VII.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Breslau.

(Direktor: Professor Dr. Minkowski.)

Über die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei der experimentellen Diphtherievergiftung.

Von

Dr. Felix Rosenthal,

Assistent der Klinik.

(Mit 1 Kurve.)

Die Entdeckung des Diphtheriegiftes durch Löffler, Roux und Yersin, die den Ausgangspunkt der spezifischen Serumtherapie bakterieller Infektionen bildet, hat gleichzeitig auch die Grundlage für eine exakte Analyse des Mechanismus der diphtherischen Vergiftung geschaffen. Neben die am Krankenbett und Sektionstisch gewonnenen Beobachtungen treten die Untersuchungen im Tierexperiment, das ein reines Bild der Diphtherievergiftung zu bieten vermag, welches wir am Krankenbett zu beobachten durchaus nicht immer Gelegenheit haben.

Durch die grundlegenden Versuche von Roux und Yersin, Behring über das Diphtherietoxin wurde bereits frühzeitig in besonderem Maße die Aufmerksamkeit auf die Nebennieren bei der Diphtherievergiftung hingelenkt. Es zeigte sich, daß dieses damals noch so vollkommen geheimnisvolle Organ bei der akuten Diphtherievergiftung schwerste Veränderungen erfährt, die makroskopisch in einer hochgradigen Rötung und Schwellung bestehen.

Die feineren pathologisch-histologischen Vorgänge, die sich hierbei abspielen, sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden, die in den Arbeiten von Strubell, Abramow und Leede in er-

schöpfender Weise zusammengestellt sind. Es handelt sich bei den Veränderungen der Nebennieren unter dem Einflusse des Diphtherietoxins im wesentlichen um hochgradige Hyperämien, Hämorrhagien und Nekrosen, die sich in verschiedener Ausdehnung sowohl in der Rinde, wie in der Marksubstanz der Nebennieren zerstreut finden.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, den durch den Sektionsbefund nahe gelegten Konnex zwischen Nebenniereninsuffizienz und Diphtherietod durch experimentelle Befunde zu stützen. Mit der Entdeckung der blutdrucksteigernden Eigenschaften der Nebennierenextrakte und der Isolierung ihres wirksamen Prinzips, des Adrenalins, konzentrieren sich diese Untersuchungen im Hinblick auf das im Vordergrund des klinischen Bildes der Diphtherievergiftung stehende Symptom der Blutdrucksenkung darauf, festzustellen, ob sich eine Beeinflussung der blutdrucksteigernden Substanz der Nebennieren bei Vergiftung mit Diphtherietoxin nachweisen lasse. Die bisherigen Ergebnisse haben zu keinem übereinstimmenden Resultat geführt. Während Luksch im Pohlschen Institut beim Kaninchen eine Herabsetzung, ja sogar ein Fehlen der blutdrucksteigernden und pupillenerweiternden Substanz in den Nebennieren und eine verminderte Sekretion des Adrenalins ins Cava-Blut findet, geht aus den Untersuchungen von Ehrmann nicht nur keine Herabsetzung, sondern eine leichte Steigerung der Adrenalinsekretion im Stadium der ausgeprägten Diphtherieintoxikation hervor. In Übereinstimmung mit Luksch stellte jedoch in einer späteren Arbeit Goldzieher mit Hilfe der kolorimetrischen Methode von Zanfognini bei der Diphtherie eine Verminderung des Adrenalingehaltes der Nebennieren fest, woraus er ebenso wie Luksch auf ein Versagen der Nebennierenfunktion bei der Diphtherieintoxikation schließt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese divergierenden Befunde durch die Ergebnisse Tschoboksaroffs Erklärung finden. Tschoboksaroff stellte nämlich bei Hunden, denen geringe Dosen von Diphtherietoxin injiziert wurden, in den ersten 10—13 Stunden nach der Intoxikation eine gesteigerte Adrenalinabgabe in das Blut, in den nächsten 24—27 Stunden eine der Norm entsprechende Sekretion und in den weiteren Stadien der Vergiftung eine Verminderung oder ein vollkommenes Versiegen der Adrenalinabsonderung fest.

Weitere wichtige Hinweise für einen Adrenalinschwund beim Diphtherietode geben die Arbeiten von Luksch, Hannes, Goldzieher, Ritche und Bruce, Abramow.

Nach sämtlichen Autoren ist beim experimentellen Diphtherietode ein völliges oder fast völliges Schwinden der

Chromreaktion der Markzellen zu konstatieren. Eine besonders eingehende Bearbeitung hat neuerdings die Frage der Bedeutung der chromaffinen Substanz für die Pathogenese der Diphtherieintoxikation durch die Untersuchungen Abramows erfahren. Er kommt zu dem Resultate, daß das Diphtherietoxin ein exquisites Gift für die chromaffine Substanz darstellt, daß unter dem Einfluß hoher Toxindosen die Adrenalinsekretion versagt, daß bei minimalen letalen Dosen die Adrenalinsekretion abnimmt und unter subletalen Dosen und bei der Immunisierung allmählich eine Steigerung erfährt. Der Tod bei der akuten Vergiftung ist nach ihm durch Adrenalinmangel bedingt, während der Tod bei subakuter Vergiftung (8 - 10 Tage) weniger durch Nebenniereninsuffizienz als durch regressive Herzmuskelveränderungen bewirkt wird.

Zu diesen Fragen über die Bedeutung der Nebennieren für die Pathogenese der Diphtherieintoxikation glauben wir weitere Beiträge durch die im folgenden mitzuteilenden Versuche liefern zu können. Hat sich die experimentelle Pathologie der Diphtherievergiftung in dieser Richtung bisher darauf beschränkt, diesen Beziehungen durch das Studium der spezifischen sekretorischen Tätigkeit des Adrenalengewebes nachzuspüren, Untersuchungen, die, wie wir gesehen haben, sich ausschließlich mit dem histologischen bzw. biologisch-chemischen Nachweis des Adrenalins beschäftigen, so suchen die folgenden Untersuchungen weitere Zusammenhänge aus dem Studium der Stoffwechselvorgänge abzuleiten, welche nach unseren heutigen Kenntnissen beim Versagen der Nebennierenfunktion gestört erscheinen. Damit eröffnet sich eine neue Basis für die Diskussion des Zusammenhanges zwischen Nebennieren und Diphtherievergiftung.

Wir berichten im folgenden über den Kohlenhydratstoffwechsel diphtherievergifteter Tiere.

II.

Mit der Entdeckung der glykosurischen Wirkung des Adrenalins durch Blum, der Adrenalinhyperglämie durch Zuelzer und Metzger tritt das Studium des Kohlenhydratstoffwechsels nebennierenloser Tiere in den Vordergrund der experimentellen Nebennierenforschung. Der von Batelli und Boatta und Schur und Wiesel unabhängig voneinander erhobene Befund von dem Schwinden des Adrenalins der Nebennieren bei angestrenzter Muskeltätigkeit führte Schur und Wiesel zu der Hypothese, daß das Adrenalin zur Mobilisierung der

Kohlenhydrate im Organismus lebensnotwendig sei und daß die Speisung der Muskulatur mit Zucker durch die Adrenalinsekretion der Nebennieren geregelt werde. Bei fehlenden Nebennieren war daher eine schwere Störung der Zuckermobilisierung zu erwarten.

