

XXVIII.

Aus dem pharmakologischen Institute zu Wien.

Über den Mechanismus der Diuretinglykosurie.

Von

Dr. M. Nishi, Tokio.

Jüngst hat aus diesem Institut Pollak die Beobachtung mitgeteilt, daß die Diuretin-Glykosurie nach doppelseitiger Splanchnicotomie ausbleibt, sich also verhält wie die Piquure-Glykosurie. Da die Diuretinglykosurie sich regelmäßig und mühelos erzielen läßt, schien sie uns geeignet als Methode verschiedene Fragen, die sich an die zentrale Glykosurie knüpfen, ihrer experimentellen Beantwortung entgegenzuführen. Dies habe ich auf Anregung von Herrn Prof. Loewi unternommen, und zwar habe ich insbesondere die Bedeutung der Nebennieren für das Zustandekommen der zentralen Glykosurie festzustellen gesucht.

Bevor ich des Näheren auf meine Untersuchungen über die Diuretinhyperglykämie eingehe, will ich zum besseren Verständnis zuerst das schon bekannte Verhalten des Blutzuckers bei Kaninchen unter verschiedenen Bedingungen, das schon von vielen Forschern, Claude Bernard, Boek und Hoffmann, Schenck, Lewandowski und insbesondere von Rose¹⁾ studiert worden ist, kurz erörtern und meine Vorversuche mitteilen.

Der normale Prozentgehalt des Kaninchenblutes an Zucker bewegt sich bei beliebigem Futter in ziemlich engen Grenzen. Im Durchschnitt beträgt er zirka 0,1 Proz. Die obere Grenze von 0,15 Proz. überschreitet er nur ausnahmsweise; niemals erreicht er unter normalen Verhältnissen 0,2 Proz. Die untere Grenze liegt bei zirka 0,07 Proz., selbst bei Hungertieren nur selten tiefer. Auch durch besonders kohlehydratreiche Fütterung wird der Zuckergehalt des Blutes kaum in die Höhe getrieben. Da ich bei meiner Blutzuckerbestimmung nach der Enteiweißung des Blutes nach der Schenck-schen²⁾ Methode mittelst Allihn-Pflügerscher Lösung Kupferoxydul

1) Rose, Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 50.

2) Schenck, Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie, Bd. 57.

darstellte, möchte ich zum Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Autoren meine fünf Fälle von Normalblutzuckerbestimmungen angeben:

Blutzuckergehalt des normalen Kaninchens.

1. Kaninchen	2300 g	(Grünfutter)	0,075 Proz.
2. "	2650 "	" "	0,097 "
3. "	2600 "	(20 Stunden vorher 20,0 Traubenzucker Proz.)	0,100 "
4. "	2650 "	(Grünfutter)	0,110 "
5. "	4400 "	" "	0,165 "
Durchschnittlich			0,109 Proz.

Die Diuretinhyperglykämie resp. Glykosurie ist bei Kaninchen regelmäßig dann zu konstatieren, wenn das Tier vorher mit Rüben oder Zucker reichlich gefüttert worden ist. Bei gewöhnlicher Fütterung ist die Hyperglykämie dem geringen Kohlehydratvorrat des Organismus entsprechend sehr gering, Glykosurie bleibt meistens aus.

Ich habe aber bei einem Grünfüttertiere mit 0,125 Proz. Blutzuckergehalt nach Diuretininjektion einmal Glykosurie gesehen.

Meine in vier Fällen angestellten Versuche ergaben folgendes:
Zuckergehalt des Kaninchenblutes nach Diuretininjektion.

Nr.	Fütterung	Gewicht	Diuretin	Zeitraum zwischen Injektion und nachfolgend. Blutentziehung	Entzogene Blutmenge	Blutzucker in Prozenten	Glykosurie
1	Traubenzuck. 20,0 per os	2950 g	2,0 subkutan	1 h 20'	27,4 ccm	0,213	+
2	Traubenzuck. 20,0 per os	1950 g	2,0 "	40'	24,3 "	0,267	+
3	Traubenzuck. 10,0 > 3 subk	3100 g	0,5 intravenös	1 h	20,2 "	0,270	+
4	Traubenzuck. 20,0 per os	2700 g	2,0 subkutan	1 h 35'	25,4 "	0,465	+

Nr. 3 hatte zunächst 3 Tage gehungert, in den 3 folgenden Tagen waren ihm je 10,0 Traubenzucker subkutan injiziert worden; am nächsten (7.) Tage erhielt es dann die Diuretininjektion.

Dieser Versuch beweist, daß die Diuretinhyperglykämie nicht nur bei Verabreichung von Kohlehydrat per os zu erzielen ist.

Zuweilen folgt einer subkutanen Zuckereinjektion von 10 g bis 12 g eine kurzdauernde Glykosurie, meistens aber nicht.

Die innerliche Verabreichung des Zuckers geschah immer in wässriger Lösung am Abend vor dem Tage der Diuretininjektion.

Rose hat die Diuretinhyperglykämie in verschiedenen Zeiten,

von 12 Minuten bis 2 Stunden nach der Injektion regelmäßig feststellen können. Bei mit Kohlehydrat auf obige Weise gefütterten Kaninchen kann man nach seinen und meinen Untersuchungen einen Blutzuckerwert von zirka 0,2 Proz. nach Diuretininjektion als minimalen bezeichnen.

