

VIII.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.)

Über eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes melitus.

Von

O. Loewi.

I. Einleitung.

Die Entdeckung von v. Mering und Minkowski, daß nach Exstirpation des Pankreas schwerer Diabetes eintritt, hat uns gelehrt, daß dem Pankreas eine für den normalen Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels unentbehrliche Funktion zukommt. Worin diese besteht, darüber existieren bislang nur Hypothesen. Von diesen dürfte am besten gestützt diejenige sein, die dem Pankreas eine Rolle bei der Ablagerung von Glycogen (aus Glucose) zuschreibt; denn einerseits fehlt diese Ablagerung beim pankreaslosen Tier, andererseits lassen sich aus diesem Mangel sämtliche Symptome der diabetischen Stoffwechselstörung ableiten (vergl. hierüber Naunyn (4)). Die Ursache des Glycogenmangels seinerseits könnte Folge sein:

- 1) mangelhafter Glycogenbildung oder
- 2) Unfähigkeit der Organe das Glycogen festzuhalten.

Mit letzterer Störung haben wir es nachgewiesenermaßen bei sämtlichen übrigen Formen von Diabetes ex hyperglykämia zu tun. Daß sie auch nach Pankreasexstirpation mindestens eine Partialursache des Glycogenmangels ist, haben wir aus Folgendem zu schließen: in der ersten Zeit nach der Pankreasexstirpation schwindet sämtliches vorhandene Glycogen; die Ursache könnte sein:

- 1) primäre Unfähigkeit der Organe ihr Glycogen festzuhalten;
- 2) Glycogenentladung infolge eines den glycogenhaltigen Organen übermittelten Reizes von Zellen her, die infolge gestörter Zuckerverbrauchs dauernd zuckerhungrig sind.

Letztere Annahme entfällt aber, da auch der Vogel, bei dem der Zuckerverbrauch nachweislich nicht gestört ist (Kausch 3), nach Entpankreasung rasch sein vorrätiges Glycogen verliert. (Kausch 3.)

Wir sind darum gezwungen anzunehmen, daß nach Exstirpation des Pankreas, wie bei den anderen Diabetesformen die Organe die Fähigkeit verloren haben Glycogen (aus Glucose) festzuhalten. ¹⁾

Die Ursache dieser Störung könnte wiederum eine verschiedene sein:

1) Beim pankreaslosen Tier ist der normaliter zu Glycogenumwandlung führende Reiz gesteigert: von normalen Reizen für die Glycogenumwandlung kennen wir sicher nervöse. Sie werden der Leber auf dem Wege sympathischer Nerven übermittelt. Der Reiz kann an centralen Teilen des Sympathicus einsetzen (Piquüre, Kochsalzinfusion (Külz 4), Morphinumvergiftung (Eckhard 5); [Beweis für centralen Angriffspunkt: nach Splanchnicotomie bleiben die genannten Reize unwirksam ²⁾] oder an peripheren (Adrenalinvergiftung; bei ihr tritt die Glycosurie, wie in Analogie zu den übrigen Wirkungen des allenthalben sympathische periphere Apparate reizenden Mittels nicht anders zu erwarten, auch nach Splanchnicotomie auf (6)).

A priori ist nun die Wahrscheinlichkeit, daß durch Wegfall des Pankreas ein gesteigerter Reiz gesetzt werde, sehr gering.

2) Beim pankreaslosen Tier ist der zur Glycogenumwandlung führende Reiz unverändert, aber eine ihn in der Norm regulierende Hemmung ist abgeschwächt oder fehlt. Daß solche Hemmungen der Erregbarkeit autonomer und sympathischer Nerven existieren, haben die Forschungen aus den letzten Jahren gelehrt: sie haben gezeigt, daß nicht direkt nach Durchtrennung des Nerven, wohl aber wenn man seine Degeneration abwartet, die Erfolgsorgane normalen Reizen gegenüber überempfindlich werden. (Langendorff (8), Lewandowsky (9), Anderson (7), Elliott, Hofmann (16), Meltzer (10).

Es war nun die Annahme möglich, die gesteigerte Glycogenumwandlung nach Pankreasexstirpation sei Folge des Ausfalls

1) Ob außerdem auch die Glycogenbildung gestört ist, bleibt dahingestellt.

