(Aus dem physiologischen Institut der Universität Bukarest.)

Der Einfluss der Nebennieren auf den Blutkreislauf und den Stoffwechsel.

Von

Dr. **Aristide V. Gradinescu,**
Professor der Naturwissenschaften, Assistent am physiol. Institut.

(Mit 6 Textfiguren.)

Inhalt.

Seite

I. Einleitung 188
II. Geschichtliches 190
III. Dauer des Überlebens von Säugetieren nach Exstirpation der Nebennieren 201
a) Beiderseitige Exstirpation in einer Sitzung 201
b) Exstirpation in zwei Sitzungen nach verschiedenen Zeiträumen 205
IV. Veränderungen im Blute nach Exstirpation der Nebennieren 206
a) in den Blutkörperchen 206
b) im Plasma 211
V. Wassergehalt der Muskeln nach Exstirpation der Nebennieren . . . 214
VI. Wirkung des Adrenalins und des Nebennierenextraktes auf das Endothel der Blutgefässe 217
a) Untersuchungen über künstliche Zirkulation „in vitro“ 217
b) Untersuchungen über Blutkapillaren „in vivo“ 221
VII. Änderungen des Gaswechsels nach Exstirpation der Nebennieren . . 224
VIII. Änderungen des Stickstoffgehaltes des Harns nach Exstirpation der Nebennieren 227
IX. Änderungen der Wärmeproduktion bei Tieren nach der Exstirpation der Nebennieren 227
X. Änderungen der Lymphe und des Lymphkreislaufes nach Exstirpation der Nebennieren 237
XI. Wirkung des Blutserums von Tieren ohne Nebennieren auf den Blutkreislauf 241
XII. Wirkung des Adrenalins und des Nebennierenextraktes bei normalen Tieren und solchen ohne Nebennieren 244
XIII. Schlussfolgerungen 247

I. Einleitung.

Der Organismus der Tiere ist aus einer ansehnlichen Zahl von Zellen gebildet, von welchen jede, je nach der Funktion, für welche sie bestimmt ist, besondere Eigenschaften besitzt. Diese vereinigen sich in Gruppen, um die verschiedenen Organe des Körpers zu bilden, die gemeinschaftlich dazu dienen, das Leben des Organismus zu erhalten.

Es erhebt sich nun die Frage, welches der Mechanismus ist, der alles führt und durch welchen die verschiedenen Organe, trotzdem sie entfernt voneinander sind, doch im Einverständnis miteinander arbeiten können, um die Ausführung der verschiedenen Funktionen des Individuums zu sichern?

Lange Zeit glaubte man, dass die Verbindung zwischen den verschiedenen Organen und die Einheitlichkeit in der Ausführung ihrer Funktionen nur durch das Nervensystem hergestellt würde.

Gegenwärtig nimmt man an, dass das Nervensystem nur in indirekter Weise bei einigen Funktionen beteiligt ist, wie z. B. bei der Zellernährung dadurch, dass es deren funktionelle Tätigkeit vergrössert oder vermindert. Diese Ernährung geschieht aber unter dem Einflusse besonderer Säfte, welche von verschiedenen Organen sezerniert und welche durch den Blutkreislauf im ganzen Körper verbreitet werden. Im Körper der Tiere besteht somit ausser der nervösen Beeinflussung der Verbindung zwischen den verschiedenen Funktionen noch eine solche Verbindung chemischer Natur durch die Zirkulation.

Bei dieser chemischen oder humoralen Verbindung spielen die Hauptrolle die Drüsen mit innerer Sekretion, deren Studium gegenwärtig eine grosse Ausbildung erhalten hat.

Es gibt einige Organe, über deren Zweck und Leistung lange Zeit nichts bekannt war, deren Gewebe dem der Drüsen ähnlich ist, welche aber keinen nach aussen führenden Kanal besitzen und deshalb Drüsen mit innerer Sekretion benannt wurden. Zu diesen gehören: die Schilddrüse, die Thymusdrüse, die Hypophyse, die Nebennieren usw.

Durch verschiedene Arbeiten wurde gezeigt, dass diese Organe bestimmte Substanzen erzeugen, welche dem Leben ganz unentbehrlich sind und welche direkt in den Blutstrom ergossen werden, wodurch eine chemische Änderung in dessen Bestandteilen und auch der Eigenschaften des Blutes erzielt wird.

Schon im Jahre 1849 transplantierte Berthold[1]), um zu beweisen, dass verschiedene Organe das Blut verändern, den Hoden eines Hahnes in eine andere Gegend des Körpers und bemerkte, dass die Störungen, welche sonst bei der Kastration auftreten, ausblieben; denn die Stimme blieb unverändert, der Geschlechtstrieb desgleichen usw., nur dass der Hahn nicht mehr imstande war zu belegen, da die anatomische Verbindung der Organe verändert war. Er kam zu dem Schlusse, dass „die funktionelle Einheit der Teile durch eine Sekretion des Hodens erhalten wird, welche vermittels des Blutes auf den ganzen Organismus einwirkt".

Claude-Bernard[2]) (1876) bewies als erster, dass die Leber ausser der äusseren Sekretion, der Galle, noch eine innere Sekretion besitzt: das Glykogen. Brown-Séquard[3]) (1856) entdeckte den hohen Wert, welchen die Nebennieren für den Organismus der Tiere haben, und ebenso wichtig erwies sich die Bedeutung der Schilddrüsen usw.

Indem Brown-Séquard die Beziehungen, welche zwischen den Funktionen dieser Organe bestehen, verglich, begründete er die Lehre von der inneren Sekretion. Hierunter versteht man heutzutage spezifische, durch verschiedene Gewebe erzeugte Produkte, welche durch den Blutstrom im ganzen Körper verbreitet werden und welche physiologischen Produkte als Vermittler zwischen den verschiedenen Körperteilen dienen und von Starling[4]) (1906) als Hormone bezeichnet wurden.

Gegenwärtig hat sich die Vorstellung über die innere Sekretion erweitert; sie ist nicht nur die Eigenschaft der genannten Drüsen, sondern vom physiologischen Gesichtspunkte aus hat jedes Organ, jedes Gewebe, ja sogar jede Zelle des Körpers seine eigene Sekretion, durch welche sie eine besondere Wirkung auf die anderen Zellen des Körpers ausüben und über welche sich Richet folgendermaassen

---

1) Berthold, Transplantation der Hoden. Arch. für Anat. und Physiol. 1849 S. 42.

2) Claude-Bernard, Leçons sur le diabète. Arch. de Physiol. et chim. 1876.

3) Brown-Séquard, Recherches expér. sur la physiol. et pathol. des capsules surrénales. Arch. gén. de méd. 1856 p. 385—401, 572—598.

4) E. Starling, Die chemische Koordination der Körpertätigkeiten. Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturforscher u. Ärzte S. 1—17. Leipzig 1906.

ausspricht: „Une cellule retenti sur toutes les autres, et toutes les autres retentissent sur elle."

Hansemann[1]) nannte diese Abhängigkeit der Funktionen Zellenaltruismus.

In den gemeinsamen Arbeiten mit Herrn Prof. J. Athanasiu über den künstlichen Blutkreislauf in vom Körper getrennten Organen stiessen wir auf die von Hedon und Fleig[2]) (1905) gemachte Beobachtung, nämlich die Infiltration der zirkulierenden Flüssigkeit ins Bindegewebe, insbesondere in die Muskeln, wodurch der Kreislauf und Stoffwechsel der Zellenelemente dieser Organe gestört wurde. Wir fanden, dass das Adrenalin und der Nebennierenextrakt diese Infiltration verhindert, und kamen zu dem Schluss, dass dieselben auf das Endothel der Blutkapillaren wirken, da an dieser Stelle der Übergang der Flüssigkeit in die Zwischenräume des Bindegewebes stattfindet. Folglich haben die Nebennieren einen Einfluss auf den Stoffaustausch auszuüben, der in normaler Weise durch die Wände der Kapillaren zwischen dem Plasma des Blutes und den Geweben stattfindet. Es ist die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, den Beweis für diese Rolle zu erbringen.

Bei dieser Gelegenheit spreche ich Herrn Professor J. Athanasiu meinen besten Dank aus für die liebenswürdige Leitung dieser Arbeit; die nötigen Kenntnisse, welche ich im physiologischen Institute während der 7 Jahre meiner Assistenz erlangte, gleichen manche Nachteile aus, welche jedem Lizenzierten anhaften.

II. Geschichtliches.

Eustachius[3]) (1564) entdeckte die Nebennieren an menschlichen Leichen; sie wurden zum erstenmal von Bartholinus[4]) (1669) beschrieben, welcher diesen Organen die Erzeugung eines „atralischen Humors" zuschrieb, weshalb er sie auch „atralische Kapseln" nannte; diese Benennung erhielt sich in den wissenschaftlichen Arbeiten des 17. und 18. Jahrhunderts. Das Studium der

1) Hansemann, zitiert nach Biedl, Innere Sekretion. 1910.

2) Hedon et Fleig, Action des sérums artificiels et du sérum sanguin sur le fonctionnements des organes isolés des mamifères. Arch. intern. de Physiol. t. 3 p. 95. 1905—1906.

3) Eustachius, Opuscula anatomica. De renum structura, officiis et administratione. Venise in vol. 4. 1564.

4) Bartholinus, Anatomia reformata. 1669.

Nebennieren war anfangs auf den anatomischen Bau derselben, soweit er ihre äussere Form, ihre Blutgefässe und Nerven, die Existenz eines Ausführungsgangs usw. betraf, beschränkt.

Über die Funktion dieser Organe bestanden verschiedene Ansichten je nach dem Verständnis der damaligen Zeit. In der ersten Zeit, welche bis zum Jahre 1855 dauerte, fehlten experimentelle Forschungen, weshalb die Ansichten so verschieden waren, dass die wissenschaftliche Akademie in Bordeaux im Jahre 1716 die Preisfrage stellte: „Quel est l'usage des glandes surrenales?"

Montesquieu, welcher über die vorgelegten Arbeiten zu entscheiden hatte, war so überrascht über die Meinungsverschiedenheiten dieser Arbeiten, dass er keine davon für genügend befand, um die Neugierde der Akademie über die Funktion dieser Organe zu stillen, indem er sich dahin äusserte, dass „le hasard fera peut-être quelque jour, ce que tous les soins n'ont pu faire". Von den Ansichten, welche bis zum Jahre 1855 sich erhielten, muss diejenige Bergmann's[1]) (1839) erwähnt werden, welcher glaubte, dass die Nebennieren Nervenganglien vorstellen, eine Ansicht, welche sich den heutigen Kenntnissen betreffs der Beziehungen zwischen den Nebennieren und dem Sympathicus nähert.

Die ersten Untersuchungen, welche den Nebennieren in bestimmter Weise eine Hauptrolle im Organismus zuschrieben, stammen aus dem Jahre 1855 und sind den Klinikern zu verdanken. Zu dieser Zeit zeigte Addison[2]) in einer sehr wertvollen Arbeit die Beziehungen, welche zwischen der Läsion der Nebennieren und dem klinischen Bilde der Bronzekrankheit beim Menschen bestehen. Er bemerkte bei 13 Kranken, welche diesen klinische Symptomenkomplex zeigten, eine starke Blutarmut, auffallende Färbung der Haut und der Schleimhäute, verbunden mit nervösen Herz-, Magen- und Darmstörungen, allgemeiner Schwäche und noch anderen funktionellen Störungen, welche er den Läsionen der Nebennieren zuschrieb. Trousseau nannte später diese Krankheit „die Bronzekrankheit Addison's", welche Benennung sich noch gegenwärtig erhalten hat.

Jene Arbeit Addison's diente als Anregung zum Studium der

---

1) Bergmann, Dissertatio de glandulis suprarenalibus. Göttingen 1839.

2) Addison, On the Constitutional and Local Effects of Disease of the S. B. London 1855.

Nebennieren, und seit dieser Zeit beschäftigten sich zahlreiche Physiologen mit dem Studium der Funktion dieser Organe.

In erster Linie ist Brown-Séquard[1]) zu nennen, der 1 Jahr später das Ergebnis der von ihm angestellten experimentellen Versuche über diese Organe veröffentlichte. Er stellte fest, dass die einseitige Exstirpation ohne Gefahr für das Leben des Tieres sei, während die beiderseitige immer den Tod desselben zur Folge hat.

Nach der Exstirpation dieser Organe beobachtete man immer eine beständig zunehmende Schwäche, welche zur Lähmung der Vorderfüsse, später der Hinterfüsse, zuletzt der Atmungsmuskulatur führte; die Verdauung ist gehemmt; es treten tetanische und epileptische Zuckungen und ein Sinken der Körpertemperatur auf.

Brown-Séquard behauptet, dass durch die Exstirpation der Nebennieren sich im Blute eine toxische Substanz ansammele, welche sich in Pigment umwandele; aus diesem Grunde wäre das Blut eines Tieres ohne Nebennieren giftig für ein Tier, welchem vor kurzem die Nebennieren herausgenommen wurden; dagegen könnte das Blut eines gesunden Tieres die funktionelle Tätigkeit eines solchen ohne Nebennieren sogar noch während des Todeskampfes erhalten, aber nur für kurze Zeit.

Die Arbeiten Brown-Séquard's sind von sehr hohem Wert und verknüpfen für ewig seinen Namen mit dem Studium der Funktionen der Nebennieren.

Schiff[2]) (1863), Gratiolet[3]) (1856) und Philippeaux[4]) (1856) bestritten die Schlussfolgerungen Brown-Séquard's, indem sie behaupteten, dass man die Nebennieren exstirpieren könne, ohne den Tod des Tieres zu verursachen, und wenn derselbe einträte, so wäre er die Folge des operativen Traumas, der Infektion oder der Läsion der Ganglien und Nervenfasern des Sympathicus. Deshalb machte Brown-Séquard[5]) (1858) folgenden Versuch. Er legte die Ein-

1) Brown-Séquard, Recherches expérimentales sur la physiologie de caps. surrénal. C. R. Soc. Biol. 1856.

2) Schiff, Sopra l'extirpazione dell C. S. L'Imparziale 1863 p. 234 et Union médicale 1863 p. 347.

3) Gratiolet, Note sur les effets qui suivent l'ablation des C. S. 1856. C. R. Acad. des sciences p. 468.

4) Philippeaux, Sur l'extirpation des C. S. chez les rats albinois. C. R. Acad. des sciences 1856 p. 1155.

5) Brown-Séquard, Nouvelles recherches sur l'importance des fonctions des C. S. Journal de Physiol. t. 1 p. 160—173. 1858.

geweide eines Tieres (Meerschweinchen) auf den Operationstisch heraus, machte folglich ein sehr grosses Trauma, jedoch ohne die Nebennieren vorher zu exstirpieren. Trotzdem lebten die Tiere weiter. Ein anderes Mal exstirpierte er nur eine Nebenniere mit demselben Resultate; die Tiere blieben am Leben. Die entgegengesetzten Resultate Schiff's schreibt er der Tatsache zu, dass die Exstirpation nicht vollständig war. Die später unternommenen Versuche bewiesen, dass die vollständige Exstirpation der Nebennieren immer tödlich verläuft. Die auch von Brown-Séquard selbst, von Abelous und Langlois[1]) (1892), Strehl und Weiss[2]) (1901) beobachteten Fälle, dass Tiere nach solcher Exstirpation am Leben blieben, sind wahrscheinlich der Anwesenheit von akzessorischen Nebennieren zuzuschreiben. Falls die Exstirpation nicht vollständig ist, können die Tiere sogar mit ganz kleinen Teilen der Nebennieren am Leben bleiben; nach Langlois wäre beim Hunde das Vorhandensein des elften Teils des ganzen Gewichts der Nebennieren genügend, um das Tier am Leben zu erhalten. v. Mering und Minkowski (1889) zeigten das nämliche für das Pankreas, dass es der vollständigen Exstirpation bedürfe, um einen Diabetes zu erzeugen, und dass die Zurücklassung eines ganz kleinen Teiles genüge, um das Auftreten von Zucker im Harn zu verhindern.

Die experimentellen Untersuchungen über die Physiologie der Nebenniere haben sich fortwährend seit dem Jahre 1889 vermehrt. Die von Brown-Séquard erhaltenen Resultate wurden dadurch bestätigt. Nachher wurde festgestellt, dass die an Tieren nach der Exstirpation beobachteten Symptome in mehrerer Hinsicht denen der Addison'schen Krankheit ähnlich sind, ausser der Färbung der Haut, welche aus dem Grunde fehlt, weil die Störungen sich sehr schnell entwickeln, so dass es an der nötigen Zeit fehlt, damit die Färbung der Haut eintreten kann. Man suchte danach ein Mittel zu finden, um die Zerstörung der Nebennieren langsam zu erreichen; zu diesem Zwecke injizierte Marino-Zucco[3]) (1892) eine Kultur von Tuberkelbazillen in die Nebennieren. Er beobachtete dann das

---

1) Abelous et Langlois, Fonctions des C. S. chez les cobayes. Arch. de Physiol. norm. et path. 1892 p. 465.

2) Strehl und Weiss, Beiträge zur Physiologie der Nebenniere. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 86 S. 107. 1901.

3) Marino-Zucco, Riforma medica vol. 1. 1892.

Auftreten von Flecken in der Haut des Kaninchens, welche sich langsam ausdehnten. Nothnagel[1]) (1879) und Tizzoni[2]) (1884) bestätigten dieses Resultat.

Abelous und Langlois[3]) (1897) kommen auch zu dem Schluss, dass die vollständige Exstirpation der Nebennieren in jedem Falle schnell zum Tode führt. Nach diesen Physiologen wäre es die Rolle der Nebennieren, ein dem Kurare ähnliches Gift zu neutralisieren oder zu beseitigen, welches sich in der Muskulatur bildet, sich dann im Organismus ansammelt und den Tod zur Folge hat. Diese Versuche wurden an Fröschen ausgeführt.

Die Zerstörungs- oder Exstirpationsmethode der Nebennieren beweist, dass diese Organe dem Leben unentbehrlich sind. Wenn nur eine herausgenommen wird, so vergrössert sich die andere. Stilling[4]) (1888), Langlois[5]) (1897) und Petit[6]) (1896) bestätigen dies.

Eine andere Methode, um die innere Sekretion dieser Organe zu beweisen, ist jene der Transplantation.

Abelous[7]) (1892) und Gourfein[8]) (1896) gelang es, die Nebennieren beim Frosche zu transplantieren, sie nachher zu zerstören und dadurch den Tod des Tieres herbeizuführen.

Gourfein versuchte die nämliche Methode bei Säugetieren, jedoch ohne Erfolg.

H. Christiani und M^me^ Christiani[9]) (1902) erzielten die Neubildung der Rindensubstanz bei Warmblütern, jedoch nicht auch die der Marksubstanz. Die funktionellen Resultate blieben aus, so

---

1) Nothnagel, Experimentelle Untersuchungen über die Addison'sche Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. 1879 S. 77.

2) Tizzoni, Physiologie et Path. des caps. surrénales. Arch. ital. de Biol. 1884.

3) Abelous et Langlois, Fonctions des C. S. Arch. de Physiol. norm. et path. 1892 p. 465.

4) Stilling, Note sur l'hypertrophie compensatrice des C. S. Revue de médecine 1898.

5) Langlois, Sur les fonctions de capsules surrénales. Thèse 1897.

6) Petit, Bull. de Museum 1896 no. 5.

7) Abelous, Greffes de C. S. Compt. Rend. Soc. Biol. 1892.

8) Gourfein, Recherches sur la fonction des caps. surrénal. Révue méd. de la Suisse. Romande 1896 p. 113.

9) H. Christiani et M^me^ Christiani, De l'insuffisance fonctionnelle des greffes de C. S. Compt. Rend. Soc. Biol. 1902 p. 1124.

dass anzunehmen ist, dass die Marksubstanz der Hauptbestandteil der Nebenniere ist.

Sowohl die Exstirpationsmethode als auch die der Transplantation sind indirekte Methoden, welche nicht den Funktionsmechanismus der Nebenniere erweisen können. Oliver und Schäfer[1]) (1895), Szymonowicz[2]) (1896) und Cybulski[3]) (1896) fanden eine direkte Methode und stellten zu gleicher Zeit fest, dass der Nebennierensaft, in die Blutbahn eingespritzt, zugleich den Blutdruck erhöht. Diese Arbeiten eröffneten ein neues Feld für Nachforschungen betreffs der Funktion der Nebennieren. Die Erklärung für den Mechanismus dieser Erscheinung war aber verschieden.

Olivier und Schäfer (1895) schrieben diese plötzliche Steigerung des Blutdruckes der direkten Wirkung des Nebennierenextraktes auf den Blutkreislaufapparat, insbesondere den Muskelelementen des Herzens und der Blutgefässe, zu, ganz unabhängig vom Nervensystem. Velich[4]) (1896) und Biedl[5]) (1896) bestätigten diese Ansicht, da sie dasselbe Resultat nach Unterbrechung jeder Nervenverbindung erhielten. O. Josué[6]) (1903) bewies, dass die Adrenalineinspritzung in die Venen eine Blutgefässkonstriktion der Ohrgefässe hervorruft, sogar nach der Exstirpation des oberen Halsganglions, sodass also ein Einfluss der vaso-konstriktorischen Zentren ausgeschlossen war.

