

5. Klinisch scheint die Frühgeburt auf die Nieren in solchen Fällen am günstigsten zu wirken, das Rückenmark erholt sich langsamer.

Nach den Erfahrungen v. Hösslins und der Verf. ist bei allen im Verlauf der Schwangerschaft auftretenden Rückenmarksstörungen ascendierender Tendenz, wenn sich kein sonstiger Grund für ihr Entstehen findet (Spondylitis, Trauma, Lues usw.), auch bei lebendem Kinde die künstliche Frühgeburt mit tunlichster Beschleunigung dringend geboten, damit nicht die Kranke durch Decubitus zu weit heruntergekommen ist, wenn dieser Eingriff vollzogen wird und so zur ersten Schädigung noch die durch Sepsis kommt.

XVIII.

Beitrag zum Experimentalstudium von Nebennieren - Glykosurie.

(Aus dem Institut für experimentelle und allgemeine Pathologie der
k. k. Böhmischen Universität in Prag.)

Von

Prof. Dr. Alois Velich.

Injiziert man Hunden oder Kaninchen subcutan oder direkt ins Blut ein Nebennierenextrakt von verschiedenen Tieren oder vom Menschen, so erscheint in dem Harn der Versuchstiere Traubenzucker. Diese Erscheinung wurde im Jahre 1901 von Blum¹ beschrieben und die Richtigkeit der Beobachtung von zahlreichen Autoren, welche außerdem durch neue Versuche zur besseren Erforschung der Ursachen dieser Glykosurie beizutragen trachteten, bestätigt.

So haben Zulzer², ferner Metzger³, Herter und Wackermann⁴, in neuester Zeit Doyon, Morel und Kareff²⁰, Bierry und Gruzewska²¹ sichergestellt, daß die nach Injektion des Nebennierenextraktes eintretende Glykosurie von einer Vermehrung des Zuckergehaltes im Blute begleitet ist.

Man kann da also nicht auf den renalen Ursprung der Zuckerausscheidung schließen, wie es z. B. nach der Injektion von Phloridzin der Fall ist, in welchem der Zuckergehalt des

Blutes nicht gesteigert, sondern im Gegenteil meistens geringer als de norma ist.

Der Befund von Blum wurde ferner von Croftan⁵ bestätigt, welcher außerdem später⁶ festgestellt hat, daß die Injektion des Saftes von Tumoren, welche sich aus dem Nebennierengewebe entwickelten, ebenfalls eine Glykosurie zur Folge hat. Herter und Richards⁷ haben gezeigt, daß auch mit dem Adrenalin, einem chemischen Nebennierenpräparate, dasselbe wie mit dem Nebennierenextrakte erreicht werden kann, was auch Blum⁸ bestätigt hat. Dieselben Autoren haben gleichzeitig hervorgehoben, daß die intraperitonealen Injektionen mächtiger wirken als die subcutanen, ein Umstand, welcher auch in bezug auf den gewöhnlichen Nebennierenextrakt von Bouchard und Claude⁹ konstatiert worden ist.

Herter und Wackermann⁴ haben ferner sichergestellt, daß ein bloßes Bepinseln des Pankreas oder nur eines Teiles desselben mit Adrenalin zur Hervorrufung der Glykosurie hinreichend ist.

Šamberger¹⁰ beobachtete in unserem Institute Glykosurie bei Hunden, bei welchen längere Zeit intravenöse sowie subcutane Injektionen von Nebennierenextrakt gegeben wurden, wobei auch sichergestellt wurde, daß nach dem Verschwinden des Zuckers aus dem Harn durch Fütterung der Hunde mit Rohrzucker eine neue Glykosurie herbeigeführt werden kann.

In einer weiteren Arbeit hat Herter¹¹ nachgewiesen, daß auch nach Massage der Nebenniere bei Versuchstieren Glykosurie eintritt und erklärt diese Erscheinung in dem Sinne, daß bei der Massage aus der Nebenniere in den Blutkreislauf eine größere Menge Stoffe gelangt als de norma, welche in der Nebenniere gebildet werden und welche, wenn sie im Überschusse in den Organismus eindringen, die Glykosurie hervorrufen.

Den Stoffwechsel nach Adrenalininjektionen studierte Noël Paton¹¹, welcher bei Versuchstieren Glykosurie sowie Glykämie konstatierte und beobachtete, daß dabei in bezug auf den Stoffwechsel ganz analoge Verhältnisse wie bei dem gewöhnlichen Diabetes herrschen.

Die Versuche an Tieren, bei welchen die Zuckerausscheidung durch subcutane oder intravenöse Adrenalininjektionen

hervorgerufen wurde, benutzte Aronson¹³ zum Studium des Einflusses des Fiebers auf die Glykosurie. Es hat sich gezeigt, daß die Adrenalin-Melliturie durch Hervorrufung von Fieber unterbrochen werden kann.

