

XXXVII.

Wandert Adrenalin im Nerven?

Von

S. J. Meltzer, New-York.

(From the Department of Physiology and Pharmacology of the Rockefeller
Institute for Medical Research.)

Vor einiger Zeit erschien in diesem (Archiv 58. Bd., S. 221) eine Mitteilung von L. Lichtwitz, wonach Adrenalin durch Nerven resorbiert werden soll. Die Versuche waren an Fröschen angestellt, und die Pupillenerweiterung diente als Zeichen für die geschehene Resorption.¹⁾

Das Adrenalin wurde in einen Unterschenkel eingespritzt, der mit dem Körper nur vermittelt des Ischiadicus zusammenhing. Der Verfasser gab an, 16 Versuche angestellt zu haben, und bei allen

1) Es sei mir gestattet, hier die folgende historische Bemerkung anzuschließen: In Nr. 11 des 18. Bandes des Zentralblattes für Physiologie (27. Aug. 1904) haben Clara M. Auer und ich die Mitteilung gemacht, daß beim Frosche eine Einspritzung in einen Lymphsack oder eine Instillation eine charakteristische Erweiterung der Pupille hervorbringt. Bereits an jener Stelle haben wir gesagt: „Die Pupille des Frosches dürfte sich demnach als ein sehr geeignetes Reagens erweisen“ und zwar haben wir diesen Satz gesperrt drucken lassen. Kurz darauf haben wir im American Journal of Physiology (Vol. XI, p. 449, 1904) eine ausführliche Arbeit über diesen Gegenstand veröffentlicht, worin wir u. a. auch die Erweiterung der Pupille am enukleierten Bulbus beschrieben haben und sagten da wörtlich: „We wish to call attention to the fact that the frog's eye, excised or in situ, might prove to be a better reagent than the bloodpressure“. Wir haben also in unseren Mitteilungen ausdrücklich hervorgehoben, daß das Phänomen der Pupillenerweiterung auch des excidierten Auges als spezifische Reaktion für Nebennierenextrakt verwendbar ist. Ein Jahr später sagte Ehrmann (Dieses Archiv, Bd. 53, S. 97, Anmerkung): „Auf der Suche nach einem feinen physiologischen Reagens für das Adrenalin wurde ich von Herrn Dr. Oswald Loeb auf die Möglichkeit der Verwertung der damals gerade erschienenen Melzerschen Mitteilungen aufmerksam gemacht“, — und beschreibt dann die Wirkung des Adrenalins auf den enukleierten Bulbus als etwas Neues. Jetzt nennt es Ehrmann seine Methode, und alle, welche sie brauchen, schreiben es ihm nach.

Tieren erschien früher oder später „eine nicht immer gleichmäßig starke, aber immer deutliche, mitunter maximale Pupillenerweiterung“. Das letzte Phänomen wurde, wie gesagt, als Adrenalinwirkung angesehen und da der Ischiadicus die einzige Verbindungsbahn zwischen Schenkel und Körper war, so wurde aus dem Auftreten der Pupillenerweiterung der Schluß gezogen, daß Adrenalin durch den Nerven in den Körper hinaufgewandert war. Lichtwitz hebt noch besonders hervor, daß er die Wanderung im Nerven als einen vitalen Vorgang ansieht.

Diese Mitteilung enthält manches Auffällige. Zunächst soll hervorgehoben werden, daß die hier gemachte Annahme mit der von Meyer und Ranson gemachten Entdeckung der Aufwärtswanderung des Tetanustoxins im Nerven nicht recht verglichen werden kann. Beide Vorgänge unterscheiden sich von einander in prinzipiell wichtigen Punkten. Es soll auf diese Unterschiede etwas näher eingegangen werden.