Im Gegensatz hierzu glaubt Cybulski, dass dieser Extrakt auf die vaso-konstriktorischen Zentren einwirkt. Nach Gottlieb[7])

---

1) Oliver et Schäfer, The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. Journal of Physiol. 1895 p. 231. — Oliver et Schäfer, The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. Proc. physiol. soc. 1894.

2) Szymonowicz, Die Funktion der Nebenniere. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 64. 1896 S. 97.

3) Cybulski, Über die Funktion der Nebenniere. Wiener med. Wochenschrift 1896 S. 215–255.

4) Velich, Über die Wirkung des Nebennierensaftes auf den Blutkreislauf. Wiener med. Blätter 1896.

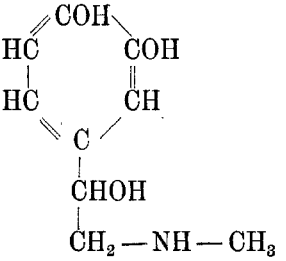
5) A. Biedl, Vorläuf. Mitt. über die physiologische Wirkung des Nebennierenextraktes. Wiener klin. Wochenschr. 1896. — A. Biedl, Innere Sekretion. 1910.

6) O. Josué, La vaso-constriction determinée par l'adrénaline n'est pas due aux centres sympathiques. Compt. Rend. Soc. Biol. 1903 p. 30.

7) Gottlieb, Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. 38 S. 99. 1896, Bd. 43 S. 286. 1899.

(1896) wirkt er nicht direkt auf die Muskelelemente, sondern auf die Nervenganglien des Herzens. Takamine[1]) (1901) und nachher Aldrich[2]) (1901—1902) stellten aus dem Nebennierenextrakt dessen aktiven vaso-konstriktorischen Bestandteil her, welchen sie Adrenalin nannten.

Gabriel Bertrand[3]) (1904) stellte das Adrenalin aus den Nebennieren des Pferdes durch eine besondere Methode her, indem er den Einfluss des Sauerstoffes dadurch ausschaltete, dass er unter CO_2 arbeitete. Bertrand bestätigt die chemische Formel des Adrenalins, so wie sie von Aldrich gegeben wurde, nämlich:



Unter dem Mikroskop ist das Adrenalin ein aus sphärischen Kristallen gebildetes Pulver, die radiäre Struktur haben und regelmässig um einen gemeinsamen Mittelpunkt gruppiert sind. Sie sind leicht zerbrechlich und zerfallen in leicht erkennbare Kristallplättchen. Das Adrenalin ist in Wasser sehr wenig löslich, aber leicht löslich in Säuren und Alkalien.

Heutzutage wird es auf synthetischem Wege hergestellt.

Das durch die Nebennieren sezernierte Adrenalin ergiesst sich fortwährend in die Nebennierenvenen. Es wurde von Vulpian[4]) (1856) mit Hilfe der Eisenchloridreaktion zuerst nachgewiesen, wobei es eine grünliche Farbe annimmt. Wir besitzen auch biologische Reaktionen, sogar sehr empfindliche, mittels welcher man das Adrenalin nachweisen kann, so z. B. die mydriatische Reaktion Meltzer's und

---

1) Takamine, The isolation of the active principe of the suprarenal gland. Journ. of Phys. 1901. — Takamine, The isolation of the active principe of the suprarenal gland. Americ. Journ. of Phys. 1901.

2) Aldrich, A preliminary Report of the active principe of the suprarenal gland. Americ. Journ. of Physiol. 1901 p. 457 and 1902 p. 359.

3) Gabriel Bertrand, Préparation de l'adrénaline pure. Bulletin de la Soc. de chimie t. 31 p. 1189 et 1289. Paris 1904.

4) Vulpian, Note sur quelques réactions propres à la subst. de caps. surrénal. C. R. Soc. Biol. 1856 p. 663.

Ehrmann's. Dieser werfen aber Giuseppe Comessatti[1]) (1909) und Cl. Gautier[2]) (1909) vor, dass dieselbe nicht spezifisch sei, da die nämliche Erscheinung durch Thyrosin, Salizylsäure, Pyrokatechin auch hervorgerufen würde. Die sicherste biologische Reaktion ist die Erhöhung des Blutdruckes. Durch diese Reaktion konnten Cybulski, Biedl und Salvioli[3]) (1902) die Anwesenheit des Adrenalins in den Nebennierenvenen feststellen. An dieser Stelle ist noch Strehl's und Weiss's Experiment zu erwähnen, welche feststellten, dass nach Herausnahme einer Nebenniere und Unterbinden der Vene der anderen eine Abnahme des Blutdruckes beobachtet wird. Das Adrenalin findet sich im Blute in gelöstem Zustande. Battelli[4]) (1902) stellte seine Anwesenheit im normalen Serum des Hundes fest. Hinsichtlich der Adrenalinerzeugung in den Nebennieren behaupten Abelous, Soulié und Toujan[5]) (1905), dass dieselbe in der Rinde stattfindet; von dort tritt es in Marksubstanz über und sammelt sich dort an. Nach Carmelo Ciaccio[6]) (1906) wird das Adrenalin in den Nebennieren durch besondere Zellen erzeugt, chromaffine Zellen genannt.

Eine andere Ansicht vertrat Battelli[7]) (1902). Er behauptet, dass das Adrenalin in verschiedenen Teilen des Organismus erzeugt wird, und dass die Nebennieren nur als Sammelort und Niederlage dieser Substanz dienen. Ganz gleich wie, es scheint, dass die Erzeugung des Adrenalins auf Rechnung des Tryptophans geschieht; Abelous, Soulié und Toujan[8]) (1905) beobachteten ein Anwachsen der Adrenalinmenge, wenn sie in vitro eine kleinere Menge dieser Substanz mit Teilen der Nebennieren zusammenmischten.

1) Giuseppe Comessatti, Über den Wert der Froschbulbusreaktion und einige Eigenschaften des Adrenalins. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 60 1909 S. 234.

2) Cl. Gautier, Remarques sur la réaction d'Ehrmann. C. R. Soc. Biol. 1909 p. 426.

3) Salvioli, Arch. italien. de Biol. vol. 37. 1902.

4) Battelli, Présence d'adr. dans le sang d'animaux normaux. Son dosage. C. R. Soc. Biol. 1902 p. 1180.

5) Abelous, Soulié et Toujan, Sur la formation de l'adrénaline par les glandes surrénales. C. R. Soc. Biol. 1905 p. 533.

6) Carmelo Ciaccio, Sur la topographie de l'adrénaline. C. R. Soc. Biol. 1906 p. 333.

7) Battelli, L'adrénaline dans l'organisme des animaux décapsulés. C. R. Soc. Biol. 1902 p. 1181.

8) Abelous, Soulié et Toujan, Sur l'origine de l'adrénaline. C. R. Soc. Biol. 1905 p. 574.

Was geschieht nun mit diesem Stoff im Organismus?

In dieser Hinsicht sind die Ansichten geteilt.

Cybulski behauptet, um die vorübergehende Wirkung des Adrenalins auf den Blutdruck zu erklären, dass es oxydiert wird. Zur Stütze dieser Ansicht dient Langlois die Tatsache, dass die Wirkung des Adrenalins bei den poikilothermen Wirbeltieren von längerer Dauer ist als bei Säugetieren, weil bei letzteren die Oxydationsprozesse viel kräftiger sind. Wenn man aber bei den ersten dieser Oxydationsprozesse steigert, indem man sie künstlich erwärmt, so bemerkt man, dass auch bei diesen die hypertensive Wirkung des Adrenalins nur von kurzer Dauer ist. Battelli[1]) (1902) wies nach, dass das Adrenalin in alkalischen Mischungen und in Gegenwart des Sauerstoffes sich in Oxyadrenalin umwandelt; diese Bedingung ist auch im Organismus erreicht.

Guarnieri und Marino-Zucco[2]) hatten diese Tatsache schon früher festgestellt; desgleichen behaupteten auch Oliver und Schäfer, dass das Adrenalin durch Dyalisierung aus dem Blute ins Gewebe übergeht. Athanasiu und Langlois[3]) (1896) zeigten, dass unter den Organen, in welchen die Zerstörung des Adrenalins stattfindet, die Leber den Hauptplatz einnimmt; aber es gibt auch noch andere Gewebe, welche das Adrenalin zerstören, wie aus den Untersuchungen von Gioffredi[4]) (1907) hervorgeht. Im Blute findet diese Zersetzung sehr langsam statt. Vos und Kochmann[5]) (1905) fanden, dass es in vitro sehr lange Zeit in Berührung mit Blut stehen kann, ohne sich zu verändern.

Zwischen den Nebennieren und den anderen Drüsen mit innerer Sekretion, insbesondere dem Pankreas, scheinen einige funktionelle Beziehungen zu bestehen. Vosbourgh und Richard[6]) (1904),

1) Battelli, L'adrénaline dans l'organisme des animaux décapsulés. C. R. Soc. Biol. 1902 p. 1181.

2) Guarneri et Marino-Zucco, Arch. ital. de biologie. t. 10. 1888.

3) Athanasiu et Langlois, Du rôle du foie dans la destruction de la substance active des capsules surrénales. C. R. Soc. Biol. 1896 p. 575.

4) Gioffredi, La distruzzione dell' adrenalina nell' organismo. Arch. die farmacologia sperimentale et scienze affini 1907 p. 145.

5) Vos et Kochmann, De la rapidité avec laquelle le principe actif des capsules surrénales disparait du sang. Arch. intern. Pharmac. 1905 p. 81.

6) Vosbourgh and Richard, An experimental study of the sugar content and extravascular coagulation of the blood after administration of Adrenalin. Americ. Journ. of Physiol. 1903.

später Herter[1]) (1904) erhielten Hyperglykämie und sogar Glykosurie durch Bestreichen der Pankreasdrüse mit einer Adrenalinlösung, desgleichen durch starkes Reiben der Nebennieren oder bloss durch Einspritzung einer bestimmten Menge von Nebennierenextrakt. Zu gleicher Zeit nimmt die glykolytische Kraft des Blutes ab. Um dieses zu erklären, nahmen Vosbourgh und Richard, nachher Herter an, dass das Adrenalin eine Hemmung der Funktion der Pankreasdrüse bewirkt. Zuelzer[2]) (1901) geht sogar noch weiter und glaubt, dass der Pankreasdiabetes von Mering und Minkowski seinen Ursprung in den Nebennieren hat und erklärt ihn folgendermaassen: Die normale Sekretion der Nebennieren wird zum grossen Teil durch die Pankreasdrüse neutralisiert, folglich ist der Diabetes nach der Exstirpation des Pankreas der Ansammlung des Adrenalins im Organismus zuzuschreiben; er kann also als ein positiver Diabetes der Nebennieren und nicht als ein negativer Diabetes des Pankreas angesehen werden.

Frugoni[3]) (1908) bestätigt die Ergebnisse Zuelzer's und zeigt zu gleicher Zeit, dass eine Menge Adrenalin, welche sonst genügend ist, um die Glykosurie zu erregen, nicht mehr dazu imstande ist, falls das Tier vorher eine Menge aktiven Pankreasextraktes erhalten hat, welch letzterer sogar in vitro das Adrenalin zerstört. Dieser physiologische Antagonismus zwischen dem Pankreas und den Nebennieren wurde auch von Lépine und Löwi, Benedicenti[4]) (1906) u. a. angenommen.

Letzterer bewies, dass eine Verminderung bis zu einer vollständigen Hemmung der Pankreassekretion eintrete, wenn man einem Hunde mit einer Pawlow'schen Pankreasfistel 1—3 mg Adrenalin subkutan injizierte; die gleiche Wirkung hatte auch das Eingeben von grossen Mengen Adrenalin per os. Für die physiologischen Beziehungen, welche zwischen den Nebennieren und dem Pankreas bestehen, sprechen auch die Versuche Jean

---

1) Herter, Virchow's Arch. Bd. 169 S. 479. 1904.

2) Zuelzer, Zur Frage des Nebennierendiabetes. Berliner klin. Wochenschrift 1901.

3) Frugoni, La glycozurie adrénalinique et l'influence qu'exercent sur elle l'extrait et le suc pancreatique. Arch. italien. de Biol. 1908 p. 209.

4) Benedicenti, L'action de l'adrénaline sur la secretion pancreatique. Arch. italien. de Biol. 1906 t. 45.

Gautrelet's und Louis Thomas'[1]) (1909), welche fanden, dass die Exstirpation der Nebennieren die Adrenalinglykosurie aufhebt, nicht aber die Phloridzinglykosurie. Giuseppe Comessati[2]) (1909) bestritt den Antagonismus zwischen Adrenalin und dem Pankreasextrakt.

Zwischen der Leber und den Nebennieren besteht auch ein funktionelles Verhältnis. Oswald Schwartz[3]) (1909) fand, dass nach der Exstirpation der Nebennieren bei der Maus das Glykogen in der Leber fehlt, und nimmt an, dass in diesem Falle die Erzeugung des Glykogens aus den Nahrungsstoffen verhindert ist. Die Schwartz'schen Ergebnisse wurden von Kahn und Starkenstein[4]) (1911) bestätigt. Diese behaupten, dass die toxische Wirkung des Adrenalins gerade der Gegenwart des Glykogens, welches sich im Körper der Tiere auffindet, zuzuschreiben sei. Ein Beweis wäre, dass Adrenalineinspritzungen plus Glykogen giftiger seien.

Noël Paton[5]) (1905) studierte die Wirkung des Adrenalins auf die anderen Drüsen, wie Schilddrüsen, Nieren. Das Adrenalin übt auch auf andere Funktionen des Organismus eine Wirkung aus. So sah Camus[6]) (1904), dass eine intravenöse Adrenalineinspritzung die Strömung der Lymphe durch den Brustgang beschleunigt.

Meltzer und Auer[7]) (1905) bemerkten eine Verminderung der Absorption als Folge der Wirkung des Adrenalins, weil letzteres den Tonus des kontraktilen Protoplasmas der Endothelzellen verstärke und die Poren dieser Zellen, durch welche der Stoffwechsel zwischen dem Blute und der Lymphe aus den Geweben stattfindet, schliesse.

Das Adrenalin beeinflusst auch den Stoffwechsel der Kohle-

---

1) Jean Gautrelet et L. Thomas, L'ablation des surrénales suprime la glycozurie adrénalinique. Journ. de Path. et Phys. 1909.

2) Giuseppe Comessati, Pankreasextrakt und Adrenalin. Arch. f. exper. Path. u. Physiol. 1909 S. 243.

3) Oswald Schwartz, Über Stoffwechselstörungen nach der Exstirpation der Nebennieren. Wiener klin. Wochenschr. 1909.

4) Kahn und Starkenstein, Über das Verhalten des Glykogens nach Nebennierenexstirpation. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 139 1911 S. 183.

5) Noël Paton, The influence of adrenaline and tyroid extract on the metabolism in diabetes. Scotch med. and surg. Journ. t. 11 p. 6 1905.

6) L. Camus, Action de l'adrénaline sur l'écoulement de la lymphe. C. R. Soc. Biol. t. 56 p. 552. 1904.

7) Meltzer and Auer, Influence of suprarenal extract upon absorption and transudation. Trans. of the Assoc. of Americ. Phys. vol. 19 p. 208. 1904.

hydrate. Dieses ergibt sich aus den Arbeiten verschiedener Forscher, darunter: Frugoni, Gautrelet und Louis Thomas, Herter und Watermann u. a.

III. Die Dauer des Überlebens von Säugetieren nach der Exstirpation der Nebennieren.

a) Beiderseitige Exstirpation in einer Sitzung.

Die meisten unserer Versuche wurden an Hunden ausgeführt, da dieselben widerstandsfähiger als Kaninchen und Meerschweinchen sind, und weil akzessorische Nebennieren sehr selten bei diesen Tieren aufgefunden werden. Die Katze ist widerstandsfähiger als der Hund. Da aber Katzen schwerer zu beschaffen waren, so sind nur wenige Versuche mit denselben ausgeführt worden.

Nicht alle Forscher haben das gleiche Verfahren bei der Exstirpation der Nebennieren angewendet. Szymonowicz[1]) (1896) eröffnete die Bauchhöhle in der Mittellinie und verhinderte eine Abkühlung des Darmes durch warme Tücher. Nothnagel[2]) (1879) und Tizzoni[3]) (1886) zerstörten die Nebennieren, indem sie dieselben mittels einer Pinzette zerdrückten, Alezais und Arnaud[4]) (1891) durch Abschaben. Diese Methoden sind aber fehlerhaft, da es sehr schwer ist, die Nebennieren vollständigzu zerstören, besonders die rechte. Dadurch wurde nicht eine vollständige Exstirpation erzielt, weshalb auch die erhaltenen Resultate nicht übereinstimmen.

Langlois[5]) (1893) machte den Einschnitt seitlich und benutzte in einigen Fällen den Termokauter; die Wunde ist aber in diesem Falle gross, da die lombo-dorsale Muskulatur durchschnitten werden musste.

---

1) Szymonowicz, Die Funktion der Nebenniere: Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 64 S. 97 1896.

2) Nothnagel, Experimentelle Untersuchungen über die Addison'sche Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. 1879.

3) Tizzoni, Ablation des caps. surrénal. chez les chiens. Arch. ital. de Biol. 1886.

4) Alezais et Arnaud, Recherches expérim. sur les caps. surrénal. Marseille medical 1891.

5) Langlois, Destruction des caps. surrénal. chez les chiens. C. R. Soc. Biol. 1893 und Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1893 p. 488.

Technik unseres Operationsverfahrens. Die Nebennieren befinden sich in der Bauchhöhle, neben den Nieren, mit welchen sie durch Bindegewebe verbunden sind. Die rechte Nebenniere liegt gleich neben der Hohlvene, mit welcher sie in innigster Verbindung steht; desgleichen ist sie durch Bindegewebe mit den anderen benachbarten Organen vereinigt, wodurch oftmals die Exstirpation sehr erschwert wird. Die linke Nebenniere ist mehr entfernt von der Hohlvene, deshalb ist deren Exstirpation viel leichter. Das Arteriensystem dieser Drüsen hat drei Ursprünge: Eine Arterie entspringt aus der Diaphragmaarterie; die zweite aus der Aorta in der Richtung der Mesenterialarterie, manchmal sind es zwei Zweige, die aus der Aorta entspringen; die dritte stammt aus der Nierenarterie. Alle drei Arterien teilen sich in Äste, noch bevor sie die Nebennieren erreichen. Die aus dieser Verzweigung stammenden kleinen Äste schliessen sich sehr leicht während der Loslösung der Nebennieren aus dem Bindegewebe. Es ist deshalb unnötig, diese kleinen Arterien zu unterbinden.

Das Venensystem wird durch eine Seitenvene gebildet, deren Ursprung in den Rückenmuskeln der Bauchhöhle liegt. Sie zieht sich an der unteren Fläche der Nebenniere hin, wo sie das Blut aus der anderen Nebenniere durch mehrere kurze Zweige erhält, um sich alsbald in die Hohlvene zu ergiessen. Die Länge der Nebennierenvenen ist unbedeutend, besonders bei der rechten.

Die Bauchhöhle wird in der Mittellinie geöffnet. Es ist immer ratsam, mit der Operation der rechten Nebenniere zu beginnen, weil diese grössere Sorgfalt und mehr Zeit erfordert. Ein Assistent hält die Därme und die Leber mittels zweier Spateln oder noch besser mit den Händen beiseite. Um zu den Nebennieren zu gelangen, muss das Band, welches die Leber und die Nieren verbindet, mit einer Schere durchschnitten werden. Nachher wird mittels einer Hohlsonde oder einer stumpfen Nadel das Mesenterium, welches die Nebennierenvene bedeckt, aufgehoben, um dieselbe freizulegen. Dieses muss auf einer möglichst grossen Strecke geschehen, um diese zweimal unterbinden zu können, das erstemal zwischen der Nebenniere und der Hohlvene, das zweitemal, bevor die Vene die Nebenniere erreicht. Jedenfalls wird zuerst in letzter Richtung unterbunden, um das Anschwellen der Vene zu verhindern. Die Vene wird zwischen den beiden Ligaturen durchschnitten. Alsdann entfernt man beide Enden mittels Hohlsonde, indem man das Binde-

gewebe lostrennt, bis die Vene vollständig von der Nebenniere losgelöst ist. Darauf wird die Nebenniere durch Zerreissen des Bindegewebes, welches sie mit der Hohlvene und den benachbarten Geweben verbindet, freigelegt. Zu dem Ende beginnt man an einem Ende der Nebenniere und trennt mit dem Finger das Bindegewebe bis zum anderen Ende. Das Anfassen der Nebennieren durch Metallpinzetten muss vermieden werden, denn dadurch zerdrückt man dieselben und ist nicht sicher, ob die vollständige Exstirpation erreicht ist. Dies ist jedoch der Fall, wenn die losgelöste Nebenniere vollständig mit ihrem bindegewebigen Überzug bedeckt bleibt.