Richter¹⁴, Ellinger und Selig studierten den Einfluß von Fieber, Infektion und Nierenstörungen auf die Nebennieren-Glykosurie. Bei Tieren, welchen zuerst Streptokokkenkulturen und sodann Adrenalin injiziert wurden, kam die Glykosurie nicht zustande.

Von Wichtigkeit ist auch der Befund von Doyon und Kareff¹⁵, welche durch direkte Untersuchungen sichergestellt haben, daß Adrenalininjektionen zum Verschwinden des Glykogens in der Leber führen, was auch Wolownik¹⁶ beobachten konnte.

Dies ist im großen und ganzen die Übersicht der Arbeiten, welche die bemerkenswerte Erscheinung der Glykosurie nach Einführung des Nebennierensaftes oder eines wirksamen Nebennierenpräparates in den Organismus behandeln, sei es durch subcutane, intraperitonäale oder intravenöse Injektionen oder durch bloßes Bepinseln des Pankreas.

Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß die Nebennieren-Glykosurie bei verschiedenen Tieren und bei Anwendung von Nebennieren verschiedenen Ursprungs erscheint.

Die Erklärung dieser Erscheinung ist nicht einheitlich.

Blum¹ hat ursprünglich behauptet, daß nach Injektionen des Nebennierensaftes die Zuckerausscheidung auch bei den Tieren entsteht, bei welchen „das sämtliche Glykogen aus der Leber verschwunden ist“. Jedoch gegen diese Behauptung sprachen die Erfolge der Versuche von Herter und Richards, welche gezeigt haben, daß bei Hunden bei längerem, mit Phloroglucindarreichung verbundenem Hungern die Adrenalin-Glykosurie nicht hervorgerufen werden kann oder, wenn sie eintritt, nur ganz unbedeutend ist.

Blum selbst kam später zu einem von seiner ursprünglichen Auffassung ganz abweichenden Schlusse. Er gibt nämlich an, daß bei länger hungernden Hunden die Injektion von Nebennierenextrakt, Suprarenin oder Adrenalin eine Zuckerausscheidung zur Folge hat, wenn das Tier vor der Versuchsperiode

sehr fett war; wenn aber die Hunde so lange ohne Nahrung gelassen werden, bis das Fett verschwindet, so kann bei ihnen keine Nebennieren-Glykosurie mehr erzielt werden.

Blum hat auch Versuche gemacht, durch welche er zu beweisen trachtet, daß bei den 8 bis 10 Tage hungernden Tieren, welche nach Injektionen des Nebennierensaftes keinen rechtsdrehenden Zucker durch den Harn ausscheiden, die Nebennieren-Glykosurie höheren Grades dadurch erzielt werden kann, wenn die Tiere mehrere Tage ausschließlich mit einem Fett (Olivenöl) gefüttert werden und erst dann die Injektion von neuem ausgeführt wird. Daraus zieht der Autor den Schluß, daß das Fett ein Glykogenbildner in dieser Notzeit sein kann.

Die nach Nebennierenextraktinjektion eintretende Glykosurie hat nach der neuesten Ansicht von Blum und von fast allen übrigen mit diesem Gegenstande sich beschäftigenden Autoren einen hepatogenen Ursprung. Die wirksamen Stoffe der Nebennieren greifen in erster Reihe die Leber an und bewirken, daß das Glykogendepot in diesem Organe in größerem Maße in Zucker umgewandelt wird, welcher dann in den Harn übergeht.

Es fragt sich aber, ob die in der Nebenniere enthaltenen Substanzen in erster Reihe direkt auf die Leber bzw. auf das Leberglykogen einwirken, oder ob ihre toxische Wirkung vielleicht nicht auf Umwegen (nämlich mittels des Pankreas) zur Geltung kommt, wie Herter und Wackermann dafürhalten.

Wie oben erwähnt, haben Herter und Wackermann gefunden, daß nach lokaler Applikation von Adrenalin auf das bloßgelegte Pankreas Glykosurie erscheint. Nach den angeführten Autoren genügt das Bepinseln dieses Organes mit 1 ccm der Solutio adrenalini 1 : 1000 zum Erscheinen des Zuckers im Harne des Versuchstieres schon nach 10 Minuten, gewöhnlich aber nach einer Stunde. Bei kleinen, gut genährten Hunden kann der Effekt auch nach Anwendung eines $\frac{1}{2}$ ccm der Adrenalinlösung erreicht werden. Auch nach dem Bepinseln der Niere oder der Milz mit Adrenalinlösung wurde von Herter und Wackermann Glykosurie beobachtet. Das Bepinseln der Leber war erfolglos. Die Injektion der Adrenalinlösung in das Lebergewebe sowie die Injektion einer kleinen Menge der Adrenalinlösung in die Vena mesenterica rief aber eine bestimmte