2) Ich verfüge über einen Versuch, der geeignet ist, Zweifel an der physiologischen Bedeutung des Reflexbogens, sensibler Nerv, Zuckerzentrum, Splanchnicus, Leber zu erwecken: einem in gleichmäßiger Zuckerausscheidung begriffenen pankreasdiabetischen Hund wurde der Splanchnicus beiderseits durchtrennt. Es trat nicht die mindeste Herabsetzung der Zuckerausfuhr ein.

solcher Hemmungen, der normale Reiz zur Glycogenumwandlung treffe überempfindliche Organe. Bei dieser Auffassung wäre also das Pankreas notwendig zur Unterhaltung dieser die Erregbarkeit regulierenden Hemmungen. Ferner war in Analogie zu den Erfahrungen über die Funktion der Drüsen mit sog. „innerer Secretion“ anzunehmen, daß eine derartige supponierte Funktion des Pankreas sich nicht nur auf die dem Zuckerhaushalt dienenden sondern auch noch auf andere Versorgungsgebiete sympathischer Nerven erstreckte.

II. Versuchsplan.

Ob nun die eben gemachte Annahme zutreffe, dies schien der Prüfung zugänglich zu sein und zwar waren zwei Wege möglich: es war zu prüfen entweder ob Injektion von Pankreasextracten die genannten Hemmungen erregt oder aber ob diese nach Pankreasextirpation versagen. Ich wählte aus leicht ersichtlichen Gründen den zweiten Weg. Meine Aufgabe bestand also in einer vergleichenden Funktionsprüfung der genannten Erregbarkeitshemmungen beim normalen und beim pankreaslosen Tier. Die Auswahl an Prüfungsobjekten ist sehr beschränkt; denn abgesehen davon, daß es aus technischen Gründen bei weitaus der Mehrzahl der sympathisch innervierten Organe überhaupt unmöglich ist eine mehrmalige Prüfung der Funktionstüchtigkeit vorzunehmen, ist es bei den hierzu allenfalls geeigneten, wie den Blutgefäßen, fast ausgeschlossen aus quantitativen Differenzen der Wirkung sichere Schlüsse zu ziehen. Aus diesen und anderen gleich darzulegenden Gründen wählte ich als Prüfungsobjekt den Dilator pupillae. Derselbe erhält bekanntlich sympathische Förderungsfasern: bei Reizung des Halssympathicus contrahiert er sich, es tritt Mydriasis ein. Bei ihm sind aber auch seine periphere Erregbarkeit hemmende Elemente nachgewiesen; diese gehen vom Ganglion cervicale superius aus. Ihre Existenz ist dadurch bewiesen, daß Reize, die am normalen Auge wirkungslos oder nur schwach wirksam sind, am Auge, dessen Ganglion exstirpiert ist, wirken bez. stärker wirken (Vergl. Langendorff (8), Lewandowsky (9) Anderson (7)). Zu diesen Reizen gehört, wie Meltzer (10) gezeigt hat, auch das Adrenalin.

Adrenalin reizt bekanntlich fördernde sympathische Nervenendigungen. Injiziert man Adrenalin ins Blut, so tritt bei den meisten Versuchstieren (nicht z. B. beim Hund) Mydriasis ein. Diese fehlt dagegen, wie alle Beobachter und Bearbeiter des Gegenstandes (Langley (11), Lewandowsky (12), Boruttai (13), Raziowski (14)), übereinstimmend angeben und wie jeder Adrenalin

anwendende Ophthalmologe weiß, bei Instillation von Adrenalin in den Conjunctivalsack von Mensch und Tier.

Exstirpiert man aber das Ggl. cerv. sup. und instilliert nun beim Kaninchen 24 Stunden, bei der Katze 20 Stunden später Adrenalin, so tritt jetzt eine beträchtliche Mydriasis ein (Meltzer). Die Erklärung ist, daß vom ggl. cerv. sup. Hemmungen ausgehen, die zu stark sind, als daß sie von dem offenbar nur in sehr geringer Menge resorbierten Adrenalin überwunden werden könnten; deshalb wirkt dies erst nach Exstirpation des Ganglions.

Darnach entscheidet der Eintritt oder Nichteintritt einer Mydriasis nach Adrenalininstillation über die Funktionstüchtigkeit der sympathischen Hemmungen. Tritt Mydriasis ein, so fehlen die Hemmungen, bleibt sie aus, so sind sie intakt. Wollte ich also feststellen, ob dem Pankreas und diesem allein die Funktion zukomme diese Hemmungen zu unterhalten, so brauchte ich nur zu prüfen, ob nach Exstirpation des Pankreas Adrenalininstillation mydriatisch wirke oder nicht.

