Leipzig.

Martin E (1989)
Der Prioritätenstreit bei der Entdeckung des Insulins (1971), 465-473.
In: Engelhardt D v (Hrsg.): Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Mehnert H, Gallwitz B (2011)
Zeittafel zur Geschichte des Diabetes mellitus, 684.
In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis.
Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart New York Dehli Rio.

Mering J v (1895)
Behandlung des Diabetes mellitus, 59-104.
In: Penzoldt F, Stintzing R (Hrsg.): Handbuch der speciellen Therapie der Vergiftungen, Stoffwechsel-, Blut- und Lymphkrankheiten. Zweiter Band. Zweiter Teil. Abteilung III.
Verlag von Gustav Fischer, Jena.

Mering J v, Minkowski O (1890)
Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation.
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie 26: 371-387.

Minkowski O (1893)
Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas.
Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig.

- Moog FP (2007)
Aretaios von Kappadokien, 97.
In: Gerabek W, Haage B, Keil G, Wegner W (Hrsg.): Enzyklopädie Medizingeschichte.
Walter de Gruyter, Berlin New York.
- Mossé A (1899)
Influence des modifications du régime alimentaire sur l'excrétion urinaire dans un cas de diabète.
Association française pour l'avancement des sciences. Compte rendu de la 27me session: 193-194.
- Munk H (1869)
Zur Lehre vom Diabetes mellitus.
Tageblatt der 43. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte in Innsbruck: 112-113.
- Müller-Jahncke W D (2001)
Paracelsus, 61-64.
In: Neue Deutsche Biographie 20 [Online-Version]
URL: <https://www.deutsche-biographie.de/pnd11859169X.html#ndbcontent>
[Stand: 27.03.2023]
- Naunyn B (1906)
Der Diabetes melitus. Zweite, umgearbeitete Auflage.
Alfred Hölder, Wien.
- Nickel D (2007)
Galenos von Pergamon, 448-452.
In: Gerabek W, Haage B, Keil G, Wegner W (Hrsg.): Enzyklopädie Medizingeschichte.
Walter de Gruyter, Berlin New York.
- Niemeyer F (1865)
Lehrbuch der speciellen Pathologie und Therapie mit besonderer Rücksicht auf Physiologie und pathologische Anatomie. Sechste vermehrte und verbesserte Auflage.
Zweiter Band.
Verlag von August Hirschwald, Berlin.
- Noorden C v (1895)
Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung.
Verlag von August Hirschwald, Berlin.
- Oser L (1898)
Die Erkrankungen des Pankreas.
Alfred Hölder K. u. K. Hof- und Universitäts-Buchhändler, Wien.

- Oyen D, Chantelau A, Berger M (1985)
Zur Geschichte der Diabetesdiät.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo.
- Pagel J (1901)
Biographisches Lexikon hervorragender Ärzte des neunzehnten Jahrhunderts.
Urban & Schwarzenberg, Berlin Wien.
- Paulescu N (1921)
Rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive.
Archives Internationales de Physiologie 17: 85-109.
- Pavy F W (1864)
Untersuchungen über Diabetes mellitus, dessen Wesen und Behandlung.
Ins Deutsche übertragen von Dr. W. Langenbeck.
Vandenhoeck & Ruprecht's Verlag, Göttingen.
- Pettenkofer M v, Voit C (1866)
Ueber den Stoffverbrauch bei der Zuckerharnruhr.
Zeitschrift für Biologie 3: 380-381.
- Petters W (1857)
Untersuchungen über die Honigharnruhr.
Vierteljahrschrift für die Praktische Heilkunde, 25: 81-94.
- Pflüger E (1905)
Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. Zweite Auflage.
Verlag von Martin Hager, Bonn.
- Pizzol D et al. (2016)
Tuberculosis and diabetes: current state and future perspectives.
Tropical Medicine and International Health Vol. 21 (No.6): 694-702.
- Popper M (1868)
Das Verhältnis des Diabetes zu Pancreasleiden und Fettsucht.
Oesterreichische Zeitschrift für praktische Heilkunde 11: 193-194.
- Porta M (2020)
Diabetes in Ancient Times: The Long and Winding Road to Insulin, 1-13.
In: Jörgens V, Porta M (Hrsg.): Unveiling Diabetes – Historical Milestones in Diabetology. Frontiers in Diabetes Vol. 29.
Karger, Basel.

Pratt J (1989)

Zur Geschichte der Entdeckung des Insulins (1954), 455-503.

In: Engelhardt Dv (Hrsg.): Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte. Grundzüge – Texte – Bibliographie.

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Prorep R (1989)

Der Prioritätenstreit um die Entdeckung des Glykogens zwischen Claude Bernard und Victor Hensen (1871), 353-369.

In: Engelhardt Dv (Hrsg.): Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte. Grundzüge – Texte – Bibliographie.

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Rappin G (1899)

Remarques sur la pathogénie du diabète.