Zuckerausscheidung hervor. Es scheint — führen die genannten Autoren an —, daß ein gewisser Teil des in die Vena mesenterica injizierten Adrenalins wahrscheinlich noch als wirksam in das Pankreas gelangt. Man kann jedoch auch umgekehrt behaupten, daß beim direkten Bepinseln des Pankreas ein Teil der Substanz noch in andere Körperteile eindringen kann und daß also auf diese Weise eigentlich Glykosurie hervorgerufen wird. Da aber das Pankreas nicht entfernt werden kann — fahren Herter und Wackermann fort —, ohne daß Glykosurie hervorgerufen würde, so kann die Frage, ob das Adrenalin die Glykosurie auch durch Einwirkung auf andere Zellen als auf die Pankreaszellen bewirkt, nicht bestimmt beantwortet werden. Trotzdem kann man aber — meinen die Autoren weiter — die durch Adrenalin hervorgerufene Zuckerausscheidung als essentielle Pankreas-Glykosurie bezeichnen. Zur Unterstützung dieser Ansicht berufen sich Herter und Wackermann auf die großen Unterschiede in der Zuckerausscheidung im Harne nach Bepinselung anderer Organe als des Pankreas und führen ferner in die Übereinstimmung mit dieser Erklärung auch den allgemein bestätigten Umstand an, daß intraperitonäale Adrenalininjektionen, bei welchen nach ihrer Meinung die Substanz leichter zum Pankreas durchdringt, eine viel auffälligere Glykosurie zur Folge haben als die subcutanen Injektionen.

Wie zu erschen ist, ist die Vorstellung von Herter und Wackermann von der Nebennieren-Glykosurie als Pankreas-Glykosurie nicht allzufest begründet.

In neuester Zeit suchten die Frage über den pankreatischen Ursprung der Nebennieren-Glykosurie Bierry und Gruzewska²¹ zu lösen. Wird bei einem Hunde das Pankreas exstirpiert und, wenn die Glykosurie ziemlich konstant geworden ist, Adrenalin injiziert, so wird dadurch die bestehende Glykosurie gar nicht beeinflusst. Aus diesen Beobachtungen schließen die Autoren, daß die Hypothese, nach welcher die nach Adrenalininjektion beim normalen Hunde eintretende Glykosurie zu der Pankreasfunktion in Beziehung steht, berechtigt ist.

Doyon, Morel und Kareff²⁰ fanden aber entgegen den Ansichten von Herter und Lépine, daß die Adrenalin-

injektion beim Hunde auch nach einer Pankreasexstirpation den Zuckergehalt des Blutes hebt und den Glykogengehalt der Leber herabsetzt. Dies würde also gegen die Beteiligung des Pankreas an der Entstehung der Nebennieren-Glykosurie sprechen.

Bei dieser Sachlage trat ich an das Studium der Frage, ob die Nebennieren-Glykosurie einen pankreatischen Ursprung hat oder nicht.

Um aus eigener Erfahrung die Folgen des Bepinseln des Pankreas mit einem Nebennierenextrakt kennen zu lernen, öffnete ich einem erwachsenen Hunde durch einen kleinen Schnitt die Bauchhöhle (ohne Narkose, weil Narcotica zuweilen Zuckerausscheidung hervorrufen) und bepinselte das Pankreas mit 1½ cem Nebennierenextrakt (10%). Bald nach der Bepinselung stellte sich eine Rötung der bepinselten Stellen ein. Die Wunde wurde genäht und der Hund in einen Käfig gegeben. Eine Stunde nach der Operation urinierte der Hund und in dem Harn wurde Zucker mittels Polarisation bestimmt (0.44%). Derselbe Versuch wurde an einem anderen Hunde mit demselben Resultate wiederholt.

Nachdem ich mich also überzeugt hatte, daß nach dem Bepinseln des Pankreas mit dem Nebennierenextrakt Glykosurie in ähnlicher Weise eintritt, wie es mit Adrenalin Herter und Wackermann nachgewiesen hatten, habe ich mir die Frage vorgelegt, ob es eine Möglichkeit der Lösung der Frage der Ursache der Nebennieren-Glykosurie gebe, und kam zu dem Schlusse, daß Versuche an Fröschen eine solche Möglichkeit liefern könnten.

In einer von meinen früheren Arbeiten¹⁶ habe ich nämlich gezeigt, daß bei Fröschen mit gesunder Leber nach Pankreasexstirpation die Zuckerausscheidung durch den Harn ebenso wie bei den Säugetieren entsteht.