III. Versuche.

1) Die Wirkung von Adrenalininstillation bei normalen Tieren.

Zunächst untersuchte ich noch einmal eingehend das Verhalten der Pupille normaler Tiere gegenüber Adrenalin und zwar bei lange fortgesetzter Instillation großer Mengen 1⁰/₀₀ Lösung Adrenalin (Parke und Davis).

Es geschah dies derart, daß bei den auf dem Schooß gehaltenen Tieren die Lider auseinandergehalten wurden und nun während $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde soviel Adrenalin instilliert wurde, daß der Bulbus dauernd davon gespült war.

Der Erfolg war, daß bei Meerschweinchen nach Ablauf von 20 — 30 Minuten regelmäßig eine starke, bei Kaninchen eine wesentlich schwächere Mydriasis eintrat.

Dagegen habe ich bei normalen, für die Versuche mit Pankreasexstirpation allein in Betracht kommenden Katzen und Hunden, die ihr nach Art und Maß übliches Futter (Schlachthausabfälle) erhielten, selbst bei dieser intensiven Behandlung niemals eine Mydriasis beobachtet.

2) Erfolg der Adrenalininstillation bei pankreaslosen Tieren.

Darnach untersuchte ich den Erfolg der Adrenalininstillation nach Exstirpation des Pankreas. Im ganzen wurden 9 Katzen und

5 Hunde operiert. Bei Hunden erwartete ich von vornherein keinen Erfolg, da bei dieser Tierklasse selbst bei intravenöser Adrenalinanwendung Mydriasis nur schwer sich erzielen läßt. Katzen eignen sich für diese Versuche viel besser wie Hunde, weil bei ihnen bekanntlich die Pupillenphänomene viel deutlicher sind.

Die Operation ist bei Katzen sehr leicht und rasch ausführbar, wird aber viel schlechter als von Hunden vertragen. Es gelang mir nicht die Tiere länger als 4 Tage am Leben zu erhalten, obwohl nur in einem einzigen Fall Eiterung und peritonitische Reizung nachweisbar war.

Selbstverständlich war bei all diesen Tieren der Erfolg der Adrenalininstillation vor der Operation geprüft und negativ befunden worden.

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation blieb wie bekanntlich auch nach Ganglionexstirpation Adrenalininstillation ohne jede Wirkung. Frühestens nach dieser Zeit, spätestens nach 65 Stunden aber trat bei sämtlichen Tieren sowohl bei den normaliter adrenalinrefractären Hunden, wie bei den Katzen, als Folge der Adrenalininstillation eine deutliche und starke Mydriasis ein.

Und zwar genügt in diesem Stadium oft schon einmalige Einträufelung weniger Tropfen der 1‰ Lösung.

Im Einzelnen ist Folgendes zu bemerken: Bei Hunden erweitert sich die vergiftete Pupille ca. 20—60 Minuten nach der Einträufelung auf ca. das doppelte, bei Katzen häufig genug auf das 3—4fache. Die Mydriasis hält bis zu 6 Stunden an und kann nach dem Rückgang durch erneute Instillation jedesmal wieder hervorgerufen werden. Die Differenz in der Größe der Pupille des normalen und des vergifteten Auges ist bei hellem und mäßigem Licht gleich deutlich sichtbar.

Die Lichtreaktion des vergifteten Auges ist träge.

Der Vergleich der Adrenalinpupillenreaktion des pankreaslosen Tieres mit der nach Exstirpation des Ganglion cerv. superius ergibt, daß erstere geringgradiger ist. Während nämlich nach Ganglionexstirpation sehr häufig die Adrenalininstillation bei Katzen zu einer völlig runden, fast maximalen Pupille führt, bleibt nach Pankreasexstirpation die normale Form der Pupille immer noch angedeutet; eine völlig kreisrunde Pupille habe ich bei der Katze nie beobachtet. ¹⁾

1) Die erweiterte Pupille wird durch Instillation von Physostigmin (1 gtt 1‰) maximal verengt, was ich, übrigens im Gegensatz zu Meltzer, auch als regelmäßigen Erfolg bei der nach Ganglionexstirpation durch Adrenalin erweiterten Pupille beobachtete.

