XIV.

Aus der medizinischen Klinik in Göttingen.

Über den Mechanismus der Nebennieren- bezw. Adrenalinwirkung.

Von

L. Lichtwitz.

Im 58. Bande dieses Archivs habe ich einen Versuch mitgeteilt, der ausgehend von den entwicklungsgeschichtlichen und anatomischen Beziehungen zwischen chromaffiner Substanz und Sympathikus und einigen Erwägungen spekulativer Art, die das Studium eines Falles von Morbus Addisonii kombiniert mit Sklerodermie¹⁾ ergeben hatte, zur Entscheidung der Frage dienen sollte, ob die aktive Substanz der Nebennieren direkt in das sympathische Nervensystem aufgenommen und in demselben weitergegeben wird. Dieser Transport wurde in Analogie gesetzt zu der Beförderung von Tetanus- und Diphterietoxin im Nerven. (Marie und Morax²⁾; H. Meyer und Ransom³⁾).

Mein Versuch hat mir ein positives Resultat ergeben. Ich konnte bei Injektion von Adrenalin in die Unterschenkel, die nur durch den N. ischiadicus mit dem übrigen Körper in Verbindung standen, eine Pupillenerweiterung und eine Steigerung der Hautsekretion beobachten.

Dieser Versuch ist, so weit mir bekannt geworden, dreimal nachgemacht worden. Zuerst von Hans Rosenbach⁴⁾ im Laboratorium von L. Aschoff. Rosenbach hat die Pupillenerweiterung „nur vereinzelt und nur in geringer Intensität“ beobachtet. Von der Annahme ausgehend, daß ich auch die bei Injektion von Adrenalin in die Blutbahn, also die im pharmakologischen Experiment auftretende Wirkung

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 94. 567. 1908.

2) Annal. de l'Institut Pasteur 16. 818. 1902.

3) Dieses Archiv 49. 369. 1903.

4) Vortrag gehalten i. d. Naturforschenden Gesellschaft in Freiburg i. Br. am 19. V. 1908. Ref. D. M. W. 1908 p. 1251.

des Nebennierenstoffes in der oben erwähnten Weise deuten wolle (was mir natürlich nie in den Sinn gekommen ist), hat Rosenbach den interessanten Versuch gemacht, Adrenalin in einen entnervten Unterschenkel, dessen Zirkulation wohl erhalten war, einzuspritzen. Diese Versuche ergaben eine maximale Pupillenreaktion (wie er sie bei meiner Versuchsanordnung nie beobachtet hat), aber mit starker Verzögerung. Die Reaktion trat erst nach 30 bis 40 Minuten, also dem Zehnfachen der Zeit auf, die bei Injektion in den gesunden Frosch erforderlich ist. Diese Verzögerung faßt Rosenbach als die Folge einer Beeinflussung des Blut- und Lymphstromes durch die Entnervung auf. Er schließt daraus, daß die Ergebnisse eines wichtigen Versuches von Meyer und Ransom, in dem das Ausbleiben des Tetanus bei Impfung an der hinteren Extremität, gleichzeitiger Durchschneidung des Rückenmarks und nachfolgender Antitoxininjektion festgestellt wurde, als die Folge einer Zirkulationsstörung aufzufassen ist, daß also das Tetanustoxin nicht in der Nervenfaser selbst, sondern in den Lymphspalten des Nerven transportiert wird, und daß auch für das Adrenalin, wenn es durch den Nerven geht, nur ein Transport mit dem Lymphstrom in Betracht kommen kann. Rosenbach konnte auch nach Injektion von wässriger Berlinerblaususpension in den Lymphspalten des Nerven den Farbstoff makro- und mikroskopisch nachweisen.

