

Kranken ein Kropf nicht nachweisen lässt; ferner, dass der Basedow-Kropf viel häufiger parenchymatöse Structur aufweist, d. h. eine im ersten Stadium begriffene Struma darstellt. Die Ursache davon liegt auf der Hand: der Kropf besteht eben erst seit relativ kurzer Zeit.

XXI.

Ueber Adrenalin-Glykosurie und verwandte, durch die Wirkung reducirender Substanzen und anderer Gifte auf die Pankreaszellen hervorgerufene experimentelle Glykosurien.

Von

Dr. med. C. A. Herter,

Professor der pathologischen Chemie am University and Bellevue Hospital Medical College, New-York, ordinirendem Arzt am Stadtkrankenhause,
und

Dr. phil. Alfred J. Wakeman,

Fellow of the Rockefeller Institute for Medical Research.

(Mit Unterstützung des Rockefeller Instituts for Medical Research.)

Im Folgenden übergeben wir der Oeffentlichkeit eine übersichtliche Zusammenstellung einer Reihe von Untersuchungen, die in bälde eine eingehende Besprechung im Journal of Experimental Medicine erfahren werden. Sie verdanken ihren Ursprung zunächst der Thatsache, dass auf die Einspritzung von Adrenalinchlorid in die Bauchhöhle von Hunden regelmässig das Auftreten grösserer Mengen Zuckers erfolgt¹⁾.

I. Darstellung und chemische Eigenschaften des Adrenalinchlorids.

Bei der Methode zur Darstellung des Adrenalinchlorid brauchen wir uns nicht lange aufzuhalten, da darüber vor

¹⁾ Herter and Richards, Note on Glycosurie following exp. injection of adrenalin. The Medical Neur. Febr. 1900.

Kurzem von Takamine¹⁾ eingehend berichtet worden ist. Auf einen Punkt soll aber besonders hingewiesen werden. Bei der Darstellung des Adrenalins werden die fein zertheilten Nebennieren bei einer Temperatur von 50—80° C. gegen 5 Stunden ausgewässert, und später eine Stunde lang einer Temperatur von 90—95° C. ausgesetzt. Dies genügt um sicher die meisten, wenn nicht alle, diastatischen Fermente zu zerstören.

Das käufliche Adrenalinchlorid (in einer Concentration von 1:1000) reagirt leicht alkalisch gegen Lackmus und Phenolphthalein. Die farblose wässrige Lösung zieht Sauerstoff aus der Luft an, und verändert sich später zu rosaroth, roth und braun. Die kräftige reducirende Thätigkeit zeigt sich durch das Verhalten gegenüber von Salzen. Ein Cubikcentimeter einer 1:1000 wässrigen Lösung von käuflichem Adrenalinchlorid, mit 0,5 pCt. Chlornatrium, reducirt 4,2 ccm Fehling'scher Lösung, 100 cm selben wären also 0,21 gr Glukose äquivalent. Das Adrenalinchlorid reducirt übermangansaures Kali in der Kälte, und Dr. Wakeman hat ausgerechnet, dass das Sauerstoffgewicht, welches während der Reduction von 1 ccm der käuflichen Adrenalin-Lösung aus dem Salze aufgenommen wird, 0,000313 gr beträgt²⁾.

Bei den zu beschreibenden Untersuchungen wurde das käufliche Adrenalin in wässriger Lösung (1:1000) angewandt³⁾. Einige Beobachtungen wurden mit einem Adrenalin angestellt, welches mit einer etwas anderen Methode durch Herrn Dr. John J. Abel dargestellt war und uns freundlichst zur Verfügung gestellt wurde. Ein Theil dieses angewandten Adrenalin war frei von leicht gebundenem Ammoniak, und unterschied sich in gewissen unbedeutenden Reactionen von dem käuflichen Adrenalin.

Es giebt nun Bedingungen, die theils den Grad und theils die Dauer der Adrenalin-Glykosurie bestimmen, und auf diese soll zunächst eingegangen werden.

¹⁾ Journal of the American Medical Assoc. 18. Jan. 1902.

²⁾ Hierbei wurde eine Lösung von KMnO_4 benutzt, in der 1000 ccm == 0,8467 gr KMnO_4 .

³⁾ Wo nicht anders angegeben, ist die Lösung als „Adrenalin“ anzunehmen.

II. Art der Einführung.

Subcutane Einspritzungen des Adrenalinchlorids rufen nur gelinde Glykosurien hervor. So wurde z. B. einem 15 kg schweren Hunde 10 ccm Adrenalin unter die Haut gespritzt. Vor der Operation enthielt der Harn 0,48 per cent reducirende Substanz (Pavy's Methode). Die zunächst nach der Einspritzung gesammelte Menge ergab 0,66 per cent, die zweite 0,52 per cent reducirende Substanz. Die Ursache dieser geringen Zucker-Ausscheidung liegt sicher in der Oxydation des Adrenalins vor Eintritt in die Circulation. Grössere Procente Zucker lassen sich, aber nur durch Verwendung grösserer Mengen, erhalten.

Intravenöse Einführung verursacht dagegen eine viel bedeutendere Zucker-Ausscheidung, wenn es sich um Dosen von 0—10 ccm Adrenalin und Hunde von 8—15 kg handelt. Fünf oder sechs Procent Glykose lassen sich dabei nachweisen, manchmal allerdings auch weniger, Begleit-Erscheinung ist eine Blutdruck-Erhöhung, doch wird diese von der Glykosurie überdauert.

Unter ähnlichen Bedingungen lassen sich nun durch Einverleibung von 2—15 ccm Adrenalin in die Bauchhöhle viel höhere Zuckerwerthe erzielen. Bei einem gut gefütterten, mittelgrossen Hunde kann durch 4—5 ccm beinahe immer eine nennenswerthe Glykosurie hervorgebracht werden. Etwas grössere Dosen verursachen beinahe regelmässig innerhalb einer Stunde das Auftreten 3—6 pCt. Zucker im Harn. Der Procentsatz des Zuckers kann bis 10 pCt. steigen, und das Erscheinen desselben unter Umständen bereits 15 Minuten nach der Einführung stattfinden. Auch hierbei findet eine allgemeine Blutdruck-Erhöhung statt, die aber nie so ausgesprochen ist, als man bei intravenöser Injection beobachtet. So ergab sich z. B. bei einem Hunde von 11 kg, nach Einspritzung von 10 ccm Adrenalin, eine Steigerung von 100 mm. Die Erhöhung währte gegen eine Stunde, um dann etwas unter 100 mm zu sinken. Bei intravenöser Verabreichung würde dieselbe Dose gewiss eine Vermehrung von 100 mm auf 130—160 mm Quecksilber verursacht haben. Per os hat Adrenalin keinen Einfluss. Ein gut gefütterter Hund von 13 kg bekam so 10 ccm Adrenalin, keine Glykosurie folgte, eine Beobachtung, die mit früheren über die Wirkung des Nebennieren-Extracts per os gemachten Erfahrungen gut übereinstimmt.

Es lässt sich aber eine Glykosurie durch grosse Adrenalin-Dosen per os erreichen. So wurde einem Hunde von 8 kg 20 ccm der Lösung ohne das Glykosurie eingetreten wäre verabreicht, dagegen fand dies bei einem gleich schweren Hunde nach 30 ccm statt. 1 pCt. Zucker liesse sich da nachweisen. Beide Thiere zeigten keine besonderen Symptome.

