XXIX.

(Aus dem Institut für allg. Pathol. der Universität Moskau.)

Über das Verhalten der chromaffinen Substanz der Nebennieren beim Hungern und unter dem Einfluß von Jodkali.

Von

F. Venulet und G. Dmitrowsky.

Seitdem Adisson im Jahre 1855 zuerst auf den Zusammenhang zwischen der eigenartigen, seinen Namen tragenden Erkrankung des Gesamtorganismus und einer Nebennierenaffektion hingewiesen hatte, wurden letztere der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Das für die Nebennieren erwachte Interesse hat in unseren Tagen, gleichzeitig mit einer ziemlichen Aufklärung über die Funktionen dieser Drüsen den Höhepunkt erreicht, wobei die chromaffine Substanz derselben in den Vordergrund getreten ist.

Wie bekannt, ist jede Nebenniere in genetischer Hinsicht zweierlei Ursprungs: Die Rindensubstanz entsteht aus dem Coelomepithel, die Marksubstanz entwickelt sich aus dem embryonalen sympathischen Nervensystem. Schon Henle¹⁾ hat darauf hingewiesen, daß bei Fixierung der Nebennieren mit Chromsalzen, die Marksubstanz Chrom assimiliert. Aus diesem Grunde ist das Nebennierenmark dem sogenannten Chromaffinsystem angereicht, dem noch andere, gleichfalls aus dem sympathischen Nervensystem entstandene und sich durch eine analoge Chromaffinität auszeichnende Teile wie die Paraganglien, Carotisdrüsen, Steißdrüsen usw. angehören.

Während die Funktion der Nebennierenrinde in der Neutralisation einiger toxischer Substanzen sowohl exogenen als auch endogenen Ursprungs besteht, sezerniert das Nebennierenmark eine besondere tonisierende Substanz, das Adrenalin, welches den Blutdruck auf einer bestimmten Höhe erhält.

Der funktionelle Zustand des Nebennierenmarkes steht in enger Beziehung zu der genannten Eigenschaft desselben Chrom zu binden.

1) Henle. Über das Gewebe der Nebennieren und der Hypophysis. Zeitschr. f. ration. Med. 1865. Bd. 24.

Diese Tatsache wurde zuerst von Schur und Wiesel¹⁾ festgestellt. Die erwähnten Autoren fanden nämlich, daß das Nebennierenmark von Hunden, welche während mehrerer Stunden zu laufen gezwungen waren, schwächer Chrom assimilierte²⁾ und gänzlich chromfrei blieb, wenn das Laufen bis zum Ermatten fortgesetzt wurde; gleichzeitig haben sie im Blute der Versuchstiere die Anwesenheit von Adrenalin bemerkt und ein Verschwinden desselben, wenn das Laufen länger als 6—7 Stunden dauerte.

Von dem Standpunkte ausgehend, daß das von dem Nebennierenmarke abgesonderte Sekret einen für den Gesamtorganismus unentbehrlichen tonisierenden Körper darstellt, beschäftigten wir uns mit der Frage nach dem Verhalten der chromaffinen Substanz der Nebennieren beim Hungern, bei welchem Zustand einerseits der Bedarf des Organismus für tonisierende Körper gesteigert sein könnte, andererseits aber deren Produktion infolge fehlender Nahrungszufuhr ausbleiben könnte. Zu diesem Zweck ließen wir Kaninchen hungern und töteten sie in verschiedenen Zeitabschnitten. Sowohl bei diesen als auch den nachfolgenden Versuchen wurden die sofort nach dem Tode entfernten Nebennieren in Müller-Formol fixiert und nachher in Paraffin eingebettet; alle Schnitte waren von gleicher Dicke (10 μ).

1. Versuch. Ein Kaninchen von 1560 g wird nach dreitägigem Hungern durch einen Stich in die Medulla oblongata getötet. Während dieser Zeit verlor es von seinem Gewicht 95 g = 6 $\frac{1}{2}$ %. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Nebennieren zeigte es sich, daß die Zellen der Marksubstanz Chrom gut resorbiert haben, jedoch blässer erscheinen.

2. Versuch. Ein 1060 g schweres Kaninchen liegt nach achttägigem Hungern fast regungslos am Boden; sein Gewichtsverlust beträgt 400 g, d. h. 37,7 Proz.; es wird in gleicher Weise getötet. Die mikroskopische Untersuchung hat das vollständige Fehlen einer Chrombräunung des Nebennierenmarkes festgestellt, hingegen ist es stark hyperämisch.