Sodann hat S. J. Meltzer¹⁾ den Versuch an 36 Fröschen wiederholt und niemals eine Pupillenerweiterung beobachtet, die als eine Wirkung des resorbierten Adrenalins gedeutet werden konnte. Meltzer macht zunächst einige Einwendungen theoretischer Art gegen die Möglichkeit des von mir aufgestellten Mechanismus. Er meint, daß ein Vergleich mit dem Tetanustoxin unstatthaft sei wegen der Differenzen von Dosis, Dauer und Wirkungsort. Was zunächst die Dosis betrifft, so kennt man genau die Mengen, die bei Versuchstieren zur Erzielung einer Adrenalinreaktion irgend welcher Art nötig sind. Diese Mengen (Meltzer braucht für seine Frösche mindestens 0,05 mg Adrenalin, um eine Pupillenreaktion hervorzubringen) sind unzweifelhaft sehr groß im Vergleich zu den Mengen, die unter physiologischen oder pathologischen Bedingungen in irgend einem Organismus eine auf die Nebennierenfunktion zu beziehende Wirkung hervorbringen²⁾. Es ist daher sehr wohl möglich, daß ein experimenteller Modus, der die nach meiner Auffassung physiologische Funktion nachahmt, sehr viel ge-

1) Dieses Archiv 59. 458. 1908.

2) Vgl. Lépine (Lyon Medical 1908 Nr. 47), der diese Differenz der Quantitäten zuerst hervorgehoben hat.

ringere Mengen braucht. Bezüglich der Dauer der „Wanderung durch den Nerven“ konstatiert Meltzer eine große Differenz zwischen der Zeit, die Tetanustoxin braucht, und der Zeit, die für seine Adrenalinversuche angegeben ist (10—85 Minuten). Meltzer findet, daß beim Tetanustoxin „mindestens 24 Stunden verstreichen müssen, bevor eine Wirkung erkennbar wird“. „Die Toxinwanderung durch den Nerven bietet demnach nichts besonders Überraschendes. Wir können uns wohl vorstellen, daß nach langem Durchsickern durch die Lymphbahnen der Nerven oder durch Axenzylinder ein ganz minimaler Bruchteil schließlich an eine zentrale Stelle gelangt.“ Meltzer ist diesen Fragen zu wenig auf den Grund gegangen. Es dürfte bekannt sein, daß ein Toxin nach einer Reaktionszeit wirkt, die man als die Folge einer geringen Resorption oder dgl. auffassen kann und die man gewöhnlich Inkubationszeit nennt. Darin unterscheidet sich das Tetanustoxin von Adrenalin (und vielen andern Stoffen), daß Adrenalin, am Ort der Wirkung appliziert, sehr schnell, das Toxin aber erst nach einem längeren Intervall wirkt. Die 24 Stunden, die bei intraneuraler Injektion von Tetanustoxin vergehen, bedeuten also nicht die Zeit des Transportes durch den Nerven, sondern die des Transportes + der unbekannten Inkubationszeit. Die Zeit des Weiterrückens in dem Nerven haben A. Marie und V. Morax¹⁾ verfolgt. Aus ihren Versuchen und aus denen von N. Tiberti²⁾ geht hervor, daß bei Mäusen nach Injektion von Tetanustoxin in die Wade bereits nach 1½ Stunden in dem N. ischiadicus der betreffenden Seite so viel Gift ist, daß der einem anderen Tier implantierte Nerv toxisch wirkt. Meltzer weist dann darauf hin, daß das Tetanustoxin nur bis zur Ganglienzelle zu gehen braucht, während das Adrenalin noch bis an den Ort seiner Wirksamkeit, ein peripheres Organ, ziehen muß. Wenn man überhaupt einen Transport durch die Nervensubstanz für möglich hält, so sehe ich hier keinen prinzipiellen Unterschied. Das Tetanustoxin wird in der Ganglienzelle gebunden, bis eine Sättigung erreicht ist. Und dann verbreitert es sich weiter durch das Rückenmark (Otto Loewi und Hans Meyer³⁾), also mit Übergreifen auf ein anderes Neuron, mit der Langsamkeit, die durch die in den vielen Ganglienzellen gebotenen Bindungsmöglichkeiten gegeben ist. Für das Adrenalin bedeutet eine Ganglienzelle nichts. Es wird dort weder gebunden noch gebraucht. Und sein Transport kann daher in den Ganglienzellen keinen Aufenthalt erfahren. So viel von den theoretischen Bedenken

1) Annal. de l'Institut Pasteur 16. 818. 1902.