Von Bierry und Malloizel wurde zuerst über Hypoglykämie bei nebennierenlosen Hunden berichtet. Auch Porges fand in seinen Versuchen am Hunde, daß einige Stunden nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation der Zuckergehalt des Blutes auf unternormale Werte absinkt. Frank und Isaac haben dann die gleiche Frage am Kaninchen studiert. Sie ziehen aus ihren Versuchsergebnissen den Schluß, daß in keinem Stadium, weder kürzere Zeit nach dem Eingriff noch auf dem Höhepunkt der Myatonie und Schwäche die Blutzuckerkonzentration bei nebennierenlosen Kaninchen herabgesetzt zu sein braucht. Eine genauere Durchsicht der von Frank und Isaac veröffentlichten Zahlen zeigt freilich in der überwiegenden Zahl der Versuche, bei denen mindestens 27 Stunden post operationem verstrichen sind, doch mehr oder minder ausgesprochene hypoglykämische Werte, und die Möglichkeit ist nicht abzuweisen, daß die in der ersten Phase nach der Nebennierenexstirpation beobachteten normalen bzw. abnorm erhöhten Blutzuckerwerte möglicherweise zum Teil durch interferierende Einflüsse der Laparotomie, der Narkose, des Blutverlustes zustande kommen können, wie ja auch aus Untersuchungen von Freund und Marchand hervorgeht, daß die besonders von Nishi untersuchte, durch Laparotomie und Narkose bedingte Hyperglykämie auch am nebennierenlosen Tiere in die Erscheinung tritt. Jedenfalls zeigen neuere Untersuchungen von Freund und Marchand am Kaninchen, daß die Ausfallserscheinungen nach Verlust der Nebennieren mit einer Verminderung des Blutzuckers einhergehen, mit der sich eine schwere Störung der Wärmeregulation kombiniert. —

Es liegt nicht im Rahmen dieser Darstellung, in eine Diskussion darüber einzutreten, inwieweit das bisherige experimentelle Material die Schlußfolgerung berechtigt erscheinen läßt, daß die Nebennieren die Blutzuckersekretion veranlassen und regulieren, und daß die Stoffwechselstörungen, die nach Nebennierenexstirpation auftreten, unmittelbar auf das Versagen der Nebennierenfunktion zu beziehen sind. Ich verweise in dieser Hinsicht auf die Ausführungen von v. Fürth, Bang. Für uns ergab sich allein die Frage, ob die bis in Details sich erstreckende Übereinstimmung des klinischen Bildes der Diphtherievergiftung und der akuten Nebennierensuffizienz, die ja auch durch den typischen Obduk-

tionsbefund bei Diphtherie nahegelegt wird, auch in gleichsinnigen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels zum Ausdruck kommt.

Zu unseren Versuchen benutzten wir Kaninchen. Aus Gründen, auf die wir später noch zu sprechen kommen, stellte es sich im Verlaufe unserer Versuche als zweckmäßig heraus, ein Multiplum der Dosis letalis zur Vergiftung zu verwenden, welches die Tiere in durchschnittlich 30—48 Stunden tötete. Das von uns benutzte Diphtherietoxin hatte eine fünffache Stärke, d. h. $\frac{1}{500}$ ccm tötete in 4—5 Tagen bei subkutaner Injektion Meerschweinchen von 250 g und in der gleichen Zeit Kaninchen von 1200—1700 g Gewicht bei intravenöser Zufuhr. Zur Blutzuckerbestimmung bedienten wir uns des von Möckel und Frank¹⁾ angegebenen Verfahrens. Das Blut wurde aus der Ohrvene gewonnen, nur bei vorgeschrittener Vergiftung war es erforderlich, die Vena femoralis zu eröffnen, da es uns dann nicht mehr gelang, Blut aus der Ohrvene zu bekommen, ein Befund, dem man auch konstant beim epinephrektomierten Tier im Stadium der manifesten Ausfallerscheinungen begegnet.

Versuch 1.

Kaninchen, 1600 g.

Datum	Blutzucker in ‰	Körpertemperatur in Grad	Raumtemperatur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
12. VI. 12,30 Uhr	0,1	38,9	20	1600	—
12,40 »	—	—	—	—	1 ccm Diphtherietoxin 1:20 intravenös
4,45 »	0,1	38,9	22	1620	—
13. VI. 9 »	0,062	36,9	20	1480	Deutliche Mattigkeit
1 »	0,048	37,8	24	—	Starke »
Nachts 12 »	0,003	34,3	18	—	Starke Myasthenie
» 2 »	0	32,1	—	1415	Moribund, daher entblutet.

1) Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 65, Heft 4.

Versuch 2.

Kaninchen, 2425 g.

Datum	Blut- zucker in ‰	Körper- tempe- ratur in Grad	Raum- tempe- ratur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
11. V. 10,30 Uhr	0,108	38,2	25	2425	—
12 „	—	—	—	—	1 ccm Diphtherie- toxin 1:50 intra- venös
12. V. 2 „	0,108	39,2	24	2600	Munter
13. V. 8 „	—	39,5	22	2420	Beginn. Mattigkeit
2 „	0,072	39,2	—	—	„ Müdigkeit
6 „	0,057	36,8	24	2370	Myasthenie
8 „	0,01	35,9	21	—	Sehr schwach. Ent- blutet.

Versuch 3.

Kaninchen, 2400 g.

Datum	Blut- zucker in ‰	Körper- tempe- ratur in Grad	Raum- tempe- ratur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
16. V. 5 Uhr p.m.	0,112	38,5	18	2400	—
5,30 „	—	—	—	—	2 ccm 1:50 Diph- therietoxin intra- venös
7 „	—	38,9	—	—	—
17. V. 8 „	0,08	38,2	20	2310	Matt
12 „	—	37,4	—	—	—
2 „	0,03	35,4	22	2280	Ausgesprochene Myasthenie. Ent- blutet.

Versuch 4.

Kaninchen, 2620 g.

Datum	Blut- zucker in ‰	Körper- tempe- ratur in Grad	Raum- tempe- ratur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
9. VI. 11 Uhr	0,14	39,1	18	2620	—
11,10 „	—	—	—	—	1 ccm Diphtherieto- xin 1:10 intravenös
10. VI. 8 „	0,06	36,2	17	2490	Sehr matt
10,15 „	0,0275	36,1	—	—	Moribund entblutet

Versuch 5.

Kaninchen, 1900 g.

Datum	Blut- zucker in ‰	Körper- tempe- ratur in Grad	Raum- tempe- ratur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
22. VI. 11 Uhr	0,126	38,7	26	1900	—
11,15 »	—	—	—	—	1 cem Diphtherietoxin 1:20 intravenös
23. VI. 6 »	—	37,6	20	1740	Ziemlich munter
11 »	0,084	36,1	25	—	Beginnende Mattigkeit
Nachts 12 »	0,061	35,1	—	—	Beim Messen plötzlich Exitus. Vorher mäßige Myasthenie

Versuch 6.

Kaninchen, 1480 g.

Datum	Blut- zucker in ‰	Körper- tempe- ratur in Grad	Raum- tempe- ratur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
21. VI. 9 Uhr a. m.	0,116	38,0	21	1480	—
25. VI. 8 » p. m.	—	—	—	1450	1 cem Diphtherietoxin 1:20 intravenös
27. VI. 7 »	—	35,7	19	—	Sehr matt
8,30	0,085	33,8	21	1300	Beträchtliche, immer zunehmende Schwäche.
12,45	—	32,1	22	—	
2,30	0,0035	31,5	19	—	Hochgradige Myasthenie. Entblutet.

Versuch 7.

Kaninchen, 2520 g.