Bei meinen Versuchen habe ich das Hauptgewicht auf den Zuckergehalt des Blutes gelegt; das Vorkommen von Zucker im Harn habe ich zwar genau kontrolliert, aber wegen seines unregelmäßigen Verhaltens nur selten für meine Schlüsse verwertet. Ich habe, wie übrigens schon Rose, öfters beobachtet, daß die Glykosurie trotz der bereits vorhandenen Hyperglykämie und auch Diurese, erst viel später eintrat.

Da die bei meinen Versuchen vorzunehmenden operativen Eingriffe möglicherweise schon an und für sich eine Veränderung im Zuckergehalt bewirken könnten, habe ich einige Tage nach der Operation den Blutzucker ohne vorangehende Diuretininjektion bestimmt und teile die Ergebnisse kurz in folgender Tabelle mit.

Blutzuckergehalt des operierten Kaninchens:

Nr.	Gewicht	Art der Operation	Fütterung	Zeitverlauf zwischen Operation und Blut- entnahme	Blut- menge	Blut- zucker in Pro- zenten
1	1500 g	beide Splanchnici durch- schnitten	Zucker per os	4 Tage	19 ccm	0,100
2	3500 g	beide Splanchnici durch- schnitten	" " "	2 "	27,8 "	0,160
3	2600 g	beide Splanchnici durch- schnitten	" " "	2 "	21,5 "	0,090
4	4450 g	linkss. Splanchnicus durch- schneidung	" " "	7 "	32,4 "	0,108
5	2850 g	r. Nebennierenexstirpation u. l. Nebennierenerventrenng.	Grünfütter	6 "	23,3 "	0,100
6	2300 g	r. Nebennierenexstirpation u. l. Nebennierenerventrenng.	Zucker per os	3 "	15,4 "	0,089
7	2200 g	Durchtrennung beid. Neben- nierenervenn	" " "	4 "	18,0 "	0,122
8	2000 g	Durchtrennung beid. Neben- nierenervenn	" " "	2 "	22,5 "	0,070
9	2750 g	Durchschneidung des rechten Splanchnicus u. linke Neben- nierenexstirpation	Grünfütter	4 "	23,3 "	0,103
10	3000 g	Durchtrennung der beiden Nebennierenervenn	10,0 Zucker subk.	3 "	22,4 "	0,099

Durchschnittlich 0,104
Maximum 0,16
Minimum 0,07

Man ersieht aus dieser Tabelle, daß die von mir ausgeführten Eingriffe keine Abweichung von den normalen Zuckerwerten bewirken.

Nachdem Dr. Pollak gezeigt hat, daß die Diuretinglykosurie nach beiderseitiger Splanchnicotomie ausbleibt, schien es zunächst notwendig, auch zu prüfen, wie sich der Blutzucker beim splanchnicotomierten Tiere nach der Diuretininjektion verhält.

Versuchsreihe I.

Diuretinwirkung nach der beiderseitigen Durchschneidung der Nervi splanchnici.

Sämtliche Operationen wurden, ausgenommen die beiderseitigen Nebennierenexstirpationen, streng aseptisch von der Bauchhöhle aus ausgeführt. Die Durchschneidung kann von Diarrhoe gefolgt sein, was aber nicht immer der Fall ist; besonders ist sie nach der Diuretininjektion öfters sehr stark. Die intravenöse Diuretininjektion geschah ausnahmslos in eine Ohrvene.

Versuch I.

Kaninchen 2000 g.

5. 2. vormittags, beiderseitige Splanchnicusdurchschneidung. Mit Rüben gefüttert; das Tier ist völlig normal.

8. 2. 2 h 40' 2,0 Diuretin subkutan injiziert.

3 h 20' zirka 20 ccm Harn spontan entleert, kein Zucker nachweisbar. Diarrhoe.

4 h 0' (in 1 h 20' nach der Injektion) Blutentnahme. Infolge der Entblutung ist das Tier gestorben; zirka 10 ccm zuckerfreier Harn in der Harnblase vorgefunden. Darminhalt dünnflüssig.

19,5 ccm Blut, darin Zucker 0,0146 g = 0,075 Proz.

Versuch II.

Kaninchen 3000 g.

5. 2. vormittags operiert. Rübenfutter.

8. 2. 2 h 50' 2,0 Diuretin subkutan injiziert.

3 h 30' zirka 10 ccm zuckerfreier Harn spontan entleert.

6 h 30' (1 h 40' nach der Injektion) Blutentnahme; dabei ist das Tier gestorben. In Harnblase zirka 80 ccm zuckerfreier Harn gefunden. Darminhalt normal.

20,8 ccm Blut; darin Zucker 0,0290 g = 0,140 Proz.

Versuch III.

Kaninchen 1500 g.

16. 2. vormittags operiert.

17. 2. am Abend 20 g Traubenzucker per os eingegossen.

18. 2. 11 h 0' 0,4 Diuretin intravenös injiziert.

11 h 30' Blutentnahme.

18,3 ccm Blut; darin Zucker 0,0261 g = 0,142 Proz.

Der nach der Blutentnahme entleerte diuretische Harn enthält keinen Zucker. Das Tier lebt ganz gesund weiter. Rübenfutter.

19. 2. am Abend 20 g Traubenzucker per os eingegossen.