2) C.-Bl. f. Bakteriologie 38. 281. 1905.

3) Schmiedeberg-Festschrift 1908.

Meltzers. Auf die Differenz der tatsächlichen Befunde komme ich bald zu sprechen.

Als Dritter hat R. Lépine¹⁾ den Versuch nachgeprüft mit der Modifikation, daß er das Bein nicht durchtrennte, sondern abband. Er hat inkonstante und wechselnde Wirkungen beobachtet, aber keine solche Erweiterung, wie sie bei der Injektion in den Rückenlymphsack erfolgt. Er hält weitere Versuche für erforderlich. Lépine hat unabhängig von mir über die Funktion der chromaffinen Substanz die gleiche Hypothese aufgestellt, die er so formuliert:

„Elle se résume en ceci que l'adrénaline produite au voisinage immédiat d'une fibre sympathique, pourrait bien diffuser directement jusqu'à celle-ci, et, l'excitant spécifiquement, amener une excitation plus ou moins généralisée du sympathique, avec ses conséquences.“

Und an anderer Stelle wirft er die Frage auf, „si l'adrénaline sécrétée par les cellules chromaffines, contiguës, comme on sait, aux fibres sympathiques, diffuse directement jusqu'à ces dernières.“

Die Differenz in den Versuchsergebnissen kann an den Versuchstieren oder an den Untersuchern oder an beiden liegen. Die erste Möglichkeit erwägt Meltzer selbst (l. c.). Er hat auch sonst anscheinend die Erfahrung gemacht, daß die Empfindlichkeit seiner Frösche geringer ist als die der unserigen, und sagt in seiner Polemik²⁾ mit Ehrmann: „Vielleicht reagieren die Pupillen verschiedener Spezies quantitativ verschieden.“ Aber diese Erklärung wird keinen, am wenigsten mich, befriedigen. Meltzer giebt in der Arbeit, die sich mit meinem Versuch beschäftigt, eine Definition der Pupillenreaktion, in der er eine kreisrunde, starre, auf Licht nicht reagierende weite Pupille verlangt. Nach meinem Wissen hatte man vorher für den positiven Ausfall nicht so schroffe Bedingungen gestellt, sondern eine deutliche Erweiterung und Ausrundung für hinreichend erachtet. Ich habe seitdem die Methode vielfach angewandt und bin mit wachsender Erfahrung immer unzufriedener mit ihr geworden. Bei Beachtung der Beleuchtungsverhältnisse lassen sich aber doch vielleicht auch aus Versuchen, die keine maximale Reaktion erzielen, einige Schlüsse ziehen.

Ich habe zunächst die Empfindlichkeit meiner Frösche und das Verhalten der Lichtreaktion bei fallenden Mengen Adrenalin geprüft. Die Tiere waren etwa von gleicher Größe, aber etwas kleiner als die in meiner früheren Versuchsserie verwandten.

1) Extr. des Compt. r. des séances de la Soc. de Biologie. 5. XII. 1908. 65. Band. 565.

2) D. M. W. 1909 p. 382.

mg. Adr.	Pupillengröße	Pupillenreaktion
0,4	maximal	lichtstarr
0,3	"	"
0,2	"	"
0,1	"	sehr geringe Reaktion
0,05	"	"
0,025	fast maximal	deutliche Reaktion
0,0125	"	"
0,002	deutl. Erweiterung	gute R.
0,001	0	"

Die Pupillenerweiterung tritt schneller ein als der Verlust der Lichtreaktion. Bei geringeren Mengen Adrenalin bleibt die Lichtreaktion erhalten. Wenn man beide Kriterien (Erweiterung und Starre) für erforderlich hält, ist die Empfindlichkeit dieser Frösche von denen Meltzers nicht sonderlich verschieden.