Die Exstirpation der linken Nebenniere wird in derselben Weise ausgeführt; nur ist die Operation viel leichter, da sie von der Hohlvene mehr entfernt ist. Die Vene dieser Nebenniere ergiesst sich in die Nierenvene, so dass sie leichter unterbunden werden kann.

Vermittels dieser Methode kann man, insbesondere bei jungen Hunden, die vollständige Exstirpation beider Nebennieren, ohne Blutung, in 30—40 Minuten ausführen.

Aus der folgenden Tabelle, welche die von uns ausgeführten Experimente enthält, kann die Dauer des Überlebens bei den von uns operierten Säugetieren ersehen werden; im Durchschnitt war die Dauer folgende:

beim Hunde	10 Std.	7 Min.,	Durchschnitt	von	25	Versuchen,
bei der Katze	45 „	26 „	„	„	9	„
beim Kaninchen	7 „	— „	„	„	4	„

Tabelle über die Dauer des Überlebens der Säugetiere nach Exstirpation der Nebennieren in einer Sitzung.

Laufende Nummer des Experimentes	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Dauer des Überlebens
6	12. April 1908	Hund 5 000 g	12 h 00′
7	16. „ 1908	„ 5 500 „	12 h 00′
8	19. „ 1908	„ 4 500 „	9 h 30′
18	23. März 1909	„ 17 700 „	12 h 00′
19	26. „ 1909	„ 23 000 „	10 h 00′
20	28. „ 1909	„ 17 200 „	10 h 00′
21	4. April 1909	„ 15 500 „	10 h 00′
22	21. „ 1909	„ 15 000 „	10 h 00′
23	18. Mai 1909	„ 9 400 „	6 h 00′

Laufende Nummer des Experimentes	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Dauer des Überlebens
32	9. Juli 1909	Hund 11 700 g	12 h 00′
33	13. „ 1909	„ 5 700 „	7 h 00′
37	17. Septbr. 1909	„ 3 650 „	9 h 00′
40	23. „ 1909	„ 4 100 „	11 h 30′
43	29. „ 1909	„ 6 500 „	11 h 00′
45	7. Oktober 1909	„ 16 000 „	10 h 30′
47	9. „ 1909	„ 6 000 „	14 h 00′
49	19. „ 1909	„ 12 000 „	11 h 00′
71	20. Mai 1910	„ 4 350 „	8 h 00′
72	13. Juni 1910	„ 3 350 „	12 h 00′
75	6. Septbr. 1910	„ 6 100 „	7 h 00′
83	12. Juli 1911	„ 15 900 „	8 h 00′
87	10. „ 1912	„ 21 000 „	11 h 30′
88	12. „ 1912	„ 14 300 „	10 h 00′
92	25. „ 1912	„ 20 300 „	9 h 00′
93	27. „ 1912	„ 14 600 „	10 h 00′
1	29. Novbr. 1907	Katze 2 550 g	16 h 00′
15	6. Januar 1909	„ 1 900 „	55 h 00′
17	10. „ 1909	„ 2 700 „	40 h 00′
27	24. Juni 1909	„ 2 175 „	30 h 00′
28	29. „ 1909	„ 2 610 „	20 h 00′
31	7. Juli 1909	„ 1 559 „	12 h 00′
35	15. „ 1909	„ 2 354 „	84 h 00′
70	22. April 1910	„ 2 200 „	96 h 00′
76	10. Septbr. 1910	„ 2 700 „	56 h 00′
2	19. März 1908	Kaninchen 1 695 g	6 h 00′
3	19. „ 1908	„ 1 866 „	10 h 00′
4	8. April 1908	„ 1 795 „	6 h 30′
5	9. „ 1908	„ 1 140 „	6 h 00′

Die nach der Exstirpation der Nebennieren beobachteten Erscheinungen wurden schon im Jahre 1856 von Brown-Séquard meisterhaft beschrieben; er teilte sie in Lähmungen und Konvulsionen ein: „Gleich nach der Operation magern die Tiere fortwährend ab und bekommen kurz vor dem Tode eine halbseitige Lähmung, welche sich sofort in vollständige Lähmung der Hinterbeine verwandelt; doch bleibt die Sensibilität erhalten. Die Lähmung geht nachher auf die Vorderbeine über, und zugleich erscheinen Störungen der Atmung und des Blutkreislaufes, das Tier liegt auf der Seite und atmet schwer; diesen Erscheinungen folgen Zuckungen, Delirien und Koma."

In meinen Versuchen wurden die Tiere längere Zeit beobachtet, um das vollständige Bild der Störungen zu erhalten.

Im allgemeinen erwacht das Tier sehr schnell aus der Chloroformnarkose und benimmt sich wie ein normales Tier; der Blick ist

lebhaft, der Gang sicher, und es kommt sogleich auf Ruf, es frisst und trinkt nicht; doch beobachtete ich einige Fälle, wo das Tier 3—4 Stunden nach der Operation sehr wenig Wasser trank.

Dieser Zustand dauert 6—7 Stunden; nachher verliert das Tier seine Lebhaftigkeit, bleibt mehr liegen, und wenn man es zum Gehen zwingt, bemerkt man Störungen im Gange, ja sogar Neigung zum Umfallen. Zwischen der neunten und zwölften Stunde werden die Störungen noch auffallender; es ist dem Tiere unmöglich, zu stehen, die Atmung ist tiefer und dyspnöisch, die Sensibilität der Haut viel geringer.

Beim Einschneiden in die Haut entleert sich wenig Blut. Dasselbe ist sehr klebrig und schwarz. Von diesem Augenblick an nehmen die funktionellen Störungen sehr schnell zu, und spätestens nach 2 Stunden tritt der Tod ein. In einigen Fällen bleibt das Bewusstsein noch während der Lähmung erhalten, und das Tier geht nach 1—2 Stunden ein.

In manchen Fällen bemerkte ich Zuckungen, sogar der Epilepsie ähnliche Bewegungen während der 2—3 Stunden vor dem Tode. Bei diesen Tieren bemerkte man eine Erhöhung der Körpertemperatur, statt Herabminderung derselben.

Ausser diesen Erscheinungen findet noch ein Sinken des Blutdruckes statt; der Blutdruck sinkt von 14—15 cm Hg (in der Karotis) auf 3–4 cm Hg, die Körpertemperatur von 38—39° C. auf 34—35° C. herab. Zwischen beiden Funktionen, nämlich dem Blutdruck und der Körpertemperatur, besteht ein Parallelismus. Die Herzstösse vermehren sich bis auf 136—140 in der Minute.

b) Exstirpation der Nebennieren in zwei nach verschiedenen Zeiträumen folgenden Sitzungen.

Langlois[1]) (1898) bemerkte, dass Tiere, deren beide Nebennieren nach verschiedenen Zeiträumen (15—66 Tage) herausgenommen wurden, bis 52 Tage überlebten, während, wenn die beiderseitige Exstirpation in derselben Sitzung stattfand, sie im Durchschnitt kaum 28 Stunden überlebten.

Bei den von uns unternommenen Versuchen liessen wir einen Zeitraum von 10 Tagen bis 7 Monaten zwischen den beiden Exstirpationen verstreichen.

1) Langlois, Fonction des capsules surrénales. Travaux de laboratoire Ch. Richet t. 4. 1898.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Laufende Nummer des Versuches	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Dauer des Überlebens	Bemerkungen
9	29. April 1908	Hund 4000 g	36 h 00′	nach 10 Tagen Zeitraum
10	29. „ 1908	„ 5000 „	20 h 00′	„ 10 „ „
11	14. Mai 1908	„ 5000 „	96 h 00′	„ 13 „ „
12	14. „ 1908	„ 4500 „	44 h 00′	„ 13 „ „
13	15. „ 1908	„ 3400 „	24 h 00′	„ 7 Monaten „
14	18. Juni 1908	„ 3000 „	26 h 30′	„ 7 „ „

In diesen sechs Versuchen war die Dauer des Überlebens wenigstens 20 und höchstens 96 Stunden, im Durchschnitte war sie 42 Stunden; sie übertrifft um vieles den Durchschnitt des Überlebens bei Tieren, deren Nebennieren in einer Sitzung herausgenommen wurden.

IV. Die Änderungen des Blutes nach der Exstirpation der Nebennieren.

In einer meiner früheren Arbeiten stellte ich mit Professor J. Athanasiu[1]) (1908) fest, dass die Infiltration, welche gewöhnlich bei der künstlichen Zirkulation mit der Locke'schen Lösung erscheint, verhindert wird, falls man der zirkulierenden Flüssigkeit Nebennierenextrakt oder Adrenalin ($^1/_{5000}$—$^1/_{10000}$) beifügt.

Dieses Ergebnis war der Ausgangspunkt der späteren Versuche, durch welche ich den Änderungen im Blute nach der Exstirpation der Nebennieren nachforschte.

a) Zahl der roten Blutkörperchen. Technik.

Zur Zählung der roten Blutkörperchen bediente ich mich des Hämatimeters von Hayem und Nachet, als künstliches Serum zur Verdünnung des Blutes der Locke'schen Lösung, welcher eine kleine Menge Osmiumsäure zugesetzt wurde, und zwar zu 100 Teilen der Locke'schen Lösung 10 Tropfen einer 1 %igen Lösung von Osmiumsäure. Das Blut wurde entweder aus peripheren Gefässen (aus dem Ohr durch Einschnitte in die Haut) oder aus den grossen Arterien (Karotis oder Femoralis) entnommen.

1) J. Athanasiu et A. Gradinescu, La circulation artificielie dans les muscles. Action de l'adrénaline sur l'endothelium vasculaire. C. R. Soc. Biol. 1908 p. 613.

Tabelle der Änderungen der roten Blutkörperchen nach Exstirpation der Nebennieren.

Laufende Nummer des Versuches	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Vor der Exstirpation		Nach der Exstirpation	
			Zahl der roten Blutkörperchen pro Kubikmillim.	Bemerkungen	Zahl der roten Blutkörperchen pro Kubikmillim.	Bemerkungen
18	23. März 1909	Hund 17 700 g	6 931 000	Blut aus der Femoralarterie	10 478 000	Blut aus der Femoralis 9 h nach Exstirpation
19	26. „ 1909	„ 23 000 „	7 595 000	Blut aus dem Ohre	9 915 000	Blut aus dem Ohre. 10 h nach der Exstirpation
20	28. „ 1909	„ 17 200 „	6 324 000	do.	8 277 000	6 h 30′ nach d. Exstirpation
21	4. April 1909	„ 15 500 „	6 215 000	do.	9 965 000	8 h nach der „
22	21. „ 1909	„ 15 000 „	7 223 000	do.	11 532 000	10 h „ „ „
32	9. Juli 1909	„ 11 700 „	7 073 500	do.	10 031 700	Blut aus der Karotis. 12 h nach Exstirpation
56	24. Dezbr. 1909	„ 8 750 „	6 712 812	Exstirpation u. Adrenalin-einspritzung	7 717 000	nach 13 h
57	28. „ 1909	„ 9 000 „	8 420 890	do.	11 662 000	—
61	2. Januar 1910	„ 15 000 „	8 017 615	do.	11 342 800	nach 20 h
69	16. „ 1911	„ 6 300 „	6 686 500	do.	10 287 225	„ 9 h
83	12. Juli 1911	„ 15 900 „	7 012 000	Blut aus dem Ohre	9 646 875	„ 8 h
88	12. „ 1912	„ 14 300 „	7 553 000	do.	9 348 000	„ 8 h
89	16. „ 1912	„ 18 000 „	6 640 000	do.	7 519 000	—
90	18. „ 1912	„ 20 100 „	6 739 600	do.	9 545 000	—
91	23. „ 1912	„ 20 400 „	6 789 000	do.	7 802 000	—
92	25. „ 1912	„ 14 600 „	6 394 000	do.	8 891 000	—
93	27. „ 1912	„ 14 600 „	6 744 000	do.	8 930 000	—
29	5. Juli 1909	„ 3 700 „	7 043 375	Exstirpation u. Einspritzung Locke'scher Lösung	8 616 000	—
30	5. „ 1909	„ 3 750 „	6 774 250	Kontrolltier mit Trauma u. Einspritzung Locke'scher Lösung	5 307 925	—
24	19. Mai 1909	„ klein	7 965 000	Kontrolltier mit Trauma	7 802 000 7 967 000	nach 7 h „ 20 h
1	10. Januar 1909	Katze 2 700 g	7 874 000	Blut aus dem Ohre	13 361 000	Blut aus dem Ohre. 14 h nach Exstirpation
27	24. Juni 1909	„ 2 175 g	7 982 000	do.	14 620 500	Blut aus der Karotis. 17 h nach der Exstirpation
28	29. „ 1909	„ 2 610 „	8 277 000	do.	11 962 000	10 h „ „ „
31	7. Juli 1909	„ 1 559 „	6 302 625	do.	9 003 750	11 h „ „ „
35	15. „ 1909	„ 2 354 „	7 417 375	do.	14 193 125	nach 83 h

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der vorstehenden Tabelle (S. 207) wiedergegeben.

Aus den in dieser Tabelle angegebenen Versuchen ergibt sich, dass das Blut nach der Exstirpation der Nebennieren mehr rote Blutkörperchen enthält.

Der Durchschnitt für die 17 an Hunden ausgeführten Experimente ist folgender:

Rote Blutkörperchen pro Kubikmillimeter Blut vor der Exstirpation 7 002 524
Rote Blutkörperchen pro Kubikmillimeter Blut nach der Exstirpation 9 034 682

Der Zuwachs der Zahl der roten Blutkörperchen war 28,5 %.

Der Durchschnitt für die fünf an Katzen ausgeführten Versuche war:

Rote Blutkörperchen pro Kubikmillimeter Blut vor der Exstirpation 7 570 600
Rote Blutkörperchen pro Kubikmillimeter Blut nach der Exstirpation 12 628 075

Der Zuwachs an roten Blutkörperchen war also 72 %.

Dieser Zuwachs findet fortschreitend statt, und als Beispiel dient folgendes Experiment:

24. Juni 1909. Katze, 2175 g Gewicht.

Rote Blutkörperchen pro Kubikmillimeter Blut (Ohr) vor der Exstirpation 8 153 000
Rote Blutkörperchen pro Kubikmillimeter Blut 10 Stunden nach der Exstirpation 10 000 000
Rote Blutkörperchen pro Kubikmillimeter Blut 13 Stunden nach der Exstirpation 12 818 000
Rote Blutkörperchen pro Kubikmillimeter Blut 17 Stunden nach der Exstirpation 14 620 000

Zuwachs der Zahl der roten Blutkörperchen: 78 %.

Hier kann keine Rede von einer Neubildung der roten Blutkörperchen sein, da die Zeit zu kurz ist, in der diese Erscheinung sich feststellen lässt. Man hat es sicher mit einer Konzentrierung des Blutes durch Eindringen des Plasmas in das Bindegewebe oder die serösen Höhlen zu tun, insbesondere in die Bauchhöhle, ein

anderes Mal und meistens im Sommer auch in den Darm, wodurch Diarrhöe entsteht.

Die Ursache dieser Erscheinung ist nicht das Operationstrauma; dies geht daraus hervor, dass die Tiere, welche als Kontrolltiere dienten und bei denen die Laparatomie nach der gleichen Art ausgeführt wurde, doch keinen Zuwachs der roten Blutkörperchen zeigten.

Die intravenösen Einspritzungen des sterilisierten Locke'schen Serums vermindern den Zuwachs der roten Blutkörperchen der Tiere ohne Nebennieren, wie folgende Experimente beweisen:

5. Juli 1909. Exstirpation der Nebennieren und Einspritzung des Locke'schen Serums bei einer Hündin von 3700 g Gewicht. Temperatur: 38,9° C.

Rote Blutkörperchen vor der Exstirpation: 7 074 375 pro Kubikmillim.
Weisse „ „ „ „ 7 218 „ „

Die Nebennieren wurden um 7½ Uhr morgens exstirpiert.

Die vor der Exstirpation entnommenen Muskeln enthielten 74,55 % Wasser.

Um 10 Uhr morgens wurden 60 ccm Locke'scher Lösung in die Jugularvene eingespritzt.

Um 12 Uhr mittags wurden wieder 60 ccm Locke'scher Lösung in die Jugularvene eingespritzt.

Um 2 Uhr 30 Min. nachmittags wurden 80 ccm Locke'scher Lösung in die Jugularvene eingespritzt.

Um 5 Uhr 30 Min. nachmittags wurden noch 60 ccm Locke'scher Lösung in die Jugularvene eingespritzt.

Um 5 Uhr 30 Min. nachmittags:

Rote Blutkörperchen: 7 546 000 pro Kubikmillimeter
Weisse „ 16 807 „ „
Temperatur: 39,5° C.

Um 10 Uhr 15 Min. abends wurden von neuem 60 ccm Locke scher Lösung eingespritzt. Temperatur: 38,9° C.

Rote Blutkörperchen: 8 617 875 pro Kubikmillimeter
Weisse „ 15 949 „ „

Um 12 Uhr 30 Min. nachts:

Rote Blutkörperchen: 8 703 625 pro Kubikmillimeter
Weisse „ 25 725 „ „
Temperatur: 37,4° C.

Um 1 Uhr 30 Min. morgens begann der Todeskampf; die in diesem Augenblicke entnommenen Muskeln enthielten 73,52 % an Wasser.

Um 2 Uhr morgens:

Rote Blutkörperchen: 8616875 pro Kubikmillimeter
Weisse „ 31525 „ „

Das Tier zeigte epileptische Anfälle von kurzer Dauer, alle Reflexe sind gesteigert; darauf folgte ein Depressionsstadium. Am 6. Juli 1909 um 3 Uhr morgens trat der Tod ein. Es lebte also 19 Stunden.

5. Juli 1909. Kontrolltier zu vorstehendem Versuche: schwarze Hündin. Gewicht: 3750 g. Temperatur: 38,5° C.

Rote Blutkörperchen vor der Operation: 6774250 pro Kubikmillim.
Weisse „ „ „ „ 10718 „ „

Wassergehalt der Muskeln vor der Operation: 75,82 %.

Um 8 Uhr 45 Min. morgens wurde die Operationswunde ohne Exstirpation der Nebennieren gemacht.

Um 10 Uhr 45 Min. morgens wurden 60 ccm Locke'scher Lösung in die Jugularvene eingespritzt.

Desgleichen um 3 Uhr nachmittags.

Desgleichen um 5 Uhr 55 Min. nachmittags:

Rote Blutkörperchen: 5307925 pro Kubikmillimeter
Weisse „ 21420 „ „
Temperatur: 38,8° C.

Um 11 Uhr nachts wurden nochmals 60 ccm Locke'scher Lösung eingespritzt:

Rote Blutkörperchen: 6259750 pro Kubikmillimeter
Weisse „ 47162 „ „
Temperatur: 38,4° C.

Um 12 Uhr 30 Min. nachts:

Rote Blutkörperchen: 6645655 pro Kubikmillimeter
Weisse „ 47162 „ „

In den um 1 Uhr 30 Min. nachts entnommenen Muskeln wurde ein Wassergehalt von 75,49 % festgestellt.

Die Locke'schen Serumeinspritzungen erzeugten beim Kontrolltier eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, die nach einiger Zeit wieder zur Anfangszahl zurückkehrte.

Die Konzentrierung des Blutes an roten Blutkörperchen bei Tieren, bei welchen die Exstirpation der Nebennieren ausgeführt worden ist, ist folglich eine beständige Erscheinung. Dieses Ergebnis steht im Gegensatze zu der Behauptung von Szymonowicz[1] (1896); letzterer sah diesen Zuwachs in zwei Fällen und glaubte, er sei ein Zufall als Folge der Diarrhöe; v. Hultgren und Andersson[2] schrieben ihn dem Hunger zu.

Auch die weissen Blutkörperchen zeigen einen Zuwachs; auf diese Elemente ist aber das Operationstrauma nicht ohne Einfluss, wie das Kontrolltier beweist.

b) Plasma.

Zu gleicher Zeit mit der Zählung der roten Blutkörperchen unternahm ich auch Nachforschungen über die physikalisch-chemischen Konstanten des Plasmas, indem ich die Gefrierpunktserniedrigung, die elektrische Leitfähigkeit, die Viskosität und das Brechungsverhältnis bestimmte.

Technik. Zu diesem Zwecke benutzte ich das Blutserum, da das Plasma ohne Beimischung chemischer Substanzen, die aber die Konstanten, die wir bestimmen wollen, verändern, nicht flüssig erhalten werden kann.

Das gewonnene Blut wurde in einigen Fällen an einem kalten Orte bis zum folgenden Tag aufbewahrt, damit es gerinnt und das Serum auspresst; andernfalls wurde es sofort defibriniert. In beiden Fällen wurde es zentrifugiert.