Der Unterschied lag bloß darin, daß die Glykosurie bei den Fröschen fast immer erst am zweiten, dritten oder auch vierten Tage nach der erwähnten Operation eintrat, während bei den Säugetieren der Zucker im Harn schon in den ersten Stunden nach der Pankreasexstirpation nachgewiesen werden kann.

Auf diesen Unterschied gründete ich meinen Plan. Zuerst injizierte ich zehn Fröschen (*Rana esculenta*) in die Bauch-

höhle je $\frac{1}{5}$ ccm eines wässerigen Auszuges der getrockneten und gepulverten Rindernebenniere. Nach der vollzogenen Injektion wurde die Öffnung der Kloake durch eine Naht geschlossen. Am anderen Tage wurde der Faden durchgeschnitten und der Harn herausgepreßt und untersucht. Bei sieben Fröschen war die Reduktion der Fehlingschen Lösung sehr deutlich, bei einem Frosch undeutlich und bei den übrigen zwei Fröschen fehlte sie vollständig.

Der Versuch wurde an anderen zehn (männlichen) Fröschen wiederholt. Man injizierte je $\frac{1}{2}$ ccm Nebennierenextrakt. Am anderen Tage fand die Untersuchung des Harnes statt. In fünf Fällen zeigte der Harn eine deutliche Zuckerreaktion, in den anderen fünf Fällen blieb die Reduktion aus.

Darauf wurden die Frösche getötet. Man fand, daß jene Tiere, bei welchen der Harn die Zuckerreduktion gab, insgesamt wohlerhaltene Muskeln und Fettkörper, auch Leber und Hoden von normaler Größe und Beschaffenheit hatten, während bei den Fröschen, bei welchen der Harn nach Injektion des Nebennierenextraktes die Fehlingsche Lösung nicht reduzierte, höchstens nur unbedeutende Überreste der Fettkörper, Atrophie der Muskeln, atrophische, schiefergrau gefärbte Leber, kleine höckerige, wie angenagte Hoden, konstatiert wurden.

Es war somit evident, daß ein guter Ernährungszustand notwendig ist, wenn in dem Harne der Frösche nach intraabdominalen Injektionen des Nebennierenextraktes der reduzierende Stoff erscheinen soll. Dieser Schluß erscheint aber noch mehr berechtigt auf Grund der Resultate bei den an hungernden Fröschen durchgeführten Versuchen. Zehn Frösche, welche über den Winter in den Anstaltslokalitäten (bei gewöhnlicher Zimmertemperatur) gehalten wurden, wurde der Nebennierenextrakt injiziert. Am nächsten Tage wurde die reduzierende Substanz im Harne bei nur zwei Fröschen nachgewiesen, während der Harn in den übrigen acht Fällen nicht einmal eine Spur der Reaktion zeigte.

Ferner wurde derselbe Versuch an zehn Fröschen ausgeführt, welche in sehr kalten Lokalitäten überwinterten. Bei allen Tieren ohne Ausnahme wurde am zweiten Tage nach der Injektion die reduzierende Substanz im Harne nachgewiesen.

Bei der Sektion der Frösche fand man, daß bei jenen Fröschen, welche in der Kälte überwinterten, die Fettkörper erhalten waren, bei jenen aber, welche in warmen Lokalitäten gehalten wurden, diese Körper verschwunden sind und ebenfalls auch andere Organe deutliche Zeichen der Atrophie aufwiesen. Nur bei jenen zwei Fröschen, deren Harn die Zuckerreaktion zeigte, wurden die Fettkörper erhalten befunden.

Weitere Versuche wurden an den über Winter gehaltenen Weibchen der Abart *Rana temporaria* gemacht. Nicht einmal bei einem einzigen von den zehn Weibchen erschien nach der Nebennierenextraktinjektion die reduzierende Substanz im Harn. Bei der Sektion wurde die Atrophie der Muskulatur sämtlicher Organe sowie das Verschwinden des Fettkörpers vorgefunden. Fast die ganze Bauchhöhle war mit entwickelten Eiern ausgefüllt. Man könnte einwenden, daß vielleicht nach der Injektion des Nebennierenextraktes in die Bauchhöhle die Substanz nicht leicht zum Pankreas kommen kann und daß deshalb (im Sinne der Theorie von Herter und Wackermann) die Glykosurie nicht eintritt. Um die Berechtigung dieser Einwendung zu prüfen, wurden fünf über Winter gehaltene Weibchen (der Abart *Rana temporaria*) die Eier herausgepreßt, so daß die Bauchhöhle fast entleert wurde. Darauf wurde den Fröschen der Nebennierenextrakt injiziert. Jedoch nicht einmal unter diesen Umständen haben die Frösche die reduzierende Substanz ausgeschieden. Nachdem aber der Nebennierenextrakt zehn ausgewählten Männchen derselben Abart (*Rana temporaria*), welche in kalten Lokalitäten überwinterten und sich bei guter Ernährung erhielten, injiziert wurde, wurde von ihnen am nächsten Tage Harn, welcher in allen Fällen eine deutliche Zuckerreaktion aufwies, erhalten.