Ich habe dann in verschiedenen Anordnungen 11 Versuche gemacht. Nach der früheren Methode (meist Injektion in beide Unterschenkel und lange Beobachtungszeit) 5, einmal mit negativem Resultat, dreimal mit deutlicher Pupillenerweiterung und erhaltener Lichtreaktion, einmal mit maximaler Erweiterung und Lichtstarre. Dreimal habe ich den Versuch in der Anordnung von Lépine gemacht, einmal mit negativem Ausgang, einmal mit deutlicher Ausrundung und Lichtstarre der Pupillen, einmal mit maximaler Reaktion und Lichtstarre, sodann einen Versuch wie Meltzer nach Operation in Äthernarkose mit negativem Ergebnis. Zweimal habe ich nach Exstirpation des Herzens und Ausblutung des Tieres kein sicheres Resultat erzielt. In blinden Versuchen und bei Injektion von Strychnin habe ich wesentliche oder länger anhaltende Pupillenerweiterungen nie beobachtet. Dagegen sah ich, als statt des N. ischiadicus eine allerdings etwa achtmal so dicke Muskelbrücke die Verbindung herstellte, die Reaktion etwa in derselben Stärke auftreten, wie in der Mehrzahl der Fälle mit Nervenverbindung (Pupillenerweiterung bei erhaltener Lichtreaktion).

Für die Fälle mit maximaler Erweiterung, wie ich auch in dieser zweiten Serie einen beobachtet habe, ist auch nach den von Meltzer aufgestellten Kriterien eine Adrenalinwirkung anzunehmen. Jedoch das Ergebnis der Versuche mit der Muskelbrücke und nach Exstirpation des Herzens erwecken Bedenken, ob es sich nicht, entsprechend dem Einwande von Rosenbach, um einen Transport in den Lymphbahnen dabei handelt.

Zwar haben H. Meyer und Ransom¹⁾, Marie und Morax¹⁾ und Tiberti¹⁾ für das Tetanustoxin, wie es scheint mit guten Gründen,

1) l. c.

eine Lymphströmung abgelehnt. Aber ihre Versuche sind dem meinigen methodisch weit überlegen und es liegt mir fern, die Parallele meines Versuches mit diesen bedeutsamen Entdeckungen weiter zu ziehen, als den Ergebnissen des Experiments entspricht.

Wenn also vielleicht auch diesem Experiment die Beweiskraft nicht zukommt, die ich ihm zugeschrieben habe, so stimme ich doch mit Lépine überein, daß die Hypothese, die sich nicht nur auf diesen Versuch stützt, von seinem Ergebnis unabhängig bleibt.

Ich habe¹⁾ sodann den Versuch von Rosenbach, Injektion von Adrenalin in ein Bein, dessen Nerven sämtlich hoch oben am Plexus durchschnitten und herausgedreht waren (1—2 Tage nach der Operation) nachgeahmt, bei dem R. eine starke Verzögerung der Pupillenreaktion beobachtet und auf eine Zirkulationsstörung bezogen hatte. Ich habe bei meinen Versuchen zunächst die Zeit bis zum Eintreten der maximalen Pupillenerweiterung festgestellt, und dann demselben Tier bei Abklingen oder nach Verschwinden der Adrenalinwirkung Strychnin an derselben Stelle injiziert und bei dauernden Erschütterungen der Unterlage die Zeit bis zum Eintreten des Tetanus notiert.

a) Versuche an normalen Fröschen.

	Adrenalin in mgr.	Minuten bis zur maxim. Pupillen- erweiterung	Strychnin in gr	Minuten bis zum 1. Tetanus
1	0,4	6—7	0,004	7
2	0,4	4,5	0,002	2,5
3	0,2	5		
4	0,05	18,5	0,002	3,5
5	0,2	5		

b) Versuche an Fröschen mit entnervtem Bein.