Datum	Blut- zucker in ‰	Körper- tempe- ratur in Grad	Raum- tempe- ratur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
17. VIII. 1,30 Uhr	0,123	38,9	18	2520	—
1,40	—	—	—	—	1 ccm Diphtherietoxin 1:10 intravenös
18. VIII. 9	—	38,9	17	2410	Nicht ganz munter
12	0,082	—	—	—	Matt
9,15	0,069	36,0	—	—	Zunehmende Schwäche
6,15	0,035	34,8	17	—	Tier liegt auf der Seite, von Zeit zu Zeit den vergeblichen Versuch machend, sich aufzurichten. Entblutet

Es geht aus Versuch 2 hervor, daß im ersten Stadium der Diphtherievergiftung, wo noch keine deutlichen Intoxikationserscheinungen bestehen, der Blutzuckergehalt normal ist: So entspricht der Blutzuckerwert noch dem Ausgangswert 26 Stunden nach der Einführung des Toxins (Versuch 2). Sobald aber die ersten Vergiftungssymptome sich klinisch bemerkbar machen, die Temperatur sinkt, die myasthenischen Erscheinungen zunehmen, zeigt der Zuckergehalt des Blutes konstant unternormale Werte. Mit der wachsenden Ausprägung des Vergiftungsbildes nimmt auch die Hypoglykämie immer mehr zu, um gegen das tödliche Ende hin minimale Werte, eventuell sogar den Wert 0 zu erreichen. Das Sinken des Blutzuckergehaltes scheint dabei häufig sehr rasch zu erfolgen und in einem gewissen Parallelismus zur Myasthenie der Tiere zu stehen. Wenigstens entspricht der Höhe des Blutzuckers ungefähr das Verhalten der vergifteten Kaninchen, die mit fortschreitender Intoxikation jede unnötige Muskelarbeit nach Möglichkeit vermeiden. Es scheint hiernach ein kausaler Zusammenhang zwischen Blutzucker und Muskeltonus zu bestehen in dem Sinne, daß die Muskelschwäche Symptom und Folge der Erniedrigung des Blutzuckers ist, und daß das Herabsinken desselben auf minimale Werte schließlich die unmittelbare Todesursache darstellt. Ähnliche Anschauungen vertreten auch Porges,

Freund und Marchand bei der akuten Nebenniereninsuffizienz, Frank und Isaac bei der symptomatologisch der Diphtherievergiftung außerordentlich ähnlichen Phosphorvergiftung.

Wie eine Durchsicht der Tabellen zeigt, treten diese Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels in einen auffälligen Konnex zu der Körpertemperatur der diphtherievergifteten Tiere. Im allgemeinen setzt nämlich das Absinken des Blutzuckers ein, wenn die Temperaturkurve ihre charakteristische Knickung erfährt und Störungen der Wärmeregulation einsetzen. Ein strenger Parallelismus besteht dabei jedoch nicht. So sehen wir in Versuch 2 am 13. V. 2 Uhr p. m. bei normaler Temperatur bereits eine deutliche Abnahme des Blutzuckerhaltes, während umgekehrt in Versuch 6 bei abnorm niedriger Temperatur sich am 27. VI. 8,30 Uhr noch eine fast normale Blutzuckerzahl findet. Immerhin finden wir doch konstant die niedrigsten Blutzuckerwerte bei tiefer Körpertemperatur, so daß von einer gewissen Koordination der Störungen der Wärmeregulation und des Kohlenhydratstoffwechsels berechtigterweise gesprochen werden darf. Ob allerdings beide Störungen in einem unmittelbaren Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen oder voneinander unabhängige Erscheinungsformen einer ihnen übergeordneten Funktionsstörung darstellen, soll hier dahingestellt bleiben.

Es fragt sich nun, wie das Zustandekommen der Hypoglykämie zu deuten ist und welche Ausblicke die erwähnten Befunde für ein Verständnis des Wesens der Diphtherievergiftung eröffnen. Auch hier liegt der kardinale Einwand ja nahe, wie er auch bei den analogen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach Nebennierenexstirpation von Frank und Isaac, Kahn und Starkenstein erhoben wurde, daß die Hypoglykämie bei der Diphtherievergiftung nicht unmittelbar auf eine Nebenniereninsuffizienz, auf ein durch die Zerstörung der chromaffinen Substanz bedingtes Versagen der Adrenalinsekretion zurückzuführen sei, sondern eine agonale Erscheinung darstelle. Demgegenüber ist zunächst zu bemerken, daß zwar die niedrigsten Blutzuckerwerte sich im Stadium schwerster Prostration finden, daß aber die Kaninchen selbst zu dieser Zeit, abgesehen von den charakteristischen voll ausgeprägten klinischen Symptomen der Nebenniereninsuffizienz durchaus noch nicht den Eindruck moribunder Tiere zu machen brauchen. Hinfällig aber wird meiner Ansicht nach dieser Einwand durch die Tatsache, daß die beschriebenen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, wie die angeführten Tabellen wiedergeben, zu einer Zeit bereits einsetzen, wo die Tiere außer einer meist schon einige Zeit vorher bestehenden starken Blutdrucksenkung und

geringen, durch den Temperaturabfall angedeuteten Störungen der Wärmeregulation äußerlich keine Zeichen eines Krankheitszustandes, häufig nicht einmal deutliche myasthenische Symptome erkennen ließen. Von diesem Zeitpunkte an, wo der Blutzuckerspiegel zu sinken beginnt, bis zum Stadium der schweren typischen Krankheitserscheinungen, die, sich immer mehr entwickelnd, schließlich kontinuierlich in die Agone hinüberleiten, liegen in der Mehrzahl unserer Versuche mindestens 6 Stunden; in Versuch 1 beträgt dieses Intervall sogar 16 Stunden, und bereits 2 Stunden vor dem Tode bei ausgeprägteste Myasthenie wird der Blutzuckergehalt bis auf Spuren reduziert.

Ebensowenig dürfte es wohl berechtigt sein, die Hypoglykämie als Folge einer durch herabgesetzten Blutdruck bedingten mangelhaften Durchblutung der zuckerbildenden Organe aufzufassen. Wir haben diesem Momente gleich von Beginn unserer Untersuchungen an besondere Aufmerksamkeit geschenkt und dabei gesehen, daß das Sinken des Blutdruckes vielleicht das früheste Symptom der Diphtherievergiftung darstellt, das bei subakuter Vergiftung bereits 48 Stunden und mehr vor dem tödlichen Ende auftreten kann: Nie haben wir in dieser Phase eine Hypoglykämie beobachtet. Ich führe folgendes charakteristische Beispiel an:

Versuch 8.

Kaninchen, 2430 g.

Datum	Blut- zucker in ‰	Körper- tempera- tur in Grad	Raum- tempera- tur in Grad	Gewicht in g	Bemerkungen
10. V. 10,30 Uhr 12	0,104 —	38,6 —	25 —	2430 —	1,0 cem Diphtherie- toxin 1:150 intra- venös.
6	—	38,7	—	2360	
11. V. 8	—	38,0	—	2490	
6	—	38,7	—	2360	1) Aus der Ohrvene kein Blut zu erhal- ten. Freilegung und Eröffnung der V. femoralis. Sehr ge- ringer Blutdruck.
12. V. 8	0,104 ¹⁾	38,1	—	2310	
6	—	38,3	25	2280	
13. V. 8	0,1 ¹⁾	38,0	22	2240	
6	—	37,7	—	2210	
14. V. 8	—	36,1	—	2180	Moribund entblutet.
2	0,0035	33,7	—	—	

Für diese Unabhängigkeit des Blutzuckerspiegels vom Blutdruck spricht auch die Beobachtung von Porges, der bei einer Bauchfell-

tuberkulose mit 60 mm Hg Blutdruck einen Blutzuckerwert von 0,104% feststellte und ebenso eine eigne Beobachtung bei einem Vaganten, der mehrere Tage hindurch subnormale Temperaturen von 35,2—35,9° zeigte und bei einem Blutdruck von 55 mm Hg 0,234% Blutzucker aufwies.