Durch diese Versuche wurde der Zusammenhang der Erscheinung der reduzierenden Substanz nach Injektionen des Nebennierenextrakt mit dem Ernährungszustand, in welchem sich das Versuchstier befindet, klar nachgewiesen.

Durch weitere Versuche trachtete ich festzustellen, ob die im Froschharn auftretende reduzierende Substanz tatsächlich Glykose ist. Auf Grund der Resultate der früheren Versuche habe ich zu diesem Versuche sämtlich Männchen (*Rana escu-*

lenta) mit starker Muskulatur, welche bis zu der Versuchszeit in einer kalten Lokalität gehalten wurden, gewählt.

Vor allem habe ich den Nebennierenextrakt zehn solchen Fröschen injiziert und den am anderen Tage erhaltenen Harn polarisiert. Ich konnte die 0.28% Glykose entsprechende Rechtsdrehung konstatieren.

Darauf wurde der Extrakt einer anderen Serie Frösche injiziert. Am anderen Tage wurde ein kleiner Teil des Harnes von jedem einzelnen Frosche besonders untersucht. Man konnte bei jedem einzelnen Harn eine sehr starke Reduktion der Fehlingschen Lösung konstatieren. Der übriggebliebene Harn wurde zusammengemischt und nach drei Tagen von neuem untersucht. Man fand keine Reduktion.

Anderen zehn starken Männchen wurde intraabdominal dieselbe Menge (je $\frac{1}{4}$ cem) von Extrakt injiziert. Der am anderen Tage entleerte Harn gab bei allen Versuchstieren die positive Reaktion. Zur Ausführung der Reduktionsprobe wurde in allen Fällen nur ein wenig Harn benützt. Der Rest wurde zusammengegossen und auf denselben ließ man im Wasserbade das essigsäure Phenylhydrazin einwirken. Man konnte so etwas Osazon gewinnen, welches abgesaugt und mit Aceton gewaschen wurde. Das gewonnene Osazon war hellgelb, sehr schwer in Aceton löslich und schmolz bei 203—204° C, es wies also die Eigenschaften des Phenylglykosazon auf.

Aus den angeführten Untersuchungen ist evident, daß durch Einwirkung von intraabdominalen Injektionen von Nebennierenextrakt bei gut genährten Fröschen die echte Glykosurie entsteht.

Ebenfalls die subkutane Injektion des Nebennierenextraktes wirkt in ähnlicher Weise, wie ich durch Versuche an zehn Fröschen konstatiert habe.

Nachdem ich also sichergestellt habe, daß der Nebennierenextrakt bei Fröschen ebenso wie bei Säugetieren Glykosurie hervorruft, trat ich an die Ausführung der Versuche, durch welche die Aufgabe, welche beim Entstehen der Nebennieren-Glykosurie dem Pankreas zukommt, beleuchtet werden sollte.

Zu diesem Zwecke exstirpierte ich zehn gut genährten Männchen (*Rana temporaria*) das Pankreas. Gleich nach der

Operation injizierte ich fünf Fröschen $\frac{1}{4}$ ccm eines 5%igen Nebennierenextraktes in die Bauchhöhle. Am anderen Tage untersuchte ich den Harn. Bei allen fünf Fröschen, welchen der Extrakt injiziert wurde, wurde Zucker im Harne nachgewiesen, während der Harn von den anderen fünf Kontrolltieren in keinem Falle die Reaktion gab.

Bei der zweiten Serie von Fröschen wurde der Versuch auf dieselbe Art wiederholt, nur mit dem Unterschiede, daß der Harn schon 5 Stunden nach der Injektion untersucht wurde. Dabei konnte man konstatieren, daß schon diese Zeit genügt, um in dem Harn der des Pankreas beraubten Frösche nach der Extraktinjektion Zucker nachweisen zu können. Bei Fröschen, welchen der Extrakt nicht injiziert wurde, trat die Zuckerausscheidung in der Regel erst am dritten oder vierten Tage ein, wie ich schon in meiner ersten Publikation 16, 17 mitgeteilt habe.