	Adrenalin in mgr.	Minuten bis zur maxim. Pupillen- erweiterung	Strychnin in g	Minuten bis zum 1. Tetanus
1	0,2 ²⁾	Keine Wirkung nach 95	0,004	20
2	0,2	9	0,002	2
3	0,2	8—10		
4	0,05	27,5	0,002	5
5	0,2	14—17	0,002	5,5—6
6	0,2	14	0,002	5
7	0,2	28	0,002	7
8	0,2	21	0,002	4,5
9	0,2	19		

1) Die Versuche wurden im Mai und Juni vorgenommen.

2) Ödem des operierten Beines.

Die von Rosenbach beobachtete Erscheinung kann ich also bestätigen, wenn ich auch eine so starke Verzögerung der Wirkung nicht gefunden habe. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß Zirkulationsstörungen an dieser Verzögerung beteiligt sind. Aber die nur geringe zeitliche Differenz, die bei der Strychninwirkung hervortritt, deutet darauf hin, daß bei dem Adrenalin noch etwas anderes mitspielt ¹⁾.

Diese Verzögerung der Wirkung reiht sich in eine größere Gruppe von Beobachtungen ein, die darin bestehen, daß das von seinem sympathischen Nerven abgetrennte Endorgan auf Adrenalin stärker reagiert. Ich kann hier kurz an die bekannten Versuche von Lewandowsky ²⁾ erinnern, der nach Exstirpation des obersten Halsganglions die Adrenalinwirkung am Auge viel schöner und deutlicher, und nicht nur nach intravenöser, sondern bereits nach subkutaner Injektion fand, an ähnliche Befunde von Meltzer u. a. Erst kürzlich haben C. Hirsch und ich ³⁾ an den Arterien des Kaninchenohres diesen Effekt beobachtet. Es könnte also sehr wohl in dem (nach obiger Beschreibung) entnervten Froschbein eine so anhaltende Kontraktion zustande kommen, daß die Resorption des Adrenalins viel langsamer erfolgt. Bei so präparierten Fröschen konnte ich 6 Stunden nach der Injektion mit der A. B. R. ⁴⁾ in vitro Adrenalin in 6 Versuchen vier mal, bei zwei Normaltieren nicht an der Injektionsstelle nachweisen. Die Zahl dieser Versuche ist zu gering, um die Frage zu klären. Ob aber die verstärkte Adrenalinwirkung und die allgemeine, durch die Lähmung bewirkte Kreislaufstörung zusammen ausreichen, die Verzögerung des Mydriasis zu erklären, ist so nicht zu entscheiden.

Die stärkere Wirkung des Adrenalins auf muskuläre Elemente, die von dem sympathischen Ganglion abgetrennt sind, ist aber sicher. Das Adrenalin wirkt bekanntlich wie eine Reizung des Sympathikus. Wenn man sich, wie üblich, vorstellt, daß die innere Sekretion der

1) Ich möchte nur kurz eine Beobachtung mitteilen, die ich bei diesen Versuchen sehr oft gemacht und über die ich bisher keine Angaben gefunden habe. Die Frösche zeigen nach der Adrenalininjektion eine ganz hochgradige Katatonie, die ungefähr von der gleichen Dauer zu sein scheint wie die Pupillenerweiterung. Ein Frosch war nach einer Injektion von 0,2 ccm 0,6 proz. NaCl-Lösung nicht katonisch. Nur einmal blieb er ganz kurze Zeit in Seitenlage. 8' nach Inj. von 0,2 mg Adr. war er deutlich aber nicht stark katonisch. 27' später wurden 0,4 mg Adr. injiziert. 5' später hochgradige Katatonie. Der Frosch stand ca. 2 Minuten auf Schnauze und Vorderbeinen mit in die Höhe gerichtetem Rumpf und wagerecht gespreizten Hinterbeinen.

2) Arch. für Anatomie und Physiol. 1899, p. 360.

3) D. Arch. für klin. Med. 99, 125. 1910.

4) A. B. R. d. h. Adrenalin-Bulbus-Reaktion.