Ähnliches gilt von den hypothetischen Zusammenhängen zwischen Kohlenhydratstoffwechsel und Wärmeregulation. Wir haben bereits am Eingang der Besprechung unserer Versuchsergebnisse hervorgehoben, daß manches in unseren Protokollen dafür spricht, daß kein kausaler Konnex zwischen Wärmeregulation und Blutzuckerregulation besteht und daß beide möglicherweise unabhängige Erscheinungsformen einer ihnen übergeordneten Funktionsstörung darstellen. In jüngster Zeit haben Freund und Marchand interessante Beiträge zu dieser Frage veröffentlicht, die, wenn sie auch keinen Abschluß und keinen vollständigen Beweis bedeuten, es doch wahrscheinlich machen, daß Störungen des nervösen Mechanismus der Wärmeregulation das Verhalten des Blutzuckers nicht zu beeinflussen brauchen. Über weitere Untersuchungen in dieser Richtung werden wohl Frank und ich in absehbarer Zeit berichten können. —

Wir glauben somit, die Hypoglykämie als ein charakteristisches Symptom der experimentellen Diphtherievergiftung des Kaninchen auffassen zu dürfen.

III.

Den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen, die zur Aufdeckung der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels beim diphtherievergifteten Kaninchen geführt haben, bildeten, wie ausgeführt wurde, die schweren Nebennierenveränderungen beim experimentellen Diphtherietode. So verlockend es auch sein mag, die Hypoglykämie auf den Ausfall der zuckertreibenden Adrenalinwirkung zu beziehen und diesen wiederum auf die durch das Diphtheriegift gesetzten Nebennierenschädigungen zurückzuführen, so bedarf es doch noch erst des Beweises für die wirkliche Identität der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels beim diphtherievergifteten und nebennierenlosen Tiere. Wir knüpfen hierbei zweckmäßig an die zuerst von Porges bei Hunden und unabhängig von ihm von Schwarz bei geschlechtsreifen männlichen Ratten gefundene Tatsache an, daß nach Nebennierenexstirpation das Glykogen der Leber bis auf geringe Reste oder sogar vollständig schwindet. Daß diese Störung der Glykogenie nicht Teilerscheinung eines allgemeinen Marasmus, nicht Folge des schweren operativen Eingriffes ist, geht daraus hervor, daß nach

Schwarz die Ratten, welche bekanntlich die Entfernung beider Nebennieren ohne wesentliche Krankheitssymptome längere Zeit überstehen, nach der Epinephrektomie trotz des Leberglykogenschwundes eine Gewichtszunahme aufweisen können. Die Angaben von Porges und Schwarz wurden von Kahn und Starkenstein bestätigt, doch betrachten sie den Glykogenschwund beim Hunde nicht als Folge der Nebennierenexstirpation, sondern des schweren operativen Shocks. Dieselben Autoren zeigten weiter, daß Kaninchen, welche die zweizeitige Nebennierenentfernung längere Zeit (bis zu einem Jahre) überleben, bei völligem Wohlbefinden und Gewichtszunahme im Gegensatz zur Ratte den normalen Leberglykogengehalt besitzen.

So wichtig auch diese Versuche für das Verständnis des Mechanismus der Piqure-Glykosurie erscheinen, so sind sie doch für die Frage nach den Beziehungen zwischen Glykogenstoffwechsel und Nebenniereninsuffizienz von untergeordneter Bedeutung. Die von Starkenstein und Kahn angewandte zweizeitige Nebennierenentfernung schafft gegenüber der von Porges und Schwarz geübten Methode der einzeitigen totalen Nebennierenexstirpation erheblich andere experimentelle Verhältnisse, so daß die mit beiden Methoden gewonnenen Versuchsergebnisse nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können. Bei der einzeitigen Operation handelt es sich um eine plötzliche Nebenniereninsuffizienz, die der Organismus mit seinen zurzeit vorhandenen Reserveapparaten nicht oder nur in höchst unzureichendem Maße zu kompensieren vermag. Bei der zweizeitigen Exstirpation vermögen im Intervall jedoch etwa vorhandene gleichwertige Gewebe kompensatorisch zu hypertrophieren, die dann nach Ausfall beider Nebennieren vikariierend in Aktion treten und voll die Funktion übernehmen können. Da wir ferner über den funktionellen Wert des restierenden Nebennierensystems nach doppelseitiger Epinephrektomie bei verschiedenen Tierarten nichts wissen, was sich einigermaßen in Vergleichszahlen ausdrücken ließe, so bleibt weiter die Möglichkeit bestehen, daß beim Überleben doppelseitig epinephrektomierter Tiere bei der einen Art, z. B. dem Kaninchen, das zurückbleibende Adrenal- und Interrenalgewebe voll für das entfernte paarige Organ eintritt, bei der anderen Art, z. B. der Ratte, gerade ausreicht, um das Leben des Tieres, nicht aber den normalen Ablauf des Stoffwechsels zu garantieren. So läßt sich das abweichende Verhalten des Leberglykogens beim zweizeitig epinephrektomierten Kaninchen in den Versuchen von Kahn und Starkenstein gegenüber den übereinstimmenden Befunden von Porges und Schwarz an einseitig epinephrektomierten Hunden und Ratten even-

tuell zwanglos aus der Verschiedenheit der Operationsmethoden und den besonderen anatomischen Anlagen der Versuchstiere erklären.

Zu unseren Versuchen über den Glykogenstoffwechsel diphtherievergifteter Kaninchen haben wir folgende technische Bemerkungen vorausszuschicken:

Um eine erhebliche Glykogenmästung der Versuchstiere zu erzielen, wurden die Kaninchen 2 Tage vor dem Versuche mit Rüben reichlich gefüttert und ihnen außerdem 24 Stunden vor der Vergiftung und unmittelbar vor der intravenösen Toxininjektion 20—30 g Traubenzucker mit der Schlundsonde zugeführt. Für unsere Versuchszwecke erwies sich die foudruyant verlaufende Diphtherievergiftung am zweckmäßigsten, da auf diese Weise das eigentliche Experiment sich im Stadium der unter normalen Bedingungen maximalen Glykogenmast abwickelt, wobei Störungen des Glykogenstoffwechsels am deutlichsten in die Erscheinung treten.

Wir injizierten daher unseren Tieren etwa 50—100 tödliche Dosen unseres Diphtherietoxins intravenös, die in etwa 24—37 Stunden das Ende der Versuchstiere herbeiführten.

Zur Glykogenbestimmung wurde immer die ganze Leber und gleiche Mengen Adduktoren- und Bauchmuskulatur verwendet. Die Tiere wurden im Stadium der Myasthenie und Hypothermie bei relativem Wohlbefinden entblutet. Die Organe kamen sämtlich noch lebenswarm zur Verarbeitung. Die Glykogenbestimmung erfolgt direkt polarimetrisch nach der Pflügerschen Methode¹⁾.

Versuch 9.

Kaninchen, 2330 g. 2 Tage Rübenfütterung.

6. VIII. 13. Blutzucker: 0,097 ‰.

8,30 Uhr p. m.: 30 g Glukose in 50 ccm Wasser per os mit der Schlundsonde. Rübenfutter.

7. VIII. 13. Blutzucker: 0,103 ‰.

8,30 Uhr p. m.: 20 g Glukose in 40 ccm Wasser mit der Schlundsonde. Rübenfutter.

1 ccm Diphtherietoxin 1 : 10 intravenös.