An diesem Serum wurden die Bestimmungen der physikalisch-chemischen Konstanten ausgeführt. Das Messen der elektrischen Leitfähigkeit geschah mittels der Kohlrausch'schen (von Ostwald abgeänderten) Methode, die Bestimmung des Gefrierpunktes mit Hilfe des Beckmann'schen Kryoskops.

In zwei Fällen suchte ich auch refraktometrische Bestimmungen mittels des Pulfrich'schen Refraktometers für organische Flüssigkeiten (Tauschrefraktometer) zu machen, desgleichen die Viskosität mittels des Ostwald'schen Viskosimeters zu bestimmen.

---

1) Szymonowicz, Die Funktion der Nebennieren. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1896 S. 97—164.

2) Hultgren und Andersson, Studien zur Physiologie und Anatomie der Nebenniere Bd. 1. Leipzig 1899.

Als Beispiel erwähne ich folgenden Versuch:

9. Juli 1909. Hund. Gewicht: 11700 g. Temperatur: 38,2° C. Zum Zwecke der Blutkörperchenzählung wurde um 10 Uhr abends Blut aus den Ohrgefässen entnommen, desgleichen Blut aus der Femoralarterie für die Bestimmung der physikalisch-chemischen Konstanten.

Rote Blutkörperchen: 7073500 pro Kubikmillimeter
Weisse „ 16335 „ „

Kryoskopie: Destilliertes Wasser = 2,430° C.
Serum = 1,795° C.
$\Delta = -0{,}635°$ C.

$K = 123{,}3972 \times 10^{-4}$.

Wassergehalt der Muskeln vor der Exstirpation: 76,60 %. Die Exstirpation wurde um 11 Uhr 30 Min. nachts ausgeführt.

10. Juli 1909. 8 Uhr 30 Min. morgens. Temperatur: 39,8° C.
Rote Blutkörperchen: 9918631 pro Kubikmillim. (Blut aus dem Ohre)
Weisse „ 20451 „ „
Rote „ 10031730 „ „ (Blut aus der Karotis um 10 Uhr morgens entnommen)
Weisse „ 4716 „ „

Um 10 Uhr 15 Min. wurde Blut aus der Karotis zur Bestimmung der physikalisch-chemischen Konstanten entnommen; der Hund lag im Todeskampf nach der Zuckungsperiode.

Kryoskopie: Destilliertes Wasser = 2,405° C.
Serum = 1,775° C.
$\Delta = -0{,}630°$ C.

$K = 123{,}3980 \times 10^{-4}$.

Wassergehalt der Muskeln nach der Exstirpation: 73,06 %. Der Hund starb um 10 Uhr 30 Min. morgens.

In der Bauchhöhle fand sich eine grosse Menge Flüssigkeit, welche an der Luft sehr schnell gerann. Folglich war der grösste Teil des Plasmas in die Bauchhöhle getreten.

Die Ergebnisse der anderen Experimente dieser Art sind in folgender Tabelle wiedergegeben:

Tabelle über die Veränderungen der physikalisch-chemischen Konstanten des Blutes bei Tieren nach Exstirpation der Nebennieren.

Lauf. Nr. des Experiments	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Rote Blutkörperchen pro Kubikmillimeter		Elektrische Leitfähigkeit, Kryoskopie, Viskosität und Refraktometrie		Bemerkungen
			vor d. Exstirpat.	nach d. Exstirpat.	vor der Exstirpation	nach d. Exstirpation	
18	23. März 1909	Hund 17000 g	6913000 (Femoralis) 7913000 (Ohr)	10478000	$K = 127533 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}610$	$K = 122312 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}640$	Überleben 12 h
19	26. „ 1909	„ 23000 „	7595000	9083000	$K = 124847 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}605$	$K = 127432 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}605$	„ 10 h
20	28. „ 1909	„ 17200 „	6324000	8277000	$K = 132402 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}645$	$K = 139955 \times 10^{-4}$ —	„ (getötet)
21	4. April 1909	„ 15500 „	6215000	9965000	$K = 125663 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}615$	$K = 128742 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}615$	„ 11 h
22	21. „ 1909	„ 15000 „	7223000	11532000	$K = 128924 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}655$	— $\Delta = -0{,}790$ (2)	„ 9 h 30′
32	9. Juli 1909	„ 11700 „	7073000	10031700	$K = 123327 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}635$	$K = 123398 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}630$	„ 12 h
54	15. Nov. 1909	„ 10500 „	. . . . .	. . . . Viskosität = 1,60 . . . . refrakt. = *n. D.* = 1,34785		= 1,60 = *n. D.* = 1,34746	nach 10 h getötet, um Blut zu nehmen
55	22. „ 1909	„ 10000 „	. . . . .	. . . . Viskosität = 1,45 . . . . refrakt. = *n. D.* = 1,34612		= 1,53 = *n. D.* = 1,34687	desgleichen nach 11 h
24	19. Mai 1909	„ (klein)	7965000	7967000	$K = 129428 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}655$	$K = 129075 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}650$	Kontrolltier mit Operationstrauma
27	24. Juni 1909	Katze 2354 „	7982000	14733000	—	$K = 132452 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}635$	nach 30 h getötet
35	15. Juli 1909	„ 2175 „	7417375	14193120	—	$K = 116859 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}670$	nach 84 h während des Todeskampfes getötet
25	25. Mai 1909	„ 3900 „	—	—	$K = 127565 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}660$	—	normales Kontrolltier
26	3. Juli 1909	„ 2200 „	—	—	$K = 127595 \times 10^{-4}$ $\Delta = -0{,}640$	—	do.

Da kein Unterschied zwischen dem normalen Serum und demjenigen der Tiere ohne Nebennieren hinsichtlich der physikalisch-chemischen Konstanten festgestellt wurde, muss angenommen werden, dass das Blutplasma unverändert aus dem Blutkreislauf durch die Wände der Kapillaren in das Bindegewebe oder in die serösen Höhlen tritt. Die Folge dieses Durchdringens des Plasmas ist eine Konzentrierung des Blutes an roten Blutkörperchen, welche auf den Kreislauf des Blutes durch die Kapillaren und den Stoffwechsel zwischen dem Blute und den Geweben hemmend wirkt.

V. Wassergehalt der Muskeln nach Exstirpation der Nebennieren.

Aus den Untersuchungen über die physikalisch-chemischen Konstanten des Blutplasmas bin ich zu dem Schlusse gekommen, dass letzteres nach der Exstirpation der Nebennieren unverändert in die Zwischenräume des Bindegewebes tritt, wodurch auch die Konzentrierung des Blutes an roten Blutkörperchen bedingt ist.

Ein anderer Beweis zur Stütze dieser Schlussfolgerung könnte durch die Bestimmung des Wassergehaltes einiger Organe, z. B. der quergestreiften Muskeln vor und nach der Exstirpation, erbracht werden.

a) Versuche beim Frosche (Rana esculenta).

Die Nebennieren dieses Tieres stellen zwei Bänder vor, welche sich auf der unteren Seite der Nieren vorfinden und mit letzteren vereinigt sind. Aus diesem Grund ist die Exstirpation der Nebennieren bei diesem Tiere viel schwerer als bei Säugetieren. Sie können durch Ausbrennen zerstört werden; nur muss man die Niere dabei soviel als möglich schützen. Nach der Operation werden die Tiere in Gläsern aufbewahrt; bei einigen Versuchen wurden die Frösche in Berührung mit dem Wasser, welches auf dem Boden des Glases sich befindet, gelassen; bei anderen dagegen wurden sie auf Metallsiebplatten so gehalten, dass das Wasser sie nicht befeuchten kann. Sie werden von Zeit zu Zeit gewogen, um das Körpergewicht zu beobachten.

Zur Bestimmung des Wassergehaltes der Muskeln wurde der Gastrocnemius benutzt. Nach dem Herausschneiden wird dieser mit Filtrierpapier vom Blut gereinigt und dann in die zum Abwägen bestimmten Gläser gebracht, um das Anfangsgewicht zu bestimmen. Nachher wird er in Thermostaten bei einer Temperatur von 95° C.

Zerstörung der Nebennieren und Wassergehalt der Muskeln beim Frosche.

Laufende Nr.	Datum	Kontrolltier oder Exstirpation	Gewicht g	Geschlecht	Dauer des Überlebens Tage	Gewinn g od. Verlust am Gewicht	Wasser in d. Muskeln %	Bemerkungen
1	4. Okt. 1907	Exstirpation	72,7	♂	6	+ 23,3	—	in Wasser gehalt.
		„	107,2	♀	7	+ 34,8	—	do.
		„	70,5	♂	13	+ 24,5	—	do.
2	5. Okt. 1907	„	84,0	♀	7	+ 29,5	—	do.
		„	70,0	♂	8	+ 36,7	—	do.
		„	63,5	♂	11	+ 33,5	88,00	do.
		„	66,2	♂	8	+ 29,0	86,00	do.
		normal	79,5	♂	11	+ 1,0	75,00	do.
		„	63,2	♂	11	— 2.5	80,00	do.
		Traum.	63,2	♂	4	+ 12,0	—	do.
		„	81,7	♂	11	+ 4,3	83,00	do.
3	17. Okt. 1907	„	69,2	♂	5	—	80,00	auf Siebplatten gehalten und täglich gewaschen
		normal	73,0	♂	5	— 2,0	82.00	do.
		Exstirpation	74,5	♂	5	— 4,2	83,50	do.
4	6. Nov. 1907	normal	60,2	♂	7	— 3,0	81,00	do.
		Traum.	68,2	♂	7	— 5,0	83,00	do.
		Exstirpation	66,0	—	7	— 2,0	84,00	do.
5	21. Nov. 1907	„	69,5	♂	5	—	82,00	do.
		„	67,5	♂	4	+ 4,2	—	do.
		Traum.	64,5	♂	6	— 1,0	83,00	do.
		Exstirpation	62,0	♂	5	+ 2,5	84,00	do.
		normal	67,2	♂	5	— 1,2	81,00	do.
6	5. Jan. 1908	„	52,43	♂	4	—	80,00	in Wasser gehalt.
		Traum.	52,23	♀	4	+ 3,0	80,00	do.
		Exstirpation	50,23	♂	3	+ 8,0	85,00	do.
		„	49,87	♂	3	+ 21,0	87,00	do.
7	16. Jan. 1908	normal	44,5	♂	4	10,5	80,00	das Wasser fällt tropfenweise
		Traum.	45,5	♂	4	+ 2,5	81,00	do.
		Exstirpation	64,5	♂	2	— 1,0	85,00	do.
8	19. Febr. 1908	normal	59,5	♂	5	+ 13,0	82,00	do.
		Traum.	62,8	♂	5	+ 9,0	82,00	do.
		Exstirpation	80,0	♂	5	+ 11,0	83,00	do.
		„	76,7	♂	5	+ 9,0	82,00	do.
9	18. Sept. 1909	„	63,0	♂	5	+ 27,0	86,75	in Gläser mit wenig Wasser gehalten
		Traum.	77,0	♂	5	— 2 0	79,55	do.
		normal	71,0	♂	5	— 1,0	78,65	do.
10	19. Sept. 1909	Exstirpation	85,0	♂	8	+ 5,0	80,38	do.
		Traum.	85,0	♂	8	+ 27,0	82,06	do.
		normal	87,0	♂	8	—	72,60	do.
11	2. Okt. 1909	Exstirpation	63,0	—	12	— 1,0	82,70	do.
		Traum.	56,0	—	12	+ 1,0	87,60	do.
		normal	66,0	—	12	—	78,00	do.
12	10. Okt. 1909	Exstirpation	91,0	♂	4	+ 30,0	80,70	do.
		Traum.	106,0	♂	4	+ 20,0	85,90	do.
		normal	67,0	♂	4	+ 5,0	79,19	do.
13	23. Okt. 1909	Exstirpation	72,0	♂	8	+ 5,0	81,30	do.
		Traum.	65,0	♂	8	+ 7,0	72,40	do.
		normal	53,0	♂	8	+ 1,0	81,60	do.

so lange gehalten, bis das Gewicht unverändert bleibt; dann wird er von neuem gewogen, und der Unterschied zwischen dem Anfangsgewicht und dem Endgewicht ist gleich dem Wasserverlust.

Um den Einfluss der Narkose und den des operativen Eingriffes auszuschliessen, wurden dieselben Bestimmungen des Körpergewichtes und des Wassergehaltes der Muskeln sowohl bei normalen Tieren als auch bei solchen, deren Bauchhöhle geöffnet wurde, ohne die Nebennieren zu zerstören, unternommen.

Die Ergebnisse der vorgenommenen Versuche sind in vorstehender Tabelle (S. 215) wiedergegeben.

Aus der Tabelle ersieht man, dass die Frösche, deren Nebennieren zerstört wurden, und jene, welche nur operiert sind, an Gewicht zunehmen und diese Zunahme grösser ist bei den Fröschen, welche in Wasser gehalten werden. Der Körper dieser Frösche saugt eine ansehnliche Menge Wasser auf. Dieses Wasser scheint nicht in das Innere der Gewebe zu dringen, da der Wassergehalt der Muskeln unverändert bleibt.

b) Versuche an Säugetieren.

Ich habe den Wassergehalt der Muskeln bei 13 Hunden vor und nach der Exstirpation der Nebennieren festgestellt. Folgende Tabelle enthält das Ergebnis dieser Versuche.

Exstirpation der Nebennieren bei Säugetieren und Wassergehalt der Muskeln.

Laufende Nr.	Datum	Gewicht des Hundes g	Geschlecht	Exstirpation zu gleicher Zeit oder nicht	Wassergehalt der Muskeln vor der Exstirpation %	Wassergehalt der Muskeln nach der Exstirpation %	Dauer des Überlebens	Bemerkung
6	12. April 1908	5 000	♂	zu gleicher Zeit	73,00	74,00	12 h	
7	16. „ 1908	5 500	♂	do.	74,00	76,00	12 h	
9	29. „ 1908	4 000	♀	10 Tage Zeitraum	73,00	77,00	36 h	
10	29. „ 1908	5 000	♀	do.	74,00	73,00	20 h	
11	14. Mai 1908	5 000	♀	13 Tage Zeitraum	75,24	75,94	96 h	Während des Todeskampfes 76,45 %
12	27. „ 1908	4 500	♀	do.	75,17	76,76	44 h	
13	29. Dez. 1908	3 400	♀	7 Mon. Zeitraum	75,94	96,32	24 h	
14	4. Jan. 1909	3 000	♀	do.	72,77	75,87	26h 30′	
29	5. Juli 1909	3 700	♀	zu gleicher Zeit	74,55	73,52	19 h	Bei d. Hunden wurde Locke sche Lösung eingespritzt
30	5. „ 1909	3 750	♀	Kontrolltier m. Tr.	75,80	75,49	—	
32	9. „ 1909	11 700	♂	zu gleicher Zeit	76,60	76,06	11 h	
33	13. „ 1909	6 700	♀	do.	75,64	74,88	9 h	
—	15. „ 1909	5 650	♀	Kontrolltier	74,30	75,26	—	

Die Exstirpation der Nebennieren verändert den Wassergehalt der Muskeln beim Hunde nicht, genau wie beim Frosche. Das Blutplasma tritt folglich als solches in die Zwischenräume der Gewebe oder in die serösen Höhlen, besonders in die Bauchhöhle.

VI. Wirkung des Adrenalins und des Nebennierenextraktes auf das Blutgefässendothel.

a) Versuche über die künstliche Zirkulation in vitro.

Seit mehreren Jahren verfolgte ich mit Prof. Athanasiu[1]) Versuche über das Leben des Herzens und die Ermüdung der quergestreiften Muskeln des Frosches ausserhalb des Körpers, in welchen der Kreislauf künstlich mittels Locke'scher Lösung erhalten wurde. Nachdem der Kreislauf eine Zeitlang mit dieser Lösung, insbesondere in den Muskeln, gedauert hatte, beobachtete man eine reichliche Infiltration des Bindegewebes dieser Organe. Diese Infiltration wurde zum erstenmal von Hedon und Fleig[2]) (1905) beobachtet, welche die Methode des künstlichen Kreislaufes folgendermaassen beschreiben: „Diese Methode kann zum Studium der Muskelermüdung angewendet werden; aber ohne Zweifel ist ein schädlicher Umstand für die länger andauernde Muskelerregbarkeit bei Anwendung dieser Methode folgender: der beträchtliche und schnelle Übertritt der Lösung ins Bindegewebe zwischen die Muskelfasern und sogar in die Zwischenräume, welche die Muskelfasern voneinander trennen und welcher kein Hindernis für einen normalen Kreislauf bildet." Weiter schreiben die Verfasser, dass auch gegenwärtig Versuche im Gange sind, um zu entscheiden, welches die günstigsten Umstände zur Erhaltung der Erregbarkeit der Gewebe sind.

Diese Infiltration stört den Kreislauf und folglich auch den Stoffwechsel zwischen der fliessenden Lösung und den Muskel-

---

1) J. Athanasiu et A. Gradinescu, La circulation artificielle dans les muscles. Action de l'adrénaline sur l'endothelium vasculaire. C. R. Soc. Biol. 1908 p. 613. — J. Athanasiu et A. Gradinescu, La survie du cœur de la grenouille en dehors du corps et en absence de substances proteiques. C. R. Soc. Biol. 1912 p. 335.

2) E. Hedon et C. Fleig, Actions des sérums artificiels et du sérum sanguin sur le functionements des organes isolés des mamiféres. Arch. intern. de Physiol. t. 3 p. 95. Année 1905—1906.

elementen. Das Studium der Funktion dieser Elemente wird dadurch unmöglich gemacht. Um die Ursache dieser Infiltration zu erfahren, erforschten wir den Einfluss verschiedener Faktoren, nämlich: 1. den Druck der zirkulierenden Lösung; 2. dessen osmotische Kraft; 3. die Anwesenheit der Kolloidsubstanzen in der zirkulierenden Lösung; 4. mechanische Bedingungen der durchfliessenden Lösung.

Diese Untersuchungen wurden an den Hinterbeinen des Frosches (Rana esculenta), welche genau wie zum galvanischen Experiment vorbereitet waren, gemacht; nur wurde die Haut nicht abgezogen, um den Muskel vor dem Austrocknen zu schützen. Die Kanüle wurde in die Aorta vor der Verzweigung der Iliaca eingeführt.

1. Druck. Es ist bekannt, dass im normalen Zustande derselbe beim Frosche sich je nach der äusseren Temperatur und sogar nach der Jahreszeit innerhalb weiter Grenzen ändert [Schultz[1]) 1906]. Ich stellte meine Versuche bei der gewöhnlichen Temperatur des Laboratoriums, welche zwischen 16—20° C. im Durchschnitt schwankte, an. Bei dieser Temperatur kann man annehmen, dass der Druck in der Aorta 15 mm Hg übersteigt und sich auch bis auf 42 mm Hg erheben kann. In unseren Versuchen hatte die Infiltration sowohl bei Druck von weniger als 7 mm Hg als auch bei grösseren als 30 mm Hg stattgefunden.

2. Der osmotische Druck der zirkulierenden Lösung zeigte sich ebenfalls ohne Einfluss. Der osmotische Druck der Locke'schen Lösung (NaCl 9‰, KCl 2‰, $CaCl_2$ 2‰, CO_3HNa 2‰, Glukose 1% und Sauerstoff bis zur Sättigung) ist $\Delta = -0{,}595$, also ungefähr der gleiche wie derjenige des Serums und des Muskelplasmas des Frosches, trotzdem das letztere sich auch je nach der Jahreszeit verändert; aus den von uns angestellten Versuchen ergab sich, dass der Durchschnitt für die Wintermonate $\Delta = -0{,}523$ und für die Sommermonate $\Delta = -0{,}590$ ist[2]).

Die isotonischen, hypotonischen und hypertonischen Lösungen rufen desgleichen Muskelinfiltration hervor. Um die osmotische Kraft

---

1) Fr. N. Schultz, Studien über das Verhalten des Blutdruckes von Rana esculenta unter den verschiedenen äusseren Bedingungen, insbesondere bei verschiedener Körpertemperatur. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 115 S. 386. 1906.

2) A. Gradinescu, Sur la concentration moléculaire du plasma des muscles de la grenouille dans les differentes èpoques de l'année. C. R. Soc. Biol. 1908 p. 97.

der Lösung abzuändern, liessen wir den NaCl-Gehalt von 2—18 ‰ variieren, jedoch ohne die Infiltration zu verhindern.

3. Die Abwesenheit der Kolloidsubstanzen in der Locke'schen Lösung kann nicht die Ursache davon sein, da durch Zusetzen von Serumeiweiss oder arabischem Gummi die Erscheinung der Infiltration nicht verhindert wird.