In erster Linie kommt hier in Betracht der Unterschied im Wirkungsorte. Der Wirkungsort des Toxins ist in der zentralen Nervenzelle und wenn es den Nerven durchwandert hat, so ist sein Endziel erreicht. Der Wirkungsort des Adrenalins in den betreffenden Experimenten ist dagegen ein peripheres Organ, die Iris. Wenn daher das Adrenalin den Nerven durchwandert und eine Nervenzelle irgendwo im Zentralnervensystem glücklich erreicht hatte, so hat es sein Ziel noch lange nicht erreicht; es muß eben noch viel weiter wandern ehe es seine Wirkung entfalten kann. Auf welchem Wege gelangt nun das Adrenalin vom Centralnervensystem an die Peripherie, an die Iris? Geht es dahin durch die Zirkulation? Oder muß es wiederum durch Nerven wandern? Lichtwitz hat sich diese Fragen offenbar gar nicht vorgelegt. Wir wollen gar nicht versuchen auf die großen Schwierigkeiten hinzuweisen, welche beiderlei Möglichkeiten mit sich bringen.

Andere bedeutsame Unterschiede zwischen Tetanustoxin und Adrenalin sind: die Verschiedenheit in der Größe der wirksamen Dosen, die Verschiedenheit in den Zeitintervallen, welche verstreichen müssen, bevor sich die Wirkung entfaltet und die Verschiedenheit im räumlichen Umfange, über welchen die Wirkungen sich ausdehnen. — Die minimale tödliche Dose ist beim Tetanustoxin sehr klein. Dabei kennen wir nur die zur Einspritzung erforderliche Dose. Wie groß die Dose sein muß, welche in der Nervenzelle eine Wirkung entfalten kann, davon haben wir gar keine Vorstellung; sie ist vielleicht äußerst minimal. — Ferner wissen wir, daß bei

der Wanderung des Toxins durch die Nerven ziemlich lange Zeit verstreicht, bevor eine Wirkung zum Vorschein kommt. — Endlich bleibt die Wirkung auf die Nervenzellen allein beschränkt und auch da verbreitet sich der Effekt nur langsam schleichend von Ort zu Ort. Die Toxinwanderung durch die Nerven bietet demnach nichts besonders Überraschendes. Wir können uns wohl vorstellen, daß vom eingespritzten Toxin nach langem Durchsickern durch die Lymphbahnen der Nerven oder durch Axenzylinder ein ganz minimaler Bruchteil davon schließlich an eine centrale Zelle gelangt, welcher genügt, an Ort und Stelle eine wirksame Erregung hervorzurufen. Dafür braucht man weder besondere „vitale Vorgänge“, noch präformierte „weite Bahnen“ im Nerven anzunehmen.

Anders steht es mit dem Adrenalin. Wir wissen, daß, um von den Lymphsäcken aus eine unzweifelhafte Pupillenerweiterung zu erzielen, zum mindesten 0,05 Adrenalin eingespritzt werden muß ¹⁾. Beim Baden des enukleierten Bulbus kann zwar die Adrenalinlösung recht verdünnt sein, aber die Lösungsmenge ist dann nicht gering, und die Iris muß längere Zeit darin baden, bis sie daraus die nötige Adrenalinmenge aufnehmen kann. Ferner ist bei der Einspritzung die Wirkung nicht allein auf die Iris beschränkt. Das Adrenalin breitet sich vielmehr auf alle Teile aus. Mit anderen Worten: die Pupillenerweiterung ist ein Zeichen dafür, daß der ganze Körper mit Adrenalin durchtränkt ist.

Endlich berichtet Lichtwitz, bei Einspritzungen des Adrenalins in den Unterschenkel manchmal bereits nach 10 Minuten eine Pupillenerweiterung beobachtet zu haben. Das ist also ein Wandern in einem ganz anderen Tempo, als dasjenige von Tetanustoxin, wobei mindestens 24 Stunden verstreichen müssen, bevor eine Wirkung erkennbar wird. In Lichtwitzens Versuchen müssen demnach durch den Nerven recht große Dosen von Adrenalin in kurzer Zeit aufgenommen und über den ganzen Körper verbreitet worden sein. Lichtwitz hat dann ganz recht, wenn er für einen solchen frappanten Vorgang weite Bahnen im Nerven supponiert und vitale Prozesse zu Hilfe ruft. Aber der Vorgang der Nervenwanderung des Tetanustoxins kann dafür doch nicht recht als Praecedenzfall verwertet werden.