20. 2. 1 h 30' Blutentnahme.

19,0 ccm Blut mit 0,0191 = 0,100 Proz. Blutzucker.

Das Tier lebt ganz gesund. Rübenfutter.

25. 2. am Abend 20 g Traubenzucker per os gegeben.

26. 2. 11 h 2,0 Diuretin subkutan injiziert.

11 h 55' 17 ccm zuckerfreier Harn spontan entleert.

12 h 30' (1 h 30' nach der Injektion) Blutentnahme. Das Tier lebt noch gesund weiter.

22,9 ccm Blut mit 0,0283 = 0,124 Proz. Blutzucker.

Versuch IV.

Kaninchen 3500 g.

11. 3. vormittags operiert.

12. 3. am Abend 20,0 g Traubenzucker per os gegeben.

13. 3. 11 h 0' Blutentnahme.

27,8 ccm Blut mit 0,0441 = 0,160 Proz. Blutzucker.

14. 3. 12 h 20 g Traubenzucker per os eingegossen.

15. 3. 10 h 2,0 Diuretin subkutan injiziert. Nach 1 h 10' Blutentnahme.

26,5 ccm Blut mit 0,0281 : 0,106 Proz. Blutzucker.

Nach der Blutentnahme getötet; in Harnblase befindet sich große Menge zuckerfreien diuretischen Harns.

Versuch V.

Kaninchen 3000 g.

8. 3. beide Splanchnici durchschnitten.

9. 3. am Abend 20,0 g Traubenzucker per os eingegossen.

10. 3. 9 h 40' 2,0 Diuretin subkutan injiziert. Das Tier zittert stark.

10 h 40' Blutentnahme (nach 1 h 0').

23,0 ccm Blut mit 0,0343 = 0,149 Proz. Blutzucker.

11 h 30' 50 ccm zuckerfreier Harn abgepreßt. Um 2 h wird Tier tot gefunden; in Harnblase zirka 12 ccm Harn ohne Zucker. Darminhalt weich.

Versuch VI.

Kaninchen. 3100 g.

25. 5. beiderseitige Splanchnicusdurchschneidung. Rübenfutter.

27. 5. am Abend 10 g Traubenzucker subkutan injiziert.

28. 5. vormittags zirka 4 ccm zuckerfreier Harn abgepreßt.

11 h 45' 0,5 Diuretin intravenös injiziert. Man sieht sofort auftretende starke Peristaltik.

12 h 0' 3,8 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.

12 h 15' 1,8 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.

12 h 45' 1,2 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.

6 h 0' 20 ccm Harn spontan entleert, kein Zucker nachweisbar.

Blutzuckergehalt nach der Diuretininjektion bei splanchnicotomierten Tieren.

Nr.	Fütterung	Gewicht	Tage nach der Operation	Diuretin	Zeitraum zwischen Injektion und Blut- entnahme	Blut- menge	Blut- zucker in Pro- zenten	Glykosurie
1	Rüben	2000	3 Tage	2,0 subkutan	1 h 20'	19,5 ccm	0,075	—
2	"	3000	3 "	2,0 "	1 h 40'	20,8 "	0,140	—
3	Zucker per os	1500	2 "	0,4 intravenös	30'	18,3 "	0,142	—
4	" " "	dass. Tier	10 "	2,0 subkutan	1 h 30'	22,9 "	0,124	—
					(dass. Tier ohne Diuretin	0,100 %)		
5	" " "	3500	4 "	2,0 "	1 h 10'	26,5 ccm	0,106	—
					(dass. Tier ohne Diuretin	0,160 %)		
6	" " "	3000	2 "	2,0 "	1 h	23,0 ccm	0,149	—
7	10,0 Zuck.subk.	3100	3 "	0,5 intravenös				
Durchschnittlich							0,123 %	
Minimum							0,075	
Maximum							0,149	

Der Prozentgehalt scheint bei den meisten Versuchen ein wenig höher zu sein als durchschnittlich bei normalen Tieren. Die Differenz ist aber unbedeutend, also:

nach der beiderseitigen Splanchnicotomie bleibt die
Diuretinhyperglykämie aus.

Es verläuft also die Diuretinhyperglykämie nach dem Schema der Piqûre. Da die erstere leichter und regelmäßiger als die letztere erzielbar, schien es uns wünschenswert, den Vorgang genauer zu verfolgen. Zunächst fragt es sich, ob der rechte und linke Splanchnicus an der Leitung des Reizes gleichmäßig teilnehmen oder ob sie sich verschieden verhalten. Zu dieser Frage habe ich die isolierte Splanchnicotomie ausgeführt.

Versuchsreihe II.

A. Diuretinwirkung nach linksseitiger Splanchnicus- durchschneidung.

Versuch VII.

Kaninchen. 2600 g.

2. 3. vormittags, linker Splanchnicus durchgeschnitten.

3. 3. am Abend 20 g Traubenzucker per os.

4. 3. Stühle sind weich.

10 h 30' 2,0 Diuretin subkutan injiziert. Nach 1 h 10' 12 ccm Harn abgepreßt, kein Zucker ist vorhanden.

11 h 40' (in 1 h 10' nach der Injektion) Blutentnahme.

25 ccm Blut mit 0,0317 = 0,148 Proz. Blutzucker.

Das Tier wird nach 1 Stunde tot gefunden.

Versuch VIII.

