universität innsbruck
Universitäts- und Landesbibliothek Tirol

Universitäts- und Landesbibliothek Tirol

Handbuch der Physiologie des Menschen

in vier Bänden (und einem Ergänzungsbande)

Physiologie der Drüsen, Physiologie der inneren Sekretion, Harn-, Geschlechts- u. Verdauungsorgane

Boruttau, Heinrich

1907

Innere Sekretion. Von Heinrich Boruttau

urn:nbn:at:at-ubi:2-5920

Innere Sekretion

von

Heinrich Boruttau.

Monographische Literatur:

In Wagners Handwörterbuch der Physiologie findet sich zwar ein größerer Artikel über die „Blutgefäßdrüsen", jedoch nicht vom Standpunkte der inneren Sekretion aus; im Hermannschen Handbuche nur wenige Worte; siehe weiter unten. Im ersten Bande von Schäfers Textbook of Physiology, Edinburg u. London 1898, ist die innere Sekretion der Drüsen ohne Ausführungsgang behandelt auf S. 937 ff. durch E. A. Schäfer. Wegen größerer Spezialarbeiten betr. die Schilddrüse, Nebennieren usw. siehe unten im Text. Ganz kürzlich erschien eine Vortragsserie von Biedl über „innere Sekretion" in „Wiener Klinik", 1903.

I. Allgemeines und Historisches.

Durch die Körperflüssigkeiten, Blut und Lymphe, wird der lebendigen Substanz der Gewebe und Organe einerseits Nährmaterial zugeführt, andererseits werden Stoffwechselprodukte derselben von ihnen weggeführt, um durch Vermittelung der Ausscheidungs(Exkretions-)organe — Nieren, Lunge — den Organismus zu verlassen. Der Stoffwechsel der als Verdauungsdrüsen bezeichneten Organe liefert, wie in anderen Abschnitten ausführlich erörtert wird, Produkte, welche vermittelst der Hohlräume und Ausführungsgänge dieser „echten Drüsen" in den Verdauungskanal gelangen, hier für die Ernährung wichtige Funktionen zu erfüllen haben und auch nach deren Erfüllung nicht immer ausgestoßen werden, sondern durch nochmalige Aufsaugung wieder in den Stoffwechsel zurückkehren (vgl. den sog. „Gallenkreislauf" nach Schiff u. a.). Indessen sind es, wie die Erfahrung lehrt, nicht die Verdauungsdrüsen allein, deren Stoffwechsel noch verwertbare, zu bestimmten Funktionen vorgesehene Produkte liefert, sondern es gilt dies für viele andere Organe. Die Grundlage dieser Wahrheit ist so alt wie die Vorstellung, daß die Leber die Bildungsstätte des Blutes sei, und unsere jetzige Kenntnis der umfangreichen assimilatorischen Funktionen dieses Organs — Glykogenie, Fettaufspeicherung usw. — läßt sich sehr zweckmäßig dahin präzisieren, daß wir es bei dieser „größten Drüse" des Organismus mit einem Organe zu tun haben, welches aus dem ihm von mehreren Seiten (Lymph- und zwei zuführenden Blutbahnen) gebotenen Material den Hauptanteil in assimilierter Form an die Lymph- und abführende Blutbahn wieder abgibt, während ein kleiner Teil durch das

Ausführungsgangsystem in den Darmkanal gelangt und zum Teil ausgestoßen wird: diese „mehrflächige Drüse" sondert also nicht nur (gewissermaßen Neben- oder Abfallsprodukte) im landläufigen Sinne der „Sekretion" nach außen ab, sondern vorwiegend (Nährstoffe, Assimilationsprodukte) gewissermaßen nach innen an das Blut; darum sind solche Vorgänge besonders in Frankreich in neuerer Zeit als „innere Sekretion" (sécrétion interne) bezeichnet worden, und sie kommen, wie schon angedeutet, im weitesten Sinne allen Organen zu, insofern diese durch Abgabe ihrer Stoffwechselprodukte die Blutbeschaffenheit ändern, (nach Gad) „metakerastisch" (von μετακεράννυμι, ich mische um, verändere die Mischung) wirken. Speziell gilt dies ja auch von den heutzutage als Blutbildungsstätten anerkannten Organen, welche zum Teil äußerlich und auch wohl innerlich drüsenähnlich — „adenoid", „follikulär" — gestaltet sind, nämlich der Milz, den Lymphdrüsen und (in der Jugend) der Thymus; indem diese Organe neugebildete Formelemente dem Blute einfügen, wirken sie ja entschieden „metakerastisch", wenn auch diese Tätigkeit als Sekretion zu benennen etwas ungewöhnlich klingen würde.