Aus den angeführten Versuchen ist ersichtlich, daß beim hungernden Tiere schon in den ersten Tagen eine Abnahme der tonisierenden chromaffinen Substanz stattfindet; bei länger andauerndem Hungern verschwindet sie gänzlich. Wenn nun der hungernde Organismus eines für seine normale Lebenstätigkeit un-

1) Schur und Wiesel. Beiträge zur Physiologie und Pathologie des chromaffinen Gewebes. Verhandl. d. Deut. Pathol. Gesell. XI. Tagung.

2) Bei der Fixierung von frisch herausgeschnittenen Nebennieren eines normalen Tieres in Müllerscher Flüssigkeit nimmt Marksubstanz eine dunkelbraune Farbe an.

entbehrlichen tonisierenden Stoffes verlustig wird, so muß ein Teil der beim Hungern auftretenden asthenischen Symptome zweifellos eben diesem Umstand zugeschrieben werden. Es fragt sich nun, ob es nicht etwa möglich wäre die von uns beim hungernden Tiere festgestellte funktionelle Insuffizienz des Nebennierenmarks durch Adrenalinzufuhr zu ersetzen, um auf diese Weise den Tod der Versuchstiere zu verschieben. Aus diesem Grunde wurden die beiden folgenden Versuche angestellt.

3. Versuch. Ein Kaninchen von 968 g hungert. Am 8. Tage wurden ihm 0,1 Adrenalin (1:1000) in die Ohrvene injiziert, was das Tier gut vertrug. Am 9. Tage injizierte man 0,15 und am 10. 0,2 Adrenalin; sofort nach der Injektion machte sich eine vorübergehende Schwäche bemerkbar, nacher wurde das Tier lebhafter. Nach einem zehntägigen Hungern wurde das stark abgemagerte Kaninchen — der Gewichtsverlust betrug 32,8 Proz. — getötet. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Nebennieren ist garnichts von chromaffiner Substanz zu sehen; man bemerkt nur eine starke Hyperämie der Marksubstanz sowohl im Zentrum, als auch peripher.

4. Versuch. Ein hungerndes Kaninchen von 1305 g. Vom 3. Versuchstage angefangen, werden ihm täglich 0,2 Adrenalin subkutan injiziert. Am 10. Hungertage wird das Tier bei einem Gewichtsverlust von 361 g, gleich 27,6 Proz., getötet. Mit Hilfe des Mikroskops sieht man in den Nebennieren Spuren von Chrom als eine sehr blasse, diffuse Färbung des Markes.

Die beiden letzten Versuche zeigen, daß eine Adrenalinzufuhr bei andauerndem Hungern in keinerlei Weise auf das Nebennierenmark einwirkt, denn die chromaffine Substanz desselben fehlt wie beim reinen Hungern; nur in dem Falle mit subkutaner Injektion des Adrenalins wurden Spuren von Chrom gefunden. Die Frage aber, ob Adrenalininjektionen einen Einfluß auf die Lebensdauer hungernder Tiere ausüben, können wir bejahen, da Kontrolltiere, denen kein Adrenalin einverleibt wurde (vgl. auch Versuch 2) 1—1½ Tag früher eingingen.

Wir möchten noch gelegentlich bemerken, daß sowohl Schur und Wiesel¹⁾, als auch Hornowski²⁾ beim Chloroformieren eine Verringerung der chromaffinen Substanz und sogar gänzliches Fehlen derselben in Fällen mit tödlichem Ausgang feststellten; andererseits gibt eine Adrenalininjektion bekanntlich glänzende Resultate bei Kollapszuständen.

1) Schur und Wiesel. Über das Verhalten des chromaffinen Gewebes bei der Narkose. Wien. kl. Woch. 1908, No. 8.

2) Hornowski. Veränderungen im Chromaffinsystem bei unaufgeklärten postoperativen Todesfällen. Virch. Arch. Bd. 198, H. 1, 1909.

In einer weiteren Versuchsreihe lenkte unsere Aufmerksamkeit sich nicht sowohl auf die Frage über den Einfluß von blutdrucksenkenden Mitteln auf die Funktion der Nebennieren, als auf das Problem der pharmakologischen Eigenschaften des Jodkali, insbesondere seiner therapeutischen Wirkung bei Arteriosklerose.

Es wäre schon a priori zu erwarten, daß auf blutdrucksenkende Mittel der Organismus durch eine vermehrte Adrenalinsekretion reagiert. So haben schon Ehrmann, Schur und Wiesel geurteilt, es ist ihnen jedoch nicht gelungen auf diese Weise eine Hypersekretion hervorzurufen.