Kaninchen 4550 g.

22. 3. nachmittags linker Splanchnicus durchgeschnitten.
 23. 3. am Abend 20 g Traubenzucker per os gegeben.
 24. 3. 11 h 30' 0,6 Diuretin intravenös injiziert.
 11 h 40' 8 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.
 11 h 50' 4,8 ccm Harn, 60' 1 ccm Harn, 12 h 23' 2 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.
 12 h 33' 0,3 Diuretin intravenös injiziert.
 12 h 33' 5 ccm Harn, 12 h 43' 4 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.
 12 h 52' (in 1 h 22' nach der 1. Injektion) Blutentnahme.
 22,7 ccm Blut mit 0,0338 = 0,150 Proz. Blutzucker.
 Das Tier lebt gesund weiter, Rübenfutter.
 28. 3. 20 g Traubenzucker per os eingegeben.
 29. 3. vormittags Blutentnahme.
 32,4 ccm Blut mit 0,0349 = 0,108 Proz. Blutzucker.
 Das Tier ist am nächsten Morgen gestorben.

Versuch IX.

Kaninchen 3000 g.

29. 5. vormittags linker Splanchnicus durchgeschnitten. Rübenfutter.
 1. 5. am Abend 10 g Traubenzucker subkutan injiziert.
 2. 5. vormittags 30 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.
 8 h 40' 0,5 Diuretin intravenös injiziert.
 9 h 10' 22 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.
 9 h 40' 13 ccm Harn, 10 h 20' 5 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.
 10 h 40' (in 2 Stunden nach der Injektion) Blutentnahme.
 26,3 ccm Harn mit 0,0394 = 0,150 Proz. Blutzucker.
 Nach der Blutentnahme 5 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.
 Das Tier lebt noch ganz gesund.

Versuch X.

Kaninchen 2900 g.

25. 6. vormittags, linker Splanchnicus durchgeschnitten; gewöhnlich gefüttert.
 27. 6. mittags 12,0 Traubenzucker subkutan injiziert.
 28. 6. Harn enthält keinen Zucker.
 8 h 50' 2,0 Diuretin subkutan injiziert.
 9 h 20' 43 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.
 9 h 50' 27 ccm Harn, zuckerfrei.
 9 h 50' Blutentnahme.
 28,4 ccm Blut mit 0,0411 = 0,145 Proz. Blutzucker.
 Das Tier ist am nächsten Morgen gestorben.

B. Rechtsseitige Splanchnicusdurchschneidung.

Versuch XI.

Kaninchen 3250 g.

29. 3. nachmittags, rechter Splanchnicus durchgeschnitten.
 30. 3. am abend 20,0 Traubenzucker per os.
 31. 3. 10 h 10' 2,0 Diuretin subkutan injiziert.

Durchschneidung des rechten Splanchnicus.

Nr.	Fütterung	Gewicht	Tage nach der Operation	Diuretin	Zeit zwischen Injektion und Blut- entnahme	Blut- menge	Blut- zucker in Pro- zenten	Glykosurie
1	Zucker	3250 g	2 Tage	2,0 subkutan	2 h 20'	16,6 ccm	0,222	+
2	Rüben und Zucker subk.	2600 g	3 "	0,7 intravenös	1 h 30'	20,7 "	0,173	+
3	Zucker	2900 g	2 "	0,6 "	1 h 20'	29,1 "	0,218	+
Durchschnittlich							0,204 %	
Minimum							0,173	
Maximum							0,222	

Die Werte nach linksseitiger Splanchnicotomie sind in allen Fällen etwas höher als bei beiderseitiger Splanchnicotomie und liegen an der oberen Grenze des normalen Prozentgehaltes; doch kann dabei von deutlicher Hyperglykämie noch keine Rede sein.

Im Gegensatz zur linksseitigen Splanchnicotomie ist die Diuretin-hyperglykämie bei rechtsseitiger Splanchnicotomie auffallend groß. Hier kommt auch allein die Glykosurie vor.

Aus diesen Versuchen kann man wohl schließen, daß der hyperglykämieerzeugende Reiz ausschließlich oder hauptsächlich durch den linken Splanchnicus fortgeleitet wird.

Anschließend hieran kann man fragen: wo der Angriffspunkt des Reizes liegt; ob in der Leber oder in der Nebenniere? Zur Beantwortung dieser Frage habe ich nach beiderseitiger Nebennierenexstirpation Diuretin versucht. Um einen an sich schon Hyperglykämie erzeugenden operativen Eingriff zu vermeiden, empfiehlt sich der retroperitoneale Weg. Da das Operationsfeld dabei nicht genug geräumig ist und die Verletzungen der in der nächsten Nähe liegenden Splanchnici und auch des Peritoneums nicht leicht zu vermeiden sind, und überdies die Exstirpation selbst noch weitere Veränderungen des Blutzuckerwertes zur Folge haben kann, sind die Resultate solcher akuten Versuche nicht völlig zuverlässig, sofern sie Hyperglykosurie angeben.

Versuchsreihe III.

Beiderseitige Nebennierenexstirpation vom Rücken her.

Versuch XIV.

Kaninchen 3000 g.