Nebennieren in das Blut erfolgt, so wirkt also das im Blute kreisende Adrenalin tonisierend auf die Gefäßmuskulatur. Nun wissen wir, daß ein Tonus im Sympathikus selbst liegt, und daß nach Lähmung oder Durchschneidung der betreffenden Sympathikusfasern eine Erweiterung der entsprechenden Gefäße eintritt. Da nun aber, wie aus dem Experiment hervorgeht, die entnervten Gebiete auf Adrenalin stärker reagieren, so müßte man erwarten, daß das Adrenalin des Blutes eine Verengung dieser Gefäße bewirkt. Es ergibt sich also, wenn die Anschauung, daß das Adrenalin in das Blut sezerniert wird, richtig ist, die bemerkenswerte Folgerung, daß die Wirkung der tonisierenden Substanz des Blutes völlig verschwindet gegen den Ausfall des Sympathikustonus und nicht in die Erscheinung tritt bei der Bedingung, die im Injektionsexperiment die stärkste Adrenalinwirkung herbeiführt.

Einer Erklärung, die mit den experimentellen Beobachtungen besser im Einklang steht, ist die Erscheinung aber zugänglich, wenn man sich — wenigstens für einen Augenblick — auf den von mir und Lépine vertretenen Standpunkt stellt, daß die Nebenniere in den Sympathikus sezerniert und daß der Sympathikus gewissermaßen mit Adrenalin geladen ist. Nach der Definition von Straub ist das Adrenalin ein Potentialgift, d. h. es wirkt nicht durch seine absolute Konzentration, sondern durch die Differenz der Konzentration in der Zelle (Muskelfaser) und der sie umgebenden Flüssigkeit. Ist die Muskelfaser vom Sympathikus abgetrennt, so muß sie offenbar, da das Adrenalin rasch verbraucht wird, bald eine geringere Adrenalin-konzentration haben als vor der Abtrennung und als die Muskelfaser, die in ihrem Zusammenhang mit der Nervenzelle nicht gestört ist. Es muß also eine Adrenalininjektion, d. h. die Herstellung einer höheren Konzentration im Blute, auf die entnervte Faser stärker wirken, was auch tatsächlich der Fall ist.

Ich möchte also dieser Lehre von dem doppelten Tonus die Auffassung gegenüberstellen, daß der Adrenalin-tonus mit dem Sympathikustonus identisch ist, daß der Tonus des Sympathikus auf seiner „Adrenalinladung“ beruht. Wenn man den Fundamentalsatz, daß das Adrenalin wie eine Sympathikusreizung wirkt, umkehrt und erweitert, so kann man sagen: eine Reizung des Sympathikus wirkt wie eine Zufuhr von Adrenalin, eine Durchschneidung oder Lähmung wie das Aufhören eines Adrenalineffektes. Und die Wirkungen sind unabhängig von dem Adrenalinegehalt des Blutes.

Daß das normale Blut Adrenalin in ganz geringen Mengen enthält, ist nicht zu bestreiten. Zwar kann ich den Befunden von Adrenalin im Blute der Nebennierenvenen (Ehrmann u. a.) eine

Beweiskraft nicht zuerkennen, da die hochgradigen Störungen des Kreislaufs, die mit den Experimenten verbunden waren, zu Läsionen des so leicht verletzbaren Nebennierengewebes und zum Austritt chromaffiner Substanz führen mußten. Aber durch die Befunde von A. Fränkel¹⁾ und P. Trendelenburg²⁾ scheint die Tatsache gesichert. Nur ist zu bemerken, daß damit noch nichts für die Sekretion in das Blut bewiesen ist. Da Frey³⁾ im Einklang mit der Theorie von Straub festgestellt hat, daß das Adrenalin auch bei seinem Austritt aus dem Gefäßstreifen in die umgebende Flüssigkeit kontrahierend wirkt, so spricht nichts dagegen, daß das Adrenalin des Blutes bei einem entsprechenden vitalen Vorgang in die Zirkulation gelangt ist. Ein Beweis für die Sekretion in das Blut ist noch nicht erbracht.

