(Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Graz.)

Über den Mechanismus der Piqûre-Glykosurie¹⁾.

Von

Adolf Jarisch.

(Mit 2 Textfiguren.)

Es ist sicher, dass die Piqûre-Glykosurie nach Exstirpation der Nebennieren nicht mehr zustande kommt; die Art des Einflusses aber, der den Nebennieren hierbei zukommt, ist noch strittig.

Da das Sekretionsprodukt der Nebennieren, das Adrenalin, zu Glykosurie führt, lag es am nächsten, dessen gesteigerte Sekretion für den Piqûre-Erfolg verantwortlich zu machen. In der Tat gelang es Kahn²⁾, Starkenstein³⁾ und Borberg⁴⁾ nachzuweisen, dass infolge des Stiches die Nebennieren an chromaffiner Substanz verarmen. Die Beweiskraft dieser Befunde wurde bis zu einem gewissen Grade durch eine frühere Untersuchung des Verfassers⁵⁾ eingeschränkt. Deren Ergebnisse und die Angabe von Wertheimer und Battez⁶⁾, wonach bei Katzen nach Exstirpation beider Nebennieren die Piqûre-Glykosurie noch zustande kommen soll, liess andererseits die Annahme möglich erscheinen, die auch Verfasser in seiner Arbeit vertrat, dass die Piqûre-Glykosurie unabhängig von der Adrenalinsekretion, etwa durch Erregung glykogenolytisch wirkender Nerven zustande käme. Zu derselben Ansicht kamen auf Grund ganz andersartiger Versuche neuerdings auch Trendelenburg

1) Ausgeführt mit Unterstützung der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien aus dem Legate Wedl.

2) Kahn, Pflüger's Arch. Bd. 140 S. 209. 1911, Bd. 146 S. 578. 1912.

3) Starkenstein, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 10 S. 78. 1912.

4) Borberg, Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 28 S. 91. 1913.

5) Jarisch, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 13 S. 520. 1913.

6) Wertheimer und Battez, Arch. intern. de Physiol. t. 9 p. 365. 1910.

und Fleischhauer¹⁾. Schliesslich wurde auch noch eine dritte Möglichkeit vertreten, nämlich die, dass es sich bei der Piqûre zwar um eine Reizung von Nerven handle, dass deren Wirksamkeit aber an die Anwesenheit von Adrenalin im Organismus gebunden sei (Macleod and Pearce²⁾).

Bei dieser Sachlage schlug mir Herr Prof. Loewi einen Versuch vor, der geeignet erschien, die Frage endgültig zu lösen: nämlich den Erfolg der Piqûre zu prüfen, wenn ausschliesslich die Innervation der Nebenniere vom Zentrum her erhalten ist, alle nervösen Verbindungen aber, die sowohl vom Zentrum als auch von der Nebenniere zur Leber führen, durchtrennt sind (Fig. 1). Falls unter diesen Umständen die Piqûre noch erfolgreich ist, kann sie nur durch vermehrte Sekretion der Nebennieren bedingt sein.

Methodik.

Jakobj³⁾, der die Nervenversorgung der Nebenniere beim Kaninchen untersuchte, fand, dass dieselbe erstlich eine besondere Faser vom Splanchnicus erhält und dass ferner von ihr zu dem in der Fortsetzung des Splanchnicus gelegenen Ganglion solare efferente Nervenfasern ziehen. Während

Fig. 1.

Fig. 1 diese Verhältnisse schematisch zeigt, gibt Fig. 2 ein Bild der speziellen anatomischen Verhältnisse.

Im Verlaufe des linken Splanchnicus und zwar, bevor er die Aorta überquert, findet sich ein kleines Ganglion. Von diesem zieht eine Nervenfaser direkt an die hintere Seite der linken Nebenniere. Der Hauptstamm des Splanchnicus zieht dann quer über die Aorta weg und tritt mit den Hauptganglien in Verbindung. Es lassen sich hier regelmässig zwei grosse Ganglien unterscheiden: das eine liegt unmittelbar über der V. cava inf. und entspricht wegen seiner nach

1) Trendelenburg und Fleischhauer, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 1 S. 369. 1912.

2) Macleod and Pearce, Americ. Journ. of Physiol. vol. 29 p. 419. 1912.

3) Jakobj, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 29 S. 171. 1892.

allen Seiten ausstrahlenden Fasern der Bezeichnung Ganglion „solare“. Das zweite ist spindelförmig und liegt unter der A. mesenterica sup. Die von der linken Nebenniere kommenden Fasern bilden ein breites Band und ziehen zu den beiden grossen Ganglien, welche ihrerseits wiederum in Verbindung stehen. Rechts liegen die Verhältnisse prinzipiell gleichartig, sind jedoch wegen der Lage der rechten Nebenniere nicht ohne weiteres zu übersehen. Die rechte Nebenniere liegt zwischen der V. cava und dem rechten Zwurchfellschenkel.

Fig. 2.

Dementsprechend schlingt sich der rechte Splanchnicus um die mediale Fläche der V. cava inf. herum und tritt dann in das obere Ganglion ein. Die vom unteren Pol der rechten Nebenniere kommenden Fasern ziehen ebenfalls an der medialen Fläche der Cava gegen das Ganglion hin.

Beim Operieren in dieser Gegend müssen folgende Variationen beachtet werden: 1. Der linke Splanchnicus kann fast bis zum Hilus der linken Nebenniere hinziehen. 2. Die Nebennierenfaser kann vom Splanchnicus in verschiedener Höhe unter Umständen sogar erst unmittelbar vor dem Ganglion selbst abgehen. 3. Statt des

einen über der Cava gelegenen Ganglions können zwei vorkommen; dann nimmt das weiter rechts, im Mesenterium gelegene, den rechten Splanchnicus und die rechten Nebennierennerven auf.

Entsprechend unserem Versuchsplan hatten wir die im Schema (Fig. 1) mit *a* und *b* bezeichneten nervösen Verbindungen zu durchschneiden. Da aber die Verhältnisse der Nervenversorgung der rechten Nebenniere nicht immer mit Sicherheit zu übersehen sind, andererseits die zentrale Glykosurie nach Exstirpation einer Nebenniere noch zustande kommt, gingen wir so vor, dass wir zunächst den rechten Splanchnicus durchschnitten. Dann wurden links die entsprechenden Durchtrennungen vorgenommen: zunächst wurde das spindelförmige Ganglion unter der A. mes. sup. (Fig. 2) durchschnitten, hierauf alle nervösen Elemente, welche über die Aorta und A. mes. sup. von links nach rechts ziehen, durchtrennt. Die V. cava liegt dann völlig frei und wird nur mehr von der A. mes. sup. überquert, die jetzt von etwa anhaftendem Nervengewebe befreit werden kann. Die Ganglien wurden meist entfernt. Bei der ganzen Operation bleibt vermöge der günstigen anatomischen Verhältnisse die die Nebenniere versorgende Faser ganz unberührt. Es bleibt demnach die linke Nebenniere innerviert, das gesamte übrige Splanchnicus-Endgebiet ist sowohl vom Zentrum wie von der Nebenniere nervös isoliert.

In einigen Versuchen sind wir so vorgegangen, dass wir sämtliche Ganglien entfernten. Wie aus der Abbildung hervorgeht, wird damit ebenfalls unser Zweck erreicht, und zwar bei erhaltener Innervation beider Nebennieren. Wegen des Vorkommens vielfacher Variationen im Verhalten der Ganglien schien uns diese Methode nicht von derselben absoluten Sicherheit wie die oben beschriebene.