4. Mechanische Bedingungen der zirkulierenden Lösung. Wir suchten uns soviel als möglich den normalen mechanischen Bedingungen des Blutkreislaufes zu nähern, indem wir auch im künstlichen Kreislauf Abwechslungen des Druckes und der Geschwindigkeit erzeugten, genau so wie sie in den Arterien des Organismus durch die Herzaktion stattfindet. Zu diesem Zwecke lässt man die durchfliessende Lösung durch mit Klappen versehene Röhren laufen, und mittels einer Zugstange drückt man rhythmisch auf den Gummischlauch, so dass der fortlaufende Strom in einen unterbrochenen verwandelt wird; trotzdem bildete sich das Ödem auch in diesem Falle.

Nachher untersuchten wir den Einfluss des wässerigen Extraktes verschiedener Organe, wie den der Muskeln, der Leber, der Nebennieren usw., und fanden, dass derjenige der Nebennieren der einzige ist, welcher die Infiltration verhindert. Dieser Extrakt wirkt wahrscheinlich durch seinen Gehalt an Adrenalin, da eine Lösung dieser Substanz die gleiche Wirkung hat.

Als Beispiel führe ich folgenden Versuch an:

13. September 1907. Kreislauf in den Hinterbeinen bei drei ungefähr gleich grossen Fröschen: 1. bei dem ersten: Kreislauf mit reiner Locke'scher Lösung (500 ccm); 2. beim zweiten: Kreislauf mit Locke'scher Lösung, der $^1/_{50000}$ Adrenalin zugesetzt wurde; 3. beim dritten: Kreislauf mit Locke'scher Lösung, der Nebennierenextrakt zugesetzt wurde (zehn Paar Nebennieren von zehn Fröschen in 500 ccm Locke'scher Lösung).

Die Kanülen hatten den gleichen Durchmesser, so dass während 5 Stunden die ganze Flüssigkeit durchfloss. Infiltration wurde nur in den ersten zwei Fällen beobachtet, während sie in dem mit Nebennierenextrakt nicht stattfand.

Die Reizschwelle für die indirekte Muskelerregbarkeit dieser Präparate bei Reizung des Ischiadicus mittels des Du Bois-Reymond-schen Schlitteninduktoriums war: 22 cm Rollenabstand, wenn die Locke'sche Lösung mit Adrenalin versetzt war (stärkerer Strom);

24 cm Rollenabstand bei reiner Locke'scher Lösung (schwächerer Strom); 27 cm Rollenabstand, wenn die Locke'sche Lösung mit Nebennierenextrakt versetzt war (ganz schwacher Strom).

Nach Abziehen der die Muskeln bedeckenden Haut bemerkte man, dass das zwischen denselben befindliche Bindegewebe in den zwei ersten Fällen infiltriert ist, während in den Muskeln, durch welche die mit Nebennierenextrakt gemischte Lösung durchfloss, sich keine Flüssigkeit in den Zwischenräumen fand.

Die Reizschwelle für die direkte Erregbarkeit war folgende: 15 cm Rollenabstand, wenn die Locke'sche Lösung mit Adrenalin versetzt war (stärkerer Strom); 20 cm Rollenabstand bei reiner Locke'scher Lösung (etwas schwächerer Strom); 23 cm Rollenabstand, wenn die Locke'sche Lösung mit Nebennierenextrakt versetzt war (schwacher Strom).

Folglich ist die Erregbarkeit grösser in den Muskeln, durch welche Locke'sche Lösung, der man Nebennierenextrakt beimengte, durchfliesst. Bei diesem Versuche wurde eine zu schwache Adrenalinlösung angewendet.

Um genau zu bestimmen, ob diese Wirkung dem Adrenalin zuzuschreiben ist, muss man diese Substanz in reinem Zustande anwenden. Unglücklicherweise ist das käufliche Adrenalin nicht rein.

Herr Professor G. Bertrand war so freundlich, uns eine kleine Menge chemisch reinen Adrenalins zur Verfügung zu stellen, wofür ich ihm bei dieser Gelegenheit meinen besten Dank aussprechen möchte. In einer Menge von $^1/_{10\,000}$ der Locke'schen Lösung zugesetzt, verhindert das Adrenalin Bertrand das Erscheinen der Infiltration. Die Erklärung der Wirkung des Adrenalins liegt in dem Einfluss, welchen dieses nicht nur auf die Blutgefässmuskulatur, sondern auch auf das Kapillarendothel ausübt. Es ist bekannt, dass der Stoffaustausch zwischen dem Blute und dem Gewebeplasma durch die Kapillaren stattfindet, deren Wände nur aus einer einzigen Schicht Endothelzellen bestehen. Das Adrenalin übt sicher eine verstärkende Wirkung auf diese Elemente aus, und bei Fehlen desselben sind die Endothelzellen dazu nicht mehr imstande. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von Meltzer und Auer[1]) (1905) durch das Studium über Absorption und Transudation erhaltenen überein.

---

1) Meltzer and Auer, On the influence of suprarenal extract etc. Proc. of the Society for exper. Biol. of medicin. New-York 1905.

b) Versuche an Blutkapillaren „in vivo".

Aus den Arbeiten von Rouget[1]) (1873), Stricker[2]) (1877), Steinach und Kahn[3]) (1903) ist bekannt, dass das Endothel der Kapillaren nicht eine untätige Membran ist, sondern dass es im Gegenteil Kontraktilität besitzt. Steinach und Kahn bewiesen, dass diese Funktion der Endothelzellen, genau wie diejenige der Muskeln, vom Nervensystem abhängig ist.

Die über den künstlichen Kreislauf in Muskeln unternommenen Versuche zeigten, dass das Adrenalin in der strömenden Flüssigkeit unentbehrlich sei, um die Transudation des Plasmas durch die Wände der Kapillaren und folglich die Infiltration zu verhindern. Um die Wirkung des Adrenalins auf die Blutkapillaren näher zu bestimmen, untersuchte ich mit Hilfe des Mikroskops, welche Änderungen diese Blutgefässe unter dem Einfluss des Adrenalins erleiden.

Salvioli und Pezzolini[4]) (1902) sahen, dass der Nebennierenextrakt in Berührung mit dem Mesenterium des Meerschweinchens eine Verengerung der Blutkapillaren erzeugte. Zu meinen Versuchen benutzte ich die Zunge und das Mesenterium des Frosches und das Mesenterium des Meerschweinchens.

Die Adrenalinlösung wurde entweder unmittelbar auf die obengenannten Organe gebracht oder in die Blutgefässe nach Eröffnung der Bauchhöhle eingespritzt und zugleich der künstliche Kreislauf hergestellt.

Der Frosch wird auf eine Korkplatte befestigt; man zieht eine Darmschlinge heraus, um das Mesenterium auf einem Korkring mittels dünner Nadeln auszubreiten. Nachher führt man eine Kanüle in einen Zweig der Aorta, durch welchen man die reine Locke'sche Lösung oder eine solche mit Adrenalin oder Nebennierenextrakt durchfliessen lässt. Zu gleicher Zeit wird eine andere Kanüle in den Venensinus eingeführt, aus welcher die Flüssigkeit abfliesst.

Die Platte, auf der der Frosch befestigt ist, wird auf den Objekttisch

---

1) Rouget, Mem. sur le dévelop. la struct. et les propriétés physiol. des capill. sanguins etc. Arch. de Physiol. vol. 5 p. 603.

2) Stricker, Untersuchungen über die Kontraktilität der Kapillaren. Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. in Wien Bd. 74 S. 313.

3) Steinach und Kahn, Echte Kontraktilität und motorische Innervation der Blutkapillaren. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 97 S. 105. 1903.

4) Salvioli et Pezzolini, Sur le dif. mode d'agir des extraits medullaire et cortical des capsules surrénales. Arch. ital. de Biol. 1902 p. 380.

des Mikroskops gestellt. Man lässt dann einen Tropfen Locke'scher Lösung auf das Mesenterium fallen und beobachtet die Blutkapillaren durch ein Objektiv mit Wasserimmersion (Zeiss), indem man zu Anfang nur reine Locke'sche Lösung durchfliessen lässt. Mit Hilfe eines Okulars mit Mikrometerteilung wird der Durchmesser dieser Kapillaren an verschiedenen Stellen gemessen; darauf lässt man Locke'sche, mit Adrenalin oder Nebennierenextrakt versetzte Lösung durchfliessen und prüft das Aussehen der Kapillaren.

Man bemerkt im Anfange ein Zunehmen der Geschwindigkeit der Strömung in den Kapillaren; später nimmt diese fortwährend ab, und manchmal hört sie sogar auf; letzteres, wenn der Gehalt der Lösung an Adrenalin zu gross ist. Die Kapillaren zeigen Einschnürungen, und an einigen Stellen verengt sich die innere Öffnung, so dass sie eine wirkliche ringförmige Striktur ihrer Bahn zeigen. Die roten Blutkörperchen können trotz ihrer Elastizität nicht durch diese Verengerungen durchkommen.

Zu gleicher Zeit mit obengenannten Erscheinungen bemerkt man ein Abnehmen des Ausfliessens der Lösung durch die zweite Kanüle. Ich stellte dreissig Versuche dieser Art an und bemerkte diese Erscheinung ungefähr in allen Fällen. Die Stärke der Lösung an Adrenalin war bis $^1/_{5000}$, an Nebennierenextrakt von 0,2—0,5 %.

Die genannten Verengerungen der Kapillaren verschwanden, sobald von neuem mit reinem oder mit salzsaurem Cholin gemischte Lösung durchfloss. Das reine Cholin sowie auch das salzsaure bringen keine grössere Erweiterung der Kapillargefässe hervor als die, welche vor dem Kreislauf der mit Adrenalin gemischten Locke'schen Lösung bemerkt wurde. Dieselben Erscheinungen werden festgestellt, wenn man die Adrenalinlösung unmittelbar auf das Mesenterium oder die Zunge des Frosches brachte.

Seine Wirkung ist in diesem Falle noch grösser.

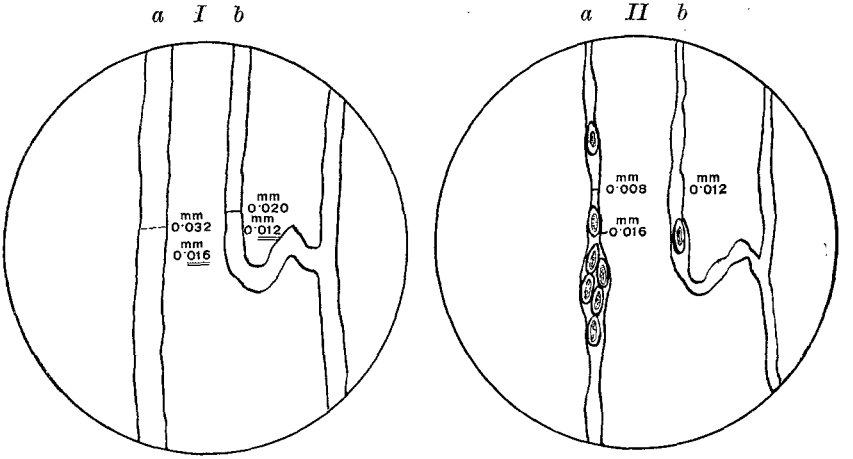
Als Beispiel bringe ich folgenden Versuch:

22. März 1912. Kreislauf im Mesenterium mit reiner Lockescher Lösung; die unter dem Mikroskop geprüften Blutkapillaren sind in der Fig. 1 abgezeichnet mit der Angabe ihrer Weite.

Darauf liess man Locke'sche Lösung, der man Nebennierenextrakt zusetzte, durchfliessen und sah Verengerungen auf der Bahn der Kapillaren, welche von 0,032 mm bis auf 0,016 mm, ja sogar in einigen Teilen bis 0,008 mm für die Kapillare *a* und von

0,020 mm bis 0,012 mm für die Kapillare *b* sank. Man liess dann wieder einfache Locke'sche Lösung durchfliessen und sah, wie die Kapillaren ihren früheren Durchmesser von 0,008 mm bis 0,032 mm erreichten. Das Adrenalin kann diese Veränderungen der Kapillaren in sehr schwacher Lösung ($^1/_{10000}$) hervorrufen, wenn man es unmittelbar auf das Mesenterium oder die Zunge des Frosches bringt. Noch schwächere Lösungen bleiben ohne ersichtliche Wirkung.

Bei Versuchen an Meerschweinchen ist es nötig, die Darmschlinge bei Körpertemperatur zu erhalten. Zu diesem Zwecke benutzte ich einen besonderen Thermostaten, worin das Mikroskop und



Vor dem Kreislauf mit Nebennierenextrakt

Nach dem Kreislauf mit Locke-scher Lös. und Nebennierenetxrakt

Fig. 1. *I* Kreislauf mit reiner Locke'scher Lösung. *II* Kreislauf mit Locke-scher Lösung und Nebennierenextrakt. 22. März 1912. Rana esculenta. Mesenterium.

das Tier eingeschlossen wurde und die Temperatur konstant war. Die Luft in diesem Thermostaten muss feucht sein, um das Austrocknen des Mesenteriums und des Darmes zu verhindern. Das Bestreichen des Mesenteriums mit einer Adrenalinlösung $^1/_{10000}$ erzeugt die Verengerung und Einschnürung der Blutkapillaren, als Folge der Zusammenziehung der Endothelzellen, genau wie es beim Frosche geschieht (Fig. 2).

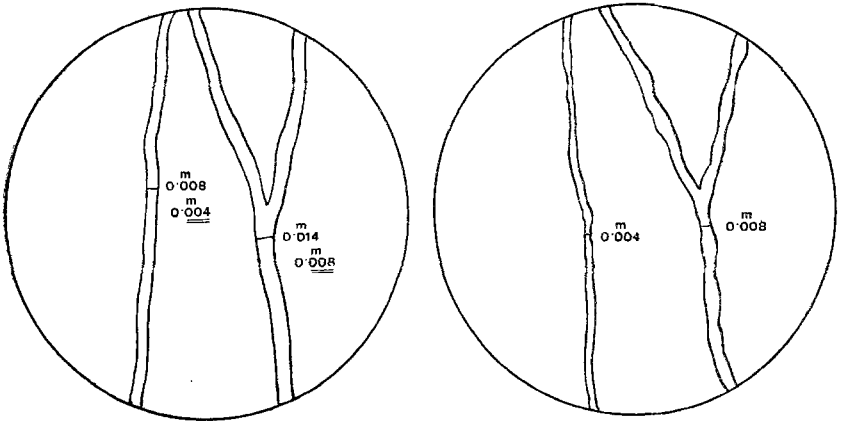
Das Adrenalin ist folglich ein Reizmittel der Endothelzellen der Wände der Blutkapillaren.

Was die Frage betrifft, ob es unmittelbar auf das Protoplasma dieser Zellen oder indirekt durch Vermittlung des Nervensystems

wirkt, fehlen bis jetzt spezielle Arbeiten. Meltzer und Auer[1]) (1905) nehmen an, dass es direkt auf das Protoplasma wirkt; zur Stütze dieser Ansicht sind auch die Arbeiten Livon's[2]) (1903) und Josué[3]) (1903) usw. anzuführen, welche beweisen, dass die Wirkung des Adrenalins in unmittelbarer Weise auf die glatten Muskelfasern der Blutgefässe geschieht.

VII. Anderungen des Gaswechsels nach Exstirpation der Nebennieren.

Die bisher ausgeführten Versuche ergeben: 1. dass das Blut der Tiere, deren Nebennieren exstirpiert worden sind, in einer verhältnismässig kurzen Zeit eine grosse Menge seines Plasmas verliert,



Vor Anwendung des Adrenalins. Nach Anwendung des Adrenalins.

Fig. 2. Wirkung des Adrenalins direkt auf das Mesenterium des Meerschweinchens. 27. Juli 1912. Meerschweinchen. Mesenterium.

welches in die Gewebe oder serösen Höhlen tritt; 2. dass dieser Austritt der Lähmung der Endothelzellen der Wände der Blutkapillaren infolge des Fehlens von Adrenalin zuzuschreiben ist. Diese Störung der Funktion der Endothelzellen beeinflusst den im Inneren der Gewebe stattfindenden Stoffwechsel. Am leichtesten ist der Gas-

1) Meltzer and Auer, American Journ. of med. Sc. 1905 zitiert bei Hofmann. Münch. med. Wochenschr. 1908 Nr. 6.

2) Ch. Livon, Action de l'adrénaline sur les vaisseaux. C. R. Soc. Biol. 1903 p. 271.

3) O. Josué, La vaso-constriction determinée par l'adrénaline n'est pas due aux centres sympathiques. C. R. Soc. Biol. 1903. p. 30.

wechsel in der kurzen Überlebenszeit nach der Exstirpation der Nebennieren zu beobachten. Prof. J. Athanasiu[1]) (1903) und ich bestimmten in zehn Versuchen den Gaswechsel bei drei Katzen und einem Hund vor und nach der Exstirpation der Nebennieren. Die Katzen eignen sich besser zu dieser Art von Versuchen, da sie besser als der Hund die Exstirpation der Nebennieren ertragen und folglich deren Funktionen längere Zeit verfolgt werden können.

Technik. Zum Studium des Gaswechsels benutzten wir den von Pflüger verbesserten Apparat von Regnault und Reiset. Der Versuch dauerte gewöhnlich 2 Stunden. Die Kohlensäure wurde von KOH absorbiert und die Absorptionsgefässe jede Stunde gewechselt.

Die CO^2 wurde gasometrisch nach der Bunsen'schen Methode unter Anwendung von Phosphorsäure bestimmt. Da die Menge des Sauerstoffes auch bekannt war, ergab sich daraus der respiratorische Koeffizient: $\frac{CO^2}{O}$.

Folgende Tabelle (S. 226) enthält das Ergebnis dieser Versuche.

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass der Gaswechsel fortwährend nach der Exstirpation der Nebennieren abnimmt. Der kleine Zuwachs, welchen man kurze Zeit nach der Operation beim Versuche Nr. 15 vom 6. Januar 1909 bemerkte, dauerte kurze Zeit. Der verbrauchte Sauerstoff fällt langsam bis zur Hälfte, einem Drittel, auch sogar bis unter die normale Menge herab; ebenso verhält es sich auch mit der CO^2, so dass das Verhältnis $\frac{CO^2}{O}$ vor und nach der Exstirpation der Nebennieren ziemlich unverändert bleibt.

Die später unternommenen Nachforschungen bewiesen, dass der ganze Stoffwechsel nach der Exstirpation der Nebennieren herabsetzt ist; so fand Oswald Schwartz[2]) (1911), dass die Leber der Mäuse, deren Nebennieren exstirpiert wurden, einen vollständigen Mangel an Glykogen zeigte; da man aber unmöglich annehmen kann, dass dasselbe übermässig viel verbraucht wurde, weil der respiratorische Koeffizient nicht anstieg, so ist folglich nur die Bildung des Glykogens in der Leber verhindert.

---

1) J. Athanasiu et A. Gradinescu, Les capsules surrénales et les échanges entre le sang et les tissus. C. R. Acad. des Scienc. 1909 p. 49.

2) Oswald Schwartz, Über Stoffwechselstörungen nach der Exstirpation der Nebennieren. Journ. de Phys. et Path. 1911 S. 431.

Gaswechsel bei Tieren nach der Exstirpation der Nebennieren.

Laufende Nummer	Vor der Exstirpation der Nebennieren						Nach der Exstirpation der Nebennieren						
	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Mastdarm-temperatur	Gebrauchter Sauerstoff pro Stunde und Kilogramm ccm	Erzeugte CO^2 pr. Kilogramm und Stunde ccm	$\frac{CO^2}{O}$	Datum	Gewicht des Tieres	Mastdarm-temperatur	Gebrauchter Sauerstoff pro Kilogramm und Stunde ccm	Erzeugte CO^2 pr. Kilogramm und Stunde ccm	$\frac{CO^2}{O}$	Bemerkungen
13	26. Dez. 1908	Hund, 3800 g	38°	954,5	939	0,98	30. Dez. 1908	Dasselbe, 3505 g	38°	547,2	449,2	0,82	17 h nach der Exstirpation der linken Nebenniere
		Am 15. Mai 1908 wurde die rechte Nebenniere herausgeschnitten											
	27. „ 1908	Dasselbe, 3750 g	38°	937,7	947	1,00	30. „ 1908	Dasselbe, 3505 g	34°	272,8	202,4	0,74	24 h nach der Exstirpation der zweiten Nebenniere
		15 h nach der Narkose											
15	6. Jan. 1909	Katze, 1900 g	—	556,8	554,4	0,97	7. Jan. 1909	Dasselbe, 1850 g	37°	684	608	0,89	9 h nach beiderseitiger Exstirpation
							8. „ 1909	Dasselbe, 1820 g	38°	482	509	1,04	33 h nach der Exstirpation
							9. „ 1909 11 h morg.	Dasselbe, 1800 g	32,5°	250,3	223	0,89	47 h nach der Exstirpation
							9. Jan. 1909 5 h nachm.	Dasselbe, 1780 g	30°	69	210	3,00	53 h nach der Exstirpation
17	10. „ 1909	Katze, 2700 g	38,1°	752,2	566,8	0,75	11. Jan. 1909 10 h morg.	Dasselbe, 2650 g	37°	510,6	439,7	0,86	12 h nach der Exstirpation
							12. Jan. 1909 10 h 53′ ab.	Dasselbe, 2600 g	—	552	504,7	0,91	24 h nach der Exstirpation
							11. Jan. 1909	Dasselbe, 2500 g	24°	121,9	114,9	0,94	36 h nach der Exstirpation
27	24. Juni 1909	Katze, 2175 g	39,1°	731	611,5	0,88	26. Juni 1909	Dasselbe, 2175 g	37,7°	609	437	0,71	12 h nach der Exstirpation

VIII. Änderungen des Stickstoffgehalts des Harns nach Exstirpation der Nebennieren.

Zu gleicher Zeit mit dem Gaswechsel studierte ich auch die Ausscheidungsweise des Stickstoffs durch den Harn bei Tieren, deren Nebennieren herausgeschnitten waren, um zu erfahren, ob der Eiweissstoffwechsel auch gestört war.