22. 5. vormittags 10 h; dem 2 Tage lang jeden Tag mit 10 g Traubenzucker subkutan injizierten Tier wurden beide Nebennieren vom Rücken her exstirpiert. In 40 Minuten nach der Operation 0,5

Diuretin intravenös injiziert. Man sieht schon vor der Injektion Zittern und Unruhe des Tieres. Bis zur Blutentnahme waren 24 ccm Harn auf dreimal abgepreßt, kein Zucker nachweisbar. In 1 h 20' nach der Injektion Blutentnahme. Dabei ist der Blutstrom etwas schwach.

22,4 ccm Blut mit 0,0288 = 0,129 Proz. Blutzucker.

Nach der Blutentnahme ist das Tier gestorben.

Ferner habe ich bei verschiedenen Tieren einmal die rechte und das anderemal die linke Nebenniere exstirpiert.

Versuchsreihe IV.

Einseitige Nebennierenexstirpation.

Versuch XV.

Kaninchen 3350 g.

25. 5. nachmittags Laparotomie: rechte Nebenniere exstirpiert. Das Tier lebt ganz gesund, frißt mit Eifer Rüben.

1. 6. 12 h 5' 2,0 Diuretin subkutan injiziert.

12 h 30' 30 ccm Harn mit Katheter entnommen, kein Zucker ist nachweisbar.

1 h 0' 6 ccm Harn entnommen, Zuckerspur vorhanden.

1 h 20' 6 ccm Harn entnommen, Zucker sehr viel vorhanden.

1 h 30' (in 1 h 25' nach der Injektion) Blutentnahme. Der später entleerte Harn enthält viel Zucker.

25,5 ccm Blut mit 0,0525 = 0,206 Proz. Blutzucker.

Versuch XVI.

Kaninchen 2850 g.

2. 6. vormittags, linke Nebenniere exstirpiert. Das Tier frißt die Rüben sehr munter.

4. 6. am Abend 10 g Traubenzucker subkutan injiziert.

5. 6. der mit Katheter entleerte Harn enthält keinen Zucker.

9 h 40' 2,0 Diuretin subkutan injiziert.

10 h 10' 6 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.

10 h 40' 12 ccm Harn abgepreßt, Zucker sehr viel vorhanden.

11 h 20' (in 1 h 40' nach der Injektion) Blutentnahme; nach der Blutentziehung ist das Tier gestorben.

22,9 ccm Blut mit 0,0574 = 0,250 Proz. Blutzucker.

Versuch XVII.

Kaninchen 2900 g.

2. 6. vormittags, linke Nebenniere exstirpiert. Das Tier frißt Rüben sehr munter.

2. 6. 3 h 20' 1,5 Diuretin subkutan injiziert.

4 h 15' 31 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.

5 h 20' 15 ccm Harn.

5 h 40' 5 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.

5 h 43' 0,2 Diuretin intravenös injiziert.

6 h 0' zirka 2,0 ccm Harn abgepreßt. Zucker ist sehr viel nachweisbar.

6 h 5' 22,6 ccm Blut entnommen. Blutzuckerbestimmung ist verloren.

Versuch XVIII.

Kaninchen 2900 g.

16. 6. vormittags rechte Nebenniere exstirpiert.

17. 6. 20,0 Traubenzucker per os.

18. 6. 9h 55' 1,8 Diuretin subkutan injiziert.

10h 40' 3,5 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.

11h 10' 5 ccm Harn, Spur Zucker nachweisbar.

12h 10' 4 ccm Harn, mäßig viel Zucker.

3h zirka 26 ccm Harn abgepreßt. Viel Zucker vorhanden. Das Tier lebt ganz gesund.

In allen Fällen zeigen sich Hyperglykämie und Glykosurie.

Schien auch aus den Versuchen mit doppelseitiger Nebennierenexstirpation hervorzugehen, daß der zentrale Reiz die Nebennieren trifft, so schien uns das doch nicht völlig bewiesen, da wenn auch nicht unmittelbar anschließend, so doch einige Zeit nach der Exstirpation, schwere Störungen auftreten, die ihrerseits das Ausbleiben der Hyperglykämie veranlaßt haben könnten. Darnach schien es uns nötig, noch auf anderem Wege uns Klarheit über die Rolle der Nebenniere zu verschaffen; nämlich:

Versuchsreihe V.

Durchtrennung der die Splanchnici bzw. das Ganglion coeliacum mit der Nebenniere verbindenden Nervenfasern.

Es gibt anatomisch zweierlei Verbindungsfasern zwischen Nebenniere einerseits, Splanchnicus und dem in seiner Fortsetzung sich befindenden Ganglion coeliacum andererseits; an der rechten Seite sieht man die vom direkt hinter der Nebenniere verlaufenden rechten Splanchnicus an der hinteren Seite in die Nebenniere eintretenden Fasern; links verlaufen diese Fasern, bevor der Splanchnicus das Ganglion coeliacum erreicht, von oben abwärts nach der hinteren Seite der linken Nebenniere. Die Verbindungsfasern zwischen Ganglion solare und Nebenniere sind auf der rechten Seite wegen des Lageverhältnisses der Nebenniere nicht leicht durchtrennbar; zuweilen muß man die von der Vena cava über die untere Partie der Nebenniere quer nach der rechten Bauchwand verlaufende Vene unterbinden, in deren Nähe der Splanchnicus nach unten und medial verläuft.