Geradezu vorbildlich kann aber die Funktion dieser „lymphatischen Organe" werden für das allmähliche Verständnis der lange in völligem Dunkel verborgen gewesenen Funktionen gewisser Organe, welche, weil äußerlich und innerlich zum Teil auch drüsenähnlich und sehr gefäßreich, wohl als Blutgefäßdrüsen bezeichnet werden: es gehören hierher die Schilddrüse mit den Nebenschilddrüsen *(Glandula thyreoidea et Glandulae parathyreoideae)*, der Hirnanhang *(Hypophysis cerebri s. glandula pituitaria)* und die Nebennieren *(Glandulae s. capsulae suprarenales)*; auch die Zirbeldrüse *(Glandula pinealis s. conarium)* und die Steißdrüse *(Glandula coccygea)* einiger Wirbeltiere gehören hierher.

Es ist bezeichnend, daß die Funktionen dieser Organe noch in v. Wittichs Darstellung der Resorptionswege und Lymphorgane in Hermanns Handbuch der Physiologie [5 (2), 354, 355; Leipzig 1881] als völlig rätselhaft bezeichnet sind und ihnen knapp eine halbe Seite gewidmet ist.

Wie im folgenden genauer zu erörtern sein wird, überwiegen zurzeit zweierlei Theorien der Funktion dieser Organe: die eine, die sekretorische, nimmt eben an, daß dieselben für die normalen Funktionen des übrigen Organismus notwendige Stoffe (chemische Verbindungen) erzeugen und — „innere Sekretion" — an das Blut abgeben; sie erklärt die Folgen der Ausrottung der Organe durch den Ausfall dieser inneren Sekretion; die andere, die Entgiftungstheorie, nimmt statt dessen an, daß diese Organe schädliche Stoffwechselprodukte anderer Organe, welche sonst eine „Selbstvergiftung" (Autointoxikation) des Körpers hervorrufen würden, durch chemische Veränderung unschädlich zu machen berufen sind; sie erklärt die Folgen ihrer Ausrottung eben als Vergiftungserscheinungen mit jenen schädlichen Stoffwechselprodukten. Wie wir ferner sehen werden, ist neuestens, vielleicht nicht mit Unrecht, die Tendenz hervorgetreten, die beiden Theorien zu verbinden, indem man annimmt, daß die schädlichen Substanzen in andere umgewandelt werden, welche, an das Blut abgegeben, noch wichtige Funktionen zu erfüllen haben.

Für diese beiden Vorstellungen können eben unsere Kenntnisse von den Funktionen der Lymphorgane insofern als vorbildlich bezeichnet werden, als die Zuführung von neuen Formelementen ans Blut der inneren Sekretion, die Filterwirkung — Zurückhaltung von Infektionsstoffen, siehe die Lymphdrüsen- und Milzschwellungen bei Infektionen — der Entgiftungstheorie entsprechen würde; auch läge in dem Phagocytismus (Aufnahme und Zerstörung der Bakterien durch die Leukocyten, Metschnikoff), sowie in der verstärkten Proliferation durch den Reiz der Infektionsstoffe eine Analogie zu der Kombination der beiden Vorstellungen.