Technik. Die zu den Versuchen benutzten Tiere, Hunde und Katzen, wurden einen längeren Zeitraum vor der Exstirpation und womöglich im Stoffwechselgleichgewicht gehalten, um die normale Menge des ausgeschiedenen Stickstoffs zu bestimmen.

Zu diesem Zwecke wird der 24stündige Harn in einem Gefäss gesammelt, in welches vorher 10 ccm verdünnter SO_4H_2 gebracht wurde, um eine Zersetzung zu verhindern.

Es wird dann der Gesamtstickstoff nach Kjeldahl bestimmt, desgleichen der Stickstoff des Harnstoffes sowie auch der Stickstoff der Harnsäure, Xanthinbasen usw., um das Verhältnis der N-haltigen Substanzen und damit die Art der Oxydation des Eiweisses zu bestimmen.

Zu diesem Zwecke nimmt man eine bestimmte Menge (20 ccm) Harn, welchem man 0,5 ccm HCl und 10 ccm Phosphorwolframsäure (10 %) zusetzt.

Nach 24 Stunden, während welcher das Gemenge mehrmals durchgeschüttelt wird, wird es filtriert; die Menge des Stickstoffs wird durch die Kjeldahl'sche Methode bestimmt, und zwar sowohl im Filtrat als auch im Niederschlage; ersterer stellt den Stickstoff des Harnstoffes vor, letzterer denjenigen der Harnsäure, Xanthinbasen usw.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in folgender Tabelle (S. 228) enthalten.

Aus dieser Tabelle ersieht man, dass der Stickstoffkoeffizient Neigung zum Abnehmen hat, ein Beweis, dass der Verbrauch der stickstoffhaltigen Substanzen nach der Exstirpation der Nebennieren abnimmt.

IX. Änderungen der Körperwärmeproduktion bei Tieren nach der Exstirpation der Nebennieren.

Eine beständig erscheinende Eigenschaft bei Tieren nach der Exstirpation der Nebennieren ist das fortwährende Abnehmen der Körperwärme; und zum grössten Teil gehen die Tiere in Hypothermie

Tabelle über die Stickstoffmenge des Harns bei normalen Tieren und solchen nach Exstirpation der Nebennieren.

Laufende Nr.	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Menge des Harns während 24 Stdn. ccm	Wann wurde der Harn gesammelt	Totale Menge des Stickstoffes %	Stickstoff des Harnstoffes %	Stickstoff aus anderen Substanzen %	Stickstoff aus Harnstoff / Totaler Stickstoff %	Durchschnitt %
13	24. Dezbr. 1908	Hund, 3400 g	65	vor der Exstirpation	1,452	1,290	0,230	0,88	
	28. „ 1908	„ 3400 „	75	do.	1,626	1,440	0,170	0,88	0,91
	29. „ 1908	„ 3400 „	108	do.	1,361	1,330	0,310	0,98	
	29. „ 1908	„ 3400 „	87	do.	1,230	1,120	0,260	0,91	
	29. „ 1908	„ 3400 „	17	nach der Exstirpation	1,882	1,420	0,120	0,75	0,78
	30. „ 1908	„ 3400 „	165	do.	1,545	1,270	—	0,82	
14	1. Januar 1909	„ 3000 „	55	vor der Exstirpation	1,300	1,110	0,150	0,85	
	2. „ 1909	„ 3000 „	104	do.	1,701	1,550	0,240	0,91	
	3. „ 1909	„ 3000 „	111	do.	1,770	1,550	0,167	0,89	0,88
	4. „ 1909	„ 3000 „	105	do.	1,420	1,210	0,120	0,85	
	4. „ 1909	„ 3000 „	63,5	do.	1,430	1,340	0,099	0,93	
	5. „ 1909	„ 3000 „	108	nach der Exstirpation	0,570	0,110	0,069	0,19	0,19
90	18. Juli 1912	„ 20200 „	170	vor der Exstirpation	1,900	1,770	0,180	0,94	0,94
	19. „ 1912	„ 20200 „	79	nach „ „	1,420	1,280	—	0,90	0,90
92	25. „ 1912	„ 20300 „	230	vor der Exstirpation	1,940	1,670	0,260	0,85	0,85
	26. „ 1912	„ 20300 „	66	nach „ „	1,800	1,390	0,840	0,77	0,77
17	7. Januar 1909	Katze, 2700 „	37	vor der Exstirpation	4,300	4,240	0,500	0,98	
	8. „ 1909	„ 2700 „	71	do.	4,190	3,880	0,240	0,92	
	9. „ 1909	„ 2700 „	51	do.	4,740	4,820	0,284	1,01	0,93
	10. „ 1909	„ 2700 „	3	do.	11,300	10,000	0,500	0,89	
	10. „ 1909	„ 2700 „	26	do.	5,300	4,500	0,122	0,88	
	11. „ 1909	„ 2700 „	26	nach der Exstirpation	4,700	4,200	0,480	0,89	
	12. „ 1909	„ 2700 „	58	do.	4,500	4,100	0,910	0,91	0,89

ein. Ausserdem wurde klinisch festgestellt, dass die an der Addison'schen Krankheit leidenden Menschen ein Herabsinken der Körpertemperatur zeigen.

Um das Verhalten der die Körperwärme erzeugenden Funktion nach der Exstirpation der Nebennieren zu erforschen, haben wir die Körpertemperatur mittels des Thermometers und die Wärmeabgabe mit Hilfe des Kalorimeters gemessen.

Technik. Die Untersuchungen wurden an demselben Tiere vor und nach der Exstirpation ausgeführt.

Um den Einfluss des Narkotikums bei den Störungen der Wärmeerzeugung, welche bei Tieren nach der Exstirpation der Nebennieren bemerkt wurden, ausschliessen zu können, wurden auch normale Tiere mit Chloroform narkotisiert, und zwar genau so lange, als es nötig ist, um die Exstirpation der Nebennieren auszuführen. Ich benutzte das Kalorimeter von D'Arsonval, welches ich vor Gebrauch mittels einer elektrischen Lampe nach der Formel $Q = \frac{1}{4{,}17} \times E \times I$ geprüft habe und in welcher Q die Menge der ausgestrahlten Wärme in einer Sekunde, E den potentiellen Unterschied (112 Volt) und I die Kraft des elektrischen Stromes, in Ampere (0,3) ausgedrückt, bezeichnen.

$$Q = \frac{1}{4{,}17} \times 112 \text{ Volt} \times 0{,}3 \text{ Ampere},$$

$$Q = 8{,}06.$$

Dieses Resultat wird mit 3600 multipliziert, um das Ergebnis einer Stunde zu erfahren; auf diese Weise erhält man die Zahl 29016, welche bei 0,061 m mit der Höhe der Ordinatenkurve übereinstimmt.

Daher 1 Grammkalorie = 2,1 mm.

Dieselbe Zahl erhielt ich bei der Eichung mit Alkohol:

Die verbrauchte Menge des Alkohols, 2,642 g, wird mit 7,054 multipliziert; die Kalorienmenge, die 1 g Alkohol bildet, ist = 18636 und stimmt bei 0,037 m mit der Höhe der Ordinatenkurve überein. Daraus folgt, dass 1 Grammkalorie = 2 mm ist.

Man misst zunächst die Körpertemperatur des Tieres; darauf wird es verschieden lange Zeit, 5,8—12 Stunden, in das Kalorimeter gebracht. Beim Herausnehmen aus dem Kalorimeter wird die Temperatur von neuem gemessen. Man zieht die Ordinaten für jede Stunde und berechnet den Wert jeder Ordinate in Millimetern und

dividiert ihn durch 2,1. Diese Zahl stellt den Wert einer Grammkalorie in Millimetern dar, und auf diese Weise wird die Zahl der Kalorien pro Kilogramm und Stunde berechnet.

Ich führte zwölf solcher Bestimmungen aus, und zwar zehn bei Hunden und zwei bei Katzen. Als Beispiel gebe ich folgenden Versuch an:

21. September 1910. Hund: 3200 g. Temperatur, 39°.

Er wurde um 11 Uhr 45 Min. morgens in das Kalorimeter gebracht, wo er bis 4 Uhr 45 Min. nachmittags blieb. Die Temperatur beim Herausnehmen war 38,9°.

Folgende Zeichnung beweist den Gang der kalorischen Strahlung bei diesem Hunde während der 5 Stunden, welche er im Kalorimeter stand.

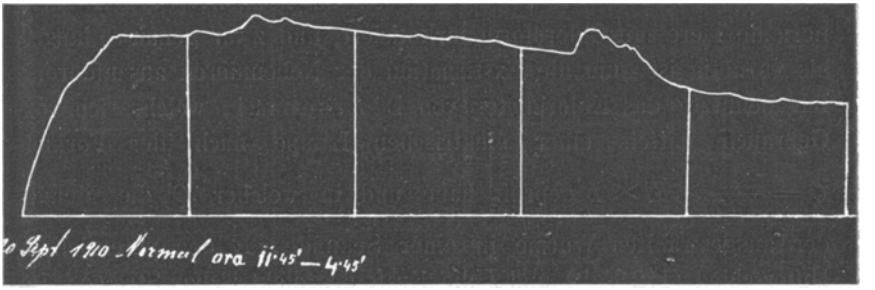


Fig. 3. Erste Stunde = 4,45, zweite Stunde = 4,96, dritte Stunde = 4,19, vierte Stunde = 3,30, fünfte Stunde = 2,80 Cal.

21. September 1910. Derselbe Hund wurde 1 Stunde lang unter Narkose gehalten, von 8 Uhr 40 Min. bis 9 Uhr 40 Min. vormittags. Er wurde in das Kalorimeter um 11 Uhr morgens gebracht und blieb daselbst bis 4 Uhr 40 Min. nachmittags. Die Rektumtemperatur vor dem Versuche war 38,6°, beim Herausnehmen 39,1°.

Folgende Zeichnung beweist den Gang der Wärmestrahlung während der 5 Stunden, welche der Hund im Kalorimeter war.

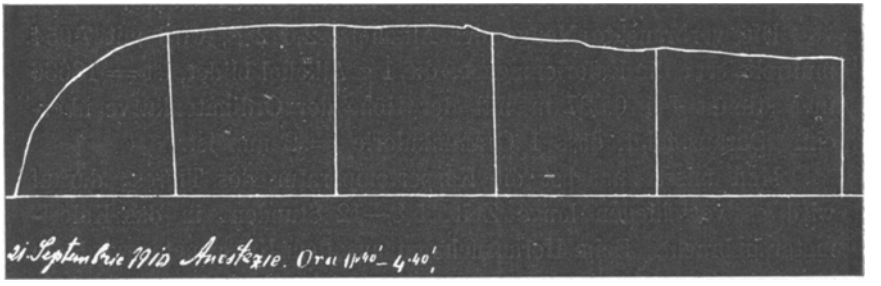


Fig. 4. Erste Stunde = 4,19, zweite Stunde = 4,25, dritte Stunde = 4,19, vierte Stunde = 3,75, fünfte Stunde = 3,30 Cal.

22. September 1910. Demselben Hunde wurden beide Nebennieren ausgeschnitten; die Operation wurde um 9 Uhr 50 Min. morgens beendet, um 1 Uhr nachmittags wurde er in das Kalorimeter gebracht, wo er bis 6 Uhr abends blieb. Die Körpertemperatur beim Hereinbringen war 38,1 °, beim Herausnehmen 38,3 °.

Folgende Zeichnung beweist den Gang der Wärmestrahlung während der 5 Stunden, welche der Hund im Kalorimeter verblieb.

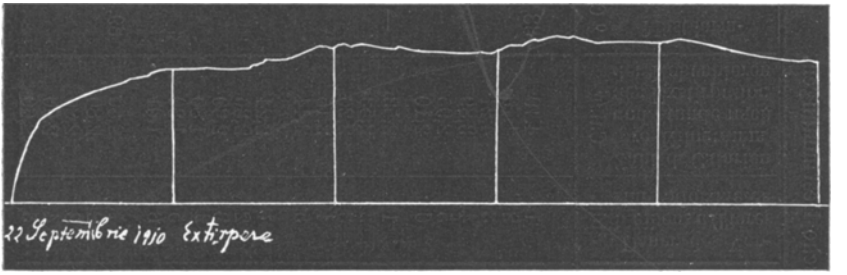


Fig. 5. Erste Stunde = 3,30, zweite Stunde = 3,94, dritte Stunde = 3,94, vierte Stunde = 4,02, fünfte Stunde = 3,80 Cal.

Um 9 Uhr abends wurde er von neuem in das Kalorimeter gebracht und blieb bis zum nächsten Morgen um 7 Uhr darin, wo er tot aufgefunden wurde. Die Körpertemperatur beim Hereinbringen war 36,4 °. Folgende Zeichnung beweist den Gang der Wärmestrahlung in dieser Zeit.

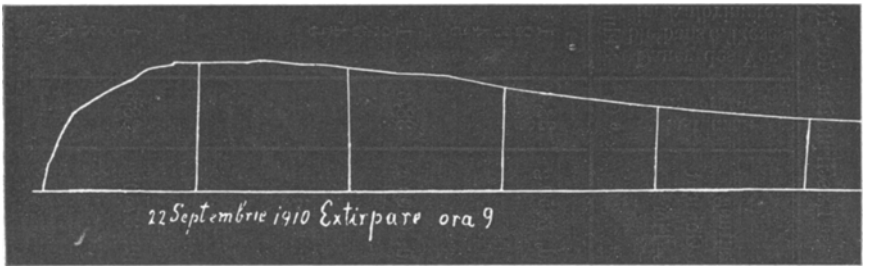


Fig. 6. Erste Stunde = 3,30, zweite Stunde = 3,30, dritte Stunde = 2,62, vierte Stunde = 2,02, fünfte Stunde = 3,56 Cal.

In Betracht des sehr regelmässigen Abnehmens der Wärmestrahlung mit Beginn der dritten Stunde ist es wahrscheinlich, dass das Tier zu dieser Zeit starb.

Die anderen Versuche wurden in derselben Weise ausgeführt. Ihre Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle enthalten, und zu

Exstirpation der Nebennieren und kalorimetrische Bestimmungen.

Laufende Nummer	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Mastdarm-temperatur ° C.	Dauer des Verbleibens d. Tieres im Kalorimeter Stdn.	Zahl d. Calorien pro Kilogramm u. Stunde im normalen Zustande Cal./g	Dauer des Verbleibens d. Tieres im Kalorimeter Stdn.	Zahl d. Calorien pro Kilogramm und Stunde nach der Narkose Cal./g	Dauer des Verbleibens d. Tieres im Kalorimeter Stdn.	Zahl d. Calorien pro Kilogramm und Stunde nach der Exstirpation der Nebennieren Cal./g	Mastdarm-temperatur ° C.	Überleben Stdn.	Bemerkungen
72	13. Juni 1910	Hund, 3350 g	38,4	1	4,21	1	4,21	1	4,19	38,7	8	5 h nach der Exstirpation
				2	4,87	2	4,39	2	4,19			
				3	5,49	3	4,87	3	4,21			
				4	5,95	4	4,39	4	3,89			
				5	6,02	5	4,87	5	2,95			
								6	2,10			
73	30. Aug. 1910	Hund, 6000 g	38,6	1	3,17	1	2,98	1	2,53	—	14	2 h nach der Exstirpation
				2	3,17	2	2,91	2	2,53			
				3	3,00	3	2,80	3	2,26			
				4	2,71	4	2,90	4	2,15			
				5	2,98	5	2,80	5	2,44			
								1	2,24	—	—	9 h nach der Exstirpation
								2	2,36			
								3	2,30			
								4	1,80			
								5	1,30			
								6	1,01			
74	3. Sept. 1910	Hund, 3750 g	38,6	1	4,44	1	3,34	1	2,80	39,5	14	2 h nach der Exstirpation
				2	4,97	2	3,70	2	2,80			
				3	3,90	3	3,56	3	2,80			
				4	3,90	4	3,56	4	2,60			
				5	3,34	5	3,60	5	2,60			

75	6. Sept. 1910	Hund, 6100 g	38,7	1	3,60	1	3,30	1	2,70	35,2	7	nach 2 h
				2	3,59	2	3,16	2	2,56			
				3	3,12	3	3,59	3	1,56			
				4	2,79	4	3,16	4	1,56			
				5	2,83	5	3,00	5	1,17			
77	15. Sept. 1910	Hund, 3750 g	38,6	1	4,85	1	4,30	1	3,40	40,0	14	nach 5 h
				2	4,53	2	3,90	2	3,40			
				3	4,00	3	3,97	3	2,90			
				4	3,70	4	4,00	4	2,80			
				5	2,90	5	3,34	5	2,66			
78	20. Sept. 1910	Hund, 3200 g	38,9	1	4,45	1	4,19	1	3,30	38,3	15	nach 4 h
				2	4,69	2	4,25	2	3,94			
				3	4,19	3	4,19	3	3,94			
				4	3,30	4	3,75	4	4,02			
				5	2,80	5	3,30	5	3,80			
								1	3,30	36,4	—	nach 12 h
								2	3,30			
								3	2,62			
								4	2,02			
								5	3,56			
								6	3,56			
79	23. Sept. 1910	Hund, 5550 g	38,9	1	2,91	1	3,30	1	3,15	39,7	120	nach 3 h
				2	2,73	2	3,50	2	3,15			
				3	2,73	3	3,35	3	3,30			
				4	3,30	4	3,42	4	3,30			
				5	2,73	5	3,35	5	3,10			
						1	2,91	1	2,91 3,00	—	—	nach 24 h
						2	3,35	2	2,91 3,15			
						3	3,35	3	3,24 3,15			
						4	3,35	4	3,15 3,14			
						5	3,35	5	2,80 2,80			
						6	3,35	6	— 2,70			
						7	3,10	7	— 2,70	38,5		
						8	3,00					
						9	2,70					

Laufende Nummer	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Mastdarmtemperatur ° C.	Dauer des Verbleibens d. Tieres im Kalorimeter Stdn.	Zahl der Calorien pro Kilogramm u. Stunde im normalen Zustande Cal./g	Dauer des Verbleibens d. Tieres im Kalorimeter Stdn.	Zahl der Calorien pro Kilogramm und Stunde nach der Narkose Cal./g	Dauer des Verbleibens d. Tieres im Kalorimeter Stdn.	Zahl der Calorien pro Kilogramm und Stunde nach der Exstirpation der Nebenniere Cal./g	Mastdarmtemperatur ° C.	Überleben Stdn.	Bemerkungen
79	23. Sept. 1910 (dasselbe Tier, Fortsetzung)	Hund, 5550 g	38,9	—	—	—	—	1	3,64 2,91	—	—	48 h nach der Exstirpation
								2	3,30 2,70			
								3	3,24 2,70			
								4	3,24 2,80			
								5	3,24 2,70			
								6	— 2,64			
								1	2,70 2,80	34,2	—	nach 94 h
								2	2,80 2,70			
								3	3,15 2,76			
								4	3,28 3,00			
								5	2,80 3,12			
								6	3,00 2,64			
								7	3,00 2,25			
								8	2,80 2,01			
								9	2,20 1,95			
								10	— 1,02			
70	22. April 1910	Katze, 2200 g	38,6	1	1,85	1	1,58	1	1,09	36,8	96	nach 2 h
				2	1,96	2	1,96	2	1,09			
				3	2,02	3	1,09	3	1,96			
				4	1,54	4	1,85	4	1,30			
				5	1,54	5	2,02	5	2,11			
								6	2,02			
								7	—			
								1	2,11	35,0	—	—
								2	2,31			
								3	2,11			
								4	1,96			
								5	1,85			
								6	1,58			
								7	1,56			
								8	1,56			
								9	1,40			

| | | |

gleicher Zeit kann man daraus auch das Herabsinken der Temperatur bei Tieren nach der Exstirpation der Nebennieren ersehen.