8. VIII. 13. Gewicht 2310 g. 6 Uhr p. m.: Temperatur 38,9°. 20 g Glukose mit der Schlundsonde.

9. VIII. 13. 9,30 Uhr a. m.: Gewicht 2290 g. Temperatur 36,4°.

10,30 Uhr a. m.: Blutzucker: 0,082 ‰. Temperatur 35,4°.

12 Uhr: Blutzucker: 0,061 ‰.

1,30 Uhr p. m.: Blutzucker: 0,058 ‰. Entblutet.

In 60 g Leber 0,013 g = 0,0217 ‰ Glykogen.

Versuch 10.

Kaninchen, 1850 g. 2 Tage Rübenfütterung.

20. VIII. 13. 6 Uhr p. m.: 25 g Glukose per os.

21. VIII. 13. 6,30 Uhr p. m.: Glukose per os. Blutzucker. 0,1 ‰.
1 ccm Diphtherietoxin 1 : 10 intravenös.

1) Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden Bd. II.

22. VIII. 13. 6 Uhr p. m.: Hochgradige Myasthenie. Entblutet.
Temperatur 31,2°.

Blutzucker: 0,027 ‰.
Leberglykogen: 0
Muskelglykogen: 0,165 ‰.

Versuch 11.

Kaninchen, 2420 g. 2 Tage Rübenfütterung.

16. IX. 13. 1,30 Uhr p. m.: Blutzucker: 0,123 ‰. 30 g Glukose per os.

17. IX. 13. 1 Uhr: 30 g Glukose per os. 1 ccm Diphtheriegift 1:10 intravenös.

18. IX. 13. 3 Uhr p. m.: Temperatur 36°. Blutzucker: 0,082 ‰.

4 Uhr p. m.: Blutzucker: 0,079 ‰.

5 Uhr p. m.: Hochgradige Myasthenie und Adynamie. Entblutet.

Blutzucker: 0,0353 ‰.
Leberglykogen: 0
Muskelglykogen: 0,245 ‰.

Versuch 12.

Kaninchen, 2340 g. 2 Tage Rübenfütterung.

25. VIII. 13. 10 Uhr a. m.: 30 g Glukose per os.

26. VIII. 13. 11 Uhr a. m.: Blutzucker: 0,106 ‰.

25 g Glukose per os. 1 ccm Diphtherietoxin intravenös.

27. VIII. 13. 4 Uhr p. m.: Beträchtliche Mattigkeit. Entblutet.
Temperatur 35,4°.

Blutzucker: 0,012 ‰.
Leberglykogen: 0
Muskelglykogen: 0,305 ‰.

Es geht somit aus den angeführten Versuchen hervor, daß im Stadium der myasthenischen Erscheinungen bei diphtherie-vergifteten Kaninchen die Leber glykogenfrei ist oder nur Spuren von Glykogen enthält. Dieser Befund ist um so bemerkenswerter, als bei der reichlichen Kohlenhydratfütterung der Kaninchen mit einem beträchtlichen Glykogengehalt der Leber gerechnet werden mußte. Ein Vergleich mit den in der Literatur vorhandenen Versuchen über den Glykogengehalt von mit Kohlenhydraten gefütterten Kaninchen dürfte die Verhältnisse am besten illustrieren. So fand Otto bei einem 2320 g schweren Kaninchen, das 4 Tage gehungert hatte, 8 1/2 Stunden nach stomachaler Zufuhr von 80 g Traubenzucker 16,85 ‰ = 9,269 g Glykogen in der Leber, und im übrigen Körper 8,972 g Glykogen. Frentzel bestimmte dann das zeitliche Optimum der Glykogenmast nach 10 g Trauben-

zucker per os, und fand das Maximum des Glykogens in der Leber bei Zufuhr von 10 g Glukose etwa 12 Stunden nach der Zuckeraufnahme. Die Glykogenwerte der Leber betrugen nach dieser Zeit 2,02—3,415 g Glykogen. Auch nach Ott liegt bei Hungertieren das Maximum der Glykogenanhäufung in der Leber etwa 12—15 Stunden nach der Zuckerfütterung. Er findet bei stomachaler Zufuhr von 30 g Rohrzucker nach 15 Stunden in 100 g Leber 10,31 g, nach 18 Stunden 8,25 g und nach 24 Stunden noch 3,53 g Glykogen in der Leber. Wenn auch die Versuchsbedingungen dieser Experimente nicht genau mit den unsrigen übereinstimmen, so ließen sie erhebliche Glykogenmengen in der Leber in unseren Versuchen erwarten. Um uns eine genauere Vorstellung von den zu erwartenden Glykogenmengen der Leber und Muskulatur machen zu können, haben wir zwei normale Kaninchen unter völlig entsprechenden Bedingungen wie die diphtherievergifteten Tiere gehalten und dieselben nach 26 bzw. 37 Stunden nach der ersten Zuckerezufuhr entblutet. Die Versuche wurden gleichzeitig mit den entsprechenden Versuchen 9 und 10 begonnen.

Versuch 13.

Kaninchen, 2150 g. 2 Tage Rübenfütterung.

6. VIII. 13. Blutzucker: 0,09 $\frac{0}{0}$. 9 Uhr p. m.: 30 g Glukose in 50 ccm Wasser per os mit der Schlundsonde. Rübenfutter.

7. VIII. 13. Blutzucker: 0,102 $\frac{0}{0}$. 9 Uhr p. m.: 20 g Glukose in 40 ccm Wasser mit der Schlundsonde. Rübenfutter.

8. VIII. 13. 6,30 Uhr p. m.: 20 g Glukose mit der Schlundsonde.

9. VIII. 13. 1,30 Uhr: Entblutet.

Leberglykogen: In 65 g Leber 5,21 g Glykogen = 8,015 $\frac{0}{0}$ Glykogen.

Versuch 14.

Kaninchen, 2330 g. 2 Tage Rübenfütterung.

16. IX. 13. 2 Uhr p. m.: Blutzucker: 0,133 $\frac{0}{0}$. 30 g Glukose per os.

17. IX. 13. 1,30 Uhr p. m.: 30 g Glukose per os.

18. IX. 13. 5 Uhr p. m.: Entblutet.

Blutzucker: 0,138 $\frac{0}{0}$.

In 80 g Leber Glykogen: 4,305 g = 5,30 $\frac{0}{0}$

Es zeigen also diese Versuche, daß bei der in den Vergiftungsversuchen eingehaltenen Versuchsanordnung die Leber unter normalen Bedingungen über ein beträchtliches Glykogendepot verfügt.

Im markanten Gegensatz hierzu erweist sich bei diphtherievergifteten Kaninchen die Leber als glykogenfrei, bzw. hochgradig glykogenarm.

IV.

Wenn wir nun versuchen, ein Verständnis für das Wesen der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels beim diphtherievergifteten Kaninchen zu gewinnen, so knüpfen wir zweckmäßig an die Tatsache an, daß der Schwund des Leberglykogens, wie die Versuche 9—12 demonstrieren, nicht von einer Hyperglykämie begleitet ist. Es spricht dies dafür, daß es sich hier um eine eigenartige Form des Glykogenschwundes handeln muß, die nicht in Parallele zu sonst bekannten plötzlichen Entladungen der Leber von Glykogen, wie sie z. B. durch Reizung der sympathischen Nervenendigungen der Leber erfolgen, gesetzt werden darf. In letzterem Falle beobachten wir stets Hyperglykämie, hier aber nimmt trotz des sehr rasch erfolgenden Glykogenschwundes der Blutzuckergehalt immer mehr ab. Es weist dies unserer Ansicht nach mit größter Wahrscheinlichkeit daraufhin, daß im Vordergrund der Störungen des Glykogenstoffwechsels nicht Störungen der Glykogenfixation stehen, sondern daß andere Faktoren den Prozeß des Glykogenschwundes beherrschen.