Aus den Resultaten der oben angeführten Versuche erhellt, daß die von Herter und Wackermann gegebene Erklärung der Nebennieren-Glykosurie nicht begründet erscheint, daß nämlich die durch Adrenalin hervorgerufene Zuckerausscheidung als „essentielle pankreatische Glykosurie“ bezeichnet werden könnte. Wäre die Hypothese von Herter und Wackermann richtig, daß nämlich das Adrenalin die Wirksamkeit eines pankreatischen Enzymes abschwächt, welches de norma die Tätigkeit der Substanzen hindert, welche das Glykogen der Leber in größerer Menge in den dann in den Harn übergehenden Zucker verwandeln, so müßte nach gänzlicher Exstirpation des Pankreas die Glykosurie auch bei den Fröschen auftreten, und zwar wenn nicht früher, so doch wenigstens so schnell, wie nach der supponierten und partiellen Abschwächung seiner Tätigkeit durch die Einwirkung der wirkamen Substanz der Nebenniere.

Es ist also klar, daß zur Entwicklung der Nebennieren-Glykosurie keine Wirkung des Nebennierenextraktes auf das Pankreas notwendig ist.

Durch weitere Versuche wurde nachgewiesen, daß die Zuckerausscheidung durch den Harn nach Injektionen des Nebennierenextraktes in die Bauchhöhle der Frösche von der

Einwirkung dieser Substanz auf die Milz, den Darm, die Hoden und Eierstöcke unabhängig ist.

Die Frösche, welchen die genannten Organe exstirpiert wurden — vorausgesetzt, daß sie sich in einem guten Ernährungszustande befanden —, zeigten nach intraabdominalen Injektionen von $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{2}$ ccm einer 5%igen Nebennierenlösung ebenso die Nebennieren-Glykosurie wie jene, bei welchen die erwähnten Organe erhalten blieben.

Andere Verhältnisse haben sich aber nach Exstirpation der Leber ergeben.

Vor allem habe ich eine Reihe von Versuchen gemacht, in welchen ich den Fröschen mit gut erhaltenen Fettkörpern neben dem Pankreas auch die Leber exstirpierte. Während dann bei jenen Fröschen, welchen nur das Pankreas exstirpiert wurde, die Injektion des Nebennierenextraktes, wie oben erwähnt, die Glykosurie schon in den nächsten Stunden hervorrief, stellte sich die Zuckerausscheidung durch den Harn bei den des Pankreas sowie der Leber beraubten Fröschen nicht einmal an den folgenden Tagen ein.

Zu diesen Versuchen wurden wieder andere zehn starke, lebensfrische Frösche so operiert, daß ihnen nur die Leber exstirpiert wurde, worauf jedem Frosch $\frac{1}{4}$ ccm Nebennierenextrakt in die Bauchhöhle injiziert wurde. Bei keinem einzigen Tier konnte die Glykosurie beobachtet werden, obzwar schon bei der Operation und später auch bei der Sektion gefunden wurde, daß die Fettkörper erhalten und auch die übrigen Organe normal sind.

Daraus geht hervor, daß die Nebennieren-Glykosurie eine hepatogene Glykosurie ist.

Durch die Einwirkung der in der Nebenniere enthaltenen Substanzen, wenn sie in größerer Menge in die Leber übergehen, wird wahrscheinlich eine gesteigerte Umwandlung des Glykogens in Zucker, welcher dann durch den Harn ausgeschieden wird, bewirkt.

Es herrschen also bei Fröschen dieselben Verhältnisse, welche Blum auf Grund der Versuche an Säugetieren voraussetzt. Die Versuche an Fröschen haben jedoch den Vorzug, daß die Abhängigkeit der Entstehung der Nebennieren-Glykosurie

von der mit Glykogen versorgten Leber durch Exstirpation dieses Organes direkt nachgewiesen werden kann.

Ebenfalls was die Wirkung der wiederholten Injektionen des Nebennierenextraktes betrifft, herrschen bei Fröschen analoge Verhältnisse, welche bei Säugetieren sichergestellt wurden. Wie bei diesen, so kann auch bei Fröschen durch mehrere Tage hintereinander wiederholte Injektionen die Glykosurie immer von neuem hervorgerufen werden, wenn nur die für die Versuche gewählten Tiere eine gute Ernährung aufweisen. Und wie bei Hunden, welche zugleich mit dem Beginn der Injektionen beim Hunger gelassen werden, je nach dem Zustand der früheren Ernährung, die Glykosurie nur einige Tage sich erhält (Blum s. d.), so dauert auch bei den Fröschen, welche in der Gefangenschaft keine Nahrung bekommen, die Zuckerausscheidung nach täglich wiederholten Injektionen nur 5—6 Tage oder noch weniger an.