Eine weitere quantitative Differenz zeigt sich darin, daß es nicht gelingt wie nach Ganglionexstirpation durch subcutane Adrenalininjektion Mydriasis zu bewirken.

Das Bestehen dieser quantitativen Differenz legt die Frage nahe, ob wir berechtigt sind, die Ursache der Adrenalinerweiterung nach Pankreasexstirpation auf das gleiche ursächliche Moment wie der nach Ganglionexstirpation nämlich auf Wegfall von Hemmungen zurückzuführen. Dies scheint nun durchaus der Fall zu sein; denn wir haben keinerlei Anhaltspunkte dafür, daß andere Momente, die die Adrenalinerweiterung erleichtern könnten wie z. B. gesteigerte Durchgängigkeit des Bulbus für Adrenalin oder Herabsetzung des Oculomotoriustonus durch Exstirpation des Pankreas eingeführt würden.

3. Ist der Eintritt der Adrenalinmydriasis bei pankreaslosen Tieren Folge des Ausfalls einer inneren Funktion des Pankreas?

Weiter haben wir zu fragen, ob die Adrenalinmydriasis Folge des mit der Exstirpation verknüpften Ausfalles einer inneren Funktion des Pankreas ist oder nur Folge von die Exstirpation begleitenden Neben Umständen als z. B. Wegfall der äußeren secretorischen Pankreasfunktion oder auch mit der Operation verbundenen Nebenverletzungen.

Dies zu prüfen war es notwendig die äußere Secretion intakt zu erhalten aber völlig nach außen abzuleiten. Zu diesem Zweck wurde bei 2 Hunden weitaus der größte Teil des Pankreas nämlich Alles bis auf den mit dem Hauptausführgang verbundenen im Mesenterium freiliegenden Teil exstirpiert. Der Hauptausführgang selbst wurde in die Bauchhaut implantiert: die Secretion war monatelang eine sehr rege. Bei keinem dieser Tiere trat nun wochenlang nach dem Eingriff eine Adrenalinerweiterung ein. Somit ist ihr Auftreten nach Pankreasexstirpation erstlich nicht Folge des Ausfalls äußerer Secretion. Ferner können wir schon aus diesen Versuchen mit größter Wahrscheinlichkeit schließen, was aus den später mitzuteilenden Erfahrungen am Menschen mit zwingender Sicherheit sich ergibt, daß der positive Ausfall der Reaktion auch nicht etwa Folge von operativ gesetzten Nebenverletzungen ist: war doch bei den eben genannten Versuchen wie bei Totalexstirpation das Pankreas völlig vom Darm losgelöst worden und hing nur noch am Mesenterialstiel. Wir sind somit zu der Annahme gezwungen, daß es der Ausfall einer inneren Funktion des Pankreas ist, der die Ursache des Auf-

tretens der Adrenalinreaktion bildet. Diese Funktion des Pankreas besteht also nach obigen Ausführungen darin, die Erregbarkeit sympathischer Nervelemente mindestens für gewisse Reizarten herabzusetzen.

4. Sind Diabetes und Eintritt der Adrenalinmydriasis bei pankreaslosen Tieren Ausdruck des Ausfalls der gleichen Funktion?

Mit der eben gemachten Feststellung gewinnt die oben von uns zur Erklärung des Pankreas-Diabetes gemachte Annahme die uns zur Anstellung der mitgeteilten Versuche führte, scheinbar eine gute Stütze; es liegt nahe anzunehmen, daß die Bedeutung des Pankreas für die Funktion der mit der Glycogenspeicherung betrauten Organe eine analoge ist wie für die des Dilator pupillae und darin besteht, daß es die Wirkung der zur Glycogenumwandlung führenden sympathischen Reize hemmt: sein Wegfall müßte entsprechend zu einer Überempfindlichkeit diesen Reizen gegenüber und zu einer dauernden Glycogenumwandlung mit all ihren Konsequenzen führen.

Es ist aber durchaus zu betonen, daß wir es hierbei nur mit einem Analogieschluß nicht aber mit einem Beweis zu tun haben. Wenn es auch a priori nicht sehr wahrscheinlich ist, könnte doch die Hemmung der Adrenalinmydriasis durch das Pankreas Ausdruck einer ganz andersartigen, von seiner Funktion im Zuckerhaushalt unabhängigen Funktion des Pankreas sein. Eine Entscheidung hierüber können natürlich die Versuche mit Totalexstirpation nicht erbringen; denn wird das Pankreas totalexstirpiert, so müssen natürlich sich alle Funktionsausfälle äußern; festzustellen aber, ob die beiden Störungen Ausdruck der gleichen Funktion sind, ist es notwendig zu prüfen ob durch störende Beeinflussung der einen Funktion auch die andre gleichsinnig mit beeinflußt wird.