Da die unter anderem von Rose¹⁾ genauer untersuchte Operationshyperglykämie die Anstellung akuter Versuche zur Entscheidung derartiger Fragen von vornherein ausschliesst, wurden die Versuche erst einige Tage nach der Operation, wenn sich die Tiere wieder erholt hatten, ausgeführt. Die Blutzuckerbestimmung erfolgte nach vorübergehender Enteiweissung nach Schenk nach der Methode von Bertrand, die Glykogenbestimmung nach der vereinfachten Pflüger'schen Methode. Unmittelbar nach dem

1) Rose, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 50 p. 15. 1903.

Versuch wurden die Nebennieren zur histologischen Untersuchung in Chromlösung fixiert.

Die Piqûre wurde nach der Methode Eckhard's¹⁾ gemacht: Nach Spaltung der Membrana atlantooccipitalis post. wird der Kopf des aufgebundenen Tieres von einem Assistenten erhoben und in starker Flexionshaltung fixiert; auf diese Weise kommt der Boden der Rautengrube in eine annähernd horizontale Lage. Hierauf wird eine Lanzettnadel, die 10 mm hinter der Spitze eine Marke trägt, in horizontaler Richtung, parallel zur Mittellinie und 2—3 mm von derselben entfernt, so weit in den Ventrikel eingeführt, bis die Marke in die Höhe der durch die auseinanderweichenden Hinterstränge gebildeten Spitze des Calamus scriptorius zu liegen kommt. Hierauf wird der hintere Teil der Nadel erhoben und eingestochen. Dasselbe geschieht in der Mittellinie und auf der anderen Seite. Das Tier wird unmittelbar vor dem Einstich mit Äther leicht narkotisiert; es hält dann ruhig, und es besteht nicht die Gefahr, durch das sonst regelmässige Auffahren eine grössere Verletzung zu setzen, als unbedingt nötig ist. Wenn der Stich so ausgeführt worden war, wurden niemals Krämpfe oder Atemstörungen beobachtet. Manche Tiere verhielten sich überhaupt normal und schieden doch innerhalb der ersten 3 Stunden bis zu 2 g Zucker aus. Es wurde regelmässig durch Obduktion kontrolliert, ob der Stich die richtige Stelle traf; dabei konnte festgestellt werden, dass Kleinhirnverletzungen niemals vorgekommen waren. Die Vermeidung jeder das Maass des absolut Nötigen überschreitenden Verletzung des Zentralnervensystems schien darum wünschenswert, weil Atemstörungen nachgewiesenermassen und Muskelkrämpfe möglicherweise auf peripherem Wege eine Hyperglykämie hervorrufen.

Hauptversuche.

Die Tiere sind so operiert, dass allein die linke Nebenniere innerviert blieb, das ganze übrige Splanchnicusendgebiet vom Zentrum und von der Nebenniere nervös isoliert wurde.

Nr. 31. 2900 g.

- 7. Jan.: Operation.
- 8. Jan.: Munter, frisst.
- 9. Jan.: Frisst. 15 g Rohrzucker per os.

1) Eckhard, Beitr. z. Anat. u. Physiol. Bd. 4 S. 11. Giessen 1869.

10. Jan.: 2650 g. 39,6° C. Harn: Reduktion: 0. 9^h 30': Piqûre. Bis 12^h 35': 44 ccm Harn. Reduktion: 0. Blut: 0,164 % Zucker. Glykogen in der Leber: 0. Linke Nebenniere: Fettgehalt normal, chromaffine Substanz fast völlig verschwunden, nur in den Venen spärliches Sekret. Rechts dieselben Verhältnisse wie links.

Nr. 34. 2050 g.

15. Jan.: Operation.

16.—17. Jan.: Munter, frisst.

18. Jan.: Frisst. 15 g Rohrzucker per os.

19. Jan.: 1750 g. 39,4° C. Harn: Reduktion: 0. 12^h: Piqûre. Bis 3^h: 16 ccm Harn. Reduktion: 0. Blut: 0,134 % Zucker. Glykogen in der Leber: 1,12 %. Linke Nebenniere: Reichlicher Fettgehalt in allen Schichten der Rinde. Keine Hyperämie. Markzellen teils schwach, teils gar nicht chromiert; in den Venen kein Sekret. Rechte Nebenniere: Markzellen dunkel chromiert, in den Venen kein Sekret. Beide Nebennieren unterscheiden sich demnach hinsichtlich ihres Chromgehaltes bedeutend.

Nr. 39. 2300 g.

30. Jan.: Operation.

1. Febr.: Frisst. 10 g Rohrzucker per os.

2. Febr.: Frisst.

3. Febr.: Frisst. 15 g Rohrzucker per os.

4. Febr.: 1800 g. 39,3° C. Harn: Reduktion: 0. 2^h 30': Piqûre. Bis 4^h 30': 13 ccm Harn. Reduktion: 0. 38,2° C. Blut: 0,224 % Zucker.

Versuch nach Asher: Vagotomie, Medullotomie, künstliche Atmung. Blutdruckschreibung. Ligatur der A. coeliaca, A. mesenter sup. und inf. Die Reizung des linken Splanchnicus auf tiefliegenden Elektroden ist ohne Einfluss auf den Blutdruck.

Nr. 40. 1800 g.

30. Jan.: Operation.

1. Febr.: Frisst. 10 g Rohrzucker per os.

2. Febr.: Desgl.

3. Febr.: 1650 g. 39,1° C. Harn: Reduktion: 0. 2^h 30': Piqûre. Bis 4^h 30': 25 ccm Harn. Reduktion: 0. Blut: 0,24 % Zucker. Linke Nebenniere: In der Rinde starke Fettverarmung. Keine Chromierung im Mark. Kein Sekret. Rechte Nebenniere: Fett wie links. Markzellen unchromiert. In den Venen reichlich Sekret. Die Nebennieren unterscheiden sich hinsichtlich ihres Chromgehaltes deutlich.

Nr. 45. 1550 g.

9. Febr.: Operation.

10. Febr.: Frisst.

11. Febr.: Frisst. 15 g Rohrzucker.

12. Febr.: 1450 g. 38,9° C. Harn: Reduktion: 0. 11^h 30': Piqûre. Bis 4^h 30': 9,5 ccm Harn. Reduktion: 0. 37,1° C. Blut:

0,126 % Zucker. Glykogen in der Leber: 1,33 %. Linke Nebenniere: Bedeutende Fettverarmung der Fasciculata, Glomerulosa fast fettfrei, im Mark deutliche Hyperämie kleinste kapilläre Blutungen. Keine chromaffine Substanz. Rechte Nebenniere: Fett wie links. Keine Hyperämie, keine Blutung. Markzellen unchromiert, in den Venen massenhaft Sekret. Die Nebennieren unterscheiden sich hinsichtlich ihres Chromgehaltes deutlich.

Nr. 49. 2000 g.

13. Febr.: Operation.
 14. Febr.: Frisst.
 15. Febr.: Frisst. 15 g Rohrzucker per os.
 16. Febr.: Desgl.
 17. Febr.: 1750 g. 38,9° C. Harn: Reduktion 0. 10^h 45': Piqüre. Bis 12^h 45': 9 ccm Harn. Reduktion: 0. 35,0° C. Blut: 0,10 % Zucker. Glykogen in der Leber: 0,72 %. Linke Nebenniere: Fettverarmung aller Schichten. Rindenzellen sehr fein gekörnt, wie bestäubt aussehend. Im Mark keine chromaffine Substanz. Rechte Nebenniere: Etwas mehr Fett wie links. Rindenzellen wie links, Markzellen ungleichmässig und schwach chromiert. In den Venen reichlich Sekret. Unterschied zwischen beiden Nebennieren deutlich. Paraganglion abdominale: Die Zellen sind deutlich chromiert.