Erklärungsbedürftig erscheint ferner eine Tatsache, welche aus der Beschreibung von Lichtwitz hervorzugehen scheint, daß nämlich in den meisten Fällen entweder die rechte oder die linke Pupille

1) S. J. Meltzer und Clara Meltzer-Auer, Zentralblatt für Physiologie XVIII, Nr. 11, 1904; American Journal of Physiology, XI, p. 451, 1904.

allein erweitert wurde und nur in der Minderzahl der Fälle erschienen beide Pupillen erweitert. Wenn hier die Pupillenerweiterung eine Adrenalinwirkung wäre, dann müßten doch beide Pupillen davon beeinflußt werden, gleichviel ob das Adrenalin dahin durch die Zirkulation oder durch die Nerven gelangt.

Schließlich müßte noch daran erinnert werden, daß nach Schiff und Foa ¹⁾ Reizung des Ischiadicus Pupillenerweiterung bewirkt, und zwar auch dann, wenn die Reizung nicht stark genug ist, um Schmerz zu verursachen. Man müßte demnach in solchen Versuchen, wie die von Lichtwitz, nur mit großer Vorsicht die Pupillenerweiterung als Zeichen einer Adrenalinwirkung verwerten.

Die Versuche von Lichtwitz hatten für mich insofern ein persönliches Interesse, als ich vor Jahren einige ähnliche Versuche angestellt habe. Nachdem ich gefunden hatte, daß Methylenbau im Nerven vom peripheren Ende her hinaufwandern kann ²⁾, stellte ich einige Versuche mit Substanzen an, welche deutliche Reaktionen haben, wie Strychnin und Curare, ob sie durch den Nerven hinaufwandern können. Die Resultate waren durchweg negativ. Später als wir die Erweiterung der Froschpupille als scharf geprägte Reaktion auf Adrenalin entdeckt hatten ³⁾, habe ich auch mit dieser Substanz ein paar Versuche angestellt; das Ergebnis war auch hier negativ.

Nach dem Erscheinen der Mitteilung von Lichtwitz, deren Ergebnisse für mich eine Überraschung waren, sah ich mich veranlaßt, derselben Frage nochmals näher zu treten und habe unter anderem solche Experimente angestellt, wie die von Lichtwitz.

Ohne auf Details einzugehen, will ich kurz sagen, daß ich die Angaben von Lichtwitz nicht bestätigen konnte. Ich habe den Versuch an 36 Fröschen wiederholt. In keinem dieser Experimente habe ich eine Pupillenerweiterung beobachtet, die als eine Wirkung des resorbierten Adrenalins gedeutet werden konnte. Die Tiere wurden unter Äthernarkose operiert, wobei die Pupillen etwas enger wurden. Nachdem die Frösche aus der Narkose herauswären und die Pupillen sich wieder erweitert hatten, wurde an der operierten Seite in die Muskeln des Unterschenkels 1 cem Adrenalin eingespritzt. Während der Ein-

1) Schiff und Foa, Vergl. Braunstein, Zur Lehre von der Innervation der Pupille, Wiesbaden. 1894. S. 14.

2) S. J. Meltzer, Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine, vol. I, p. 22, 1904.

3) l. c.

spritzung trat oft eine Erweiterung beider Pupillen ein, die aber sofort zurückging. Später sah man oft unbedeutende, kurz dauernde Erweiterungen und Verengerungen der Pupillen eintreten, die fast stets mit Bewegungsversuchen des Tieres zusammenhingen. Ab und zu konnte man auch die eine Pupille ausgesprochen und anhaltend weiter finden, als die andere; aber dann stellte es sich heraus, daß letztere einer stärkeren Belichtung ausgesetzt war. Niemals jedoch sah ich in diesen Experimenten eine kreisrunde, starre, auf Licht nicht reagierende, weite Pupille, wie man sie als Adrenalinwirkung beobachtet.

Worauf der Unterschied in beiderlei Befunden beruht, vermag ich nicht zu sagen. Ich muß erwähnen, daß meine Versuche an *Rana pipiens* und *clamitans* angestellt wurden; wir haben hier keine *esculenta* und *temporaria*. Es wäre daher möglich, daß der Unterschied in den Resultaten auf der Verschiedenheit in den Froscharten beruht, mit denen jeder von uns experimentiert hatte. Sehr wahrscheinlich ist diese Vermutung freilich nicht.