So hatten z. B. ausgewählte starke Männchen (fünf Exemplare der *Rana esculenta*), welchen zwei Tage nacheinander $\frac{1}{4}$ ccm des Nebennierenextraktes in die Bauchhöhle injiziert wurde, an den zwei folgenden Tagen Zucker im Harn. Darauf wurde denselben Tieren noch drei Tage je $\frac{1}{2}$ ccm Nebennierenextrakt injiziert, worauf ebenfalls an jedem anderen Morgen Zucker im Harn nachgewiesen werden konnte. Nach der sechsten Injektion zeigte aber die Glykosurie nur ein einziger Frosch und die am siebenten und achten Tage ausgeführte Injektion derselben Extraktmenge hatte keinen Erfolg mehr. Am neunten Tage wurde den zwei zurückgebliebenen Fröschen (die übrigen sind zugrunde gegangen) die Dosis auf 1 ccm erhöht, jedoch in dem Harne derselben erschien keine reduzierende Substanz mehr.

Ebenfalls an acht Fröschen der Abart *Rana temporaria* (lauter gut genährte Männchen) habe ich Versuche mit wiederholten Injektionen ausgeführt. Dreimal injizierte ich ihnen jeden Tag je $\frac{1}{4}$ ccm Nebennierenextrakt. Zum ersten Male erschien die Glykosurie bei allen Fröschen, zum zweiten Male nur bei 4, zum dritten Male bei zwei Fröschen. Am vierten Tage wurde je $\frac{1}{2}$ ccm injiziert. Diese Injektionen hatten zur Folge, daß bloß bei einem einzigen Frosch die Zuckerausscheidung auftrat. Man injizierte also am fünften Tage allen Fröschen je 1 ccm. Bei vier Fröschen zeigte sich die Glykosurie, bei den übrigen

konnte keine Spur von Zucker nachgewiesen werden. Die am sechsten Tage ausgeführte Injektion derselben Extraktmenge rief die Zuckerausscheidung bloß bei zwei Fröschen hervor, am siebenten Tage zeigte sich die Glykosurie nach den Injektionen bei keinem einzigen Versuchstiere mehr.

Ich habe dann noch eine ganze Reihe von Versuchen mit wiederholten Injektionen ausgeführt, und stets hat es sich gezeigt, daß nach drei bis vier Injektionen die Extrakt-dosis erhöht werden mußte, wollte man das Auftreten der Glykosurie erreichen, daß aber auch dann der Zucker nur bei einigen Fröschen auftrat und schließlich nach sechs bis sieben Injektionen die Zeit kam, nach welcher sich die Glykosurie überhaupt nicht mehr zeigte, und zwar nicht einmal nach einer großen Extrakt-dosis.

Aus diesen Versuchen könnte man schließen, daß eine gewisse Toleranz gegenüber der das Glykogen austreibenden Wirkung der im Nebennierenextrakt befindlichen Substanzen eintritt. Außerdem fällt da aber in die Wagschale auch der Umstand, daß das Glykogen bei den Fröschen, welche in der Gefangenschaft gar keine Nahrung zu sich nehmen, nach einigen wiederholten Injektionen aus der Leber gänzlich ausgetrieben wird, so daß dann auch die größten Extrakt-dosen keine Glykosurie mehr zur Folge haben. Läßt man aber solche Frösche mehrere Tage ohne Injektionen, so kann man nachweisen, daß eine neue intraabdominale Injektion auch einer kleineren Menge des Nebennierenextraktes wiederum bei ihnen die Zuckerausscheidung hervorruft.

So wurde z. B. bei den Fröschen, bei denen nach der sechsten und siebenten Extraktinjektion (je $\frac{1}{2}$ ccm) kein Zucker mehr im Harne erschien und bei welchen nicht einmal die achte Injektion von 1 ccm die Glykosurie hervorrief, nach vierzehn Tage dauernder Ruhe eine neue Zuckerausscheidung nach einer Injektion von nur $\frac{1}{4}$ ccm Extrakt erzielt.

Wie kann man nun diese Beobachtungen erklären? Entweder ist die durch vorhergehende Injektionen erworbene Toleranz gegenüber dem Nebennierenextrakt während der Zeit, in welcher die Injektionen gemacht wurden, wieder verschwunden, oder es hat sich in der Leber eine neue Glykogenreserve gebildet, oder es wirkten da diese beiden Faktoren zusammen.

Ein wenig Licht in diese Frage können die Versuche an Fröschen, welchen ich die Fettkörper exstirpierte, bringen. Bei drei so operierten Fröschen, welche sich sonst in einem guten Ernährungszustande befanden, hatte die erste Extraktinjektion ($\frac{1}{2}$ ccm) die Glykosurie zur Folge, einige Tage darauf wurde von neuem $\frac{1}{2}$ ccm Extrakt injiziert, jedoch die Glykosurie ist nicht mehr eingetreten, ja nicht einmal die Injektion von 1 ccm hatte eine Zuckerausscheidung mehr zur Folge. Aus dieser Beobachtung kann geschlossen werden, daß sich bei den Fröschen, solange sie erhaltene Fettkörper haben, nach Verschwinden des Leberglykogens ein neues Glykogen bildet, und daß deshalb neue Extraktinjektionen wieder die Umwandlung des Leberglykogens in den durch den Harn ausgeschiedenen Zucker hervorrufen können. Wenn aber die Fettkörper exstirpiert werden, so gibt es kein Material zu einer neuen Glykogenbildung und deshalb können weitere Extraktinjektionen keine Glykosurie mehr zur Folge haben.