III. Einfluss der Verdünnung.

Bei der intraperitonealen Einführung des Adrenalins wird die Zucker-Ausscheidung offenbar durch die Concentration der Lösung beeinflusst. So schied, als Beispiel, ein gut gefütterter Hund von 8 kg, der 10 ccm Adrenalin mit 40 ccm einer 0,85 pCt. Salzlösung erhielt, nur 0,16 pCt. Zucker in 1000 ccm Harn aus, eine viel geringere Menge, als man gewöhnlich nach solcher Dosis sieht. Manchmal bleibt sogar die Glykosurie ganz aus, wie es bei einem Hunde von 6 kg nach Verabreichung von 4 ccm Adrenalin mit 12 ccm einer 0,85 pCt. Salzlösung geschah. Nach 4 Stunden 19 Minuten wurden 30 ccm Harn aufgefangen, die keinen Zucker enthielten.

IV. Einfluss der verabreichten Menge.

Im Allgemeinen richtet sich, mit bestimmten Variationen, die Glykosurie nach der Adrenalin-Dose, aber die genaueren Bedingungen die das Verhältniss beider zu einander bestimmen, sind noch wenig bekannt. Es steht fest, dass geringere Mengen, als gewöhnlich verabreicht werden, Glykosurie hervorrufen können. So erschien z. B. bei einem Hunde von 5,5 kg nach Einspritzung von 2 ccm Adrenalin in Verdünnung mit 2 ccm einer 0,85 pCt. Salzlösung, 3,75 pCt. Zucker im Harn. Es ist aber kein Grund vorhanden zu der Annahme, dass, wenn eine gewisse Dosis eine bedeutende Zucker-Ausscheidung hervorruft, eine grössere die Zuckermenge proportional vermehrt.

V. Dauer der Glykosurie.

Nach mittelstarken, intraperitoneal eingespritzten Mengen (z. B. 5—8 ccm bei einem 10 kg schweren Hunde) erstreckt sich die Zucker-Ausscheidung über 24 Stunden. In der Regel ist die Höhe der Glykosurie in wenigen Stunden erreicht, dann fällt sie ziemlich schnell ab, und bald enthält der Harn nur Bruchtheile eines Procents reducirender Substanz.

VI. Gesamt-Menge des ausgeschiedenen Zuckers.

Im Ganzen werden unter den oben beschriebenen Bedingungen nicht mehr als wenige Gramm Zucker ausgeschieden. Der sehr bedeutende Procentsatz, der sich manchmal kurz nach der Einspritzung zeigt wird gewöhnlich durch den bald folgenden raschen Fall compensirt.

VII. Natur des Harnzuckers.

Bis jetzt hat eine sorgfältige Untersuchung des nach Adrenalin gefundenen Harnzuckers noch nicht stattgefunden. Man hat aber Grund anzunehmen, dass es sich dabei hauptsächlich, wenn nicht allein, um Glukose handelt. In Fällen, wo die mit der Fehling'schen Reaction erhaltenen Resultate mit denen durch Gährung erhaltenen verglichen wurden, ergab sich stets genaue Uebereinstimmung. Ein Glukosogen lässt sich nur mit Schwierigkeit erhalten. Die darauf hin untersuchten Urine waren rechtsdrehend. Diese Frage bedarf aber noch einer eingehenderen Berücksichtigung, da es sich bei der Adrenalin-Glykosurie möglicher Weise nicht nur um Dextrose allein handelt. Bei unseren Untersuchungen liess sich aber nach der Gährung nie eine Reduction Fehling'scher Lösung erzielen. Dies spricht jedenfalls gegen das Auftreten von Glukosuronsäure nach Adrenalin-Einspritzung.

VIII. Zuckergehalt des Blutes.

Zahlreiche Beobachtungen ergaben, dass bei gut gefütterten Thieren regelmässig eine Blutzucker-Erhöhung stattfindet. Die folgenden, von Dr. A. N. Richards gemachten Versuche bedürfen wohl keiner weiteren Erklärung.

Ein gut gefütterter Hund (7,6 kg.) wurde 12 Stunden vor der Einspritzung von 8 ccm Adrenalin intraperitoneal gefüttert.

Blut	Menge gr	Zucker pCt.	Gerinnungs-Zeit	
			Minuten	Secunden
Normal	29	0,26	4	00
5 Minuten nach Injection	15	0,36	2	15
10 " "	11,5	0,40	2	00
32 " "	10,7	0,44	2	20
1 Stunde "	11,8	0,43	4	10
5 " "	10,8	0,31	3	05
17 " "	27,3	0,10	3	00

Obige Resultate können als typisch angesehen werden. Die schnelle, sofort nach der Einspritzung auftretende Vermehrung des Blutzuckers ist bemerkenswerth. Ebenfalls der geringe Zuckergehalt nach Ablauf von 17 Stunden. Die Verminderung der Gerinnungs-Zeit wurde auch anderweitig gefunden, scheint aber nicht mit der Glykosurie zusammenzuhängen. Die eingehenden Versuche werden von Dr. Richards in Bälde veröffentlicht werden.

Das wichtigste Ergebniss der Blut-Untersuchungen ist, dass während der Adrenalin-Glykosurie der Zuckergehalt der Vena hepatica den der Vena porta übersteigt. So fand sich in einem Falle 0,1 pCt. Glukose im Blute der Vena porta, und 0,25 pCt. im Blut der Vena hepatica.

IX. Einfluss des Ernährungs-Zustandes.

Im Allgemeinen ergab sich die grösste Zuckermenge bei gut genährten und kurz vor dem Eingriffe gefütterten Hunden. Es lässt sich aber auch eine bedeutende Adrenalin-Glykosurie bei zwei bis drei Tage hungernden Hunden erzielen. Offenbar hat die Glykogen-Menge der Leber einen grossen Einfluss auf den Grad der Glykosurie. Wir verfügen vorläufig indess noch nicht über genügend Beobachtungen, es scheint aber, als wenn nach einer längeren Hunger-Periode, die mit der Verabreichung von Phlorlugin verbunden wird, die Zucker-Ausscheidung nach Adrenalin nur sehr gering ist. Bei einem 30 kg schweren Hunde, der längere Zeit gefastet hatte und dann noch Phlorlugin erhielt, rief die intraperitoneale Injection von 10 ccm Adrenalin während der ersten 4 Stunden keine Glykosurie hervor. Die nächsten 20 Stunden zeigten 0,1 pCt. reducirende Substanz.

X. Ueber die anscheinende Toleranz, die durch wiederholte intraperitoneale Einspritzungen von Adrenalin erreicht wird.

Zu diesem Zwecke wurden an 4 Hunden Versuche angestellt. Drei von diesen waren normal, dem vierten waren vorher Milz und die Hälfte des Pankreas exstirpiert worden. Die Einspritzungen fanden alle Tage mit ansteigenden Dosen statt. Nach ungefähr einem Monat starben zwei der Hunde an zu hohen Adrenalin-Mengen. Die übrig gebliebenen, unter denen sich der vorher

operirte Hund befand, blieben gegen 2 Monate in Behandlung. Dabei stellte sich heraus, dass die nach der Einspritzung gewöhnlich sich einstellenden Symptome nachliessen, und dass die Zucker-Ausscheidung geringer wurde. Bei dem operirten Hunde verschwand der Zucker trotz grösserer Dosen ganz nach den letzten drei Injectionen. Der Appetit war aber während dieser Periode sehr gering, und es erscheint nicht zweifelhaft, dass die Thiere sich in theilweisen Hunger-Zustande befanden. Darauf beruht wohl grösstentheils das Verschwinden des Zuckers aus dem Harn. Diese Annahme erhielt eine Stütze darin, dass die anderen beiden Hunde nach geringen Dosen Adrenalin, welches in zweiwöchentlichen Intervallen, während welcher die Thiere gut gefüttert wurden, eingespritzt wurde, grosse Mengen Zucker ausschieden; dabei schwindet aber die Fähigkeit des Adrenalins, Glykosurie hervorzurufen, schon nach ein paar Tagen. Es ist vorläufig nicht klar, warum die der intraperitonealen Einspritzung folgenden Symptome durch wiederholte Versuche geringer werden. Unsere Experimente schliessen im Allgemeinen eine Toleranz gegenüber der Adrenalin-Wirkung nicht aus. Man bemerkt eine solche ja beim Morphinum, und sie ist wahrscheinlich von einer vermehrten Oxydations-Fähigkeit der Zellen abhängig.