Association française pour l'avancement des sciences. Compte rendu de la 27^{me} session: 194-196.

Rassow J, Netzer R, Hauser K et al. (2022)

Duale Reihe Biochemie.

Thieme, Stuttgart.

Reyher H (1885)

Ein Beitrag zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus.

Inaugural-Dissertation, Universität Dorpat.

H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei, Dorpat.

Richter H E (1871)

Balneologische Studien. Bericht über Milch-, Molken- und Kumys-Kuren.

Pester medizinisch-chirurgische Presse 7:58-59.

Rollo J (1797)

Notes of a diabetic case.

Printed for Doctor Rollo by J. Delahoy, Deptford.

Rothschuh K E (1978)

Konzepte der Medizin in Vergangenheit und Gegenwart

Hippokrates Verlag, Stuttgart.

Rosenfeld G (1885)

Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Inaugural-Dissertation.

A. Sternberg, Breslau.

Rosenfeld L (2002)

Insulin: Discovery and Controversy.

Clinical Chemistry Volume 48, Issue 12: 2270-2288.

Rosenstein S (1857)

Ein Fall von Diabetes mellitus.

Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 12(4-5): 414-430.

Salomon M (1871)

Geschichte der Glycosurie von Hippokrates bis zum Anfang des Neunzehnten Jahrhunderts.

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig.

Sauerbeck E (1904)

Die Langerhansschen Inseln im normalen und kranken Pankreas des Menschen, insbesondere bei Diabetes mellitus.

Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 177: 1-124.

Schadewaldt H (1989)

Die Geschichte des Diabetes mellitus (1979), 47-110.

In: Engelhardt Dv (Hrsg.): Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte. Grundzüge – Texte – Bibliographie.

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Schadewaldt H (1975)

Geschichte des Diabetes mellitus, 1-44.

In: Schwegk H (Hrsg.): Handbuch der inneren Medizin. Siebter Band: Stoffwechselkrankheiten.

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Schäfer E (1895)

Address in Physiology. On internal secretions.

The Lancet V 146 I 3754: 321-324.

Schiff JM (1859)

Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber und den Einfluss des Nervensystems auf die Erzeugung des Diabetes.

Verlag der Stahl'schen Buch- und Kunsthandlung, Würzburg.

Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Freckmann G, Heinemann L, Nauck M, Landgraf R (2021)

DDG-Praxisempfehlung. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021.

„DDG Praxisempfehlung: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus“. URL: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Praxisempfehlungen/2021/dus_2021_S02_Praxisempfehlungen_Klassifikation-und-Diagnostik_Mueller-Wieland.pdf
[Stand: 30.09.2022]

Schlich T (1998)

Die Erfindung der Organtransplantation. Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).

Campus Verlag, Frankfurt New York.

Schlich T (2006)

Bernard, Claude, 42-43.

In: Eckart W U, Gradmann C (Hrsg.): Ärzte Lexikon. Von der Antike bis zur Gegenwart.

Springer, Heidelberg.

Schlich T (2007)

Diabetes, 298-299.

In: Gerabek W, Haage B, Keil G, Wegner W (Hrsg.): Enzyklopädie Medizingeschichte.

Walter de Gruyter, Berlin New York.

Schöffling K, Petzoldt R (1971)

Trauma und Diabetes mellitus, 749-760.

In: Pfeiffer E (Hrsg.): Handbuch des Diabetes mellitus. Pathophysiologie und Klinik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Schultzen C (1872)

Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus.

Berliner Klinische Wochenschrift 35: 417-418.

Schumacher J (1961)

Index zum Diabetes mellitus. Eine internationale Bibliographie.

Verlag von Urban und Schwarzenberg, München Berlin.

Scott E L (1912)

On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes.

American Journal of Physiology Vol. 29, No. 3: 306-310.

Seegen J (1861)

Beiträge zur Casuistik der Meliturie.

Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 21: 218-241.

Seegen J (1870)

Der Diabetes mellitus auf Grundlage zahlreicher Beobachtungen.

T. O. Weigel, Leipzig.

Seegen J (1875)

Der Diabetes mellitus auf Grundlage zahlreicher Beobachtungen. 2. Auflage.

August Hirschwald, Berlin.

Senator H (1879)

Diabetes

In: Ziemssen H v (Hrsg.): Handbuch der Speciellen Pathologie und Therapie. Dreizehnter Band. Erste Hälfte. Zweite Auflage.

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig.

Stadelmann E (1883)

Ueber die Ursachen der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes mellitus und des Coma diabeticum.

Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 17: 419-444.

Stoffregen M (2007)

Endokrinologie, 354.

In: Gerabek W, Haage B, Keil G, Wegner W (Hrsg.): Enzyklopädie Medizingeschichte.

Walter de Gruyter, Berlin.

Stürzbecher M (1966)

Hansemann, David von.

In: Neue Deutsche Biographie 7, 629-630. [Online-Version];

URL: <https://www.deutsche-biographie.de/pnd101785186.html#ndbcontent>

[Stand: 28.03.2023]

Tattersall R (2009)

Diabetes. The Biography.