Laufende Nr.	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Temperatur vor der Exstirpation ° C.	Temperatur nach der Exstirpation ° C.	Überleben
15	6. Jan. 1909	Katze, 1900 g	38,0	30,0 (nach 53 h)	55 h
17	10. „ 1909	„ 2700 „	38,1	24,0 („ 36 h)	40 h
27	24. Juni 1909	„ 2175 „	39,2	37,7 („ 50 h)	getötet
28	29. „ 1909	„ 2610 „	39,2	34,0 („ 18 h)	20 h
30	7. Juli 1909	„ 1559 „	38,8	36,1 („ 12 h)	12 h
35	15. „ 1909	„ 2345 „	38,7	35,5 („ 72 h)	84 h
70	22. April 1910	„ 2200 „	38,6	32,0 („ 90 h)	96 h
76	10. Sept. 1910	„ 2700 „	38,6	32,0 („ 53 h)	56 h
13	15. Mai 1908	Hund, 3400 g	38,0	34,0 (nach 20 h)	24 h
29	5. Juli 1909	„ 3700 „	38,9	37,4 („ 16 h)	9 h
37	17. Sept. 1909	„ 3650 „	38,5	38,4 („ 8 h)	9 h
40	23. „ 1909	„ 4100 „	37,9	35,5 („ 8 h)	11 h 30′
43	29. „ 1909	„ 6500 „	38,5	33,0 —	—
47	3. Okt. 1909	„ 6000 „	38,5	35,5 (nach 13 h)	14 h
52	28. „ 1909	„ 15500 „	38,3	36,7 („ 10 h)	—
54	15. Nov. 1909	„ 10500 „	37,3	39,1 („ 9 h)	—
55	22. „ 1909	„ 10000 „	39,1	36,5 („ 9 h)	—
81	6. Juli 1912	„ 16200 „	38,4	39,1 —	—
87	10. „ 1912	„ 21000 „	38,6	38,6 (nach 9 h)	11 h
89	16. „ 1912	„ 18000 „	38,6	38,3 („ 13 h)	15 h
90	18. „ 1912	„ 20200 „	38,3	39,7 („ 7 h)	—
91	23. „ 1912	„ 20400 „	38,4	38,8 („ 12 h)	18 h
92	25. „ 1912	„ 20300 „	38,6	39,3 („ 8 h)	9 h
93	27. „ 1912	„ 14600 „	38,9	38,8 („ 9 h)	10 h

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass die Wärmeabgabe sich auf einem ziemlich hohen Stand, auch nach der Exstirpation der Nebennieren, erhält, trotzdem die Wärmeerzeugung abnimmt, wie man aus dem Sinken der Körpertemperatur schliessen kann. Diese Erscheinung ist dem Mangel eines Regulationsmechanismus der Bewegungen der peripheren Arterien, Venen und Kapillaren zuzuschreiben, welcher im normalen Organismus durch das von den Nebennieren erzeugte Adrenalin erhalten wird.

Hierdurch ist die von Jean Gautrelet und Louis Thomas[1]) (1909) festgestellte Tatsache leichter zu erklären, dass die innere Temperatur der Hunde ohne Nebennieren während des Sommers langsamer herabsinkt als im Winter, weil die Wärmestrahlung des Körpers eine Funktion der äusseren Temperatur ist.

1) Jean Gautrelet et Louis Thomas, Ablation de capsules surrénales et régulation thermique. C. R. Soc. Biol. 1909 p. 386.

Sie wird folglich grösser im Winter als im Sommer sein, und diese Strahlung ist durch die ungenügende Konstriktion der Blutgefässe erleichtert.

Aus obiger Tabelle ist auch ersichtlich, dass die Tiere nach der Exstirpation der Nebennieren grösstenteils unter Hypothermie (Herabsinken der Körperwärme) umkommen; letzteres ist einesteils dem langsam stattfindenden Stoffwechsel, anderenteils der ungenügenden Funktion des Gefässverengerungsmechanismus zuzuschreiben.

Die Hypothermie ist viel bedeutender bei der Katze als beim Hunde. Von 16 Versuchen bei letzterem Tiere gingen nur sieben Fälle mit Hypothermie einher, in fünf blieb die Temperatur unverändert, bei fünf war Hypothermie. Noch zu erwähnen ist, dass die Versuche, in denen Hypothermie beobachtet wurde, während des Monats Juli ausgeführt wurden.

X. Anderungen der Lymphe und des Lymphkreislaufes nach Exstirpation der Nebennieren.

Aus den bis jetzt angeführten Arbeiten ergibt sich, dass der Stoffwechsel durch die Abwesenheit der Nebennieren beträchtlich gestört wird. Weil nun die Erzeugung der Lymphe in enger Verbindung mit der Tätigkeit der Organe steht, also auch mit dem Stoffwechsel, war es wertvoll zu erfahren, ob die Lympherzeugung durch die Exstirpation der Nebenieren ebenfalls gestört wird.

Technik. Die Versuche wurden an Hunden ausgeführt.

Man fängt mit der Exstirpation der Nebennieren an; darauf wird der Ductus thoracicus in der Nähe seiner Mündung in die Jugul. ext., wo diese sich mit der linken Subclavia vereinigt, freigelegt.

Das angewendete Verfahren ist von Athanasiu und Calugareanu in Richet's Dictionnaire de Physiologie unter dem Titel „Formation et circulation de la lymphe" t. 9 beschrieben worden.

Um eine Fistel des Ductus thoracicus anzulegen, wird das narkotisierte Tier auf dem Rücken ein wenig zur rechten Seite gebeugt und festgebunden; der linke Vorderfuss wird nach rückwärts gezogen und der Kopf ein wenig nach rechts gedreht, damit die ganze linke Seite des Halses gut gedehnt ist. Die Haut, welche zunächst in grosser Ausdehnung abrasiert ist, wird in der Richtung der äusseren Jugularis, welche zur Orientierung dient, durchschnitten. Der Hauteinschnitt muss 9—10 cm lang sein und kann nach rückwärts bis zum grossen Brustmuskel, welcher auch teilweise durch-

schnitten werden kann, verlängert werden. Dann wird die Jugularis vorsichtig freigelegt, die Seiten- und oberflächlichen Äste derselben, unter welchen die Halsvene und die Schultervene sich befinden, unterbunden. Nachdem man die Gegend einmal in dieser Weise freigelegt und jede Blutung verhindert hat, dringt man in die Tiefe, sich der Homo-cervical-Arterie zur Orientierung bedienend, welche einen Bogen, dessen Konvexität gegen die Mittellinie des Halses liegt, beschreibt.

In der Konkavität dieser Arterie muss der Ductus thoracicus aufgesucht werden, indem man sich einer Hohlsonde oder einer stumpfen Nadel bedient, zu gleicher Zeit mit dem Zeigefinger der linken Hand an der Homo-cervical-Arterie leicht ziehend. Das Zerreissen des Bindegewebes muss mit grosser Aufmerksamkeit geschehen, besonders wenn viel Fett vorhanden ist. Nachdem man dieses Gewebe genügend entfernt hat, sieht man darunter die Karotis und den Ductus thoracicus, welcher diese Arterie kreuzt; er ist um so leichter sichtbar, wenn er mit Lymphe gefüllt ist. Wenn er sehr wenig Lymphe enthält, ist es nötig, leicht auf die Einmündungsstelle der V. jugularis in die V. subclavia zu drücken, um den Lymphkanal sichtbar zu machen. Letzterer wird auf einer Länge von 2—3 cm freigelegt und eine Kanüle eingeführt. Zu diesem Zwecke wird er in der Nähe des Punktes, wo er sich in die Vene ergiesst, unterbunden, worauf er durch Stauung der Lymphe anschwillt. Mit Hilfe des Fadens, welcher zum Unterbinden diente, hebt man ihn genügend hoch, um den Zeigefinger der linken Hand darunter zu schieben, und öffnet ihn mittels einer kleinen Schere. Die Lymphe fängt dann an auszufliessen und hält die Öffnung lange genug offen, um eine Kanüle einzuführen. Es ist gut, zuerst eine stumpfe Nadel einzuführen, um die der Öffnung naheliegenden Klappen zu zerstören, so dass die Öffnung der Kanüle nicht durch diese Klappen verstopft werden kann und dadurch das Ausfliessen der Lymphe verhindert wird.

In einigen Fällen wurde auch der Lymphkanal des Halses freigelegt. 4—8 Stunden nach der Exstirpation wird das Tier von neuem narkotisiert oder mit Curare behandelt und eine Lymphfistel angelegt. Zu gleicher Zeit werden die Veränderungen der Blutkörperchen, der inneren Temperatur und des Blutdruckes in der Karotis erforscht.

Als Beispiel bringe ich folgenden Versuch:

27. Juli 1912. Hund. Körpergewicht: 14600 g.

Mastdarmtemperatur: 39° C.

Rote Blutkörperchen: 6744000 pro Kubikmillimeter.

Um 9 Uhr 30 Min. morgens wurde die Exstirpation der Nebennieren und die Freilegung des Ductus thoracicus des Halses und der Karotis beendet.

Um 4 Uhr nachmittags trank das Tier ein wenig Wasser.

Mastdarmtemperatur: 38,8° C.

Rote Blutkörperchen: 8027000 pro Kubikmillimeter.

Um 6 Uhr abends:

Mastdarmtemperatur: 38,8° C.

Rote Blutkörperchen: 8930000 pro Kubikmillimeter.

In dieser Zeit wurde je eine Kanüle in den Ductus thoracicus, Lymphkanal des Halses und in die Karotis eingeführt. Die letztere wurde mit einem Quecksilbermanometer verbunden.

Blutdruck in der Karotis: 3,8 cm Hg.

In einem Zeitraum von 30 Min. wurden aus dem Ductus thoracicus 16 ccm Lymphe entzogen.

Aus dem Lymphkanal des Halses rann kein Tropfen Lymphe.

Das Tier starb um 6 Uhr 35 Min. abends.

Bei der Öffnung der Bauchhöhle fand man eine grosse Menge blutroter Flüssigkeit, welche, wie das Plasma des Blutes, gerann.

In der Tabelle auf S. 240 ist das Ergebnis der zehn dieser Art ausgeführten Versuche angegeben.

Nach dieser Tabelle ist in den drei Fällen Nr. 81, 84 und 88 das Ausfliessen der Lymphe aus dem Brustkanal vollständig gehemmt; in den anderen Fällen erhielt man aus diesem Kanal eine an roten Blutkörperchen sehr reiche Lymphe, genau wie die normale Lymphe gerinnend.

Es ist noch zu bemerken, dass in den letzten drei Fällen bei der Öffnung der Bauchhöhle nach dem Tode des Tieres eine grosse Menge Flüssigkeit aufgefunden wurde, welche reich an roten Blutkörperchen war und wie das Blutplasma gerann. Bei diesen Versuchen und insbesondere bei Nr. 90 erhielt man sehr viel Lymphe aus dem Ductus thoracicus. Eine Beziehung zwischen dieser Tatsache und der Anwesenheit der Flüssigkeit in der Bauchhöhle ist anzunehmen, und es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Lymphe ihren Ursprung in der Einsaugung der peritonealen Flüssigkeit durch die Lymphgefässe des Mesenteriums hat. Wenn man neben dieser Tatsache noch diejenige

Tabelle über Änderungen der Lymphe und des Lymphflusses nach der Exstirpation der Nebennieren.

Laufende Nummer	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Mastdarmtemperatur	Menge der gesammelten Lymphe		Dauer der Lymphesammlung	Blutdruck	Temperatur	Überleben	Bemerkungen
				Brustkanal ccm	Halskanal ccm		cm Hg			
81	6. Juli 1911	Hund, 16200 g	38,4°	—	—	—	—	39,1°	—	Der Lymphfluss gehemmt, wurde auch nicht durch Adrenalin od. ClNa bewirkt.
83	12. „ 1911	„ 15900 „	—	11	—	30′	—	37,1°	8 h	Der Hund starb während des Sammelns der Lymphe.
84	20. Okt. 1911	„ 6300 „	—	—	—	30′	—	36,8°	—	Kein einziger Tropfen; nach Salzeinspritzung erhob sich in der Kanüle bis auf 6 mm, mit Adrenalin bis auf 70 mm.
85	30. „ 1911	„ 10600 „	—	15	—	30′	—	38,9°	—	
				14	—	30′	—	—	—	Durch Adrenalineinspritzung.
				21	—	30′	—	—	—	Einspritzung von 4 g ClNa.
86	29. Dez. 1911	„ 9000 „	—	5,5	—	30′	—	—	—	
				6,5	—	30′	—	—	—	Einspritzung von 4 g ClNa.
				11	—	30′	—	—	—	Einspritzung von 4 g NaCl.
88	12. Juli 1912	„ 14300 „	38,4°	—	—	—	8	39,6°	10 h	Die Lymphe erhob sich kaum in der Kanüle, das Adrenalin blieb ohne Wirkung.
89	16. „ 1912	„ 18000 „	38,6°	7	—	30′	4,8	38,8°	—	7 h nach der Exstirpation, nach 12 h gerann die Lymphe in der Aufregungsperiode.
90	18. „ 1912	„ 20200 „	38,3°	34	—	30′	5,8	—	—	Flüssigkeit in der Bauchhöhle.
92	25. „ 1912	„ 20300 „	38,4°	6	nichts	20′	—	—	9 h	Das Tier starb während der Sammlung der Flüssigkeit in der Bauchhöhle.
93	27. „ 1912	„ 14600 „	38,9°	16	—	30′	3,8	—	15 h	Flüssigkeit in der Bauchhöhle.
80	5. „ 1912	„ 21700 „	—	10	—	60′	—	—	—	Kontrolltier.
				22	—	60′	—	—	—	Einspritzung von 4 g ClNa.
				35	—	60′	—	—	—	Adrenalineinspritzung.
82	8. „ 1912	„ 10200 „	—	5	—	30′	—	—	—	Kontrolltier mit Trauma.
				9	—	30′	—	—	—	Einspritzung von 4 g ClNa.
				13	—	30′	—	—	—	Adrenalineinspritzung.

in Betracht zieht, dass man niemals Lymphe aus den Halsgefässen nach der Exstirpation der Nebennieren erhalten konnte, so kommt man zu dem Schlusse, dass die Erzeugung der Lymphe im Inneren der Gewebe und die Strömung in den Lymphgefässen durch die Abwesenheit dieser Organe stark vermindert wird. Darauf könnte man erwidern, dass der Austritt des Plasmas in die Zwischenräume der Gewebe die Lymphe begünstige. Dieser Einwand wird beseitigt auf Grund der Kenntnisse, welche wir gegenwärtig über die Lympherzeugung besitzen. Sie kann heutzutage nicht mehr als ein einfaches Transudationsprodukt des Blutplasmas in den Geweben angesehen werden, wie es früher geglaubt wurde.

An der Erzeugung der Lymphe nehmen wenigstens drei Zellengattungen tätigen Anteil, nämlich: die Endothelzellen der Wände der Blutkapillaren, die den verschiedenen Geweben eigenen Zellen und die Endothelzellen der Wände der Lymphkapillaren. Da die funktionelle Tätigkeit dieser Elemente nach der Exstirpation der Nebennieren tief gestört ist und folglich auch deren Stoffwechsel, ist es erklärlich, dass auch die Lymphbildung vermindert ist.

Der lymphatische Kreislauf wird auch durch den Mangel an Adrenalin verlangsamt, da dieses mit Sicherheit auch zur Erhaltung des Muskeltonus und des Endothels der Lymphgefässe in demselben Maasse wie der der Blutgefässe beiträgt. Die Untersuchungen von Camus[1]) (1904) sind ein Beweis dafür. Er bemerkte eine Beschleunigung des Lymphausflusses aus dem Ductus thoracicus nach Adrenalineinspritzungen in das Blut. Diese Wirkung wird nicht nur bei normalen Tieren, sondern auch bei jenen ohne Nebennieren beobachtet; auch unsere Versuche Nr. 85, 86 und 84 beweisen dasselbe.

Die auf diese Weise erhaltene Lymphe kann keine andere als diejenige sein, welche sich in den Lymphgefässen findet, aus denen sie durch Muskelkontraktion durch die Endothelien dieser Gefässe hindurchgepresst wird.

XI. Wirkung des Blutserums der Tiere ohne Nebennieren auf den Blutkreislauf.

Jean Gautrelet und Louis Thomas[2]) (1909) behaupteten, dass das die Injektion des Blutserums nebennierenloser Hunde ein

1) L. Camus, Action de l'adrénaline sur l'écoulement de la lymphe. C. R. Soc. Biol. vol. 56 p. 552. 1904.

2) Gautrelet et Thomas, De l'abaissement de la pression, consécutif aux injections de sérum de chien decapsulé. C. R. Soc. Biol. 1909 p. 660.

Sinken des Blutdruckes beim normalen Hunde hervorruft. Um diese Erscheinung zu erklären, nahmen sie als Ursache eine Cholinansammlung im Blute der Tiere ohne Nebennieren an.

Einige Forscher, darunter: Desgrez und Chevalier[1]) (1908), Lohmann[2]) (1907), Gautrelet und Thomas[3]) (1909), schrieben dem Cholin eine blutdruckherabsetzende Wirkung zu.

Diese Meinung wurde jedoch von Asher und Wood[4]) (1898), Mansfeld[5]) (1908), Claude und Blanchetière[6]) (1907) bestritten.

Busquet und Pachon[7]) (1909) u. a. fanden im Gegenteil, dass das Cholin den Blutdruck erhöht, da es eine vasokonstriktorische Wirkung hat.

Technik. Einem grossen Hunde werden die Nebennieren exstirpiert; sobald der Todeskampf eintritt, wird dem Tiere das Blut entnommen, welches 12 Stunden an einem kühlen Orte bis zur Gerinnung stehengelassen wird. Danach wird es zentrifugiert und nachher das Serum in die Vena saphena eines normalen Hundes oder eines solchen, dessen Nebennieren exstirpiert wurden, eingespritzt; zu gleicher Zeit wird der Blutdruck gemessen und aufgezeichnet.

Die eingespritzte Serummenge hatte 10—20 ccm betragen.

Das Ergebnis dieser Versuche ist in folgender Tabelle (S. 243) angegeben.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass durch Einspritzung des Serums eines Hundes, dessen Nebennieren exstirpiert waren, der Blutdruck weder bei normalen Hunden noch bei solchen mit ausgeschnittenen Nebennieren sinkt.

Diese Schlussfolgerung steht im Gegensatze zu derjenigen von Gautrelet und Thomas.

---

1) Desgrez et Chevalier, Action de la choline sur la pression arterielle. C. R. Acad. de Scienc. 1908.

2) Lohmann, Über die Verteilung des blutdruckherabsetzenden Cholins in der Nebenniere. Zentralbl. f. Physiol. 1907 S. 139.

3) Jean Gautrelet, Rôle de la Choline dans l'organisme. Journ. de Phys. et Pathol. 1909 p 240.

4) Asher und Wood, Einfluss des Cholins auf die Zirkulation. Zeitschr. f. Biol. 1898.

5) Mansfeld, Wiener Klin. Wochenschr. 1904 und 1908.

6) Claude et Blanchetière, Recherche sur la présence de la Choline dans le sang. Journ. de Physiol. et Pathol. 1907 p. 87.

7) Busquet et Pachon, Sur l'action vaso-constrictive de la choline. C. R. Soc. Biol. 1909 p. 219.

Tabelle über die Wirkung der Serumeinspritzungen bei Hunden nach Exstirpation der Nebennieren.

Laufende Nummer	Datum	Gattung und Gewicht der Tiere, an welchen die Exstirpation der Nebennieren ausgeführt wurde und welche das Serum lieferten	Gattung und Gewicht der Tiere, denen das Serum eingespritzt wurde	Wirkung der Serumeinspritzung auf den Blutdruck
36	16. September 1909 das Serum wurde 9 h nach	Hund, 10 200 g der Exstirpation entnommen	normaler Hund, 3600 g Hund mit exstirpierten Nebennieren, 3650 g (6 h nach der Exstirpation)	keine Veränderung „ „
40	29. September 1909 das Serum wurde 10 h nach	Hund, 15 500 g der Exstirpation entnommen	normaler Hund, 6200 g Hund mit exstirpierten Nebennieren, 6500 g (8 h nach der Exstirpation)	leichte Hypertension, von Hypotension gefolgt Hypotension als Folge der Einspritzung
43	29. September 1909 das Serum wurde 10 h nach	Hund, 12 400 g der Exstirpation entnommen	normaler Hund, 6200 g Hund mit exstirpierten Nebennieren, 6500 g (7 h nach der Exstirpation)	nichts leichte Hypertension
46	8. Oktober 1909 das Serum wurde 13 h nach	Hund, 7 600 g der Exstirpation entnommen	normaler Hund, Hund mit exstirpierten Nebennieren, 6000 g (8 h nach der Exstirpation)	nichts „
50	24. Oktober 1909 das Serum wurde 15 h nach	Hund, 16 000 g der Exstirpation entnommen	normaler Hund, 4500 g	leichte Hypotension nach der ersten Einspritzung
53	29. Oktober 1909 das Serum wurde 11 h nach	Hund, 15 300 g der Exstirpation entnommen	„ „ 4500 g	nichts
54	15. November 1909 das Serum wurde 10 h 30′ nach	Hund, 10 500 g der Exstirp. entnommen	normaler Hund	„
55	22. November 1909	Hund, 10 000 g	„ „	„

XII. Wirkung des Adrenalins und des Nebennierenextraktes bei normalen Tieren und solchen, deren Nebennieren exstirpiert wurden.