Historisches. Die Vorstellung, daß die Blutgefäßdrüsen einen Stoff erzeugen und dem Blute wieder zuführen, ist nach Haller schon von Ruysch[1]) geäußert worden, und zwar für die Schilddrüse, Milz und Thymus (Näheres siehe unten); allgemeiner wurde die Erkenntnis der metakerastischen Funktion der Organe besonders in Frankreich durch Bernards Arbeiten über die Glykogenie der Leber; zur Einführung der Bezeichnung „innere Sekretion" und Ausdehnung ihrer funktionellen Bedeutung auf alle möglichen Organe kam es indessen erst Ende der achtziger Jahre des 19. Jahrhunderts, als der alternde Brown-Séquard an sich selbst Versuche anstellte mit subcutaner Injektion von Hodenextrakten[2]), von denen er wunderbare, verjüngende, Muskelkraft und geschlechtliche Potenz erhöhende Wirkungen zu verspüren glaubte: Auf die Wirkungen der Einverleibung solcher Extrakte besonders bei Ausfall des betreffenden Organes gründen sich dann die experimentellen Beweise für die Tatsächlichkeit der von Anfang an besonders von Frankreich aus verfochtenen „inneren Sekretionen"; andererseits gaben diese Wirkungen die Veranlassung zur ausgedehnten therapeutischen Verwendung solcher Extrakte, ja der ganzen Organe selbst. Näheres Eingehen auf diese, in ihren Übertreibungen und Ausschreitungen oft an die „Dreckapotheke" früherer Jahrhunderte erinnernde „Organotherapie" verbietet die Bestimmung und der Umfang dieses Werkes.

Wir werden nunmehr hier ausführlicher die Funktionen der Schilddrüse, des Hirnanhangs und der Nebennieren zu besprechen haben; im Anschluß daran wird kurze Erwähnung finden können, was neuere Untersuchungen über innere Sekretionen, bzw. Stoffwechselbeeinflussungen von seiten der Blutbildungsorgane — Milz und Thymus —, der Verdauungsdrüsen — Pankreas —, Ausscheidungs- und Geschlechtsdrüsen — Niere, Hoden, Eierstock — ergeben haben.

II. Die Schilddrüse.

1. Anatomisch-histologische Grundlagen ihrer Funktion. Theorien derselben.

Die Schilddrüse hat einen durchaus drüsenartigen Bau, jedoch ohne Ausführungsgang.

Einen solchen haben in früheren Zeiten irrtümlich Santorin sen. und Coschwitz zu finden geglaubt[3]). Sie ist von einer bindegewebigen Kapsel

[1]) „In epistola quam Engelbertus de Westhoven edidit de angina, p. 42" — zit. Haller, Elem. physiol. 3, 400. — [2]) Archives de physiologie 1889, p. 739; 1890, p. 201, 443, 456, 641; 1891, p. 747; mit d'Arsonval ebenda, p. 506, 816. — [3]) Zit. Haller, Elem. 4, 399.