Auch ein anderes sicher gestelltes experimentelles Ergebnis ist bisher nicht erklärt, die von E. Abderhalden⁴⁾ gefundene Immunsierung mit d-Suprarenin gegen l-Suprarenin. Daß es sich hier um einen echten Immunitätsprozeß handelt, wird wohl von niemandem angenommen. P. Trendelenburg hat festgestellt, daß injiziertes Adrenalin aus dem Kreislauf sehr schnell verschwindet, Abderhalden, daß injiziertes d-Suprarenin für längere Zeit eine (gegen l-Suprarenin schützende) Wirkung entfaltet. Wenn man annimmt, daß sich die beiden Suprarenine von entgegengesetzter optischer Aktivität in bezug auf ihr Potential (Diffusion oder dgl.) wie ein einheitlicher Körper verhalten⁵⁾, kann man den Vorgang so deuten, daß das d-Suprarenin vom Sympathikus aufgenommen wird und die Adrenalinladung des Sympathikus so vermehrt, daß ihr gegenüber die Konzentration des injizierten wirksamen l-Suprarenins zu klein ist, um einen Effekt zu erzielen⁶⁾.

Die Beziehungen der Nebennieren zum Zuckerhaushalt und besonders zum Zuckerstich ergeben einen Widerspruch mit der üblichen Auffassung der Nebennierensekretion. v. Noorden⁷⁾ faßt die experi-

1) Dieses Archiv 60, 395, 1909.

2) Dieses Archiv 63, 161, 1910.

3) Sitzungsberichte der Physikal.-med. Gesellschaft. Würzburg 1908.

4) Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 59 und 60. 1909.

5) Untersuchungen darüber sind im Gange.

6) Mit dieser Annahme, daß das injizierte Adrenalin im Körper, und wohl nur dann in dem Gewebe, zu dem es die größte Affinität hat, bleibt, steht im Einklang, daß Adrenalin mit nicht faulendem Gewebe seine Wirksamkeit sehr lange behält. Die experimentellen Ergebnisse sagen nur, daß das injizierte Adrenalin nicht im Blute bleibt. Ob und wo es zerstört wird, ist unbekannt (vgl. Embden und v. Fürth. Hofmeisters Beiträge 4. 1904, p. 425 und K. Rieder, dieses Archiv 60. 1909. 413).

7) Die Zuckerkrankheit. V. Aufl. p. 162. Berlin 1910.

mentellen Ergebnisse so zusammen, daß der Zuckerstich wirkungslos bleibt nach Durchschneidung des Grenzstranges des Sympathikus, nach Durchschneidung aller zur Leber ziehenden Nerven, besonders des r. Splanchnicus, nach Durchschneidung des linken, die Nebennieren versorgenden Splanchnicus und nach Exstirpation der Nebennieren. Es gehört also zum Zustandekommen der Piqure eine Trennung im Zentralnervensystem am Calamus scriptorius bei Intaktheit des Grenzstranges und des Teiles des sympathischen Nervensystems, das Leber und Nebennieren versorgt, und bei der Existenz der Nebennieren. v. Noorden deutet die Glykosurie nach dem Stich so, daß eine abnorm starke Erregung durch die Verletzung des sympathischen Nervensystems beitrifft, auf dem l. Splanchnicus nach den Nebennieren läuft, dort eine Überproduktion von Adrenalin bewirkt, das in die Blutbahn geht, an die Leber kommt und zu einer Mobilisierung von Glykogen führt. Eine Adrenalinämie im Zuckerstich haben Herter und Wake-
mann¹⁾ beobachtet, aber R. H. Kahn²⁾, der mit besserer Methodik gearbeitet hat, konnte den Befund nicht bestätigen. Es bleibt bei dem Erklärungsversuch v. Noordens besonders ungedeutet, warum eine Durchschneidung der Lebernerven den Zuckerstich unwirksam macht. Das Adrenalin müßte etwa auf die von ihren Nerven befreite Leber nicht wirken. Es ist aber bekannt, daß das Adrenalin auch bei künstlicher Durchblutung der exstirpierten Leber wirksam ist. Also reicht die Erklärung nicht aus. Wenn man aber annimmt, daß die Stellen des Gehirns, deren Verletzung zu Glykosurie führt, sympathische Hemmungszentren enthalten, wie sie R. Shima³⁾ für die Pupille im Gehirn gefunden hat, oder spezieller ausgedrückt, Zentren, die auf die Verteilung des Adrenalins im Sympathikus regulierend wirken, so sind die experimentellen Ergebnisse zu deuten. Es muß eben die sympathische Verbindung zwischen Nebennieren und Leber, auf der sich nach meiner Ansicht das Adrenalin bewegt, intakt sein und die Hemmung oder Regulation vom Zentralorgan wegfallen, um den stärkeren, zur Glykosurie führenden Übertritt des Adrenalins von der chromaffinen Substanz zur Leber zu ermöglichen.