XI. Symptome der intraperitonealen Einspritzung.

Innerhalb weniger Minuten nach der Injection erbricht das Thier. Nach 20—30 Minuten tritt grosse Aufregung und Ruhelosigkeit ein und dauert für gewöhnlich eine Stunde. Dieser Periode folgt eine grössere Erschlaffung, die bei kleinen Hunden ziemlich bedeutend sein kann. Am Tage nach der Einspritzung ist der Appetit gewöhnlich vollständig verschwunden, am zweiten Tage fängt das Thier wieder an zu fressen, und die Erschöpfung verschwindet. Nach letalen Dosen (10—12 ccm bei Hunden von 6—8 kg.) sind die Symptome ähnlich, aber natürlich stärker ausgesprochen. Es findet wiederholtes Erbrechen mit blutigen Diarrhoeen statt. Die Erschöpfung ist intensiv und der Tod erfolgt gewöhnlich innerhalb 24 Stunden. Die Section ergiebt dann hochgradige Congestion und Blutungen in die Mucosa und Submucosa der Därme, und der Darm hat das Deckepithel in grosser Ausdehnung vollständig abgestossen. Das Pankreas

zeigt ebenfalls zahlreiche Hämorrhagien und locale Nekrose, kann aber auch theilweise intact sein.

XII. Glykosurie nach localer Application von Adrenalin.

Im Verlaufe dieser Untersuchungen wurde es bald wünschenswerth, die Localwirkung des Adrenalins zu beobachten, da die grössere Wirksamkeit der intraperitonealen Einspritzung einen derartigen Modus operandi nahe legte. Zu diesem Zwecke wurde bei einer Anzahl normaler Hunde das Pankreas freigelegt und das Adrenalin direct mit einem Pinsel der Drüse eingestrichen. Es ergab sich, dass hierbei selbst kleine Mengen Glykosurie hervorbrachten, auch solche, die, wenn local mit einem andern Organe in Berührung gebracht, keine oder nicht nennenswerthe Glykosurien verursachen. Gewöhnlich führt die locale Application beim Pankreas in geringer Zeit zu einer tieferen Röthung der so behandelten Theile. Manchmal wird diese Röthung erst nach vorhergehender Blässe bemerkbar. Dies ist selten. Die Glykosurie stellt sich dann prompt nach Anwendung von 1 ccm einer 1 : 1000 Lösung von Adrenalinchlorid ein. Im Allgemeinen lässt sich Zucker innerhalb einer Stunde im Urin nachweisen, ist aber auch schon 10 Minuten nach der Manipulation bemerkt worden. Manchmal können 1—2 Stunden vergehen. Die geringste zur Glykosurie nothwendige Dose ist nicht genau bestimmt worden, es scheint jedoch als wenn bei kleinen, gut gefütterten Hunden weniger als 0,5 ccm Adrenalin (1 : 1000) genügen, um wenigstens einen geringen Grad von Glykosurie hervorzurufen. Die folgenden Versuche können im Allgemeinen als typische angesehen werden, aber die ausgeschiedene Zuckermenge wechselt doch sehr bedeutend, selbst unter anscheinend gleichen Bedingungen. (Körpergewicht, Dose, Zeit und Art der Anwendung.) So wird manchmal wenig, sogar, wenn auch sehr selten, gar kein Zucker ausgeschieden, dann aber wieder ausserordentlich viel. In einem Falle bis 14 pCt.! Bei wiederholter Application nimmt, wie zu erwarten, die Zucker-Ausscheidung ab, ebenso die Harnmenge. Wird das, das Pankreas umgebende Bindegewebe abgezogen, so entfaltet sich die Wirkung besser. Diese Thatsache scheint aber bei der Verschiedenheit der Zucker-Ausscheidung nicht bestimmend mitzuspielen. Darauf wird an anderer Stelle eingegangen werden.

1. Bei einem Hunde von 10 kg wurden beide Seiten des Pankreas mit Adrenalin bepinselt (2 ccm einer 1 : 2000 Lösung Adrenalinchlorid). Innerhalb von 10 Minuten enthielt der Harn 5 pCt. Zucker.

2. Hund von 8,4 kg. Pankreas erhielt 1 ccm Adrenalin local applicirt. 2 Stunden 10 Minuten später enthielt der Harn 2,8 pCt. Zucker.

3. Hund von 5,6 kg. Pankreas wurde mit 2 ccm Adrenalin bepinselt. 3 Stunden danach 0,4 ccm Harn, reducirt stark.

XIII. Controll-Experimente.

Nun galt es zunächst zu ermitteln, ob Berührung anderer Organe mit Adrenalin gleichfalls Glykosurie erzeugt. Die folgenden Versuche geben darüber Aufschluss:

1. Hund, 10 kg, bekommt auf die freigelegte Milz 2 ccm Adrenalin (2 : 1000) aufgespritzt. Während der zweiten 15 Minuten zeigt der Harn geringe Reduction. (Ganz geringer Niederschlag auf dem Kasseroll-Boden.) Andere Proben negativ.

2. Hund, 11 kg, erhält Zucker zum Futter. $2\frac{1}{2}$ ccm Adrenalin wurden direct in die Lebersubstanz eingespritzt. Eine geringe Menge Harn nach 3 Stunden zeigt 0,7 pCt. Zucker. Andere Proben negativ.

3. Hund, 10 kg, 2 ccm Adrenalin mit 2 ccm Wasser werden in die Vena mesenterica eingespritzt. $1\frac{1}{2}$ Stunden danach enthält der Urin 0,2 pCt. Zucker.

4. Hund, 7,5 kg. 3 ccm Adrenalin und 3 ccm Wasser ebenfalls in die Vena mesenterica injicirt. Nach 1 Stunde und 10 Minuten 1,11 pCt. Zucker.

5. Hund, 9 kg. 2 ccm Adrenalin werden direct auf die Leber gepinselt. $1\frac{1}{2}$ Stunde nachher Harn negativ.

6. Hund, 8 kg. 2,5 ccm Adrenalin mit 2,5 ccm Wasser in die Vena mesenterica eingespritzt. 1 Stunde 20 Minuten danach Urin enthält weniger als 0,5 pCt. Zucker.

7. Hund. 1 ccm Adrenalin direct auf die Pia mater aufgetragen. Urin nachher negativ.

Diese und andere Beobachtungen ergeben, dass die locale Berührung des Adrenalins mit dem Pankreas ganz bedeutend wirksamer ist, als gleiche Behandlung der Leber, Milz oder des Gehirns¹⁾. Hierbei ist es besonders beachtenswerth, dass, obgleich bei letzteren Organen viel grössere Mengen Adrenalin verbraucht wurden, der Procentsatz Zucker im Harn gering war. Auch erscheint es wahrscheinlich, dass, wenn das Adrenalin schnell in die Vena mesenterica eingeführt wird, eine gewisse

¹⁾ Bestreichung der Nieren liefert gewöhnlich mehr Zucker als andere Organe, aber nie so viel, wie beim Pankreas.