Nr. 51. 1900 g.

16. Febr.: Operation.
 17. Febr.: Frisst.
 18. Febr.: Frisst. 10 g Rohrzucker per os.
 19. Febr.: Frisst. 15 g Rohrzucker per os.
 20. Febr.: 1700 g. 39,8° C. Harn: Reduktion: 0. 9^h 45': Piqüre. Bis 11^h 15': 3 ccm Harn. Reduktion: + +. Blut: 0,28 % Zucker. Glykogen in der Leber: 0,283 %. Linke Nebenniere: Ausserordentlich reicher Fettgehalt, alle Rindenzellen mit lipoiden Granulis vollgepropft, hirsekorn-grosse Nekrose (Infarkt?), in deren Bereich die Zellen ihre Kernfärbbarkeit verloren haben. Der Herd ist von einem Lymphocytenwall umgeben. Markzellen unchromiert, ihr Protoplasmaleib kleiner als gewöhnlich. In den Venen kein Sekret. Rechte Nebenniere: Fettgehalt wie links. Markzellen sehr schwach chromiert. In den Venen Sekret. Unterschied zwischen den Nebennieren: Deutlich.

Nr. 52. 1800 g.

19. Febr.: Operation.
 20. Febr.: Frisst.
 21. Febr.: Frisst. 10 g Rohrzucker per os.
 22. Febr.: Desgl.
 23. Febr.: 1500 g. 39,4° C. Harn. Reduktion: 0. 8^h 50': Piqüre. Bis 11^h 50': 9 ccm Harn. Reduktion: 0. 39° C. Blut: 0,173 % Zucker. Glykogen in der Leber: 0,85 %. Linke Nebenniere: Starke Fettverarmung. Hyperämie des Markes. Markzellen unchromiert, verkleinert. In den Venen kein Sekret. Rechte Nebenniere: Starke Fettverarmung, Nekroseherd (Infarkt?), der über zwei Drittel

der Rinde betrifft. Markzellen ungleichmässig, aber doch ziemlich gut chromiert. In den Venen kein Sekret. Unterschied zwischen den Nebennieren: deutlich.

Nr. 54. 1600 g.

21. Febr.: Operation.

22.—23. Febr.: Frisst.

24. Febr.: Frisst. 15 g Rohrzucker per os.

25. Febr.: 1350 g. 39,4° C. Harn: Reduktion: 0. 8^h 40': Piqûre. Bis 11^h 40': Kein Harn. 38,5° C. Blut: 0,205 % Zucker. Glykogen in der Leber: 2,134 %. Linke Nebenniere: $\frac{1}{3}$ der Rinde durch einen Infarkt zerstört. Markzellen klein, die Mehrzahl nicht chromiert, der Rest nur schwach. In den Venen kein Sekret. Rechte Nebenniere: Markzellen von normaler Grösse unchromiert. In den Venen und Kapillaren reichlich Sekret. Unterschied zwischen den Nebennieren: Sehr deutlich.

Nr. 55. 1900 g.

21. Febr.: Operation.

22. Febr.: Frisst.

23. Febr.; Frisst. 15 g Rohrzucker per os.

24. Febr.: 1600 g. 37,2° C. Durchfall. Harn. Reduktion: 0. 8^h 35': Piqûre. Bis 11^h 35': 6 ccm Harn. Reduktion: 0. Blut: 0,218 % Zucker. Glykogen in der Leber: 0,22 %. Linke Nebenniere: Sehr starke Fettverarmung. Starke Hyperämie des Markes und der Rinde, vereinzelte kapillare Blutungen. Markzellen stark verkleinert, zum grossen Teil nicht, der Rest jedoch deutlich chromiert. Infarkt. Rechte Nebenniere: Fett wie links, mässige Hyperämie des Markes und der Reticularis. Markzellen normal gross, fast unchromiert. In den Venen viel Sekret. Unterschied zwischen den Nebennieren nicht hochgradig, aber deutlich.

(Tabelle I siehe auf S. 486.)

In diesen zehn Versuchen trat neunmal keine Glykosurie auf. Dagegen war, worauf es allein ankommt, der Blutzucker siebenmal erhöht, und zwar überschritt er fünfmal den Wert von 0,2 % und erreichte einmal 0,28 %; in diesem Falle trat auch Zucker in den Harn über.

Die histologische Untersuchung ergab, dass in fünf Versuchen die linke Nebenniere völlig, in den bleibenden fast völlig frei von chromaffiner Substanz war. Da die rechte Nebenniere immer wesentlich höheren Gehalt an chromierbarer Substanz aufwies wie die linke, ist bewiesen, dass durch die vorgenommene Operation die vom Zentrum zur linken Nebenniere ziehende Nervenbahn nicht beschädigt worden war.

Tabelle I.
Hauptversuch: Die linke Nebenniere ist innerviert, das übrige Splanchnicusgebiet ausgeschaltet.
 Figure nach Eckhard.

Nummer	Gewicht g	Fütterung nach der Operation	Tage nach der Opera- tion	Gewichts- abnahme u. Tem- peratur	Zeit nach der Piquüre u. Tem- peratur	Harn ccm	Zucker im Harn	Blut- zucker in Proz.	Leber- glyko- gen in Proz.	Gehalt der Nebennieren an chromaffiner Substanz	
										rechts	links
31	2900	Rüben, 15 g Rohrzucker	3 {	250 g 39,6°	3 h 38,0°	44	—	0,164	0	sehr stark vermindert	sehr stark vermindert
34	2050	Rüben, 15 g Rohrzucker	4 {	300 g 39,4°	3 h —	16	—	0,134	1,12	fast normal	sehr stark vermindert
39	2300	Rüben, 15 g Rohrzucker	4 {	500 g 39,3°	2 h 38,2°	13	—	0,224	—	—	—
40	1800	Rüben, 2 mal 10 g Rohrzucker	4 {	150 g 39,1°	2 h —	25	—	0,24	—	vermindert	0
45	1550	Rüben, 15 g Rohrzucker	3 {	100 g 38,9°	3 h 37,1 h	9,5	—	0,126	1,33	vermindert	0
49	2000	Rüben, 2 mal 15 g Rohrzucker	4 {	250 g 38,9°	3 h 35°	9	—	0,10	0,72	vermindert	0
51	1950	Rüben, 10, 15 g Rohrzucker	4 {	150 g 39,8°	1 1/2 h —	3	+	0,28	0,283	vermindert	0
52	1800	Rüben, 2 mal 10 g Rohrzucker	4 {	300 g 39,4°	3 h 39,0°	9	—	0,173	0,85	vermindert	0
54	1600	Rüben, 15 g Rohrzucker	4 {	250 g 39,4°	3 h 38,5°	0	—	0,205	2,134	vermindert	fast 0
55	1900	Rüben, 15 g Rohrzucker	3 {	300 g 37,2°	3 h 34°	6	—	0,218	0,22	vermindert	sehr stark vermindert

Piqûre nach Exstirpation des Plexus coeliacus.**Nr. 38.** 2150 g.

26. Jan.: Exstirpation des Plexus coel.
27. Jan.: Frisst. 10 g Rohrzucker.
28. Jan.: Frisst. 15 g Rohrzucker.
29. Jan.: 2100 g. 39,1° C. Harn: Reduktion: 0. 11 h 30':
Piqûre. 1 h 30': Harn. Reduktion: + +.