Hier wäre in erster Linie an ein Versagen der Glykogenbildung zu denken. Diese Annahme wird unserer Ansicht nach hinfällig, weil, wie aus noch zu schildernden Experimenten hervorgeht, das Synthetisierungsvermögen der Leberzelle, die Polymerisation des Zuckers zu Glykogen bis kurze Zeit vor dem Vergiftungstode erhalten bleibt. Außerdem würde diese Vorstellung nur die Hypoglykämie, nicht aber den Glykogenschwund in der Leber erklären, da, selbst wenn auch infolge gestörter Glykogenie kein neues Glykogen mehr gebildet würde, doch noch ein beträchtlicher Teil des bei Beginn der Vergiftung reichlichst vorhanden gewesenen Glykogens in der Leber nachzuweisen sein müßte. Aus analogen Gründen ist auch die Vorstellung einer Summationsstörung von Glykogenie und Glykogenfixation nicht haltbar.

So bleibt zur Erklärung des Phänomens des Glykogenschwundes bei der experimentellen Diphtherievergiftung unserer Ansicht nach nur die Erklärung übrig, daß das Glykogen in der Leber selbst verschwindet, d. h. in einem anomalen intrahepatischen Stoffwechsel aufgebraucht wird.

Eine derartige Betrachtungsweise steht nicht ohne Analoga dar. Auch bei der Phosphorvergiftung tritt, wie zuerst Salkowski gezeigt hat, eine rasche Verarmung der Leber an Glykogen ein, ohne daß nach Neubauer, Frank und Isaac eine Hyperglykämie nachzuweisen ist. Dieses eigentümliche Mißverhältnis deuten Frank und Isaac in Übereinstimmung mit gleichsinnigen früheren Erwägungen Löwis in dem Sinne, daß das Glykogen sehr rasch in den inneren Stoffwechsel der Leberzelle einbezogen und in Milchsäure umgewandelt wird.

V.

Es fragt sich nun, ob mit dieser Störung des Leberstoffwechsels, die uns die Dissonanz zwischen Glykogenschwund und Blutzuckergehalt wohl verständlich macht, die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber bei Diphtherievergiftung sich erschöpfen. Als sichergestellt können wir auf Grund der vorangegangenen Erörterungen nur das eine betrachten, daß bei dem eigentümlichen Prozeß des Glykogenschwundes Störungen der Glykogenbildung und der Glykogenfixation keine ausschlaggebende Rolle spielen. Ob nicht jedoch, besonders beim weiteren Fortschreiten der Vergiftung, daneben auch Störungen der Glykogenbildung und Glykogenfixation bestehen, soll in den folgenden Experimenten Gegenstand der Untersuchung sein.

Um das Glykogenfixationsvermögen der Leber im Stadium der vorgeschrittenen Diphtherievergiftung zu prüfen, schlugen wir folgende Methoden ein:

Gibt man einem normalen, gut genährten Kaninchen etwa 10 g Glukose pro Kilogramm Körpergewicht per os, so tritt bereits nach kurzer Zeit eine deutliche Hyperglykämie auf, die nach 1—1½ Stunden ihr Maximum erreicht, dann eine kurze Zeit sich auf einer konstanten Höhe hält, und etwa 3—4 Stunden nach der Infusion wieder rasch zur Norm absinkt (Bang, Frank und Isaac). Diesen Befund konnten wir zunächst in den beiden folgenden Versuch bestätigen.

Versuch 15.

Kaninchen, 1980 g.

15. VIII. 9 Uhr a. m. Blutzucker: 0,108 ‰. 20 g Dextrose per os.

10 Uhr a. m.: Blutzucker: 0,231 ‰

12 » a. m.: » 0,160 »

1 » mittags: » 0,110 »

3 » p. m.: » 0,110 ».

Versuch 16.

Kaninchen, 2040 g.

15. VIII. 9 Uhr a. m. Blutzucker: 0,09 $\frac{0}{0}$. 20 g Dextrose per os.10 Uhr a. m. Blutzucker: 0,187 $\frac{0}{0}$

12 » a. m. » 0,090 »

1 » a. m. » 0,093 ».

Führten wir nun den Zucker nicht wie in den bisherigen Versuchen vor der Toxinzufuhr, sondern in einem vorgeschrittenen Stadium der Diphtherievergiftung ein, so zeigte sich ähnlich wie bei der Phosphorvergiftung (Frank und Isaac) die Akme der Blutzuckercurve verschoben. Wohl steigt auch jetzt als Zeichen einer raschen Resorption des Zuckers der Blutzuckerwert rasch in die Höhe; aber nicht mehr nach einer Stunde wird das höchste Niveau des Blutzuckerspiegels erreicht, sondern das Maximum der Hyperglykämie tritt erst nach 3—4 Stunden auf, um mehr oder minder rasch zu fallen, sobald das Tier mit dem Einsetzen der myasthenischen Symptome in das Stadium des Blutzuckersturzes gelangt. Dieses differente Verhalten der Blutzuckerkurven beim diphtherievergifteten Kaninchen, wie es in den beiden folgenden Versuchen zum Ausdruck kommt und auch in den nachstehenden Kurven der Tabelle 19 wiedergegeben ist, weist auf eine mit dem Fortschreiten der Vergiftung in die Erscheinung tretende Störung der Glykogenfixation als Zeichen der immer mehr zunehmenden Paralyse der Leberfunktionen hin.

Versuch 17.

Kaninchen, 1650 g.

16. VIII. 13. Blutzucker: 0,102 $\frac{0}{0}$.

6,30 Uhr abends: 1 ccm Diphtherietoxin 1 : 10 intravenös.

17. VIII. 9 Uhr a. m.: 15 g Glukose in 50 ccm Wasser per os.

10 Uhr a. m.: Blutzucker: 0,178 $\frac{0}{0}$

12 » mittags: » 0,246 ».

1 » » » 0,240 »

3 » p. m. » 0,098 »

6 » p. m. » 0,012 ».

Entblutet.

Versuch 18.

Kaninchen, 2520 g.

17. VIII. 13. Blutzucker: 0,123 $\frac{0}{0}$.

1,40 Uhr mittags: 1 ccm Diphtherietoxin 1 : 10 intravenös.

4 Uhr p. m.: 25 g Glukose per os.

9 » p. m.: Blutzucker: 0,254 $\frac{0}{0}$

18. VIII.	10,30	Uhr a. m.	Blutzucker:	0,166	$\frac{0}{10}$
	12	» mittags	»	0,082	»
	3	» p. m.	»	0,069	»
	6,15	» p. m.	»	0,035	»

Entblutet.

Diese Störung der Glykogenfixation stellt eine weitere Stufe in der Dekomposition des diphtherievergifteten Organismus dar. Sie ist unseres Erachtens ein Zeichen der manifest werdenden Lähmung

einer selbständigen Partialfunktion der Leberzellen, und zugleich der Ausdruck für das allmähliche Erlahmen des abnormen, zum Glykogenschwund ohne Hyperglykämie führenden Glykogenabbaues innerhalb der Leber, die immer weniger Glykogen in ihren Stoffwechsel einzubeziehen vermag.