Menge desselben wahrscheinlich das Pankreas noch wirksam erreicht. Dasselbe lässt sich natürlich auch umgekehrt bei der directen Berührung des Pankreas annehmen; auch da kann ja eine gewisse Substanzmenge noch in andere Körpertheile gelangen. Da man nun aber das Pankreas, ohne Glykosurie hervorzubringen, nicht aus dem Körper entfernen kann, so ist die Frage der Wirkung des Adrenalins auf andere als Pankreaszellen nicht ganz sicher zu bejahen oder zu verneinen. Es steht aber wohl fest, dass die Pankreaszellen besonders wirksam in der Hervorbringung der Glykosurie sind. Der Unterschied in der Wirkung des Adrenalins bei Berührung des Pankreas und anderer Gewebe ist so bedeutend, dass man wohl die Adrenalin-Glykosurie als essentiell pankreatische hinstellen kann.

Die viel auffallendere Glykosurie nach intraperitonaealer Einspritzung scheint demnach auf der Leichtigkeit, mit der das Adrenalin zum Pankreas gelangt, zu beruhen. Injectionen gefärbter Flüssigkeiten unterstützen diese Annahme. Untersuchungen, auf welche hier nicht eingegangen werden kann, haben ferner gezeigt, dass, wenn das Pankreas verhältnissmässig unzugänglich gemacht wird, intravenöse und intraperitonaeale Einführungen von Adrenalin eine viel geringere Glykosurie hervorbringen. Hierbei wollen wir noch einer anderen Serie von Control-Experimenten gedenken, um den Einfluss mechanischer, chemischer und thermischer Schädlichkeiten festzustellen. Es ergab sich, dass selbst bedeutende derartige Insulte wie kneifen, brennen, stechen, längere electriche Behandlung (Kathode 30—50 Milliampere), Aufträufeln von Wasser (60—100° C.) keine Glykosurie hervorriefen.

XIV. Art der Wirkung des Adrenalins auf das Pankreas.

Bei der bekannten gefässverengenden Wirkung des Adrenalins, lag es nahe, auch darin die Ursache seiner Wirkung auf das Pankreas zu suchen. Zwei Beobachtungen scheinen aber zunächst dagegen zu sprechen: der localen Berührung folgt arterielle Hyperämie, viel seltener Blässe, und andererseits fand sich nach intravenöser Einspritzung des Adrenalins meist kein Farbenwechsel des Pankreas, der auf vasculäre Veränderungen besonders in den

afferenten Gefässen zu schliessen erlaubte. Weitere Untersuchungen haben ferner dargethan, dass Substanzen, die eine sehr bedeutende Congestion des Pankreas hervorrufen, durchaus nicht Glykosurie erzeugend sind. Auch beim umgekehrten Verhältniss, nemlich bei Hervorbringung grosser Blässe durch Aufpinseln einer 3 pCt. Cocain-Lösung, ist keine Glykosurie bemerkbar. Dagegen giebt es Substanzen, wie Amylnitrit, die eine allgemeine Gefäss-Erweiterung verursachen, welche beim Aufpinseln auf das Pankreas ausgesprochene Glykosurie hervorrufen. Es ist also unmöglich, irgend welches bestimmtes Verhältniss zwischen vasculären Zuständen der Drüse und der Glykosurie festzustellen. Dasselbe gilt vom Blutdruck. Wird Adrenalin mit einer genügenden Menge Nitroglycerin in die Bauchhöhle eingespritzt, um den Blutdruck subnormal zu halten, so hat dies keinen Einfluss auf die Zucker-Ausscheidung. Man kann deshalb wohl annehmen, dass, wenn vasculäre Veränderungen im Pankreas überhaupt einen Einfluss auf die Ausscheidung haben, dieser nur eine Nebenbedeutung besitzen kann. — Ehe wir weiter auf die Art der Wirkung des Adrenalins eingehen, wollen wir noch kurz einer Beobachtung gedenken, welche angestellt wurde, um den Einfluss der Injection des Blutes aus der V. pancreatico duodenalis auf der Höhe der Adrenalin-Glykosurie in den Bauchkreislauf eines normalen Thieres, zu ersehen. Hierbei fand sich, dass selbst grössere Mengen dieses Blutes nur geringe Glykosurien verursachen. Weitere Experimente wurden unterlassen, da sie keine Aussicht auf Lösung der Frage, ob diese Glykosurie durch vermehrten Blutzucker des eingespritzten Blutes oder durch Wirkung noch unveränderten Adrenalins verursacht wird, gaben.

XV. Wirkung verdünnter Lösungen von Cyankali auf die Pankreas-Zellen.

Durch Herrn Professor Jacques Loeb wurden wir auf die wichtige Arbeit von Geppert über Blausäure-Vergiftung aufmerksam gemacht. Diese Mittheilung war von grossem Werthe, da sie uns zum ersten Male zu einem besseren Verständniss nicht nur der Adrenalin-Glykosurie, sondern auch anderer Formen von Glykosurie und Diabetes verhalf. Schon Claude Bernard wusste, dass mit Blausäure vergiftete Thiere helleres, bis arteriell

rothes Blut in den Venen haben, und die Erklärung dieser Thatsache hat Geppert in seiner classischen Arbeit gegeben. Er zeigte, dass bei der Blausäure-Vergiftung das venöse Blut viel weniger Kohlensäure, aber bedeutend mehr Sauerstoff enthielt, so dass es dem arteriellen Blute immer näher kommt. Dabei ist der vom Organismus verwandte Sauerstoff stark vermindert. Geppert hat nun herausgefunden, dass diese Anomalie des Gas-Austausches durch die Giftwirkung der Blausäure auf das Zell-Protoplasma bedingt ist. Es wird also von den Zellen weniger Sauerstoff als in der Norm aufgenommen. Es erschien nun nicht unwahrscheinlich, dass die vorher besprochenen Glykosurien auf Abnormitäten der Oxydations-Fähigkeit der Pankreas-Zellen beruhen, und die zur Lösung dieser Frage ausgeführten Experimente haben diese Annahme unterstützt. Ein typisches Experiment folgt: Hund von 7,5 kg, Harn normal. 0,5 ccm einer $\frac{N}{1000}$ KCN-Lösung wird mit dem Pankreas in Berührung gebracht, das sich dabei hellroth färbt. Nach 30 Min. reducirt der Urin stark Fehlings'sche Lösung. Nach einer Stunde Nichts mehr nachzuweisen. Darauf folgt eine nochmalige Application von 2 ccm derselben Lösung auf die Drüsen-Oberfläche, und gleichzeitig wird 1 ccm langsam in die Drüse eingespritzt. Nach einer Stunde enthielt der Harn 2,1 pCt. Glucose; zwei Stunden nachher 0,85 pCt., und nach drei Stunden geringe Reduction.

Controll-Experimente.

Solche Resultate mussten natürlich scharf controllirt werden. Dies wurde durch folgende Versuche gethan:

1. Hund, 17 kg, eine Darmschlinge wurde mehrere Male mit einer $\frac{N}{1000}$ KCN-Lösung bestrichen (1—2 ccm), dann noch 2 ccm derselben Lösung in die subperitoaneale Lage des Darms eingespritzt. Harn negativ.

2. Hund, 10 kg, 3 ccm $\frac{N}{1000}$ KCN-Lösung langsam in die Vena mesenterica injicirt. Eine Stunde zehn Minuten nachher ist der Harn absolut negativ.