umgeben, deren Fortsätze, in die Tiefe des Organs sich erstreckend, dasselbe in Lobi und Lobuli abteilen, welche letztere aus Follikeln von 15 bis 150 μ Durchmesser zusammengesetzt sind, die, mit kubischem Epithel ausgekleidet, nach einigen Autoren [Virchow[1]), Boéchat[2])] untereinander kommunizieren sollen; jedenfalls entspricht die Entwickelungsgeschichte der Anlage als echter Drüse, und zwar bei allen Wirbeltieren in der gleichen Weise [Guiart[3])]. Die Follikel sind mit colloider Substanz erfüllt, von welcher als erwiesen betrachtet werden kann, daß sie das Produkt des Epithels ist, seitdem Langendorff[4]), Hürthle[5]), Anderson[6]), Schmidt[7]), Galeotti[8]) und andere gezeigt haben, daß das Epithel den verschiedenen Stadien der Tätigkeit nach außen secernierender „echter" Drüsen durchaus entsprechende Veränderungen zeigt: Langendorff unterschied zwei Arten von Epithelzellen, — die Hauptzellen und die eigentlichen Colloidzellen, welche sowohl Colloidbildung in ihrem Protoplasma bei Erhaltung der Zelle zeigen, als auch untergehen können („schmelzen") mit völliger colloider Umwandlung ihres Zelleibes (Hürthle): das dergestalt secernierte Sekret entleert sich (wahrscheinlich durch die von den geschmolzenen Epithelien gebildeten Lücken) in die perivasculären Lymphräume, so daß es durch die Lymphbahnen dem Blute zugeführt wird [Baber[9]), Langendorff, Podak[10]), Hürthle, Vassale und Brazza[11])]; Angaben über Colloid innerhalb der Venen der Schilddrüse [Horne[12])] haben sich als zweifelhaft erwiesen. Die Regeneration der zugrunde gegangenen Zellen, bzw. das Wachstum der Follikel findet nach Hürthle aus zwischen den Follikeln gelegenen Zellgruppen (Interfollikularepithel) statt. Der Sekretionsvorgang innerhalb der Schilddrüse muß hiernach als sichergestellt betrachtet werden; wenngleich auf Reizung der *Nervi laryngei superiores* Hürthle keine gesteigerte Colloidbildung erkennen konnte, so scheinen doch nach den Erfahrungen von Crisafulli[13]), Anderson und Trautmann[14]) echte Sekretionsnervenfasern neben Gefäßnervenfasern [Sacerdotti[15])] vorhanden zu sein.

Auf Grund neuer Versuche hat neuestens Lewandowsky[16]) behauptet, daß das Colloid in den Lymphwegen der Schilddrüse aus einer Vorstufe sich bilde, und daß diese Substanz, nicht das fertige Colloid, schon in dem Follikelepithel entstehe.

Sehr reichlich ist die Gefäßversorgung der Schilddrüse: *Art. thyreoidea superior* und *inferior* beiderseits, bisweilen noch eine *Art. th. ima;* sehr ausgedehntes Netz großer Venen; deshalb, und zumal da sie pathologisch gewaltige Ausdehnungen erreichen kann *(Struma vasculosa)*, hat sie von jeher die Aufmerksamkeit auf sich gezogen und mag wohl die Ursache zur Aufstellung einiger Theorien von der Funktion des Organs geworden sein, auf welche hier noch kurz eingegangen werden muß.

---

[1]) Krankhafte Geschwülste **3**, Berlin 1867. — [2]) Thèse de Paris 1873. — [3]) Thèse de Paris 1896. — [4]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1889, Supplbd., S. 219. — [5]) Pflügers Arch. **56**, 1, 1894. — [6]) Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1894, S. 177. — [7]) Arch. f. mikroskop. Anat. **47**, 181, 1896. — [8]) Ebenda **48**, 305, 1897. — [9]) Philos. Transact. **172** B, 600. — [10]) Dissert. Königsberg 1892. — [11]) Rivista sperim. di Freniatria **20** (1894). — [12]) Journ. of Anat. and Physiol. **27**, 161, 1893. — [13]) Bolletino Accad. di Catania 1892. — [14]) Diss. Halle 1894. — [15]) Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. 1894, Heft 11. — [16]) Festschrift f. Leyden, II, 1902.

Historisches[1]). Manche ältere Autoren sahen in der Schilddrüse lediglich ein Polster zu kosmetischen Zwecken, zum Schutz des Kehlkopfs, auch vor Erkältung [Wharton[2])] oder der Nerven und Gefäße [Luschka[3])]; andere brachten sie mit der Stimme in Zusammenhang [Boerhave, Morgagni, Santorin, Winslow, Lalouette[4]), neuerdings noch Martyn und L. Merkel)], durch Druckwirkung oder Verbindung mit dem Kehlkopfinnern durch einen Gang.