Diese Lockerung der Glykogenfixation in der Leber bei vorgeschrittener Diphtherievergiftung können wir uns auch in der Weise sichtbar machen, daß wir dem Versuchstier ein enormes Multiplum tödlicher Dosen zuführen. Mit dem rascheren Verlauf der Intoxikation überstürzen sich auch die einzelnen Etappen der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und die Alteration der Glykogenfixation der Leberzelle kann bereits einsetzen, bevor das ursprüngliche Glykogendepot der Leber in dem gesteigerten intrahepatischen Stoffwechsel aufgebraucht ist. Dann können unter Umständen große Mengen

von Zucker in die Zirkulation entlassen werden, während die Leber sich als glykogenfrei erweist. Als Beispiel hierfür führen wir folgenden Versuch an, dem wir zum Vergleich einen entsprechenden Versuch am Normalkaninchen vorausschicken.

Versuch 20.

Kaninchen, 2040 g.

Erhält am 23. und 24. VIII. 13 Rübenfutter und außerdem an beiden Tagen um 9 Uhr vormittags je 20 g Traubenzucker in 50 ccm Wasser per os.

Am 25. VIII. 13, 12 Uhr mittags wird das Tier entblutet.

Urin: Sacch.-Blutzucker: 0,12 %.

Leberglykogen: In 65 g 4,95 = 7,6 %.

Muskelglykogen: In 65 g 0,85 = 1,3 %.

Versuch 21.

Kaninchen, 2120 g.

Erhält am 23. und 24. VIII. 13 Rübenfutter und außerdem an beiden Tagen um 9 Uhr vormittags je 20 g Traubenzucker in 50 ccm Wasser per os.

Am 24. VIII. 13, 7 Uhr nachmittags 0,5 ccm. Diphtherietoxin: 250 letale Dosen intravenös.

Am 25. VIII. 13, 12 Uhr mittags geringe Mattigkeit. Temperatur 35,3°. Entblutet.

Blutzucker: 0,333 %.

Leberglykogen: In 80 g 0.

Muskelglykogen: In 80 g 0,325 g = 0,4 %.

Urin ist nicht zu erhalten.

Es zeigen diese Versuche also, wie von zwei im übrigen unter völlig gleichen Versuchsbedingungen stehenden Tieren das intensiv mit Diphtherietoxin vergiftete Kaninchen infolge der Störung der Glykogenfixation seinen noch vorhandenen Glykogenvorrat aus der Leber in die Zirkulation schüttet, während beim normalen Kaninchen unter Wahrung normaler Blutzuckerwerte die Leber große Glykogenmengen speichert.

Diese zweite Vergiftungsphase, in der die Störungen der Glykogenfixation nachweisbar werden, leitet nun hinüber in die letzte Periode der Diphtherieintoxikation, in das Stadium der schweren myasthenischen Erscheinungen, die, immer stärker sich entwickelnd, schließlich kontinuierlich in die Agone hineinführen. Diese Periode mit ihren tief subnormalen Temperaturen, ihren stark hypoglykämischen Werten und dem minimalen Blutdruck ist charakterisiert durch das Versagen der Leber, durch das völlige Aufhören der Kohlenhydratsynthese in der Leber, wie dies Frank und Isaac als charakteristisch auch für die terminale Phosphorvergiftung beschrieben haben. Weist schon

der rapide Blutzuckersturz gegen das Ende der Diphtherievergiftung auf das Bestehen einer solchen Störung hin, so läßt sich ihre Existenz nach Frank und Isaac experimentell dadurch beweisen, daß die Adrenalinhyperglykämie in diesem Stadium ausbleibt. Da wir wissen, daß die Adrenalinhyperglykämie auch bei glykogenfreien Lebern eintritt und nach den Untersuchungen von Pollak die wiederholte Zufuhr von Adrenalin in steigenden Dosen bei hungern- den Kaninchen zu Glykogenaufstapelung in der Leber führt, so muß dem Adrenalin ein Einfluß auf die Zuckerbildung in der Leber zukommen auch in dem Sinne, daß unter dem Adrenalinreiz die Leber aus nicht kohlenhydratartigen Stoffen Glykogen disponibel macht. Das Ausbleiben der Adrenalinhyperglykämie läßt daher auf ein Versagen des zuckerbildenden Vermögens der Leber schließen (Frank und Isaac).

Dieses Stadium tritt, wie der folgende Versuch zeigt, wenige Stunden vor dem zu erwartenden tödlichen Ende während des Blutzuckersturzes ein.

Versuch 22.

Kaninchen, 1740 g.

11. VIII. 13. Blutzucker 0,128 $\frac{0}{0}$. 6 Uhr abends: 1 ccm Diphtherie- toxin 1:100 intravenös.

13. VIII. 10 Uhr a. m.: Blutzucker 0,128 $\frac{0}{0}$. Temp. 37,6°.

10,15 Uhr a. m.: 2,5 ccm Adrenalin 1:1000 subk.

Blutzucker: 11,30 Uhr a. m. 0,26 $\frac{0}{0}$.

Urin: 1 Uhr mittags: Sacch. +

14. VIII. Gewicht 1680 g. Blutzucker 0,11 $\frac{0}{0}$. Temp. 36,9°.

10,30 Uhr: 2 ccm Adrenalin 1:1000 subk.

11,30 Uhr a. m.: Temp. 37,2°. Blutzucker: 0,226 $\frac{0}{0}$.

15. VIII. 9,30 Uhr a. m.: Temp. 35,1°. Hochgradige Myasthenie. 2 ccm Adrenalin subk.

10,30 Uhr a. m.: Blutzucker: 0,072 $\frac{0}{0}$.

12,45 Uhr p. m.: Tier in Agone.

1,10 Uhr p. m.: †. Blutzucker: 0,03 $\frac{0}{0}$.

Es tritt hier noch am zweiten und dritten Vergiftungstage deutlich die Adrenalinwirkung in die Erscheinung, und erst am vierten Tage der Intoxikation, im Stadium der hochgradigen Myasthenie gelingt es nicht mehr, durch Adrenalinzufuhr den Blutzuckerspiegel bis zur Hyperglykämie emporzutreiben.

VI.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Versuche zusammen, so gestatten sie einen Einblick in schwere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei der experimentellen Diphtherie-

vergiftung. So konnten wir, gemessen an diesen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, folgende Perioden der Diphtherievergiftung unterscheiden:

1. Das Stadium der Latenz.
2. Das Stadium des intrahepatischen Glykogenschwundes ohne Hyperglykämie.
3. Das Stadium der mangelnden Glykogenfixation.
4. Das Stadium der Paralyse der Kohlenhydratbildung, einhergehend mit rapidem Blutzuckersturz.

Gehen wir nun zu einer Bewertung unserer Befunde über, so ist zunächst zu betonen, daß wir in unseren Experimenten, mit wenigen Ausnahmen, ausschließlich eine Vergiftung mit einem beträchtlichen Multiplum tödlicher Toxindosen gewählt haben, die rasch innerhalb von 24—36 Stunden zum Tode der Versuchstiere führte. Bei dieser Art der Vergiftung ist nach den Befunden Abramows der Tod der Versuchstiere unabhängig von den bei langsam verlaufender Vergiftung auftretenden Herzveränderungen, und regressive Veränderungen (fettige Degeneration, granulärer und scholliger Zerfall, Myolyse) sind bei der Sektion der Versuchstiere nicht nachweisbar. Auch die Nervi vagi und phrenici bieten nach Abramow zu dieser Zeit keinerlei Veränderungen dar. Ebenso wenig lassen sich erhebliche Veränderungen von seiten der Herzganglien nachweisen, durch welche der Herzstillstand erklärt werden könnte. So bleiben, wenn wir von den anatomischen Veränderungen bei akuter Diphtherievergiftung ausgehen, als Stütze für die Erklärung der schweren Vergiftungssymptome die regelmäßig nachweisbaren tiefgehenden Veränderungen in den Nebennieren übrig. Diese Veränderungen bestehen nach Abramow in einem gänzlichen Schwund der Chromsubstanz und in einer Erschöpfung der Medullarzellen, wozu noch schwere Hämorrhagien und Nekrosen in Rinde und Mark der Nebennieren hinzutreten. Man gewinnt aus dieser Veränderungen den Eindruck, daß die Zellen unter der Einwirkung eines starken, spezifischen toxischen Reizes rasch in einen Zustand völliger Erschöpfung geraten und zugrunde gehen, wobei die Adrenalinsekretion der Nebennieren aufgehoben wird¹⁾.