Daraus folgt, dass die Absorption geringer Mengen Blausäure durch die Pankreas-Zellen eine kurzdauernde Glykosurie hervorruft. Nun war es weiterhin wünschenswerth, Versuche mit anderen, stark reducirenden Substanzen anzustellen, da die An-

wendung derselben vielleicht ebenso, wie das Cyankali, die Oxydations-Fähigkeit der Pankreas-Zellen verändern könnte. Auf diese Experimente kann hier nur kurz eingegangen werden:

XVI. Einfluss reducirender Substanzen auf das Pankreas.

1. Schweflige Säure (SO_2). Verwendung von 0,5 ccm einer gesättigten wässrigen Lösung bei einem Hunde von 7 kg rief eine Blässe und anscheinende Eiweiss-Gerinnung bei der Berührung mit dem Pankreas hervor. Vor der Operation Harn negativ, nachher (45 Min. später) 2 pCt. Zucker.

2. Schwefelammoniak ($(\text{NH}_4)_2\text{S}$). Bei einem 5,5 kg schweren Hunde wurde das Pankreas mit 0,5 ccm einer Lösung, die durch Hindurchleiten von Schwefelwasserstoff durch Ammoniaklösung (0,96 spec. Gew.) dargestellt worden war, bestrichen. Eine Stunde nachher zeigt der Urin geringe Reduction, drei Stunden danach gegen 1 pCt. Bei einem anderen Experiment war die Glykosurie weniger stark.

3. Schwefelwasserstoff. Das Pankreas wurde einem gelinden Strahl der Substanz ungefähr 15 Minuten ausgesetzt. Der Hund wog 10 kg. Nach 2 Stunden geringe Reduction im Harn.

4. Leuchtgas. Dasselbe Experiment wurde mit Leuchtgas bei einem 19 kg schweren Hunde vorgenommen. Hier wurde das Pankreas der Wirkung 1 Stunde lang ausgesetzt. Der Harn enthielt nachher 1,7 pCt. reducirender Substanz.

5. Kohlenmonoxyd (CO). 20 l., auf Körpertemperatur erhitzt, wurden einem 7,8 kg schweren Hunde 1 Stunde lang gegen das Pankreas gerichtet. Der Urin enthielt darauf eine geringe Menge reducirender Substanz.

6. Benzylalcohol ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2 \cdot \text{OH}$). 2 ccm davon wurden bei einem 12 kg schweren Hunde angewendet. Nach 3 Stunden enthielt der Harn 3,57 pCt. Zucker. Die Farbe der Drüse verdunkelte sich dabei, anscheinend aber keine Gerinnung.

7. Pyrogallol und verwandte Phenole. Die bekannte Affinität des Pyrogallols (1-2-4 trihydroxyphenol) gegenüber Sauerstoff liessen die Behandlung mit dieser Substanz als von Interesse erscheinen. Dabei ergab sich folgendes:

a) Hund, 6,4 kg, Pankreas mit 1 ccm einer 1 : 6 verdünnten Pyrogallol-Lösung gepinselt. $3\frac{1}{4}$ Stunden nachher enthielten 30 ccm Urin 8 pCt. Zucker.

b) Hund, 6 kg, 2 ccm einer 1 : 5 starken Pyrogallol-Lösung auf das Pankreas aufgetragen. 2 Stunden danach enthielt der Harn 2,3 pCt. Zucker. Phloroglucin, (symmetrisches Trihydroxyphenol) Hydrochinon und Pyracetidin riefen sehr viel geringer Glykosurien hervor.

8. Salicylsaures Natron. Wenn in hoher Concentration angewandt, ruft dieses Salz starke Glykosurie hervor. Hierauf wird an anderer Stelle ausführlich eingegangen werden.

9. Pyridin, Piperidin und Quinalin. Die mit Pyridin und Piperidin angestellten Beobachtungen beanspruchen besonderes Interesse. Abel hat nelmlich nachgewiesen, dass eine dem Conium nahestehende Substanz in dem Blutdruck-erhöhendem Princip der Nebennieren vorhanden ist, und dieses Alkaloid enthielt eine Pyridinbase. Pyridin reducirt übermangansaures Kali in alkalischer, aber nicht in neutraler Lösung, und man wird von ihm auch keine besondere Wirkung in der Hervorbringung der Glykosurie erwarten. Es wurde denn auch bei 3 Hunden, denen eine 10 pCt. wässrige Lösung von Pyridin auf das Pankreas gepinselt wurde, nur eine sehr geringe Glykosurie nachgewiesen. Piperidin (Hexahydropyridin) hat nach seiner chemischen Constitution eine viel grössere Reductions-Fähigkeit.

3 Hunde, bei denen wässrige Lösungen von Piperidin (1:10 oder schwächer) in directe Berührung mit dem Pankreas gebracht wurde, zeigten denn auch eine grosse Zuckermenge im Harn — in einem Falle bis 11,7 pCt. Bei einem anderen Hunde wurde dagegen nach Piperidin-Anwendung keine Glykosurie beobachtet. Dass dies nicht an einer zu geringen verbrauchten Menge lag, wurde durch Application grösserer, als sonst üblicher Quantitäten bewiesen. Es trat trotzdem kein Zucker auf. Die Erklärung dieser vereinzeltten Beobachtung ist noch unklar. In zwei Fällen, wo der Blutzucker bestimmt wurde, fand sich bei der Piperidin-Glykosurie keine Vermehrung desselben.

Es mag also hier noch die Niere mit im Spiele sein. Chinolin scheint in seiner Wirkung zwischen Pyridin und Piperidin zu stehen.¹⁾

XVII. Die Beziehung der Adrenalin-Glykosurie zur Reductions-Fähigkeit des Adrenalin-Chlorids.

Die oben beschriebenen Beobachtungen legten es nun nahe, die durch Adrenalin bedingte Glykosurie in directe Beziehung zur Reductions-Fähigkeit desselben zu setzen. Es war leicht, nachzuweisen, dass Oxydation des Adrenalins ausserhalb des Körpers, ein Process, der dessen Reductions-Kraft zerstört und die Vulpian'sche Reaction (mit Eisen-Chlorid) zum Verschwinden bringt, auch die Fähigkeit, Glykosurie zu erzeugen, vernichtet.

¹⁾ Auch Chinin und Atropin verursachen in richtiger Stärke eine Glykosurie. Diphtherie - Toxin und Tetanus-Toxin sind gleichfalls angewendet worden. Das erstere rief bei Auftragung auf das Pankreas Glykosurie hervor, das letztere aber nicht. Auf diese Versuche, sowie andere mit Schlangengift und anderen Alkaloiden angestellte, näher einzugehen, müssen wir uns hier versagen. Davon in einer späteren Mittheilung.

Zahlreiche Versuche, in denen so verändertes Adrenalin intra-peritoneal injicirt wurde, haben dies zur Genüge demonstriert. Das Adrenalin war vorher durch übermangansaures Kali oder Chlogas oxydirt worden. Die chemische Natur des so veränderten Adrenalins steht noch nicht fest. Heftiges Schütteln mit vielem neutralem Sauerstoff 1 und 2 Stunden lang riefen in dem so behandelten Adrenalin Röthung hervor, vernichteten aber nicht die Eisenchlorid-Reduction oder die Fähigkeit, Glykosurie hervorzurufen.

XVIII. Controll-Versuche mit nicht reducirenden Substanzen.

Die wichtigsten Controll-Versuche, die obige Beobachtungen betreffen, werden in Folgendem kurz wieder gegeben.

1. Hund, 7 kg. 2 ccm einer 13,5 pCt. Eisenchlorid-Lösung auf das Pankreas gestrichen. Dieses erleicht durch Gerinnung. Urin nach 1 Stunde und 3 Stunden negativ.