Man kann die Nebenniere von der Umgebung möglichst freimachen und die Nervenfasern besonders in der Nähe vom Nebennierenhilus vorsichtig alle durchtrennen. Nach der Operation und besonders nach der Diuretininjektion folgt öfters Diarrhoe.

Versuch XIX.

Kaninchen 2200 g.

16. 3. nachmittags, beiderseitige Nebennierennerven durchgeschnitten. Rübenfutter.
18. 3. am Abend 15,0 Traubenzucker per os gegeben.
19. 3. 10h 30' 2,0 Diuretin subkutan injiziert. In 1h 15' nach der Injektion Blutentnahme. Vor der Blutentnahme 17 ccm Harn abgepreßt, Spur Zucker nachweisbar.
 22,3 ccm Blut mit 0,0281 = 0,126 Proz. Blutzucker.
 Um 3h 10' 20 ccm Harn entleert, zuckerhaltig.
 Um 5h 0' 15 ccm Harn mit 0,83 Proz. Zucker entleert.
20. 3. 12h 0' Blutentnahme.
 18 ccm Blut mit 0,0224 = 0,122 Proz. Blutzucker.
22. 3. am Abend 20,0 Traubenzucker per os gegeben.
23. 3. 10h 55' 0,4 Diuretin intravenös injiziert, man sieht starke Peristaltik.
 11h 15' 10 ccm Harn ohne Zucker.
 11h 25' 3 ccm Harn.
 11h 45' 45 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.
 11h 58' (in 1h 3' nach der Injektion Blutentnahme.
 22,5 ccm Blut mit 0,0296 = 0,131 Proz. Blutzucker.
 Das Tier lebt ganz gesund.

Versuch XX.

Kaninchen 3000 g.

30. 6. vormittags, beiderseitige Nebennierennerven total durchgetrennt; keine Diarrhoe.
1. 7. am Abend 20,0 Traubenzucker per os.
2. 7. 9h 40' 2,0 Diuretion subkutan injiziert.
 10h 23' Blutentnahme; dabei 14 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.
 22,3 ccm Blut mit 0,0277 Zucker = 0,123 Proz. Blutzucker.
 12h zirka 20 ccm Harn spontan entleert, zuckerfrei.
2. 7. am Abend 20,0 Traubenzucker subkutan injiziert.
3. 7. morgens Blutentnahme.
 22,6 ccm Blut mit 0,0221 = 0,099 Proz. Blutzucker.
 In keinem Falle trat demnach Hyperglykämie ein.

In der nächsten Versuchsreihe habe ich auf der rechten Seite, wo die totale Durchtrennung der Nervenfasern nicht immer leicht möglich ist, die rechte Nebenniere exstirpiert und links sämtliche Nebennierennervenfasern durchgetrennt.

Versuchsreihe VI.

Exstirpation der rechten Nebenniere mit Durchschneidung der linken Nebennierennerven.

Versuch XXI.

Kaninchen 3000 g.

28. 1. am Abend rechte Nebenniere exstirpiert. Nervenfasern, die vom linken Splanchnicus und Ganglion solare zur linken Nebenniere verlaufen, durchgeschnitten. Das Tier ist mit Rüben gefüttert.

30. 1. 11 h 2,0 Diuretin subkutan injiziert.

Um 12 h 3 ccm Harn abgepreßt, kein Zucker vorhanden.

Um 1 h Blutentnahme. Das Tier ist nach der Blutentnahme gestorben. In Harnblase 20,3 ccm Harn gefunden, zuckerfrei.

20,3 ccm Blut mit 0,0242 = 0,134 Proz. Blutzucker.

Versuch XXII.

Kaninchen 2850 g.

7. 6. vormittags, rechte Nebenniere exstirpiert, linke Nebennieren waren durchgeschnitten. Das Tier frißt Rübenfutter sehr gut.

8. 6. am Abend 12 g Traubenzucker per os gegeben.

9. 6. 10 h 8' 0,5 Diuretin intravenös injiziert.

10 h 55' 19 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.

11 h 42' 8 ccm Harn zuckerfrei.

12 h 0' (in 1 h 52' nach der Injektion) Blutentnahme. Der nach der Blutentnahme entleerte Harn ist zuckerfrei.

19 ccm Blut mit 0,0310 = 0,163 Proz. Blutzucker.

Das Tier wird mit Grünfutter genährt.

11. 6. vormittags, Blutentnahme.

23,3 ccm Blut mit 0,0234 = 0,100 Proz. Blutzucker.

Versuch XXIII.

Kaninchen 2300 g.

11. 1. am Abend rechte Nebenniere exstirpiert, linke Nebennierennerven durchgeschnitten. Grünfutter.

13. 1. am Abend 15,0 Zucker per os. Seit 14. 1. Rübenfutter.

14. 1. 6 h 35' Blutentnahme.

15,4 ccm Blut mit 0,0138 = 0,089 Proz. Blutzucker.

15. 1. 7 h 20,0 Zucker per os.

16. 1. 10 h 2,0 Diuretin subkutan injiziert.

12 h Das Tier ist gestorben. 30 ccm Harn in Harnblase gefunden. Kein Zucker nachweisbar.

Auch hier kommt keine Hyperglykämie zustande. Da einseitige Nebennierenexstirpation den Eintritt der Diuretinhyperglykämie nicht verhindert, ist damit gleichzeitig gezeigt, daß die linken Nebennierennerven ausreichen können, allein die Hyperglykämie zu vermitteln.