1) In jüngster Zeit haben Versuche von Marie (Zeitschrift für Immunitätsforschung 1919, Bd. 17) und Abramow und Mischennikow (ebenda 1913 Bd. 20) enge Beziehungen zwischen Adrenalin und Diphtheriegift in vitro ergeben. Das Adrenalin besitzt hiernach das Vermögen, Diphtherietoxin zu entgiften. Während nach Marie der Prozeß der Entgiftung des Toxins auf eine chemischen Reaktion zwischen dem Toxin und dem Adrenalin beruht, handelt es sich nach Abramow bei dieser Reaktion um einen kolloidalen Vorgang, bei welchem das Toxin durch das kolloidale Adrenalin zur Ausfällung gelangt.

Aus allen diesen Erwägungen resultiert für uns der Schluß, daß die bei der akuten Diphtherievergiftung beobachteten Störungen in erster Linie auf die schwere Läsion der Nebennieren zurückzuführen sind. Hierfür spricht neben den erwähnten pathologisch-anatomischen Befunden, die eine Insuffizienz, bzw. einen Funktionsstillstand der Nebennieren durchaus verständlich erscheinen lassen, auch die bis in Details sich erstreckende Übereinstimmung zwischen dem klinischen Bilde des akuten Nebennierenausfalls im Tierexperiment und dem Symptomenbild der akuten Diphtherievergiftung. Die charakteristischen Symptome der starken Blutdrucksenkung, die Hypothermie, die Myasthenie und Apathie, die Störungen der Blutzuckerregulation finden sich in gleicher Weise wie bei der Nebennierenexstirpation auch bei der akuten Diphtherievergiftung ausgeprägt.

Ob nicht neben den schweren Störungen der Nebennierentätigkeit auch eine Schädigung der Leberfunktionen bei der Diphtherievergiftung eine Rolle spielt, muß dahingestellt bleiben. Doch sprechen die geschilderten Momente dafür, daß im Vordergrund des Vergiftungsbildes die Nebennieren stehen, und daß die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber nicht primär auf Störungen der Leberfunktionen zurückgehen, sondern daß die Leber nur der Schauplatz einer Störung des Zuckerstoffwechsels ist, deren Zentrum in den Nebennieren zu suchen ist.

Aus diesen Gesichtspunkten heraus wird auch ein anatomisches Moment verständlich, daß nämlich im Gegensatz zur Phosphorvergiftung bei der Diphtherievergiftung eine ausgesprochene Verfettung der Leber vermißt wird. Darin berührt sich die Diphtherievergiftung mit der akuten Nebenniereninsuffizienz, bei der gleichfalls eine ausgesprochene Verfettung der Leber fehlt, und dadurch tritt sie in einen gewissen Gegensatz zu der ihr klinisch so ähnlichen Phosphorvergiftung, bei der nach Frank und Isaac, dem Obduktionsbefunde entsprechend, die Leber auch den biologischen Mittelpunkt der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bildet. Aus diesem Grunde können wir auch den Argumenten von Neubauer und Porges nicht ohne weiteres folgen, welche die Störungen des Stoffwechsels bei der Phosphorvergiftung im wesentlichen auf ein Schwinden der chromaffinen Substanz zurückführen und Phosphorvergiftung und Nebenniereninsuffizienz in ihren biologischen Endeffekten identifizieren.

So sind unsere Versuche, welche zur Aufdeckung der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei der experimentellen Diphtherievergiftung geführt haben, eine weitere Stütze dafür, daß das Diphtherie-

toxin den exquisiten organotropen Giften im Sinne der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie zuzurechnen ist. In dieser Hinsicht reiht sich das Diphtherietoxin anderen spezifisch organotropen Giften an, die in analoger Weise, wie das Diphtheriegift auf die Nebennierenzellen, spezifisch auf bestimmte Zellen des Organismus eingestellt sind. So wirkt z. B. das Tetanustoxin und Botulismustoxin auf gewisse Partien des zentralen Nervensystems, das von den Staphylokokken produzierte Staphylolysin auf die roten Blutkörperchen, das Scharlatinagift auf die Nieren und das Gift des Gelbfiebererregers in exquisiter Weise auf die Parenchymzellen der Leber.

Literatur.

Abramow, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1912, Bd. 15, Hft. 1; Virchows Arch. 1913, Bd. 214, Hft. 3. — Bang, Der Blutzucker. Wiesbad. 1913. — Batelli u. Boatta, Compt. rend. de la soc. de biol. Bd. 54, p. 1203, 1902. — Behring, Dtsche. med. Wochenschr. 1890. — Bierry u. Malloizel, Compt. rend. soc. biol. 65, 232, 1908. — Blum, Arch. f. klin. Med. Bd. 71, S. 146, 1901. — Biedl, Innere Sekretion 1913. — Ehrmann, Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. Bd. 55, Heft 1. — Frank und Isaak, Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 1911, Bd. 64. — Dieselben, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1909, Bd. 7, 326. — Dieselben, Verhandlg. des Kongresses für innere Med. 1909, 432. — Frentzel, Pflügers Arch. Bd. 56, S. 273. — Freund u. Marchand, Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. Bd. 72, S. 56. — Dieselben, ebenda Bd. 73, S. 276. — Goldzieher, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 22. — Hannes, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 100, S. 287. — Kahn und Starkenstein, Pflügers Archiv Bd. 139, S. 181, 1911 und Bd. 140, S. 325. — Leede, Zeitschr. f. klin. Med. 1913, Bd. 77, S. 297. — Löwi, Noordens Handbuch der Path. des Stoffwechsels II, S. 720. — Luksch, Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 14. — Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 44. — Derselbe, Verhandlg. der Deutsch. Pathol. Gesellschaft 1910. — Metzger, Münchn med. Wochenschr. 1902, Nr. 48. — Neubauer und Porges, Biochem. Zeitschr. 1911, S. 290. — Neubauer, Archiv f. exper. Path. u. Pharmacol. 1909, Bd. 61 S. 387. — Ott, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71, S. 263. — Otto, Zeitschr. f. Biologie Bd. 28, S. 253. — Porges, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 69, S. 341. — Derselbe, ebenda Bd. 70, S. 243. — Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 51. — Ritchie und Bruce, The suprarenal glands in diphtheritic toxæmia. Quart. Journ. of exp. Phys. Vol. 4, Nr. 2, 1911. — Roux und Yersin, Anal. de l'inst. Pasteur 1888, 1889, 1890. — Salkowski, Virchow Arch. Bd. 34, S. 73. — Schur und Wiesel, Wiener klin. Wochenschr. 1907 S. 1202. — Schwarz, Wiener klin. Wochenschr. 1909, S. 1783; Pflügers Arch. 1910, S. 259. — Strubell, Zeitschr. f. Hygiene 1910, S. 145. — Tscheboksaroff Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 23. — Zangrognini, Deutsch. med. Wochenschr. 1909. — Zuelzer, Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 5.