2. Hund, 9 kg. Eine 5 pCt. Salz-Lösung von Körperwärme wurde gegen 20 Minuten über das Pankreas gespült. Im Ganzen wurden 280 ccm gebraucht. 1 Stunde später gaben 30 ccm Harn weniger als 0,1 pCt. reducirende Substanz nach längerem Kochen. 5 ccm dieses Harns reducirten Fehling'sche Lösung nicht. Nach 5 Stunden zweifelhafte Reduction.

3. Hund, 9 kg. 10 pCt. Lösung von Aetznatron wurde auf das Pankreas gepinselt (1 ccm verwendet). Nach 1 Stunde geringe Reduction, $2\frac{5}{8}$ Stunden noch keine Reduction, nach 4 und 5 Stunden keine Reduction.

4. Hund, 8 kg. 1 ccm einer 10 pCt. Salzsäure-Lösung auf das Pankreas aufgetragen. 1, 3 und 5 Stunden nachher keine Reduction im Harn. Der Versuch wiederholt, ergab dasselbe.

5. Hund, 7,5 kg. Pankreas wird mit 3 ccm Bromwasser bestrichen. Nach 1 Stunde geringe Reduction (Spur). Später aufgefangener Harn negativ.

6. Hund, 8 kg. Pankreas mit 3,6 ccm Chlorwasser in Berührung gebracht. Harn zunächst negativ. Zweite Portion möglicher Weise geringe Reduction. Später negativ.

7. Hund, 9 kg. Pankreas mit 2 ccm frischem Wasserstoffsuperoxyd behandelt.

8. Hund, 11 kg. Pankreas mit einer 10 pCt. Chromsäure-Lösung bestrichen. Keine Symptome. Harn negativ.

9. Hund, 7,4 kg. 2 ccm einer gesättigten KClO_3 -Lösung werden dem Pankreas applicirt. Nach $2\frac{1}{2}$ Stunde ist im Harn Nichts zu finden.

10. Hund, 9 kg. 2 ccm einer 2 pCt. HNO_3 -Lösung dem Pankreas applicirt. Harn nach 2 Stunden negativ.

Diese Control-Versuche zeigen klar, dass Application keineswegs in differenter Stoffe keine Glykosurie verursachte. Manche der so angewandten Substanzen besitzen weder reducirende, noch oxydirende Eigenschaften, sind aber direct dem Protoplasma schädlich. Das ist besonders bei der Salzsäure und dem Eisenchlorid in der Gerinnung des Zellmaterials bemerkbar. Auch von der 5 pCt. Salz-Lösung muss man annehmen, dass sie die normalen osmotischen Verhältnisse innerhalb der Pankreas-Zellen stört. Andere angewandte Stoffe besitzen eine grössere Oxydationskraft, aber auch bei ihnen fehlte die Glykosurie. Die einzige oxydirende Substanz, nach deren Anwendung eine stärkere Glykosurie auftrat, war Pikrinsäure in gesättigter wässriger Lösung. Mit der Benutzung von Nitrobenzin und anderer Nitro-Verbindungen sind wir noch beschäftigt.

XIX. Die Beziehung der experimentellen pankreatischen Glykosurie zur Oxydations-Fähigkeit der Pankreas-Zellen.

Es kann nach den oben angeführten Ergebnissen wohl keinem Zweifel unterliegen, dass ein enges Verhältniss zwischen der Reductions-Fähigkeit einer Substanz und dem Auftreten der Glykosurie besteht. Ebenso fest steht es, dass wenigstens eine gering reducirende Substanz, nemlich Blausäure, ebenfalls Glykosurie verursacht. Bis jetzt ist Pikrinsäure die einzige oxydirende Substanz, die das Gleiche thut. Wahrscheinlich giebt es noch andere. Soweit die Frage sich bis jetzt übersehen lässt, hat sich ergeben, dass reducirende Substanzen viel sicherer Glykosurie erzeugen, als man es bei Anwendung anderer Mittel beobachtet. Dabei ist diese Eigenschaft aber durchaus nicht der Reductions-Fähigkeit, wie sie sich in vitro zeigt, proportional. Eine Adrenalinchlorid-Lösung von gegebener Reductions-Kraft bringt eine grössere Glykosurie, als eine gleich stark reducirende Chinolin-Lösung, hervor. Dagegen lässt sich bei chemisch nahe verwandten Substanzen im Allgemeinen ein gewisses Verhältniss zwischen Reductions-Thätigkeit und Glykosurie-Erzeugung feststellen. Das ist z. B. bei der Pyridin- und Phenol-Gruppe der Fall. — Nun fragt es sich aber, wie soll man die Wirkung der reducirenden Substanzen mit der Glykosurie in Verbindung bringen? Dabei denkt man zunächst wieder an die Wirkung der Blausäure, die durch Vergiftung der Zellen wirkt, so dass sie den Sauerstoff nicht mehr aufnehmen können. Man kann sich

also vorstellen, dass reducirende Substanzen durch Sauerstoff-Entziehung ihre Wirksamkeit entfalten. Die Menge Sauerstoff, die so entzogen wird, lässt sich berechnen. Sie ist so gering, selbst bei Anwendung eines starke Glykosurie hervorbringenden Mittels, dass man von vornherein bezweifeln muss, dass das Auftreten des Zuckers davon abhängig ist. Ausserdem wissen wir ja, dass stark reducirende Substanzen (Natrium thiosulphat) nur geringe Glykosurien hervorbringen, und dass Blausäure, die nicht reducirt, auch Glykosurie verursacht.¹⁾ Wir sind deshalb geneigt, die Glykosurie nicht auf die Reductions-Fähigkeit, sondern auf die toxische Wirkung zurückzuführen. Die toxische Wirkung steht allerdings der Reductions-Fähigkeit sehr nahe, und es ist möglich, dass in gewissen Fällen (wie z. B. beim Kohlenmonoxyd) der Sauerstoff-Entziehung genügt, um die Zell-Thätigkeit hinreichend zu beeinflussen. Die inneren Bedingungen dieser veränderten Zell-Thätigkeit bleiben uns aber vorläufig noch unbekannt. Unzweifelhaft ist, wie beim Cyankalium, die Oxydations-Fähigkeit der Zellen häufig durch directe Vergiftung gestört. Auf Besprechung weiterer Hypothesen wollen wir uns hier nicht einlassen.

XX. Ueber Glykosurie nach Application auf einen Theil des Pankreas.

Die vorher besprochenen Versuche zeigten, dass die einer Application gewöhnlich folgende Röthung der Drüse oberflächlich und umschrieben ist. Diese Beobachtung ergab die Frage, ob die Wirkung des Adrenalins nur eine streng locale ist, oder ob Diffusion desselben, ähnlich wie nach intravenöser Einspritzung, durch die ganze Drüsensubstanz stattfindet. Zur Untersuchung dieses Punktes wurden folgende Experimente angestellt. Das Pankreas wurde rechtwinklig zur Axe durchgeschnitten und die Incision bis durch das anliegende Duodenum geführt. Nach Unterbindung der Gefässe wurde Adrenalinchlorid nur auf einen der Theile aufgetragen, wobei eine Berührung des andern Theils sorgfältig vermieden wurde. Es wurde ausserdem Cyankali und Pyrogallol benutzt. Dabei ergab sich:

¹⁾ Auch fluorsaures Natrium scheint zu dieser Classe zu gehören.

1. Hund, 4,5 kg, Pankreas in zwei Theile getheilt, $\frac{1}{2}$ Milz-Ende und $\frac{2}{3}$ Kopf-Ende. Das Milz-Ende wurde mit 1— $1\frac{1}{2}$ ccm Adrenalinchlorid (1:500) bepinselt. $1\frac{1}{2}$ Stunde nachher enthielten 13,5 Harn 10 pCt. Zucker.