Der Gefäßreichtum und die Ähnlichkeit mit Lymphdrüsen und Milz ließ sie manchen älteren und neueren Forschern nicht sowohl als blutumsetzendes, denn vielmehr als blutbildendes Organ vorkommen: Treviranus, Credé, Zesas[5]). Andererseits war man auch auf die relativ bedeutende Weite und deren außerordentliche Schwankungen bei den Schilddrüsengefäßen frühzeitig aufmerksam geworden (Sömmering, v. Meyer). Hierauf bauten sich die sogenannten regulatorischen Theorien auf: nach Maignien[6]) und F. Guyon[7]) sollte sie bei stärkerem Blutandrang zum Kopfe anschwellen, dadurch die Carotiden komprimieren und den Blutstrom vom Kopfe abhalten; nach zahlreichen neueren Autoren [zuerst J. Simson[8])] soll sie als geräumige Collateralbahn oder Seitenreservoir reichlich zuströmendes Blut aufnehmen und so das Gehirn [überhaupt das obere Hohlvenensystem, wie die Milz das untere, Ricon[9])] vor Hyperämie schützen. Hierfür sind besonders v. Liebermeister[10]), später Johann Meuli[11]), Stahel[12]) und Waldeyer[13]) eingetreten, Meuli wesentlich auf Grund der Konstatierung von Umfangänderungen des Halses je nach der Körperlage: bei horizontaler Lage und Tieflagerung des Kopfes füllen sich die Schilddrüsengefäße an und mäßigen die Hyperämie des Kopfes. Forneris[14]) hatte geglaubt, daß die Schilddrüse durch Aufnahme des Blutes das Gehirn anämisiere und dadurch für den Schlaf sorge; Meuli hält die Anschwellung im Schlafe nicht für dessen Ursache, sondern eben nur durch die Horizontallage bedingt.

Auch an Ableitung von der Lunge und damit Schutz derselben nicht nur vor Hyperämie [Kocher[15])], sondern auch vor „Entzündungserregung", sowie Bedeutung als rudimentäres Atmungsorgan [Grützner[16])] ist gedacht worden; endlich ist viel von Beziehungen zwischen der Schilddrüse und den weiblichen Geschlechtsorganen die Rede gewesen, seitdem zuerst Guillot[17]), Lawson Tait[18]) und Bennett[19]) auf ihre gelegentliche plötzliche Volumzunahme („acuten Kropf") bei der Schwangerschaft und der

---

[1]) Siehe Meuli, Pflügers Arch. **33**, 378, 1884; Langendorff, Biolog. Zentralbl. **9**, 426, 1889; v. Eiselsberg, Deutsche Chirurgie, Lief. 38, 1901. — [2]) Zit. nach v. Eiselsberg. — [3]) Anatomie des Menschen **1** [1], 298. — [4]) Haller, a. a. O. — [5]) Arch. f. klin. Chirurgie **30** und **31**; auch Wiener med. Wochenschrift 1884. — [6]) Compt. rend. de l'Académie de Médecine, Paris 1842. — [7]) Archives de physiologie **1**, 56, 1868. — [8]) Philos. Transact. 1844, p. 295. — [9]) Mémoires de médecine militaire, Juillet 1870. — [10]) Prager Vierteljahrsschrift **3**, 31, 1864. — [11]) Pflügers Arch. **33**, 378, 1884. — [12]) Deutsch. med. Wochenschrift 1887, S. 227. — [13]) Berl. klin. Wochenschr. 1887, S. 233. — [14]) Gazzetta medica Sarda 1858, Heft 12 bis 14. — [15]) Die Kropfexstirpation und ihre Folgen, 1874; zit. nach Meuli. — [16]) Zit. nach Meuli. — [17]) Gazette des Hôpitaux, Paris 1860. — [18]) Edinburgh Medical Journ. **20**, 933, 1875. — [19]) The Medical Press 1879, No. 3.

Menstruation hingewiesen haben[1]); es ist auch hierfür, ebenso wie für die hier nicht näher zu erörternde Ätiologie der Basedowschen Krankheit, sowie von acuten Geistesstörungen nach Kropfoperationen [Borel[2])] die den Blutzufluß zum Kopf regulierende Funktion herangezogen worden (Meuli und andere).