Es trat reichlich Zucker im Harn auf.

Da unter diesen elf Versuchen, in denen allein die Nebenniere innerviert, jegliche nervöse Bahn zur Leber aber durchschnitten war, achtnal der hyperglykämische Effekt auftrat, ist sicher, dass bei der Piqûre durch vermehrte Adrenalinsekretion allein die Glykogenolyse in der Leber zustande kommen kann.

Was nun das erwähnte Ergebnis der histologischen Untersuchung anlangt, so wird durch die zwei folgenden Versuche bewiesen, dass die Veränderung im Marke der Nebenniere durch die Piqûre selbst veranlasst ist. Es wurde nämlich in zwei weiteren Versuchen, in denen sämtliche Nerven der linken Nebenniere durchschnitten waren, ebenfalls gefunden, dass in der mit dem Zentrum in Verbindung stehenden Nebenniere die chromaffine Substanz schwand. In diesen beiden Fällen wurde die Piqûre vier Tage nach der Operation ausgeführt; entsprechende Kontrollversuche¹⁾ belehrten mich, dass zu dieser Zeit die in einer früheren Mitteilung beschriebene Verarmung einer Nebenniere an chromierbarer Substanz, welche binnen 2 Stunden nach Durchschneidung des Splanchnicus der Gegenseite auftritt, nicht mehr nachweisbar ist; um diese Zeit unterscheiden sich die Nebennieren nicht mehr in ihrem Chromgehalt. Demnach ist die Chromverarmung als sichere Folge der Piqûre aufzufassen und bildet die anatomische Unterlage für die aus unseren Versuchen mit Notwendigkeit hervorgehende Annahme einer vermehrten Adrenalinsekretion ins Blut.

In einem scheinbaren Widerspruch hierzu steht, dass diese Chromverarmung in drei früheren Versuchen²⁾ an nicht operierten Tieren nach der Piqûre nicht nachweisbar war. Er wird durch den Nachweis gelöst, dass unter gewissen Bedingungen, die an anderer

1) H. Pfeiffer u. Jarisch, derzeit noch unveröffentlichte histologische Untersuchungen.

2) Jarisch, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 13 S. 520. 1913.

Stelle¹⁾ besprochen werden sollen, das auch dort²⁾ nachgewiesene Stadium der Sekretausstossung nicht unter allen Umständen als Verarmung an chromaffiner Substanz zum Ausdruck kommen muss.

Haben wir somit nachgewiesen, dass die Adrenalinsekretion allein die Ursache der Piqûre-Glykosurie bilden kann, so haben wir nunmehr festzustellen, weshalb in den meisten Versuchen der Effekt geringer als unter normalen Bedingungen war. Ziehen wir die möglichen Ursachen, die dafür verantwortlich gemacht werden können, in Betracht, so sind es:

1. allgemeine Operationsfolgen;
2. solche, die durch unser spezielles operatives Vorgehen bedingt sind.

ad 1. Zunächst könnte man an die Möglichkeit einer Beschädigung der Nervenbahn vom Zentrum zur Nebenniere durch Zerrung bei

Tabelle II.
Glykogengehalt der Leber nach verschiedenen Operationen.

Nummer	Ge- wicht	Operation	Fütterung nach der Operation	Tage nach der Operation	Gewichts- abnahme g	Glykogen in Leber %
23	1950	Laparatomie, Exposition der Därme	Rüben, 20 g Trauben- zucker	2	—	0,95
21	2000	rechte Splanchnikotomie	Rüben, 20 g Trauben- zucker	2	100	1,1
22	1500	linke Splanchnikotomie	Rüben, 20 g Trauben- zucker	2	100	1,36
18	2000	linke Splanchnikotomie	—	1	—	1,31
18a	2200	linke Splanchnikotomie	Rüben, 20 g Trauben- zucker	2	—	6,92
18b	1940	linke Splanchnikotomie	Rüben, 15 g Trauben- zucker	3	—	0,11
13	1950	beiderseitige Splanchniko- tomie	20 g Traubenzucker	2	200	1,2
32	2530	beiderseitige Splanchniko- tomie nach 6 Tagen: Piqûre: Blutzucker nach 3 ^h 0,132%	15 g Rohrzucker, Rüben	6	150	2,44

1) H. Pfeiffer und Jarisch, derzeit noch unveröffentlichte histologische Untersuchungen.

2) Jarisch, l. c. S. 527.

der Operation oder durch nachträgliche Vernarbung denken. Diese Annahme ist hinfällig, denn es war ja eine im histologischen Bilde nachweisbare Differenz beider Nebennieren vorhanden, womit die ungestörte Funktion der Nervenbahn bewiesen ist.

Da das Zustandekommen der Piqure-Glykosurie vom Glykogengehalt der Leber abhängig ist, wäre es ferner möglich, dass im Anschluss an die Operation eintretender Glykogenmangel schuld an dem abgeschwächten Piqure-Effekte sei. Zunächst haben wir festzustellen, ob nach Operationen tatsächlich ein Glykogenschwund auftritt. Der Glykogengehalt der Leber, mehrere Tage nach verschiedenen Operationen, ist aus Tabelle II (S. 488) ersichtlich.

Der Glykogengehalt schwankte somit zwischen 0,11 und 6,92%. Die meisten Werte liegen allerdings um 1%.

Der Glykogenvorrat normaler Kaninchen ist beträchtlich höher: so fand Kissel¹⁾ nach Fütterung mit zuckerreichen Rüben in der Leber durchschnittlich 11% im Winter und 4,25% Glykogen im Sommer. Rosental²⁾ fand 5—8% bei Sommerkaninchen.

Demnach tritt im Anschluss an Operationen im Abdomen eine erhebliche Abnahme des Glykogenvorrates der Leber ein. Dieselbe ist völlig unspezifisch und tritt auf, gleichgültig, ob eine bloss Laparotomie, ob einer oder ob beide Splanchnici durchschnitten worden waren. Die Werte schwanken bedeutend, wie ja der Glykogengehalt der Leber auch innerhalb physiologischer Grenzen stark schwankt. Immerhin ergibt sich, dass man bei Kaninchen innerhalb einer Woche nach einer abdominellen Operation einen Glykogengehalt von ca. 1% in der Leber erwarten darf, vorausgesetzt, dass die Tiere die Operation gut überstanden haben (nicht fiebern!) und am Abend vorher 15—20 g Traubenzucker per os erhalten haben.

Über die Fütterung: Da die Kaninchen nach der Operation nur sehr wenig fressen, ist die Tatsache des Fressens nur als ein Zeichen des relativen Wohlbefindens der Tiere anzusehen, und es muss Zucker verfüttert werden, sofern man Glykogen in der Leber zum Ansatz bringen will. Es ist nicht gleichgültig, ob Trauben- oder Rohrzucker gegeben wird. Külz³⁾ fand an Karenzkaninchen

1) Kissel, zit. nach Gürber, Sitzungsber. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1895 Nr. 2 S. 18.

2) Rosental, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 75 S. 99. 1914.

3) Külz, Festschrift für Karl Ludwig. Marburg 1890.

12 Stunden nach der Einverleibung von Traubenzucker im Mittel 0,348 g, nach Rohrzucker 1,129 g, also fast das Dreifache. Das Maximum der Glykogenanhäufung findet sich nach Ott¹⁾ um die 15. Stunde nach der Zuckerzufuhr. Um in unseren Hauptversuchen die für die Glykogenanreicherung günstigsten Bedingungen zu schaffen, haben wir den Tieren 14—16 Stunden vor Ausführung der Piqûre 10—20 g Rohrzucker in 100 ccm Wasser, auf Körpertemperatur erwärmt mit der Schlundsonde zugeführt. Wir haben es vermieden, grössere Zuckermengen zu geben, da wir bei operierten Tieren Durchfall auftreten sahen.