2. Hund- 7,4 kg, Pankreas wird in $\frac{1}{2}$ Kopf-Ende und $\frac{4}{5}$ Milz-Ende getheilt. Das Kopf-Ende wird mit 1 ccm Adrenalinchlorid bepinselt (1:500). $1\frac{1}{2}$ Stunde nachher, $8\frac{1}{2}$ ccm Harn enthalten 3—4 pCt. Zucker.

3. Hund, 9,5 kg, Pankreas in 2 beinahe gleichgrosse Hälften geschnitten. Milz-Ende wird mit 1 ccm $\frac{N}{1000}$ KCN Lösung bestrichen, auch 1 ccm derselben Lösung bestrichen, auch 1 ccm derselben Lösung in denselben Theil langsam eingespritzt. 30 Minuten nachher enthielt der Harn 6 pCt. Zucker.

4. Hund, 7,4 kg, Pankreas wird in ein $\frac{2}{3}$ grosses Kopf-Ende und ein $\frac{2}{3}$ grosses Milz-Ende zerschnitten. Das Milz-Ende wird mit $1\frac{1}{2}$ ccm $\frac{N}{1000}$ KCN-Lösung bestrichen. 2 Stunden später enthielten 5 ccm Harn gegen 1,5 pCt. Zucker.

5. Hund, 10,1 kg, Pankreas in $\frac{1}{2}$ Kopf-Ende und $\frac{2}{3}$ Schwanz-Ende getheilt. Kopf-Ende mit 1 ccm Pyrogallol-Lösung (1—5) (nicht alkalisch gemacht) bepinselt. $1\frac{1}{4}$ Stunde nachher zeigen 4 ccm Harn geringe Reduction. 2 ccm des Urins mit 10 ccm Fehling'scher Lösung geben einen gelben Niederschlag auf dem Kasserol-Boden.

Wie sollen wir nun diese Experimente auffassen? Was das Pankreas betrifft, so muss die Glykosurie entweder auf Resorption durch das direct afficirte Ende, oder einer noch dazu kommenden Resorption von Seiten des nicht bestrichenen Theiles beruhen. Im ersteren Falle müssen wir annehmen, dass nicht genug Substanz ins Blut gelangt, um das andere Stück zu erreichen, im zweiten Falle muss dies eben stattfinden. Es wäre dies etwas den nach theilweiser oder grösserer Entfernung des Pankreas beim Hunde auftretenden Erscheinungen Analoges. Ist die letzte Ansicht aber nicht correct, dann handelte es sich um etwas ganz Anderes als was nach totaler Exstirpation der Drüse stattfindet, nemlich nur um eine Localwirkung. Diese Anschauung drängt sich aber unwillkürlich auf, und zwar durch die Thatsache, den die Glykosurie nach Application auf weniger als die Hälfte des Organs auftritt, während Exstirpation der Hälfte des Pankreas beim Hunde nur selten Zucker im Harn hervorruft. Schwierigkeiten in der Anordnung und Ausführung der Versuche haben es zunächst unmöglich gemacht, darauf weiter einzugehen.

Controll-Experimente haben aber gezeigt, dass viel grössere Dosen Cyankali, als hier benutzt wurden, (4 bis 6 mal oder noch grösser) in die Circulation eingeführt werden können, ohne Glykosurie zu erzeugen. Es erscheint auch hier noch sehr zweifelhaft, ob irgend welche Menge der aufgetragenen Substanz den nicht applicirten Theil des Pankreas erreicht. Zahlreiche mit Adrenalin angestellte Versuche haben nun denselben Eindruck hinterlassen. Wir sehen also in dieser Form der Glykosurie eine von der dem Extirpationsversuche folgenden verschiedene. Der temporäre Verlauf zeigt, dass sich dabei die Pankreaszellen vollständig wieder erholen können. Es lässt sich wohl annehmen, dass der Zustand auf einer Suspension der Zellthätigkeit beruht. Wie schon erwähnt, fand sich eine schnelle Umwandlung von Glykogen zu Zucker in der Leber, und diese wird unzweifelhaft vom Pankreas aus geregelt. Ob es sich hier aber um einen vom Sympathicus ausgehenden Reiz oder directe Wirkung von vom Pankreas gebildeten Substanzen handelt, ist zunächst noch unklar.

Es ist jedenfalls vorstellbar, dass Cyankali und Adrenalin die Wirkung eines pankreatischen Enzyms hemmen, welches normaler Weise die Thätigkeit von Substanzen in der Umwandlung von Glykogen zu Zucker in grösseren Mengen hindert. Diese so frei wirkenden Substanzen können möglicher Weise dann noch die Nerven-Endigungen im Pankreas reizen und so durch den Sympathicus auch noch vermehrten Blutfluss zur Leber hervorbringen.

Wir wollen aber hier auf derartige, wenn auch interessante Speculationen nicht weiter eingehen.

XXI. Bezeichnung der menschlichen Glykosurie zur experimentellen, durch reducirende Substanzen und andere Gifte hervorgerufenen Glykosurie.

Es erscheint uns von Interesse, die Frage kurz zu berühren, welchen Werth die Resultate dieser Untersuchung für die Beurtheilung des menschlichen Diabetes und der Glykosurie besitzen. Im Allgemeinen haben unsere Beobachtungen ja dargethan, dass eine Reihe von Substanzen bei directer Berührung mit dem Pankreas Glykosurie, wahrscheinlich durch Beeinträch-

tigung der Oxydations-Fähigkeit der Pankreaszellen bewirken. Können nun sich Fälle menschlicher Glykosurien auf einen ebensolchen Zustand beruhen? Unzweifelhaft kann man so das Auftreten von Zucker nach epileptischen Krämpfen, nach Kohlengas-Vergiftung erklären. Was die typische menschliche Zuckerharnruhr betrifft, so sind da die Verhältnisse schwieriger zu übersehen. Es giebt aber auch hier einen Anhaltspunkt. Schon seit längerer Zeit wissen die Physiologen, dass leicht oxydierbare, reducirende Verbindungen fortwährend im Körper gebildet werden und die Verbrennung dieser Substanzen ist eine der Haupt-Thätigkeiten des lebenden Protoplasmas. Wir kennen bereits die von der Nebenniere gebildete reducirende Substanz, deren Thätigkeit zur Erhaltung des vasculären Tonus von fundamentalen Bedeutung ist.¹⁾ Es ist nicht unwahrscheinlich, dass andere Arten von Zellen andere reducirende Verbindungen bilden, wobei wir Dextrose vernachlässigen wollen. Das diese Substanzen enthaltende Blut strömt nun durch alle Körperteile, das Pankreas natürlich mit eingeschlossen. Stellen wir uns nun einmal eine Störung im Verhältnisse der Oxydations-Fähigkeit der Pankreaszellen zur Production der in anderen Körperteilen gebildeten Substanzen vor, so kann man einsehen, wie ein solcher Functionswechsel durch eine noch unbekannte Art und Weise die normale Verbrennung des Zuckers stört, der dann im Harn auftritt.