Alle Störungen, welche nach der Exstirpation der Nebennieren im Organismus der Tiere auftraten, sind sicher die Folge des Mangels des von diesen Drüsen erzeugten Produktes, welches fortwährend sich ins Blut ergiesst und durch dieses im ganzen Körper verbreitet wird.

Gluzinski[1]) (1895) zeigte, dass der Nebennierenextrakt bei der Einspritzung in die Venen giftiger sei als bei der subkutanen Injektion. Battelli und Taramasio[2]) (1902) bestimmten die tödliche Menge des Adrenalins für Kaninchen und Meerschweinchen. Dieselbe beträgt pro Kilogramm Körpergewicht 0,10 g. Hier muss bemerkt werden, dass ein grosser Fehler gemacht wurde, weil das Adrenalin sehr schwer und nur in ganz kleinen Mengen absorbiert wird, falls es subkutan injiziert wird, aus dem Grunde, weil es eine vasokonstriktorische Wirkung ausübt. Ein Beweis dafür ist, dass das Adrenalin bei subkutaner Injektion keinen grossen Einfluss auf den Blutdruck hat. Deswegen ergaben auch die subkutanen Injektionen bei Tieren nach der Exstirpation der Nebennieren kein merkliches Resultat (nach Brown-Séquard, Abelous und Langlois) oder gar keines (nach Dubois).

Strehl und Weiss[3]) (1901) erforschten die Wirkung des Nebennierenextraktes bei Kaninchen nach der Exstirpation der Nebennieren bei diesen Tieren und fanden, dass die Störungen als Folge der Exstirpation dieser Organe eine Zeitlang durch Nebennierenextrakteinspritzungen verhindert werden.

Battelli[4]) (1902) stellte an Hunden fest, dass wiederholte Adrenalin- oder Nebennierenextrakteinspritzungen nicht imstande sind, das Leben der Tiere, deren Nebennieren exstirpiert wurden, zu ver-

---

1) Gluzinski, Sur la toxicité de l'extrait des capsules surrénales. Przelgrad lekarski p. 9. 2. März 1895. Krakau und Wiener klin. Wochenschr. 1895 Nr. 14.

2) Battelli et Taramasio, Toxicité de la substance active des capsules surrénales. C. R. Soc. Biol. 1902 p. 815.

3) Strehl und Weiss, Beiträge zur Physiologie der Nebennieren. Pflüger's Arch. Bd. 86 1901 S. 107.

4) Battelli, Influence des injections intraveneuses continues d'adrénaline sur la survie des animaux décapsulés. C. R. Soc. Biol. 1902 p. 1139.

längern, falls die Adrenalinmenge zu klein ist, und dass das Eintreten des Todes beschleunigt wird, im Falle die Adrenalinmenge zu gross ist.

a) Wirkung des Adrenalins bei subkutaner Injektion.

Versuche bei normalen Tieren.

Technik. Bei gesunden Hunden bestimmt man die Zahl der roten Blutkörperchen und misst die Temperatur im Rektum; darauf injiziert man nach 2—3 Stunden eine Menge von 0,002—0,003 g Adrenalin, in Locke'scher Lösung gelöst, subkutan. Während der folgenden 12—18 Stunden wird die Zahl der roten Blutkörperchen bestimmt und die Temperatur gemessen.

Als Beispiel der Wirkung des Adrenalins beim normalen Tier gebe ich folgenden Versuch an:

30. Dezember 1909. Hund. Körpergewicht: 12000 g.
Mastdarmtemperatur: 38,8° C.
Rote Blutkörperchen: 6852000 pro Kubikmillimeter.

Um 11 Uhr 35 Min. mittags wurden ihm 10 ccm einer Adrenalinösung 0,02%, also 0,002 g Adrenalin subkutan eingespritzt.

Um 2 Uhr nachmittags, Temperatur 38,9° C., wurde eine zweite Einspritzung von 10 ccm, also 0,002 g Adrenalin gemacht.

Um 4 Uhr nachmittags:
Temperatur: 38,8° C.
Rote Blutkörperchen: 7803000 pro Kubikmillimeter.

Die Einspritzung wurde von neuem wiederholt (10 ccm = 0,002 g Adrenalin).

Um 6 Uhr abends:
Temperatur: 39,1° C.
Rote Blutkörperchen: 7460000 pro Kubikmillimeter.

Um 6 Uhr 10 Min. abends wurde noch eine Einspritzung von 10 ccm = 0,002 g Adrenalin gemacht.

Um 8 Uhr abends wurden wieder 10 ccm = 0,002 g Adrenalin eingespritzt.

Um 9 Uhr abends: Temperatur: 39,3° C.

31. Dezember 1909. Um 9 Uhr morgens:
Temperatur: 39,2° C.
Rote Blutkörperchen: 7403000 pro Kubikmillimeter.

2. Januar 1910. Temperatur: 39,8° C.

7. Januar 1910. Temperatur: 39,7° C.

Abends wurde der Hund tot aufgefunden.

Bei anderen Hunden stieg die Temperatur bis auf 41,2° C.

Ich wiederholte die obigen Versuche mehrmals und bemerkte in allen Fällen eine Steigerung der Temperatur der Tiere von 38° C. bis auf 41—41,8° C. Die Tiere starben nach einigen Tagen unter Erscheinungen der Hyperthermie.

Da die Injektionsstelle Schmerzen verursachte, das Gewebe nekrotisierte, so ist die Steigerung der Temperatur auch dieser Ursache zuzuschreiben. Zu gleicher Zeit mit den Adrenalineinspritzungen untersuchte ich auch die Zahl der roten Blutkörperchen und fand keine merkliche Änderung, im Gegensatz zu der Ansicht von Maurice Loeper[1]) (1903), welcher behauptet, dass die Adrenalineinspritzungen die Zahl der roten Blutkörperchen herabsetze.

b) Wirkung des Adrenalins bei intravenöser Einspritzung.

Versuche an Tieren nach Exstirpation der Nebennieren.

Technik. Nach der Exstirpation der Nebennieren wird eine Metallkanüle in die Vena saphena eingeführt, durch welche in kurzen Zeiträumen Adrenalinlösungen oder Nebennierenextrakt in Locke'scher Lösung eingespritzt werden.

Ich suchte die Einspritzung so oft als möglich zu wiederholen. Das Ideal wäre, dass die Einführung des Adrenalins in das Blut in ununterbrochener Weise, aber in sehr kleinen Mengen geschehen sollte, um sich den Verhältnissen im normalen Organismus anzupassen. Dieses ist aber auf experimentellem Wege unmöglich zu erreichen.

Als Beispiel der Adrenalinwirkung bei Tieren nach Exstirpation der Nebennieren gebe ich folgenden Versuch:

28. Dezember 1909. Hündin. Körpergewicht: 9000 g.
Mastdarmtemperatur: 37,5° C.
Rote Blutkörperchen: 8420890 pro Kubikmillimeter.

Um 10 Uhr 40 Min. abends wurden die Nebennieren exstirpiert.

Um 11 Uhr abends wurden 10 ccm einer 0,02%igen Adrenalinlösung in Locke'schem Serum, also 0,002 g Adrenalin eingespritzt.

29. Dezember 1909. Um 5 Uhr 15 Min. morgens wurden wieder 10 ccm = 0,002 g Adrenalin eingespritzt.

Um 8 Uhr 45 Min. morgens:
Temperatur: 38,9° C.
Rote Blutkörperchen: 9861250 pro Kubikmillimeter.

1) Maurice Loeper, Action de l'adrénaline sur les organes hemato-poïetiques. C. R. Soc. Biol. 1903 p. 1452.

Um 9 Uhr morgens wurden wieder 10 ccm = 0,002 g Adrenalin eingespritzt.

Um 2 Uhr 30 Min. nachmittags: Kot- und Harnabgang. Im Harn sehr wenig Eiweiss. Zucker fehlt.

Temperatur: 39,5°.

Rote Blutkörperchen: 10996000 pro Kubikmillimeter.

Um 5 Uhr 45 Min. abends: Temperatur: 40,1° C.

Um 6 Uhr abends: Rote Blutkörperchen: 11704875 pro Kubikmillimeter.

Um 6 Uhr 15 Min. abends wurden von 5 zu 5 Min. 10 ccm einer Adrenalinlösung, 0,01 g in 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung, in die Vena saphena eingespritzt; diese Einspritzungen wurden bis 10 Uhr abends fortgesetzt, bis die ganze Menge von 200 ccm verbraucht war.

Um 10 Uhr 15 Min. nachts wurde Blut entnommen.

Temperatur: 40,1° C.

Rote Blutkörperchen: 11662000 pro Kubikmillimeter.

Um 10 Uhr 25 Min. nachts starb das Tier. Die Einspritzungen hörten um 10 Uhr auf. Es erhielt im ganzen 0,02 g Adrenalin.

Folgende Tabelle (s. S. 248 u. 249) stellt die gesamten Versuche, welche zu diesem Zwecke gemacht wurden, zusammen.

Es ist zu bemerken, dass bei Tieren, deren Nebennieren exstirpiert waren, die Adrenalineinspritzungen eine Verlängerung des Überlebens bewirkten. Gewöhnlich starben die Tiere nach 10 Stunden. In zwei Fällen jedoch dauerte das Überleben über 24 Stunden; der Durchschnitt in den elf Versuchen war 18 Stunden.

Eine andere Tatsache, welche aus diesen Versuchen hervorgeht, ist, dass die Tiere grösstenteils nicht mehr unter Hypothermie sterben, sondern dass deren Temperatur sich über die normale Temperatur erhebt, und zwar bis zu 40—40,5° C.

XIII. Schlussfolgerungen.

1. Die Nebennieren sind Drüsen mit innerer Sekretion, deren funktioneller Einfluss für den Organismus sehr wertvoll ist. Die vollständige Exstirpation der Nebennieren hat in allen Fällen den Tod zur Folge, dem tiefe und beständig auftretende Störungen des Blutkreislaufes und des Stoffwechsels vorangehen; das Überleben dauerte im Durchschnitt

Exstirpation der Nebennieren und Adrenalineinspritzungen.

Lauf. Nummer	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Mastdarm-temperatur	Rote Blutkörperchen vor der Exstirpation pro Kubikmillimeter	Art der Einspritzung und Adrenalinmenge	Mastdarm-temperatur	Rote Blutkörperchen nach der Exstirpation pro Kubikmillimeter	Überleben	Bemerkungen
56	24. Dez. 1909	Hund, 8750 g	39°	6 712 812	Subkutaneinspritzung 0,01 g Adrenalin in 5 Einspritzungen	40,2°	7 203 000	15 h	6 h nach der Exstirpation
						40,5°	6 303 315		8 h „ „ „
						40,5°	7 717 000		13 h „ „ „
57	28. „ 1909	„ 9000 „	37,5°	8 420 000	Subkutaneinspritzg. 0,02 g Adrenalin in 14 Einspritzungen	38,9°	9 861 250	24 h	7 h „ „ „
						39°	10 290 000		13 h „ „ „
						39,5°	10 996 000		16 h „ „ „
						40,1°	11 704 875		19 h „ „ „
						40,1°	11 662 000		23 h „ „ „
61	2. Jan. 1910	„ 15000 „	38,9°	8 017 615	Subkutaneinspritz. 0,026 g Adrenalin in 6 Einspritzungen	39,3°	10 332 875	26 h	
						39,7°	11 342 800		
						38,9°			
62	7. Nov. 1910	„ 4200 „	38,3°	Nach Befestigen der Kanüle wurde 0,0175 g Adrenalin in 8 Einspritzungen in die V. saphena injiziert		37,8°	—	15 h	
						39,4°			
						38,9°			
63	14. „ 1910	„ 6750 „	38,7°	In derselben Weise 0,02 g Adrenalin in 9 Einspritzungen		38,7°	—	17 h	
						39,8°			
						39,7°			
64	17. „ 1910		38,3°	In derselben Weise 0,006 g Adrenalin in 6 Einspritzungen		38,5°	—	10 h	

Lauf. Nummer	Datum	Gattung und Gewicht des Tieres	Mastdarm-temperatur	Rote Blutkörperchen vor der Exstirpation pro Kubikmillimeter	Art der Einspritzung und Adrenalinmenge	Mastdarm-temperatur	Rote Blutkörperchen nach der Exstirpation pro Kubikmillimeter	Überleben	Bemerkungen
65	1. Dez. 1910	Hund, 5500 g	38,6°	Einspritzung von Nebennierenextrakt vom Hunde, 0,6304 g in 6 Einspritzungen		35° 37,9°	—	10h	
66	23. „ 1910	„ 5400 „	38,4°	1,9825 g Nebennierenextrakt eingespritzt		38,6° 38,4°	—	21h	Hatte Erbrechen
67	28. „ 1910	„ 6200 „	—	In die Venen 1,3 g in 13 Einpritzungen		36°	—	17h	„ „
68	10. Jan. 1911	„ 5420 „	38,2°	0,02 g Adrenalin Bertrand in 20 Einspritzungen, sichtliche Besserung		39,6° 38,5° 40,1°	—	36h	
69	16. „ 1911	„ 6300 „	38,6°	0,006 g Adrenalin Bertrand eingespritzt. Blutkörperchen: 6685600		39,5° 39,1° 39,8°	10287000	10h	
59	31. Dez. 1909	„ 11000 „	37,9°	8146250	0,01 g Adrenalin in 5 Einspritzungen unter die Haut	38,6° 39° 39,5°	8274875 8236000	7 Tage	Normales Kontrolltier
58	30. „ 1909	„ 12000 „	38,8°	6852000	0,01 g Adrenalin in 5 Einspritzungen unter die Haut	38,9° 39,2° 39,8°	7460250 7403000	7 „	„ „
60	2. Jan. 1910		38,9°	7760375	0,015 g Adrenalin in 5 Einspritzungen unter die Haut	39,3° 40° 41,8°	8526000	21h	„ „

10 Stunden bei Hunden, 45 Stunden bei Katzen und 7 Stunden bei Kaninchen.

Die Exstirpation einer Nebenniere führt nicht den Tod herbei; folglich muss das Operationstrauma ausgeschlossen werden. Das Überleben nach der Exstirpation der Nebennieren in zwei Sitzungen dauerte im Durchschnitt 42 Stunden beim Hunde.

Diese Ergebnisse stimmen mit den schon früher erhaltenen und insbesondere mit den Ergebnissen von Brown-Séquard, Abelous und Langlois überein.

2. Die vollständige Exstirpation der Nebennieren hat Störungen der Durchlässigkeit der Blutkapillaren zur Folge, weshalb eine grosse Menge des Blutplasmas in die Gewebe und die serösen Höhlen übertritt; dadurch findet ein Zuwachs der roten Blutkörperchen für eine bestimmte Raumeinheit statt; die Zahl derselben verdoppelt sich ungefähr. Dieser Zuwachs findet in fortwährend zunehmendem Maasse statt.

Das Blutplasma tritt als solches mit allen seinen Bestandteilen aus, nicht nur das darin enthaltene Wasser; Beweis dafür ist, dass dessen physikalisch-chemische Konstanten unverändert bleiben. Anderenteils zeigt die Menge des in den Muskeln enthaltenen Wassers keine Änderungen. Von einer Neubildung der roten Blutkörperchen kann also keine Rede sein, da die Zeit, in welcher diese Erscheinung stattfindet, dazu zu kurz ist.

3. Das Adrenalin und der Nebennierenextrakt wirken auf das Endothel der Blutgefässe. Beweise: a) Der künstliche Kreislauf mit Locke'scher Lösung durch die Muskeln des Frosches erzeugt starke Infiltration im Zwischenbindegewebe; das Adrenalin und der Nebennierenextrakt verhindern diese Infiltration; folglich müssen wir annehmen, dass dieselben nicht nur auf die Muskelfasern der Gefässe, sondern auch auf das Endothel der Blutgefässe wirken, indem sie dessen Durchlässigkeit ändern und dessen Tonus erhalten. b) Der Nebennierenextrakt und das Adrenalin, entweder durch künstlichen Kreislauf oder

direkt auf die Zunge oder das Mesenterium des Meerschweinchens gebracht, ruft eine Kontraktion der Endothelzellen der Wände der Blutkapillaren hervor, welche die Verengerung der Öffnung der letzteren zur Folge hat und dadurch den Kreislauf des Blutes verlangsamt oder sogar hemmt.

Aus diesen Ergebnissen kann man schliessen, dass die Hauptrolle der Nebennieren ist, als Regulator des intermediären Stoffwechsels der Gewebe zu wirken, da diese Drüsen durch ihre ununterbrochene Sekretion dazu beitragen, je nach Umständen den Durchmesser der Blutkapillaren zu ändern und zugleich die Endothelzellen derselben in den Stand zu setzen, den Stoffaustausch, welcher fortwährend zwischen Blut und den Geweben stattfinden muss, auszuführen.

4. Nach der Exstirpation der Nebennieren vermindert sich der Gaswechsel fortwährend; das Verhältnis zwischen dem verbrauchten Sauerstoff und der erzeugten Kohlensäure $\left(\frac{CO^2}{O}\right)$ hält sich aber ungefähr in denselben Grenzen wie im normalen Zustande.

5. Nach der Exstirpation der Nebennieren zeigt der Stickstoffquotient Neigung zum Sinken, was eine Verminderung im Verbrauche der stickstoffhaltigen Substanzen beweist.

6. Als Folge der Exstirpation der Nebennieren sterben die Tiere ungefähr in allen Fällen unter Sinken der Körpertemperatur (Hypothermie); dieses ist einesteils der Verminderung des Stoffwechsels, durch welchen die Körperwärme erzeugt wird, also eine Verminderung in deren Erzeugung, und anderenteils der ungenügenden Tätigkeit des vasokonstriktorischen Mechanismus zuzuschreiben, folglich einer Steigerung der Wärmeabgabe.

7. Als Folge der Exstirpation der Nebennieren ist der Stoffwechsel tief gestört und zu gleicher Zeit auch die Erzeugung der Lymphe herabgesetzt; der Lymphkreislauf ist auch langsamer aus Mangel an Adrenalin, welches mit Sicherheit zur Erhaltung des Muskel- und

des Endotheltonus der Lymphgefässe beiträgt; Beweis dafür ist, dass die Adrenalineinspritzungen einen grösseren Ausfluss der Lymphe aus dem Ductus thoracicus erzeugen.

8. Im Gegensatz zu den Behauptungen von Gautrelet und Louis Thomas bewirken die Einspritzungen von Serum, welches von einem Hund nach Exstirpation der Nebennieren stammt, kein Sinken des Blutdruckes weder bei normalen Hunden noch bei solchen, deren Nebennieren exstirpiert wurden.

9. Die wiederholten Adrenalineinspritzungen erzeugen bei normalen Hunden eine Temperaturerhöhung, und nach einigen Tagen sterben die Tiere mit hoher Temperatur (Hyperthermie). Bei Hunden ohne Nebennieren haben sie eine Verlängerung des Überlebens zur Folge; die meisten Tiere sterben aber auch mit hoher Temperatur (Hyperthermie).

Allgemeine Schlussfolgerungen.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich der allgemeine Schluss, dass die Nebennieren die Rolle haben, für das Leben notwendige Substanzen ins Blut zu ergiessen. Diese Ansicht wurde von Cybulski und Brown-Séquard nur geäussert.

Die angestellten Versuche bewiesen, dass der Tod der Tiere, deren Nebennieren exstirpiert wurden, der Tatsache, dass die Endothelzellen nicht mehr den Stoffaustausch zwischen dem Blute und den Geweben ausführen können, zuzuschreiben ist, und dass dies die Folge des Mangels des Produktes oder der Produkte, welche diese Drüsen in normaler Weise ins Blut ergiessen, sei.

Aus diesen Ergebnissen kann man schliessen, dass die Hauptrolle der Nebennieren ist: als Regulator des intermediären Stoffwechsels der Gewebe zu wirken, da diese Drüsen durch ihre ununterbrochene Sekretion dazu beitragen, je nach Umständen den Durchmesser der Blutkapillaren zu ändern und zugleich die Endothelzellen derselben in den Stand zu setzen, den Stoff-

austausch, welcher fortwährend zwischen Blut und den Geweben stattfinden muss, zu vermitteln.

Die Exstirpation der Nebennieren macht das Blut klebriger, durch Verlust des Plasmas zirkuliert es schwerer, der Blutdruck und die Temperatur sind herabgesetzt, die Atembewegungen sind selten und dispnöisch, die Zahl der Herzschläge ist gegen Ende vermehrt und die Tiere sterben unter Erstickungserscheinungen.

Die operierten Tiere erliegen also den Störungen, welche das Fehlen dieser Drüsen mit innerer Sekretion in dem Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben hervorruft.