Es fragt sich nun, ob der von uns nach Operationen gefundene Glykogengehalt von ca. 1% ausreicht, um eine zentrale Glykosurie zu ermöglichen. Dass dem so ist, geht aus den positiv verlaufenen Versuchen von Nishi²⁾ und aus den lediglich zur Kontrolle von uns angestellten, nunmehr mitzuteilenden Piqûre-Versuchen hervor. In beiden Fällen handelt es sich um operierte Tiere, bei denen man auf Grund unserer vergleichenden Untersuchungen einen Glykogengehalt von ca. 1% erwarten darf.

Nr. 27. 2300 g.

30. Dez.: Durchschneidung des linken Splanchnicus nach Abgang der Nebennierenfaser und der vom Ganglion zur Nebenniere ziehenden Nerven.

2.—6. Jan.: Frisst, gesund.

7. Jan.: 14 g Rohrzucker per os.

8. Jan.: 2100 g. 39,5° C. Harn: Reduktion: 0. 9 h 30': Piqûre. Bis 11 h 30': 45 ccm Harn. Reduktion: + +. Obduktion: Der rechte Splanchnicus und das rechts liegende Ganglion erhalten.

Nr. 47. 1800 g.

19. Febr.: Durchschneidung des linken Splanchnicus und sämtlicher Nerven der linken Nebenniere.

11.—12. März: Frisst.

13. März: 15 g Rohrzucker.

14. März: 1650 g. 39,0. Harn: Reduktion: 0. 8 h 55': Piqûre. Bis 12 h: 82 ccm Harn mit 0,498 g Zucker. Blut: 0,286 % Zucker. Linke Nebenniere: Äussere Fasciculata arm an Fett, mittlere Fasciculata und Reticularis fettreich; Markzellen gleichmässig chromiert, wenn auch schwächer als normal. Rechte Nebenniere: Fett wie links, Markzellen schwach und ungleichmässig, stellenweise gar nicht chromiert. In den Venen kein Sekret. Unterschied beider Nebennieren im Chromgehalt deutlich.

1) Ott, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 71 S. 263. 1901.

2) Nishi, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 61 S. 401. 1909.

Nr. 48. 1800 g.

10. Febr.: Durchschneidung des linken Splanchnicus und der von der linken Nebenniere zum Ganglion ziehenden Nerven.

11.—12. Febr.: Frisst.

13. Febr.: 15 g Rohrzucker per os.

14. Febr.: 1600 g. 39,1° C. Harn: Reduktion: 0. 9 h 25': Piqure. Bis 12 h 30': 40 ccm Harn mit 1,48 g Zucker. Blut: 0,279 % Zucker. Linke Nebenniere: Äussere Fasciculata arm an Fett, mittlere Fasciculata und Reticularis fettreich. Keine Hyperämie, keine Blutung. Markzellen schwach chromiert, reichlich Sekret in den Venen. Rechte Nebenniere: Fett wie links. Keine Hyperämie, keine Blutung. Markzellen unchromiert. In den Gefässen nur spärlich Sekret. Unterschied im Chromgehalt sehr deutlich.

Da in diesen Versuchen der glykosurische Effekt eintrat, genügt also ein Glykogengehalt von ca. 1 % für das Zustandekommen der Piqure-Glykosurie.

Geht schon aus dem Mitgeteilten hervor, dass unsere Tiere mit einem Glykogenvorrat von ca. 1 % in den Versuch eintraten, so zeigt eine Durchsicht der Glykogenwerte unserer Tabelle I, wo 3 Stunden nach der Piqure der Glykogengehalt bestimmt wurde, dass sogar um diese Zeit in drei Versuchen mehr, in zwei weiteren Versuchen annähernd 1 % Glykogen in der Leber vorhanden war. Wenn trotzdem die Hyperglykämie ausblieb oder geringfügig war, so ist damit bewiesen, dass nicht Glykogenmangel an dem abgeschwächten Effekte der Piqure in unseren Versuchen schuld ist.

Eine weitere Frage ist, ob der Umstand, dass nur eine Nebenniere vom Reiz getroffen wurde, den Piqure-Effekt abzuschwächen imstande ist. Dies ist nach den mitgeteilten Versuchen Nr. 47 und 48, wo nur eine Nebenniere mit dem Zentrum in Verbindung war, nicht der Fall. Übrigens ist es, wie aus Tabelle III hervorgeht, ziemlich gleichgültig, ob eine oder zwei Nebennieren vorhanden sind.

Tabelle III.

Zeit nach der Piqure	Blut-zucker %	Harn ccm	Zucker im Harn g	Glykogen in der Leber %	Glykogen im Herzen %	
1 h 20'	0,398	19	1,8	4,48	0,341	} Normale Kaninchen
2 h	0,214	32	0,51	0,34	0,25	
2 h	0,3	18	0,92	0,39	0,197	
3 h	0,273	37	1,42	1,05	0,22	
3 h 20'	0,35	60	2,07	0,07	0,173	
2 h	0,286	82	0,498	—	—	} Kaninchen mit einer Nebenniere
2 h	0,279	40	1,84	—	—	

Der Piqûre-Effekt betrug demnach bei fünf normalen Kaninchen binnen 2—3 Stunden durchschnittlich: Blutzucker 0,319 %, Harnzucker 1,34 g; der in der Leber nach dem Versuch gefundene Glykogenwert schwankt zwischen 0,07 und 4,48 %; bei Kaninchen mit nur einer nervös beeinflussbaren Nebenniere war der Blutzucker nach 3 Stunden durchschnittlich 0,282 %, und im Harn wurden 1,16 g Zucker ausgeschieden. Mit Rücksicht auf die zeitliche Differenz ergibt sich keine merkliche Differenz im Piqûre-Effekt zugunsten der Normaltiere.

ad 2. Nachdem bei der bisherigen Analyse der Versuchsbedingungen ein Anhalt für die Ursache des schwächeren Ausfalles der Piqûre sich nicht ergeben hat, ist nunmehr zu untersuchen, ob die von uns vorgenommene Nervendurchschneidung eine Rolle spielt. Es könnte der schwächere Piqûre-Effekt durch Wegfall einer in der Norm beteiligten, direkten nervösen Nervenwirkung auf die Leber bedingt sein.

Zur Entscheidung dieser Frage wurde zunächst untersucht, ob der Hauptstamm des Splanchnicus glykogenolytische Fasern führt. Es wurde die rechte Nebenniere exstirpiert und sämtliche Nerven der linken Nebenniere durchschnitten. Der linke Splanchnicus blieb unberührt; da es a priori möglich erschien, dass der Nerv durch die Operation Schaden leide, wurde nach den Versuchen an dem Effekte, den seine Reizung auf den Blutdruck ausübt, seine funktionelle Tüchtigkeit erwiesen. Bei analog operierten Tieren fand Nishi nach Diuretininjektion keine Steigerung des Blutzuckers; nun ist aber das Diuretin ein schwächerer Reiz als die Piqûre, denn während Nishi nach Durchschneidung des linken Splanchnicus nur mässige Hyperglykämie ohne Glykosurie bekam, war die Piqûre unter diesen Bedingungen voll wirksam. Darum waren wir gezwungen, die Versuche mit der Piqûre als Reiz zu wiederholen.

Exstirpation der rechten Nebenniere, Durchschneidung aller Nerven der linken Nebenniere.