Trifft diese Vorstellung das Richtige, so hängt das Auftreten der Glykosurie von zwei Veränderungen ab, nemlich auf der einen Seite Bildung toxischer reducirender Substanzen, auf der anderen, pankreatischen Oxydations-Thätigkeit. So wird Ueberproduction reducirender Substanz (wie bei Krankheiten der Nebenniere) einer Verminderung der Oxydations-Fähigkeit des Pankreas gleichkommen. In den meisten Fällen von Diabetes sind unzweifelhaft beide Faktoren thätig, die Ansicht lässt aber

¹⁾ Die Reductions-Fähigkeit der Nebenniere wird durch folgende Demonstration schön gezeigt. Injicirt man einem Hunde Alizarinblau, so findet man die Pigmentkörner in den Organen, die wenig oder keine reducirende Fähigkeit besitzen. Dagegen findet sich die Farbe nie in stark reducirenden Zellen, also Muskel, Lungen und Nebenniere. Die letztere besonders bietet einen starken Contrast zum umgehenden Gewebe.

auch Diabetes mit verhältnissmässig geringen Drüsen-Veränderungen zu. Auch ist bereits festgestellt worden, dass das Blut von Diabetischen manchmal eine Menge reducirender Substanzen enthielt, die nicht Zucker ist. Weitere ausgedehnte sorgfältige Versuche müssen zur Entscheidung dieser Fragen angestellt werden.

XXII. Histologische Veränderungen in Pankreas.

Die zu diesem Zwecke angestellten Untersuchungen ergaben, dass keine histologischen Veränderungen nothwendig mit der Adrenalin-Glykosurie verbunden sind. Stücke vor und nach dem Eingriffe wurden mit einander verglichen. Das in Ohlmacher'sche Flüssigkeit und Formalin fixirte Gewebe zeigte bei gewöhnlicher Methode der Färbung keine Veränderungen. Nach letalen intraperitonealen Dosen Adrenalin kann das Pankreas Sitz zahlreicher localer Nekrosen sein, und die Langerhans'schen Zellgruppen sind häufig mit involviret. Wir bringen derartige Veränderungen aber in kein ursächliches Verhältniss zur Glykosurie²⁾.

Es ist bemerkenswerth, dass die Glykosurie der Application verschiedener Substanzen auf einen Theil des Pankreas, der relativ wenig Langerhans'sche Zellgruppen enthielt (Kopf-Ende beim Hunde) gleichfalls folgt. Es lässt sich aber nicht feststellen, ob die Berührung des Schwanz-Endes, das bedeutend reicher an solchen Zellgruppen ist, starke Glykosurie verursacht. Vielleicht kann dieser Frage durch eine grosse Anzahl Untersuchungen näher getreten werden. Wir haben 13 Versuche ohne nennenswerthen Unterschied angestellt. Vielleicht müsste dabei die Nahrung noch vorher berücksichtigt werden.

XXIII. Ueber die physiologische Bedeutung der in diesen Versuchen angewendeten Methode.

Wir haben oben gezeigt, dass verschiedene Substanzen bei directer Berührung mit dem Pankreas, eben wahrscheinlich durch Berücksichtigung der Oxydations-Fähigkeit der Zellen, Glykosurie hervorrufen. Diese Thatfachen beraubt das Adren-

²⁾ Dr. E. K. Dunham und Dr. Alice C. Bronn haben die histologischen Untersuchungen freundlichst ausgeführt.

alin irgend welcher in dieser Beziehung specifischen Bedeutung, die man im Anfange unserer Betrachtungen ihm vielleicht zu geben geneigt war. Die Adrenalin-Glykosurie muss vielmehr als typisches Exempel der durch die Wirkung reducirender Substanzen hervorgebrachten, nicht als besondere Form einer Glykosurie betrachtet werden. Wir müssen aber nach unseren Untersuchungen alle Formen pankreatischer Glykosurie als Oxydations-Störungen dieses Organs auffassen, und wahrscheinlich wird die Application der oben angewandten Substanzen auf andern Zellgruppen gleichartige Veränderungen der Oxydation herbeibringen. So erscheint es denn, dass wir hierin eine Methode besitzen, welche mir wohl noch wichtige Aufschlüsse über den Stoffwechsel der Nieren, der Muskeln und des Nervensystems geben mag. Beim Pankreas ist uns die Beeinträchtigung sofort durch das wichtige Symptom der Glykosurie gegeben, bei anderen Organen mag die Wirkung, ohne zunächst so tiefgreifende Erscheinungen, aber mit gleicher Präcision eintreten. Die Niere z. B. kann, was die Oxydation betrifft, auf einer Seite ohne stark mechanische Insulte Functions-unfähig gemacht werden, trotzdem brauchte ihre Fähigkeit der Diffusion und Filtration gar nicht gestört zu werden. Die Anwendung dieser Methode mag also wohl noch neues Licht auf die Bildung von Harnsäure Hippursäure, Glykuronsäure zu werfen im Stande sein. Unzweifelhaft giebt es andere Substanzen wie das Phloroglucin, die bei Berührung mit den Nieren Glykosurie verursachen. Auch das Adrenalin mag so bei intravenöser Einspritzung zum Theil mit auf die Nieren wirken. Darüber wird gleichfalls später berichtet werden. Wir wünschten vorläufig nur einen kurzen Ueberblick über die Probleme der Oxydation und Reduction im Körper zu geben, wie er sich bei der Untersuchung der Adrenalin-Glykosurie entwickelte.

Anmerkung 1. Die in diesen Versuchen verwandten Hunde wurden alle nach vorhergehender 24 stündiger Fütterung mit rohem Fleisch operirt. Alle waren gut genährt. Vor jedem Versuch wurde das Thier katheterisirt, die Blase vollständig entleert, und der Harn auf Zucker untersucht. Die Thiere waren mit Aether anästhesirt, und wurden so bald wie möglich nach der Operation freigegeben. Morphinum und andere das Auftreten von reducirenden Substanzen im Harne bedingenden Mittel, wurden nie verabreicht.

Anmerkung 2. Man wird vielleicht die Ansicht nicht unterdrücken können, dass manche von den angewandten reducirenden Substanzen unverändert in den Harn übergangen und auf diese Weise die Resultate beeinträchtigten. In der Anwendung des Adrenalin und Piperidin wurden so unbedeutende Mengen verbraucht, dass sie selbst bei völligem Auftreten im Harn den Zuckergehalt nicht materiell beeinflussen konnten. Beim Kohlenmonoxyd ist das ganz ausser Frage. Natriumfluorid reducirt nicht ausserhalb des Körpers, und Cyankali nur sehr wenig. Nach Pyrogallol erscheint ein gährbarer Zucker im Harn. Man kann also wohl, besonders auf Grund der Controll-Versuche, diesen Einwand als nicht stichhaltig ansehen.

XXII.

Ueber den Ort der Wärmebildung in dem durch Gehirnstich erzeugten Fieber.

(Aus der speciell-physiologischen Abtheilung des physiologischen Instituts zu Berlin.)

Von

Dr. Eduard Aronsohn in Ems-Nizza.

In meinem Aufsätze „Das Wesen des Fiebers“ (D. Med. Wochenschr. 1902, No. 5) habe ich auch kurz auf die Ergebnisse meiner neuesten Untersuchungen über den Ort der Wärmebildung hingewiesen, ohne näher auf die Versuchs-Anordnung und Begründung der angestellten Experimente eingehen zu können. Diese hier darzulegen und die wichtigeren Protocolle mitzutheilen, ist der Zweck nachfolgender Zeilen.

I. Die Muskeln.

Wenn man auch auf dem Standpunkte steht, dass überall, wo im Körper Stoffumsatz und Lebens-Processse vor sich gehen, Wärme frei wird, so sprechen doch viele gewichtige Gründe und Erfahrungen dafür, dass das weitaus grösste Quantum der Wärme, die in Fieber-Processen erscheint, von den Muskeln producirt wird. Denn ein Blick in die reichlich angehäuften Literatur der Muskel-Physiologie zeigt uns als Endsatz aller Forschungen, dass schon im normalen Leben das Muskelgewebe, welches quantitativ auch am reichlichsten von allen Körpergeweben ver-