Oxford University Press Inc., New York.

Thirolloix J (1892)

Le Diabète pancréatique. Expérimentation, Clinique, Anatomie pathologique.

Librairie de l'académie de médecine, Paris.

Tscherinow M (1869)

Zur Lehre von dem Diabetes mellitus.

Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 47: 102-129.

- Tshisuaka B (2007)
Bernard, Claude, 168-169.
In: Gerabek W, Haage B, Keil G, Wegner W (Hrsg.): Enzyklopädie Medizingeschichte
Walter de Gruyter, Berlin.
- Traube M (1852)
Ueber die Gesetze der Zuckerausscheidung im Diabetes mellitus.
Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. 4: 109-154.
- Trincker D (1969)
Hensen, Victor
In: Neue Deutsche Biographie 8 (1969), S. 563-564 [Online-Version];
URL: <https://www.deutsche-biographie.de/pnd118549340.html#ndbcontent>
[Stand: 27.03.2023]
- Virchow R (1854)
Zur Chemie des Pancreas,
Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 7: 580.
- Virchow R (1858)
Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin.
Verlag von Meidinger Sohn & Comp., Frankfurt a. M.
- Vogel J (1865)
Versuch einer speciellen Pathologie & Therapie der Diabetes mellitus nebst einer selten geheilten complicirten Krankheitsgeschichte.
Verlag des Verfassers. Druck von Alex. Eurich, Wien.
- Wertheimber A (1859)
Griesinger, über den Diabetes (Archiv für physiologische Heilkunde, 1859. 1)
Literarische Beilage zum Aerztlichen Intelligenz-Blatte 7: 13.
- Willis T (1675)
Pharmaceutice rationalis sive Diatriba de medicamentorum. Operationibus in humano corpore.
Hagae-comitis Ex Officina Arnoldi Leers, Bibliopolae.
- Winogradoff (1863)
Beiträge zur Lehre vom Diabetes mellitus.
Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 27 (5/6): 533-573.
- Wisniak J (2015)
Louis Mialhe
Revista Cenic Ciencias Biológicas, Vol. 46, No. 1: 90-101.

Wormer EJ (1994)
Minkowski, Oskar, 538-539
In: Neue Deutsche Biographie 17 (1994), [Online-Version]
URL: <https://www.deutsche-biographie.de/pnd117578673.html#ndbcontent>
[Stand: 28.03.2003]

Zeeck A (2005)
Chemie für Mediziner. 6. Auflage.
Elsevier, München.

Zhang S, Cai Y, Meng C, Ding X, Huang J, Luo X, Cao Y, Gao F, Zou M (2020)
The role of the microbiome in diabetes mellitus.
Diabetes research and clinical practice 172 (2021) 108645: 1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108645>
[Stand: 28.03.2023]

Zimmer K (1871)
Der Diabetes mellitus. Sein Wesen und seine Behandlung.
Baumgärtner's Buchhandlung, Leipzig.

Zimmermann OC (1989)
Die erste Beschreibung von Symptomen des experimentellen Pankreas-Diabetes
durch den Schweizer Johann Conrad Brunner (1653-1727).
Gesnerus. Vierteljahrsschrift für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften Vol. 2 (Heft 3): 109-130.

Zuelzer G (1908)
Ueber Versuche einer specifischen Fermenttherapie des Diabetes.
Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 5: 307-318.

Lebenslauf

Alice Müller von Blumencron, geboren am 10.05.1995 in Köln

15.06.2013	Abitur am Schadow-Gymnasium Berlin
10/ 2014 – 09/ 2016	Philipps-Universität Marburg Studium der Humanmedizin Vorklinischer Studienabschnitt
13.09.2016	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/ 2016 – 04/ 2020	Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg Studium der Humanmedizin Klinischer Studienabschnitt
08.10.2020	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/ 2020 – 03/ 2022	Charité Universitätsmedizin Berlin Studium der Humanmedizin Praktisches Jahr
22.12.2021	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05.01.2022	Approbation als Ärztin

Danksagung

Mein aufrichtiger und wärmster Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Axel W. Bauer. Ihm möchte ich insbesondere für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die intensive, außerordentlich konstruktive und angenehme Betreuung in den vergangenen Jahren danken. Ohne seine Kritik, seine Anregungen und Verbesserungsvorschläge wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Darüber hinaus danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern Markus und Christiane Müller von Blumencron, die diese Dissertation ermöglicht haben, indem sie mich finanziell, aber vor allem darüber hinaus in den letzten Jahren in jeder erdenklichen Art unterstützt haben. Für ihren Zuspruch, ihren Rat, ihre Kritik und ihr immer offenes Ohr kann ich nicht genug danken. Auch bei der Durchsicht meiner Arbeit hat mich meine Mutter Christiane Müller von Blumencron unterstützt, wofür ich ihr sehr danke.