Zu dieser schwer entscheidbaren Frage liefern die folgenden Versuche einen Beitrag.

a) Versuche am Tier.

Bei dem einen der oben S. 88 erwähnten Fistelhunde, bei dem monatelang die Adrenalinreaktion negativ geblieben war, trat mit der Zeit eine Störung des Kohlehydrathaushaltes ein, darin bestehend, daß zunächst der bis dahin und auch weiter bei Fleischzufuhr keinen Zucker ausscheidende Hund bei Zufuhr von 70 g Stärke reichlich Zucker ausschied. In dieser Zeit wurde zum ersten Mal auch die Adrenalinreaktion am Auge positiv befunden. Sie war es aber nicht dauernd, sondern wechselte, ohne scheinbar in Parallele mit Störung des

Zuckerhaushaltes zu stehen. Ganz constant wurde aber diese Divergenz, als nach einiger Zeit ein completer schwerer Diabetes eintrat, und der Hund im Hunger und bei Fleischezufuhr im Harn $D:N = ca\ 3$ ausschied: während der ganzen Dauer dieses Diabetes blieb die Adrenalinreaktion negativ.¹⁾

Dieser wichtige Befund läßt u. E. zwei Deutungen zu:

entweder: die Hemmung der Adrenalinreaktion am Auge und die Hemmung der Glycogenentladung sind zwei von einander unabhängige Funktionen des Pankreas; die Auffassung, daß die der Exstirpation folgende Störung im Zuckerhaushalt eine der Adrenalinreaktion am Auge analoge sei, wäre darnach irrig. Oder die Funktion ist die gleiche, es genügt aber schon ein geringer Grad ihrer Insuffizienz eine maximal schwere Störung des Zuckerhaushaltes herbeizuführen, ohne daß dabei die Unterhaltung der Hemmung am Auge bereits leiden müßte: diese Auffassung ist möglich, wenn wir bedenken, daß für verschiedene Affinität verschiedener Organe zum gleichen Stoff zahlreiche Analogieen vorliegen.

Für die diagnostische Bedeutung der Adrenalinreaktion lehrt uns schon dieser eine Fall: es kann pankreatogener Diabetes existieren, ohne daß die Adrenalinreaktion positiv zu sein brauchte.

Beim zweiten wie oben operierten Hund machten wir folgende Beobachtungen:

Mehrmalige Prüfung der Augenreaktion und der Kohlehydrattoleranz ergibt monatelang einen völlig negativen Befund.

Im Ausschluß aber an eine subcutane Injektion von 20 g Glycogen trat bei völliger Zuckerfreiheit des Harnes positive Adrenalinreaktion am Auge ein.

26. 11. 1907	Hund erhält 20 g Glycogen subcutan.
27.—28. 11.	Adrenalin + (Harn zuckerfrei).
29. 11.—2. 12.	„ — („ „)
2. 12. 1.45	Hund erhält 75 g Glucose in H_2O per os.
4 ^b	Adrenalin + Harn reduziert.
3.—6. 12.	Adrenalin + „ zuckerfrei.
7. 12.	„ — „ „
8. 12.	„ — „ „
9. 12.	„ + „ „

Der Fall gleicht dem vorigen in der einen Beziehung als Intoleranz für Kohlehydrat und positive Augenreaktion annähernd gleichzeitig eintraten. Zweimal schien auch die Augenreaktion durch die Störung des Kohlehydrathaushaltes eingeleitet zu werden.

1) Mit diesem Ergebnis ist gleichzeitig der Beweis geliefert, daß nicht etwa Zuckerreichtum der Gewebe die Augenreaktion auslöst.

Andrerseits trat am 9. Dezember die Augenreaktion, auch ohne daß Zucker gegeben oder im Harn nachweisbar geworden wäre, ein.