In einer nicht gerade glücklichen Anordnung des Experiments habe ich versucht, die innige Berührung, die in der Nebenniere die chromaffine Substanz mit dem sympathischen Nervensystem hat, nachzuahmen, indem ich Adrenalin in Form von Tabletten Kaninchen intrakraniell zwischen Hirn und Dura mater einverleibte und beobachtete,

1) Pflüg. Arch. 127. 1909.

2) Pflüg. Arch. 128. 519. 1909.

3) Pflügers Archiv 126. 269. 1909.

wie sich die Zuckerausscheidung dieser Tiere gegenüber der subkutanen Applikation von Adrenalintabletten verhält. Da der Versuch die Frage nicht entscheiden kann, weil die Tiere sich in betreff der Zuckerausscheidung individuell zu verschieden verhalten und die Resorptionsbedingungen auch zu verschiedene sind, so sehe ich von einer ausführlichen Wiedergabe ab. Summarisch ist so viel zu sagen, daß der Eingriff und die Einführung von Tabletten (bis 5 mg Adrenalin) gut vertragen wird. Die Tiere zeigen keine Krankheitserscheinungen. Der Blutdruck ist nicht geprüft. Es wurden an 20 Tieren 28 Versuche gemacht, 15 mal mit intrakranieller, 13 mal mit subkutaner Einbringung des Adrenalins. Die ausgeschiedenen Zuckermengen schwanken bei ersterer von 0—8,039, bei letzterer von 0,62—9,15 g. Sie sind bei intrakranieller vergleichsweise niedriger.

Die Summe der Versuche ergab folgendes Resultat:

1. Intrakranielle Applikation.

Zahl der Versuche	Gesamtgewicht der Tiere kg	mg. Adr.	g Zucker	pro kg Tier u. mg. Adr. g Zucker
15	33,050	43,9	36,084	0,024

2. Subkutane Applikation.

13	27,820	38,4	47,657	0,045
----	--------	------	--------	-------

Aus diesem Ergebnis kann man ebenso wenig schließen, wie aus manchem anderen, was ich versucht habe.

Ich gebe also gern zu, daß ich einen einwandfreien Beweis für meine Annahme nicht beibringen kann, bemerke aber, daß auch die Nebennierensekretion in das Blut nicht bewiesen ist. Dieser Hypothese ist die meinige überlegen in der Deutung der oben besprochenen Experimente, wobei ich nicht übersehe, daß vieles zu deuten noch übrig bleibt. Berücksichtigt man schließlich die anatomischen¹⁾ und pathologischen Beziehungen zwischen Nebenniere und Sympathikus, und bedenkt man, was unter dem Einfluß der Elektrophysiologie des Nerven wohl nicht immer geschieht, daß der Nerv nicht nur ein Erregungsleiter, sondern daß ein Neuron eine Zelle ist, in der stoffliche Beziehungen doch unbedingt bestehen müssen, so wird man, wie ich hoffe, der hier vertretenen Anschauung eine ein wenig größere Existenzberechtigung zugestehen.

1) Auch die Lage der Hypophyse, die ja ein ähnliches Produkt liefert wie das chromaffine Gewebe, gibt einen Hinweis auf die Wichtigkeit der räumlichen Beziehungen dieser Drüsen zum Nervensystem.