Man kann aber andererseits wieder annehmen, daß blutdrucksenkende Stoffe nicht nur die vermeintliche Reaktion seitens des Chromaffinsystems in Gestalt einer gesteigerten Adrenalinproduktion auszulösen brauchen, sondern im Gegenteil sie könnten auch hemmend auf die Adrenalinbildung wirken und dadurch die Blutdrucksenkung verursachen.

Wir haben wie gesagt unsere Versuche mit Jodkali angestellt.

5. Versuch. Ein Kaninchen von 1230 g wird wie gewöhnlich ernährt. 3 Tage hindurch bekommt es je 1 g einer 10 proz. Jodkalilösung in die Ohrvene injiziert. Am vierten Tage (Gewichtszunahme 15 g) wird es getötet. Das Mikroskop zeigt im Vergleich mit einem normalen Nebennierenmark eine deutliche Abnahme der Chrombräunung desselben.

6. Versuch. Kaninchen wiegt 1350 g, Futter wie gewöhnlich. Während zwei Wochen erhielt es täglich 1 g obiger Jodkalilösung in die Ohrvene und verlor danach 220 g von seinem ursprünglichen Gewicht (16,3 Proz.). Auch hier ist Chrombräunung des Nebennierenmarkes lange nicht so intensiv als unter normalen Verhältnissen.

Die eben angeführten Versuche haben erwiesen, daß unter dem Einfluß von Jodkali schon in den ersten Tagen eine Verringerung in der Produktion von chromaffiner Substanz stattfindet und während der ganzen Zeit von Jodkalizufuhr fortbesteht. Wenn man nun zugeibt, daß der bei Arteriosklerose bestehende erhöhte Blutdruck im gewissen Grade von einer Hypersekretion des Nebennierenmarkes d. h. von Adrenalin abhängt¹⁾, das laut zahlreichen experimentellen Untersuchungen schon an und für sich imstande ist, sklerotische

1) Kürzlich hat Hecht einen Fall von echter kompensatorischer Hypertrophie einer Nebenniere beim Fehlen der anderen beschrieben, wobei die Hypertrophie auch durch mikrometrische Bestimmung der Zellgröße nachgewiesen wurde. Auf die in kausalem Zusammenhang damit stehende Nebennierenhyperfunktion führt der Verfasser den beständig erhöhten Blutdruck, die Herzhypertrophie und die skleroseartigen Veränderungen an den Gefäßen zurück. (Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1910, Bd. 21, No. 6.

Veränderungen hervorzurufen, so wird es erklärlich, weshalb Jodkali, das auf Grund unserer Versuche hemmend auf die Adrenalinproduktion einwirkt, fast als spezifisches Mittel gegen Arteriosklerose angesprochen wird. Obwohl die therapeutischen Eigenschaften von Jodkali zweifellos sich nicht allein in den von uns angeführten Grenzen bewegen, erscheint immerhin die von uns beschriebene Einwirkung desselben auf Nebennieren um so bemerkenswerter, als Jodkali selbst in unseren Tagen immer noch rein empirisch angewandt wird.

Von besonderem Interesse ist für uns die Tatsache, daß beim Studium von Nebennieren bei Arteriosklerose Nowicki und Hornowski¹⁾ in ihnen stets das Vorhandensein von chromaffiner Substanz feststellen konnten, ohne irgendwelche für Arteriosklerose kennzeichnende Veränderungen zu finden, weshalb sie der Meinung Ausdruck geben, daß die Frage über das Bestehen eines Zusammenhanges zwischen Nebennieren und Arteriosklerose nur auf chemischem Wege gelöst werden könnte.

Die Resultate unserer Versuche zusammenfassend, können wir uns dahin ausdrücken:

1. Beim Hungern findet ein Verschwinden der chromaffinen Substanz der Nebennieren statt.

2. Adrenalinzufuhr verlängert etwas das Leben hungernder Tiere.

3. Jodkali wirkt hemmend auf die Adrenalinsekretion, wodurch vermutlich sowohl seine blutdrucksenkende Eigenschaft, als auch die therapeutische Wirkung bei Arteriosklerose zu erklären ist.

1) Nowicki u. Hornowski. Histologische Untersuchungen über die Nebennieren bei Arteriosklerose sowie über den Befund in Nebennieren und Aorta von Kaninchen bei intravenösen Adrenalininjektionen. Virch. Arch. 1908, Bd. 192.