Für die oben von uns aufgeworfene Frage lehren diese Tierversuche im Zusammenhang Folgendes: es können bei Pancreasinsuffizienz beide Funktionsausfälle gleichzeitig, sie können aber auch isoliert in die Erscheinung treten und zwar kann einmal die Adrenalinreaction ohne Diabetes ein anderes Mal Diabetes ohne Adrenalinreaction bestehen; darnach ist die Frage ob Diabetes und Augenreaktion Ausdruck des Ausfalls der gleichen (vielleicht für verschiedenartige Organe verschiedenwertigen) Funktion ist, zu verneinen.

b) Versuche am Menschen.

Bekanntlich wird die Diagnose „Pankreas-Diabetes“ mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, nicht aber mit Sicherheit in der Klinik gestellt. Es geschieht besonders dann, wenn besondere Begleiterscheinungen auf eine Insuffizienz der „äußeren Secretion“ hinweisen, namentlich also wenn Fettstühle vorhanden sind.

Nach dem Vorigen war es nun von besonderem Interesse zu prüfen, ob auch beim Menschen unter Umständen, wo wir wie bei manchen Fällen von Diabetes an Pankreasinsuffizienz denken, eine Pupillenerweiterung durch Adrenalininstillation sich erzielen lasse.

Nachdem bei dem obenerwähnten infolge Pancreassclerose eingetretenen Diabetes beim Hund die Reaktion ausgeblieben war, war der Erfolg beim menschlichen Diabetes nicht vorauszusagen.

Ich war in der Lage bei zehn Gesunden und in summa 48 Patienten der ersten und zweiten medizinischen Klinik den Einfluß der Adrenalininstillation auf die Pupillenweite zu untersuchen.¹⁾ Unter diesen waren Fälle von Nephritis, Carcinom, Tuberculose, Anämie, Icterus, vitium cordis, Fettsucht, Pneumonie, Tabes und Rheumatismus.

Die Adrenalininstillation wurde einheitlich so durchgeführt, daß in liegender Stellung 3 Tropfen 1 promilliger Lösung instilliert wurden, was nach 5 Minuten wiederholt wurde.

Bei den Gesunden sowenig wie bei den angeführten Krankheiten (36 Fälle) trat nach Adrenalininstillation eine mit bloßem Auge merkbare Änderung der Pupille ein.

1) An dieser Stelle danke ich Herrn Ernst Neubauer, besonders aber Herrn v. Stejskal, der mich durch Anstellung zeitraubender und mühsamer Pupillennmessungen wirksam unterstützte. Die Herren Baumgarten, Falta und Eppinger überließen mir freundlichst Material.

Erst bei einer von Herrn v. Stejskal ausgeführten sehr exakten Pupillenmessung stellte sich heraus, daß auch in diesen Fällen der Pupillendurchmesser um im Durchschnitt 1 mm war vergrößert worden.

Drei weitere Fälle betrafen Basedowkranke. Hier trat bei allerdings nur einem Falle eine sehr starke Adrenalinerweiterung ein.

Die Genese der Erweiterung ist bei Basedow wohl eine ganz andere. Wir wissen, daß dabei gewisse Erscheinungen gesteigerter Sympathicuserregbarkeit vorliegen. Andere wie namentlich Mydriasis fehlen. So darf es nicht wundernehmen, wenn ein den bereits besonders erregbaren Sympathicus treffender Reiz wie Adrenalin, der sonst unwirksam, hier wirksam wird.

18 Fälle betrafen Diabetiker. Bei 8 von diesen war Adrenalininstillation wirkungslos. Darunter waren Fälle von leichtem und schwerem Diabetes, sogar ein im Koma liegender, der außerhalb des Komas einmal Mydriasis gezeigt hatte. Ferner ein Fall von Akromegaliadiabetes.

Bei 10 weiteren Diabetikern trat 30—60 Minuten nach der Instillation eine beträchtliche Mydriasis ein.

Auch unter diesen waren Fälle verschiedenster Schwere. Leichte und leichteste, die sogar zur Zeit der Untersuchung zuckerfrei waren und ganz schwere, darunter auch ein Fall von Koma.

Eine ad hoc ausgeführte genaue fachmännische Prüfung ergab in den 6 untersuchten Fällen keinerlei Anhaltspunkte für die Existenz einer Oculomotoriusparese.

Der Ausfall der Reaktion ist darnach beim Menschen ebenso wechselnd wie beim Tier.