Bei den folgenden zwei Versuchen habe ich auf der rechten Seite nur die vom rechten Splanchnicus zur rechten Nebenniere ziehenden Fasern, links sämtliche Nebennierennerven durchgetrennt.

Versuchsreihe VII.

Durchtrennung der rechten vom Splanchnicus zur Nebenniere ziehenden Nerven und linken ganzen Nebennierennerven.

Versuch XXVI.

Kaninchen 1800 g.

29. 3. nachmittags operiert.

30. 3. am Abend 2,0 Traubenzucker per os gegeben.

31. 3. 10 h 15' 1,8 Diuretin subkutan injiziert.
 18' zirka 40 ccm Harn abgepreßt, zuckerfrei.
 11 h 3' 3 ccm Harn, zuckerfrei.
 12 h 10' 6 ccm Harn, zuckerfrei.
 12 h 20' (in 2 h 5' nach der Injektion) Blutentnahme.

14,6 ccm Blut mit $0,0264 = 0,180$ Proz. Blutzucker.

Das Tier ist um 5 Uhr gestorben (in Harnblase zirka 6 ccm Harn mit Spur Zucker gefunden).

Versuch XXV.

Kaninchen 2000 g.

5. 4. vormittags operiert.

6. 4. Am Abend 20,0 Traubenzucker per os.

17. 4. 10 h Blutentnahme.

22,5 ccm Blut mit $0,0158 = 0,070$ Proz. Blutzucker.

7. 4. am Abend 20,0 Traubenzucker per os.

8. 4. Kot geformt.

10 h 5' 1,8 Diuretin subkutan injiziert.

11 h 40' zirka 31 ccm Harn entleert, zuckerfrei.

50' zirka 3 ccm Harn mit Katheter entleert. Zucker ist Spur vorhanden.

12 h 5' Blutentnahme (in 2 h 0').

19,6 ccm Blut mit $0,0352 = 0,180$ Proz. Blutzucker.

10 Minuten nach der Blutentnahme ist das Tier gestorben; in Harnblase 2 ccm Harn enthalten. Zuckerreaktion positiv.

Hier zeigt sich mäßige Hyperglykämie. Dies beweist, daß die den Reiz leitenden Nervenfasern vom Ganglion solare zur rechten Nebenniere ziehen. Dieser Befund entspricht auch der Tatsache, daß nach der Exstirpation der linken Nebenniere Diuretinhyperglykämie vorkommt, während anderseits der vorhandene rechte Splanchnicus selbst sehr wenig am Zustandekommen der Hyperglykämie beteiligt ist, oder mit anderen Worten, die für uns in Betracht kommende Innervation der rechten Nebenniere wird ebenfalls im wesentlichen vom linken Splanchnicus besorgt.

Die folgende Tabelle zeigt die Resultate der Versuchsreihen III—VI.

Diskussion der hauptsächlichen Ergebnisse.

Die Tatsache, daß die Diuretinhyperglykämie nach doppelseitiger Splanchnicotomie ausbleibt, berechtigt uns zu der Auffassung, daß sie nach dem Typus der Piqûre durch chemische Reizung des Zuckerzentrums in der Medulla oblongata zustande kommt. Dies darf uns nicht wundernehmen, da die Coffeinpräparate eine ganze Reihe medullärer Zentren reizen. Der Nachweis dieser Analogie erlaubt uns wiederum, von unseren Feststellungen über die feineren

Beiderseitige Nebennierenexstirpation (Versuchsreihe III).

Nr.	Fütterung	Gewicht	Tage nach der Operation	Diuretin	Zeit zwischen Injektion und Blutentnahme	Blutmenge	Blutzucker in Prozenten	Glykosurie
1	Zucker subk.	3000 g	40'	0,5 intravenös	1 h 20'	22,4 ccm	0,129	—

Rechtsseitige Nebennierenexstirpation (Versuchsreihe IV).

1	Rüben	3350 g	7 Tage	2,0 subkutan	1 h 25'	25,5 ccm	0,206	+
2	Zucker	2900 g	2 "	1,8 "				+

Linksseitige Nebennierenexstirpation (Versuchsreihe IV).

1	Rüb. u. Zucker	2850 g	3 Tage	2,0 subkutan	1 h 40'	22,9 ccm	0,250	+
2	Rüben	2900 g	5 "	1,5 " 0,2 intravenös				+

Durchtrennung sämtlicher Nebennierennerven (Versuchsreihe V).

1	Rüben und Zucker	2200 g	3 Tage	2,0 subkutan	1 h 15'	22,3 ccm	0,126	+
2	Zucker	dasselbe	7 "	0,4 intravenös	1 h 3'	22,5 "	0,131	—
3	"	3000 g	3 "	2,0 subkutan	43'	22,3 ccm	0,123	—

(dass. Tier ohne Diuretin 0,122, 0/0)

(dass. Tier ohne Diuretin 0,099 0/0)

Exstirpation der rechten Nebenniere und Durchschneidung der linken Nebennierennerven (Versuchsreihe VI).