Diese Versuche sind gewissermaßen vergleichbar mit den Versuchen von Blum, welcher nach mehrtägiger Fütterung der hungernden Hunde mit Olivenöl von neuem die Nebennieren-Glykosurie hervorrief.

Zusammenfassung. Injiziert man den in gutem Ernährungszustande befindlichen Fröschen (*Rana esculenta* und *Rana temporaria*) den Nebennierenextrakt intraabdominal oder subcutan, so stellt sich schon in den ersten Stunden nach der Injektion eine Zuckerausscheidung ein.

Die Nebennieren-Glykosurie ist von der Wirkung des Extraktes auf das Pankreas (gegenüber Herter und Wacker-mann) nicht abhängig. Auch bei den des Pankreas beraubten Fröschen läßt sich die Zuckerausscheidung schon während der ersten Stunden nach der intraabdominalen Injektion des Nebennierenextraktes nachweisen, während nach bloßer Exstirpation des Pankreas die Glykosurie erst am zweiten bis fünften Tage nach der Exstirpation eintritt.

Ebenfalls die Exstirpation der Milz, des Darmes, der Hoden und der Eierstöcke verhindert die Entwicklung der Nebennieren-Glykosurie nicht.

Dagegen ist das Entstehen der Zuckerausscheidung durch den Harn nach Injektionen des Nebennierenextraktes an den guten Ernährungszustand und an die Leber, respektive an die Glykogenreserve in der Leber eng gebunden. Diese Reserve wird bei hungernden Fröschen auf Kosten der Fettkörper erneuert.

Wiederholte Injektionen haben die Glykosurie zur Folge, solange die Fettkörper erhalten bleiben, wobei aber auch noch die Steigerung der Toleranz gegenüber der das Glykogen austreibenden Wirkung des Nebennierenextraktes in Betracht gezogen werden muß.

Literatur.

1. Blum, Nebennierendiabetes. Deutsches Archiv f. klin. Medizin Bd. 71, H. 2—3, Oktober 1901.
2. Zulzer, Zur Frage des Nebennierendiabetes. Berl. klin. Woch. 1901, Nr. 48.
3. Metzger, Zur Lehre von Nebennierendiabetes. Münch. med. Woch. 1902.
4. Herter und Wackermann, Über Adrenalin-Glykosurie usw. Dieses Archiv Bd. 163, H. 3, 1902.
5. Croftan, Amer. Med. Jan. 1902.
6. Derselbe, Pfügers Archiv f. Physiologie Bd. 90, 1902.
7. Herter und Richards, The Med. News 1902.
8. Blum, Weitere Mitteilungen zur Lehre von dem Nebennierendiabetes. Pfügers Archiv f. Physiologie Bd. 90, S. 617, 1902.
9. Bouchard und Claude, (Ref.), Z. f. Physiol. 1902, S. 777.
10. Šamberger, Über die Wirkung wiederholter Injektionen von Nebennierenextrakt. Wiener klin. Woch. 1902, Nr. 29.
11. Herter, New-York Med. News 1902 (cit. nach Semaine Médicale 1902).
12. Noël Paton, Journal of Phys. 1903, p. 286.
13. Aronson, Dieses Archiv Bd. 174, 1903, S. 383.
14. Richter, Berliner klin. Woch. XL, S. 841.
15. Doyon et Kareff, C. R. Soc. de Biol. LXI, p. 66, 1904.
16. Velich, Allg. Wien. med. Ztg. 1895, S. 503.
17. Derselbe, Wiener klin. Rundschau Nr. 20 u. 21, 1896, S. 343.
18. Wolownik: Experimentelle Untersuchungen über das Adrenalin. Dieses Archiv Bd. 180, H. 2, S. 225, 1905.
19. Ellinger und Seelig, Münch. med. Woch. 1905, Nr. 11, S. 499.
20. Doyon, Morel, Kareff, Action de l'adrenaline sur le glycogène hépatique. C. R. Soc. de Biol. LIX, 26, p. 202.
21. Bierry, Gruzewska, a) Action physiologique de d'adrenaline pure. C. R. Soc. de Biol. LVIII, 19, p. 902, 1905. — b) L'adrenaline produit-elle la glycosurie par son action sur le Pankreas? C. R. Soc. de Biol. LVIII, 19, p. 904.