Fragen wir nach all diesen Erfahrungen nach der diagnostischen Bedeutung der Reaktion, so glauben wir Folgendes aussagen zu können:

1. Der positive Ausfall der Adrenalinreaktion ist, wofern er nicht vielleicht Ausdruck für eine auch sonst diagnostizierbare Erregbarkeitssteigerung des Sympathicus (Hyperthyreoidosis, Basedow) ist, charakteristisch für das Bestehen einer Pankreasaffektion.

2. Tritt er bei Diabetikern ein, so haben wir sonach mit aller Wahrscheinlichkeit den Diabetes als Pankreasdiabetes aufzufassen.

3. Andererseits beweist sein Fehlen beim Diabetes nichts gegen dessen pankreatogenen Ursprung.

Anhang.

1. Von der Voraussetzung ausgehend, die „Hemmung“, die vom Pankreas ausgeht, sei Wirkung eines inneren Secretes, habe ich festzustellen versucht, ob etwa im Pankreasvenenblut (in 2 Versuchen von einer Katze, in einem Versuch vom Hund) oder in der defibrinierten Lymphe, die in 2 Versuchen aus einer Ductusthoracicusfistel der Katze, in vierein aus einer vom Hund stammte, ein die Adrenalinempfindlichkeit hemmender Körper physiologisch sich nachweisen lasse. Ich ging derart vor, daß ich die für das ausgeschnittene Auge von *Rana esculenta* minimal wirksame Adrenalin-dose feststellte und diese beim Kontrollauge in 0,6 proz NaCl, beim anderen in Serum bez. Lymphe anwandte (0,1 cm Adrenalin + 0,9 cm NaCl bez. Serum oder Lymphe). All diese Versuche verliefen negativ, weshalb ich es unterlasse sie in extenso mitzuteilen.

2. Zahlreiche Versuche, in der Absicht unternommen die minimal blutdrucksteigernde Dose von Adrenalin vor und nach Pankreasextirpation zu vergleichen, sowie das Verhalten sympathischer Hemmungsnerven (Hypogastricus zur Katzenblase) zu prüfen, führten nicht zu verwertbaren Ergebnissen.

Ergebnisse:

- 1) Bei normalen Menschen, Hunden und Katzen ist Adrenalininstillation in den Conjunctivalsack ohne Einfluss auf die Pupillenweite.
- 2) Unter besonderen Verhältnissen tritt aber Mydriasis ein,
 - a) nach Totalexstirpation des Pankreas (bei Hunden und Katzen); darnach hat das Pankreas die Funktion die Adrenalinempfindlichkeit gewisser, sympathisch innervierter Organe zu hemmen.
 - b) mitunter bei Pankreasinsuffizienz (bei Tieren künstlich erzeugt).
 - c) bei manchen diabetischen Menschen (hier ist mit grosser Wahrscheinlichkeit der Diabetes als pankreatogen aufzufassen).
 - d) bei manchen Fällen von Basedow; hier ist möglicherweise die Adrenalinempfindlichkeit durch Hyperthyreoidismus hervorgerufen.

Literatur.

- 1) v. Mering und Minkowski, ds. Arch. Bd. 26, S. 371 1889.
 - 2) Naunyn, Der Diabetes melitus. Wien, Höfler, 1898, S. 416 ff.
 - 3) Kausch, ds. Arch. Bd. 37, S. 274, 1896.
 - 4) Külz, Eckhards Beitr. Bd. 6, S. 117, 1872.
 - 5) Eckhard, „ „ Bd. 8, 77, 1879.
 - 6) Pollack, demnächst zu veröffentlichende Untersuchung.
 - 7) Anderson, journ. of physiol. Bd. 30, S. 290, 1904.
 - 8) Langendorff, Klin. Monatsh. f. Augenheilk. Bd. 38, S. 133, 1900.
 - 9) Lewandowsky, Sitzgsber. der K. Preuss. Ak. d. Wiss. Berlin 1900, S. 1136.
 - 10) Meltzer, Am. journ. of phys. Bd. 11, S. 28, 1904.
 - 11) Langley, journ. of physiol. Bd. 27, S. 237, 1901—02.
 - 12) Lewandowsky, Arch. f. Physiol. 1899, p. 360.
 - 13) Boruttau, Pflügers Arch. Bd. 88, S. 112, 1899.
 - 14) Radziewski, Berl. Klin. Woch. 1898, S. 572.
 - 15) Elliott, journ. of physiol. Bd. 32, S. 401, 1905.
 - 16) Hofmann, Pflügers Arch. Bd. 118, S. 413, 1907.
-