Nr. 41. 1700 g.

- 5. Febr.: Operation.
- 6. Febr.: Munter, frisst.
- 7. Febr.: Frisst. 10 g Rohrzucker per os.
- 8. Febr.: Desgl.

9. Febr.: 1500 g. 39,2° C. Harn: Reduktion: 0. 11^h: Piqûre. Bis 2^h: 13 ccm Harn. Reduktion: 0. 36,7° C. Blut: 0,103 % Zucker. Glykogen in der Leber: 0,91 %. Laparotomie; Blutdruck 38 mm, nach Reizung des linken Splanchnicus 56 mm Hg.

Nr. 42. 1700 g.

5. Febr.: Operation.
 6.—7. Febr.: Munter, frisst.
 8. Febr.: Frisst. 10 g Rohrzucker per os.
 9. Febr.: Desgl.
 10. Febr.: 1550 g. 37,9° C. Harn: Reduktion: 0. Durchfall. 1^h 30': Piqûre. Bis 4^h 30': 8 ccm Harn. Reduktion: 0. 35,0° C. Blut: 0,09 % Zucker. Glykogen in der Leber: 0 %.

Nr. 50. 2000 g.

16. Febr.: Operation.
 17. Febr.: Frisst.
 18. Febr.: Frisst. 20 g Rohrzucker per os.
 19. Febr.: 1750 g. 38,8° C. Harn: Reduktion: 0. 8^h 45': Piqûre. Bis 11^h 50': 9 ccm Harn. Reduktion: 0. 37,6° C. Blut: 0,148 % Zucker. Glykogen in der Leber: 0,528 %. Laparotomie; Blutdruck 40 mm, nach Reizung des linken Splanchnicus 56 mm Hg.

Nr. 53. 2400 g.

19. Febr.: Operation.
 20. Febr. bis 1. März: Gesund, frisst.
 2. März: Frisst. 15 g Rohrzucker per os.
 3. März: Desgl.
 4. März: 1950 g. 39,1° C. Harn: Reduktion: 0. 8^h 45': Piqûre. Bis 11^h 45': 10 ccm Harn. Reduktion: 0. Blut: 0,167 % Zucker. Glykogen in der Leber: 0,86 %.

Nr. 61. 1800 g.

26. Febr.: Operation.
 27. Febr. bis 8. März: Gesund, frisst.
 9. März: Frisst. 15 g Rohrzucker per os.
 10. März: Frisst. 20 g Rohrzucker.
 11. März: 1380 g. 39,2° C. Harn: Reduktion: 0. 9^h 15': Piqûre. Bis 12^h 15': 4 ccm Harn. Reduktion: 0. 35,7° C. Blut: 0,112 % Zucker. Glykogen in der Leber: 1,4 %. Laparotomie; Blutdruck steigt nach Reizung des linken Splanchnicus um ca. 16 mm Hg.

(Tabelle IV siehe auf S. 494.)

In diesen fünf Versuchen war der Blutzucker dreimal normal, zweimal lag er an der oberen Grenze des Normalen. Die Versuche geben darum ebensowenig wie die von Nishi einen sicheren Anhalt dafür, dass im Splanchnicus glykogenolytische Fasern verlaufen,

Tabelle IV.

Exstirpation der rechten Nebenniere; nervöse Isolierung der linken.
Piqué.

Numer	Ge- wicht g	Fütterung nach der Operation	Tage nach der Operation	Gewichts- abnahme und Temperatur	Zeit nach der Piqué und Temperatur- abnahme	Harn ccm	Zucker i. Harn	Blutzucker in Prozenten	Leberglyko- gen in Proz.
41	1700	Rüben, 2 mal 10 g Rohrzucker	4	{ 200 39,2 ^o g	{ 3 h 36,7 ^o	{ 13	—	0,103	0,91
44	1700	Rüben, 2 mal 10 g Rohrzucker	5	{ 150 37,9 ^o g	{ 3 h 35,0 ^o	{ 8	—	0,09	0
50	2000	Rüben, 20 g Rohrzucker	3	{ 250 38,8 ^o g	{ 3 h 37,6 ^o	{ 9	—	0,148	0,528
53	2400	Rüben, 2 mal 15 g Rohrzucker	14	{ 450 39,1 ^o g	{ 3 h 37,6 ^o	{ 10	—	0,167	0,86
61	1800	Rüben 15 g, 20 g Rohrzucker	13	{ 420 39,2 ^o g	{ 3 h 35,7 ^o	{ 4	—	0,112	1,4

dass somit das Zentrum auf direktem Nervenwege einen Einfluss auf die Glykogenolyse in der Leber habe¹⁾.

Nun haben Macleod und Pearce²⁾ auf Grund von akuten Versuchen am Hunde die Meinung vertreten, dass aus dem Splanchnicus stammende glykogenolytische Nerven im Plexus hepaticus verlaufen, deren Wirksamkeit an die Gegenwart der Nebennieren im Organismus gebunden sei. Demnach käme dem Adrenalin eine sensibilisierende Wirkung für diese Nervenendigungen zu. Abgesehen davon, dass eine derartige Wirkung unter den übrigen des Adrenalins ohne Analogon wäre, können wir auf Grund der zuletzt mitgeteilten Versuche, wo die Nebennieren ja im Organismus vorhanden waren, eine derartige Wirkung für das Kaninchen in Abrede stellen. Es fragt sich nun, wieso es kommt, dass Macleod und Pearce bei Reizung des „hepatic plexus“ nach Exstirpation der Nebennieren die Hyperglykämie vermissten, bei intakten Nebennieren sie jedoch beobachteten. Die erste Erscheinung steht im Einklang mit den Erfahrungen, wonach eine zentrale Glykosurie ohne Nebennieren nicht zustande

1) Anmerkung bei der Korrektur: Auf Grund soeben erschienener Untersuchungen von Freund und Marchand (Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 76 S. 324. 1914) enthalten wir uns in dieser Frage einer entgeltigen Stellungnahme.

2) Macleod und Pearce, Americ. Journ. of Physiol. vol. 29 p. 419. 1912.

kommt. Die zweite Beobachtung stützt sich auf zwei Versuche. Von diesen scheidet einer aus, da in diesem Versuche der Blutzucker von Anfang bis zum Ende kontinuierlich ansteigt, so dass der Effekt der dazwischen gesetzten Reizung nicht erkennbar ist; die Autoren meinen infolge des niederen Blutdruckes. Es bleibt demnach nur ein Versuch, wo bei der Reizung der Blutzucker anstieg, um nach derselben wieder abzufallen. Im ersten Teil dieses Versuches wurden die Nerven in der Kontinuität gereizt und damit gleichzeitig zentripetale Fasern, was in einer hochgradigen Steigerung des Blutdruckes zum Ausdruck kommt. Im zweiten Teil des Versuches waren die Nerven durchschnitten; trotzdem kam es noch zu einer leichten Blutdrucksteigerung. Nachdem bei einem Rollenabstand von 4 cm, mit einem Strom also, den die Autoren selbst als einen sehr starken bezeichnen, gereizt wurde, lassen sich Stromschleifen als Ursache dieser Drucksteigerung nicht ausschliessen. Solange aber die Möglichkeit einer zentralen Reizung vorhanden ist, lässt sich auch nicht ausschliessen, dass in diesem Versuche reflektorisch die Nebennieren zu gesteigerter Sekretion veranlasst wurden. Bei dieser Sachlage erscheint dieser eine Versuch kaum ausreichend, um eine direkte nervöse Bahn zur Leber zu beweisen.