1	Rüben	3000 g	2 Tage	2,0 subkutan	2 h	20,3 ccm	0,134	—
2	Rüben und Zucker	2850 g	2 "	0,5 intravenös	1 h 52'	19,0 ccm	0,163	—
3	Rüben und Zucker	2300 g	5 "	2,0 subkutan				—

(dass. Tier ohne Diuretin 0,100 0/0)

(dass. Tier ohne Diuretin 0,089 0/0)

Durchtrennung sämtlicher Nebennierennerven links und der vom rechten Splanchnicus zur Nebenniere ziehenden Fasern rechts (Versuchsreihe VII).

1	Zucker	1800 g	2 Tage	1,8 subkutan	2 h 5'	14,6 ccm	0,180	Spur
2	"	2000 g	3 "	1,8 "	2 h	19,6 "	0,180	+

Vorgänge bei der Diuretinhyperglykämie auf die bei der Piquere rückzuschließen.

Als erstes hat sich dabei ergeben eine ungleiche Wertigkeit der beiden Splanchnici: fast ausschließlich der linke versorgt die beiden Nebennieren. Eine derartige Funktionsdifferenz ist unsres Wissens für den Sympathicus bislang noch nicht festgestellt. Daß die beiden Vagi im Abdomen ganz verschieden und unpaarig innervieren, ist bekannt.

Das wichtigste Ergebnis unserer Versuche aber scheint uns zu sein, daß der vom Zentrum kommende, in den Sympathicus geleitete

Reiz nicht, mindestens nicht direkt, zur Leber, sondern zur Nebenniere geht: bleibt doch nach Unterbrechung der nervösen Verbindung des Zentrums mit der Nebenniere bei erhaltener Verbindung des Zentrums mit der Leber die Hyperglykämie aus. Dieser Befund steht in guter Übereinstimmung mit dem Mayers¹⁾, wonach die Piqûreglykosurie an nebennierenlosen Tieren nicht mehr zustande kommen soll. Diese Versuche ließen immer noch den Einwand zu, es könne trotz fehlender Glykosurie noch Hyperglykämie, also die wesentliche diabetische Störung bestanden haben, ferner, es könne der Ausfall der Glykosurie nicht direkte Folge des Fehlens der Nebenniere, sondern hierdurch veranlaßter sekundärer Störungen sein. Diese Einwände sind durch die von uns gewählte Versuchsanordnung beseitigt; denn einmal haben wir in sämtlichen Versuchen den Blutzuckergehalt bestimmt und als Unterlage für unsere Schlüsse benutzt und ferner unsere Ergebnisse betreffs Beteiligung der Nebenniere an Tieren gewonnen, an denen wir nur einen für ihren Gesamtzustand ganz indifferenten Eingriff vorgenommen hatten.

Ungelöst bleibt nach unseren bisherigen Versuchen die Frage, weshalb die Nebennieren notwendig sind für das Zustandekommen der Hyperglykämie. Sicher ist nur soviel, daß ohne ihre Mitwirkung die Leber außerstande ist, Glykogen zu entladen. Nachdem das Adrenalin als glykosurieerzeugendes Sekretionsprodukt der Nebennieren erkannt war, lag es nahe genug, anzunehmen, daß durch die Piqûre seine Sekretion angeregt und so die zur Hyperglykämie führende Glykogenentladung der Leber zustande käme. Von diesem Gesichtspunkt aus untersuchten Waterman und Smit²⁾ nach der Piqûre das Blut auf Adrenalin (mittelst der Froschaugenreaktion) und wollen wirklich einen positiven Befund erhoben haben. Uns gelang es in wiederholten Versuchen nicht, auf der Höhe der Diuretin-glykosurie im Blut eine mydriatisch wirkende Substanz nachzuweisen. Sehen wir hierin auch keinen sicheren Gegenbeweis dagegen, daß die Nebenniere auf chemischem Wege die Leber beeinflusst, so rechnen wir immerhin mit der Möglichkeit, daß die Nebenniere die Leber auf nervösem Wege beeinflusst. Ist doch die Existenz in der Nebenniere ihren Ausgang nehmender Nerven für die Darmbewegung von Jacoby³⁾ in anscheinend einwandfreien Versuchen dargetan worden.

1) A. Mayer, Comptes rendus de la société de Biologie, 1906.

2) Waterman und Smit, Pflügers Archiv, Bd. 124.

3) Jacoby, Archiv für exper. Pathol. und Pharmakologie, Bd. 29.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

I. Versuchsergebnisse:

1. Die Diuretinhyperglykämie bleibt aus
 - a. nach beiderseitiger Splanchnicotomie;
 - b. nach linksseitiger Splanchnicotomie;
 - c. nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation;
 - d. nach Exstirpation der rechten Nebenniere und Durchtrennung der sämtlichen Nerven der linken Nebenniere;
 - e. nach völliger Entnervung beider Nebennieren.
2. Die Diuretinhyperglykämie bleibt bestehen nach
 - a. rechtsseitiger Splanchnicotomie;
 - b. Exstirpation der rechten oder der linken Nebenniere;
 - c. Durchtrennung der vom rechten Splanchnicus zur rechten Nebenniere ziehenden Fasern und der sämtlichen Nebennierennerven links, jedoch mit Schonung der vom Ganglion coeliacum zur rechten Nebenniere ziehenden Nerven.

II. Physiologische Ergebnisse:

1. Die Reizleitung vom Zuckerzentrum geht nicht zur Leber, sondern zu den Nebennieren;
 2. der Reiz wird beiden Nebennieren in der Bahn des linken Splanchnicus zugeleitet.
-