Zur Aufklärung der bestehenden quantitativen Differenz im Ausfall des Piqure-Effektes in unseren Versuchen und unter normalen Bedingungen müssen schliesslich die Möglichkeiten berücksichtigt werden, die dadurch gegeben sind, dass bei unseren Tieren die gesamte Splanchnicusperipherie ausser der einen Nebenniere ausgeschaltet wurde.

a) Die nervöse Isolierung des gesamten Splanchnicusgebietes, wie wir sie in unseren Hauptversuchen durchführen mussten, ist für Kaninchen ein schwererer Eingriff als eine einseitige Splanchnikotomie. Während letztere regelmässig gut vertragen wird, sterben nach ersterer viele Tiere wenige Stunden nach der Operation, wenn sie sich auch anfangs gut erholt hatten. Bei der Untersuchung des Einflusses von Operationen auf die chromaffine Substanz der Nebennieren¹⁾ konnte nun festgestellt werden, dass die Chromaffinverarmung um so intensiver auftritt, je grösser der Eingriff für das Tier war. So war z. B. 4 Stunden nach Exstirpation der linken Nebenniere eines 1400 g schweren Kaninchens und der Eckhard'schen Vorbereitungsoperation

1) Jarisch, l. c.

für den Zuckerstich in der rechten Nebenniere überhaupt keine chromaffine Substanz nachweisbar. Demnach ist zweifellos auch in unseren Hauptversuchen nach der Splanchnicusausschaltung in der innerviert gebliebenen Nebenniere ein beträchtlicher Chromaffinschwund eingetreten, und es fragt sich nun, ob die chromaffine Substanz bzw. der Adrenalinvorrat sich bis zum Versuch, d. h. binnen 4 Tagen, wieder voll regeneriert haben kann. Wie aus den zitierten gemeinschaftlichen Untersuchungen mit Herrn Prof. Pfeiffer hervorgeht, schwindet die nach Durchschneidung eines Splanchnicus binnen 2 Stunden in der Nebenniere der Gegenseite auftretende Chromaffinverarmung, die von Anfang an keine hochgradige ist, erst binnen 3 Tagen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass in unseren Hauptversuchen die linke Nebenniere entsprechend den individuellen Verschiedenheiten der Tiere noch von der Operation her verminderten Adrenalinvorrat hatten und dass darin der Grund des abgeschwächten Piqûre-effektes lag. Eine Bestätigung dieser Ansicht ist damit gegeben, dass in unseren Fällen bedeutender Fettschwund auftrat; nur im Fall 51, wo es zur Glykosurie kam, war der Fettgehalt normal. Schliesst man sich auch nicht der Ansicht an, dass die Lipoide der Rinde die Muttersubstanz des Adrenalins seien, so beweist doch die erwähnte Tatsache, dass in unseren Versuchen die Nebennieren noch alteriert waren.

b) In unseren Versuchen wurde das gesamte der Leber vorgeschaltete Gefässgebiet der Därme sowie die Verzweigungen der A. hepatica entnervt. Nun stellt sich aber bekanntlich nach degenerativer Durchschneidung vegetativer Nerven in der Peripherie eine Überempfindlichkeit ein. Im besonderen wurde eine Überempfindlichkeit der Darmgefässe gegen Adrenalin von Elliott¹⁾ nachgewiesen. Es ist demnach möglich, dass auch in unseren Versuchen dadurch der Blut- und damit der Adrenalinzufluss zur Leber ein geringerer gewesen ist (siehe später). Dieses Moment wäre auch durch längeres Zuwarten nach der Operation nicht ausgeschaltet worden.

Das Ergebnis unserer Untersuchung ist demnach, dass die Piqûre lediglich durch gesteigerte Adrenalinsekretion wirken kann. Der geschwächte Effekt in unseren Versuchen ist

1) Elliott, Journ. of Physiol. vol. 32 p. 401. 1905.

durch die in diesen notwendigerweise gesetzten schlechten Bedingungen für Adrenalinsekretion und -wirkung erklärbar.

Im direkten Gegensatz zu unserem Ergebnis stehen nun zwei Untersuchungen, die im folgenden besprochen werden.

Wertheimer und Battez¹⁾ leugneten überhaupt jegliche Rolle der Nebenniere beim Zustandekommen der Piqûre-Glykosurie, da sie bei nebennierenlosen Katzen nach der Piqûre Zucker im Harn fanden. Da in diesen Versuchen die Piqûre unmittelbar der Nebennierenexstirpation angeschlossen wurde, ist es wahrscheinlich, dass es sich um eine Aufbindungsglykosurie handelte. Nach den eingehenden vielfach bestätigten Untersuchungen von Böhm und Hoffmann²⁾ beginnt bei Katzen bereits 30 Minuten nach dem Aufbinden die Zuckerausscheidung; nach Angabe der Protokolle dauerte es jedoch in den Versuchen von Wertheimer und Battez so lange, bis beide Nebennieren entfernt waren.

Auf Grund von Versuchen mit besonderer Anordnung haben Trendelenburg und Fleischhauer³⁾ dem Adrenalin jede Bedeutung für das Zustandekommen der Piqûre abgesprochen. Sie mussten, um bei Kaninchen binnen $\frac{1}{2}$ —1 Stunde im Harn Zucker auftreten zu sehen, eine solche Adrenalinmenge (0,0013 mg pro Minute) zufließen lassen, welche gleichzeitig zu einer Blutdrucksteigerung führte. Da sie den vollen glykosurischen Effekt der Piqûre ohne gleichzeitige Blutdrucksteigerung einhergehen sahen, schlossen sie, dass Adrenalin nicht ursächlich für die Piqûre in Betracht komme.

Aus den Infusionsversuchen kann unseres Erachtens nur in sehr beschränktem Maasse etwas für die Verhältnisse, wie sie in der Norm im Organismus liegen, erschlossen werden. Der durch die Infusion herbeigeführte Zustand unterscheidet sich dadurch von dem im Organismus bei der Piqûre gegebenen, dass im Verlaufe einer Stunde eine grössere Flüssigkeitsmenge eingeführt wurde, von der in manchen Versuchen nach Angabe der Autoren gar nichts (bei normaler Diurese), in anderen Versuchen ein wechselnder Teil den

1) Wertheimer et Battez, Arch. intern. de Physiol. t. 9 p. 365. 1910.

2) Böhm und Hoffmann, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 8 S. 271. 1878.

3) Trendelenburg und Fleischhauer, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 1 S. 369, 1912.

Organismus verlassen hat, so dass am Ende des Versuches die Blutmenge bedeutend vermehrt war. Da in den meisten Versuchen zwischen 40 und 80 ccm infundiert wurde, so ergibt sich, wenn man die Blutmenge eines Kaninchens mit $\frac{1}{15}$ ¹⁾ des Körpergewichtes annimmt, für die meisten Tiere eine Vermehrung des Blutes um rund die Hälfte bis ein Drittel. Daraus ergibt sich, dass die pro Minute zufließende Adrenalinmenge sich am Ende der Versuche auf eine grössere Flüssigkeitsmenge zu verteilen hatte, das heisst mit anderen Worten: die gleiche, pro Minute zufließende Dosis vermehrte den Adrenalinegehalt der gesteigerten Blutmenge nicht in dem gleichen Maasse, wie es bei normaler Blutmenge der Fall ist. Andererseits muss naturgemäss bei vermehrter Blutmenge mehr Zucker mobilisiert werden als in der Norm, wenn die glykosurisch wirksame Zuckerschwelle erreicht werden soll; es genügt also bei normaler Blutmenge eine geringere Adrenalinmenge zur Erreichung des gleichen Effektes als bei vermehrter. Demnach war die in den Versuchen der Autoren wirksame Adrenalindosis, entsprechend der durch die Vermehrung der Blutmenge grösseren Aufgabe, höher als die zur Erzeugung des gleichen Effektes in der Norm benötigte; eben so hoch, dass sie zu einer Blutdrucksteigerung gleichzeitig Veranlassung gab. Dass aber eine nicht zu Blutdrucksteigerung führende Adrenalinanreicherung des Blutes bei normaler Blutmenge genügt, um glykosurisch zu wirken, wird eindeutig dadurch bewiesen, dass die subkutane Adrenalininjektion nur ausnahmsweise zu geringfügiger Blutdrucksteigerung, regelmässig aber binnen $\frac{3}{4}$ — $1\frac{1}{4}$ Stunden zu Glykosurie führt; letztere ist die Folge einer Hyperglykämie, die viel höhere Grade zu erreichen pflegt als wie die nach intravenöser Injektion.

Trendelenburg und Fleischhauer mussten, wie wir sahen, so hohe Adrenalinmengen zuführen, dass es bereits zu Blutdrucksteigerung kam; diese selbst führt aber weitere Momente ein.

Zunächst wird bei jeder Gefässkontraktion Gefässinhalt und damit Adrenalin ausgepresst, nach Elliott bei der Kontraktion auch zerstört, so dass unter der Bedingung der Blutdrucksteigerung eine geringere Menge im Blut verbleibt.

Abgesehen davon, erzeugt die Blutdrucksteigerung eine andere

1) R. Paltauf, Handb. d. allgem. Path. von Krehl und Marchand S. 3. 1912.

für uns wichtige Änderung. Wird subkutan Adrenalin eingeführt, so erzielt man, wie erwähnt, nur gelegentlich eine geringgradige Blutdrucksteigerung, hingegen hochgradige Hyperglykämie; wird das gleiche intravenös eingeführt, so erzielt man das Umgekehrte. Es scheint demnach geradezu ein Antagonismus zwischen der pressorischen und glykämisierenden Adrenalinwirkung zu bestehen. Dies ist wohl zu verstehen, denn worauf schon Falta und Priestley¹⁾ hingewiesen haben, ist in beiden Fällen die Verteilung des Adrenalins eine wesentlich verschiedene. Die Leber erhält Adrenalin auf zwei Wegen: erstens durch die A. hepatica, zweitens durch die V. portae. Ist die V. portae ausgeschaltet (Eck'sche Fistel), und wird Adrenalin injiziert, so kommt es nicht zu Hyperglykämie (Michaud²⁾). Soll demnach Adrenalin wirken, so muss es durch die Pfortader zur Leber gelangen. Dorthin gelangt es aber nur nach Passage des Pfortaderwurzelgebietes. Je nach dessen Kontraktionszustand kommt mehr oder weniger Blut und damit Adrenalin zur Leber; sind die Gefäße des auf Adrenalin besonders leicht ansprechenden Pfortaderwurzelgebietes kontrahiert, so ist der Adrenalinzufluss zur Leber gedrosselt; Blut und Adrenalin sammeln sich dort an, wohin sie passiv gedrängt werden. Tritt dagegen eine Kontraktion der Gefäße nicht ein, so stellt sich die Verteilung selbstverständlicherweise zugunsten der Leber her, und so erklärt sich, dass die nicht blutdrucksteigernde Dosis stärker hyperglykämisch wirksam ist. Die Dazwischenkunft der Blutdrucksteigerung durch die von Trendelenburg und Fleischhauer benötigten grossen Dosen dürfte demnach den aus den obengenannten Gründen für die Norm bereits zu hohen Wert noch mehr gesteigert haben.

Den Grad des Einflusses der genannten Faktoren auf die Ergebnisse der Versuche von Trendelenburg und Fleischhauer auf Grund ihrer Angaben zu demonstrieren, ist erschwert, denn es fehlen vielfach die genauen Angaben über den Stand der Diurese, durchaus die über den Blutzucker, dem übrigens allein verwertbaren verlässlichen Maassstab für den Grad der Zuckerbildung; hängt doch die Glykosurie von vielen zum Teil noch unbekannten, daher unkontrollierbaren Faktoren ab. Immerhin ist es sehr auffällig, dass in den Versuchen 9—17 der Tabelle I, wo die konstante Adrenalin-

1) Falta und Priestley, Berliner klin. Wochenschr. 1911 Nr. 47.

2) Michaud, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. Bd. 28 S. 561. 1911.

menge von 1:500 000 verwendet wurde, die Zuckerausscheidung nicht nur nicht entsprechend der Zunahme der pro Minute zufließenden Adrenalinmenge zunahm — bei N. 15—17, wo sie am grössten war, wurde überhaupt kein Zucker ausgeschieden —, sondern im Gegenteil entsprechend der Zunahme der infundierten Flüssigkeitsmenge abnahm. Besonders deutlich kann man auch den Einfluss der Hydrämie in den Versuchen 17 und 18, die am selben Tier gemacht sind, ablesen. Bei annähernd gleicher Adrenalinminutenmenge (0,0032 bis 0,0035 mg), wurde bei Injektion von 82 ccm nichts, bei Injektion von 26,2 ccm bereits nach einer halben Stunde Zucker ausgeschieden.

Nach all dem berechtigen die Versuche von Trendelenburg und Fleischhauer nicht, bei einer glykosurisch wirksamen Sekretion der Nebennieren das Bestehen einer Blutdrucksteigerung zu verlangen, und wir sehen in ihrem Fehlen keinerlei Beweis gegen die kausale Rolle der Adrenalinsekretion.

Anhang.

Es sei an dieser Stelle einstweilen mitgeteilt, dass bei der Durchströmung des Herzens piqûre-diabetischer Kaninchen mit Lockescher Flüssigkeit sich ebenso wie bei der adrenalindiabetischer eine Herabsetzung der Zuckerspaltung nachweisen liess.

Zusammenfassung.

a) Hauptbefunde.

1. Die Piqûre vermag noch glykosurisch zu wirken, wenn allein die Innervation der Nebennieren erhalten ist, die Leber jedoch sowohl vom Zentrum als auch von der Nebenniere nervös isoliert ist.

2. Die Piqûre vermag weder Glykosurie noch deutliche Hyperglykämie zu erzeugen, wenn die Nebenniere nervös isoliert ist, das übrige Splanchnicusgebiet jedoch mit dem Zentrum in leitender Verbindung bleibt.

Aus dem Zusammenhalt dieser beiden Tatsachen geht hervor, dass der Piqûre-Reiz zur Nebenniere verläuft; von hier aus wird die Glykogenolyse in der Leber auf dem Blutwege durch vermehrte Sekretion bewirkt. Diese findet unseres Erachtens ihren Ausdruck in der von Kahn zuerst beschriebenen, von uns nunmehr bestätigten Verarmung der Nebenniere an chromaffiner Substanz im Anschluss an die Piqûre.

b) Nebenergebnisse.

1. Der Grad des Piqure-Effektes bei Tieren, bei denen nur eine Nebenniere innerviert ist, hängt vom jeweiligen Zustande der Tiere ab.

2. Eine zentrale Glykosurie kommt noch zustande, wenn die Leber ca. 1 % Glykogen enthält.

3. Die Piqure reizt das Zuckerzentrum intensiver als das Diuretin.

4. Im Anschluss an Operationen im Abdomen von Kaninchen tritt in der Leber ein bedeutender Glykogenschwund ein; die Fähigkeit, Glykogen zu bilden, bleibt dabei erhalten.