Ich bin jedenfalls der Ansicht, daß die Vorstellung von einer solchen Funktion auch heute noch nicht als unrichtig aufgegeben werden muß, wie v. Eiselsberg[3]) meint, zumal nachdem durch Cyon sichere Beziehungen zu den Herz- und Gefäßnerven konstatiert worden und die inzwischen bewiesene innere Sekretion der Schilddrüse damit in Verbindung gebracht worden ist. Hierüber Näheres am Schlusse dieses Paragraphen.

Der, wie oben erwähnt, schon von Ruysch geäußerten Vorstellung von einer Sekretion von Stoffen aus der Schilddrüse ins Blut begegnen wir im 19. Jahrhundert wieder bei Vest[4]) und bei King[5]), doch ohne experimentelle Stützen; solche erhält sie durch die Beobachtung der Folgen der operativen Entfernung unseres Organs, ebenso wie die Entgiftungstheorie erst hiernach aufkommen konnte.

2. Die Schilddrüsenexstirpation und ihre Folgen, sowie die Wiedereinpflanzung des Organs.

Die ersten Versuche völliger Entfernung der Schilddrüse bei Tieren wurden Anfang der vierziger Jahre ausgeführt, jedoch mit zweifelhaften Erfolgen: Astley Cooper[6]) sah die Tiere krank und blödsinnig werden, Rapp[7]) die Entfernung der normalen Drüse ohne Folgen, dagegen die der kropfig degenerierten tödlich wirkend, v. Bardeleben[8]) verschiedenes Verhalten verschiedener Tiere, endlich Maignien[9]) Störungen des Zentralnervensystems als Folgen der „Thyreoidektomie".

Daß diese Operation beim Hunde unweigerlich den Tod zur Folge habe, berichtete Schiff[10]) als Ergebnis zahlreicher 1856 angestellter Versuche; indessen geriet diese Angabe in Vergessenheit, bis die wiederholte Beobachtung schwerer Folgen der Kropfexstirpation beim Menschen seitens der Chirurgen [Reverdin[11]), Kocher[12]), Billroth[13]) und Weiß[14])] aufs neue das Interesse auf diesen Gegenstand lenkte: Schiff wiederholte darum seine früheren Versuche und veröffentlichte 1884 die Ergebnisse von 60 Schilddrüsenexstirpationen am Hunde, welcher Veröffentlichung sich in dem gleichen Jahre und in den folgenden zahllose anderer Autoren anschlossen; und es ist seitdem die Schilddrüsenliteratur zu einer so unübersehbaren Fülle angewachsen, daß hier kaum das Wichtigste berücksichtigt werden kann.

---

[1]) Weitere Literatur bei v. Eiselsberg, a. a. O., S. 21. — [2]) Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte 1882, S. 417. — [3]) A. a. O. S. 20. — [4]) Schmidts Jahrbücher **20**, 8, 1848. Zit. nach Meuli. — [5]) Ebenda **24**, 260, 1839. Zit. nach Meuli. — [6]) Zit. nach v. Eiselsberg. — [7]) Zit. nach demselben. — [8]) Zit. nach demselben. — [9]) A. a. O. — [10]) Untersuchungen über Zuckerbildung, Würzburg 1859. — [11]) Revue médicale de la Suisse romande 1882, p. 539; 1883, No. 4 u. 5; 1887, p. 275, 328. — [12]) A. a. O. und Arch. f. klin. Chirurgie **29**, 354, 1883. — [13]) Wiener med. Presse 1877, Nr. 47. — [14]) Volkmanns Sammlung klin. Vorträge 1883, Nr. 189.

Natürlich lauteten auch fortan noch die Angaben der einzelnen Forscher verschieden und zum Teil widersprechend, und erst allmählich erfolgte Aufklärung, inwieweit diese Unterschiede durch die Methodik, die Art und Individualität der Versuchstiere begründet waren bzw. sind. Und wenn auch von einer strengen Scheidung und ausnahmslosen Gültigkeit der Regel nicht gesprochen werden kann, so dürfte doch die Einteilung, wie sie v. Eiselsberg macht, zweckmäßig unserer Beschreibung der Tatsachen zugrunde gelegt werden, insofern im allgemeinen fleischfressende Säugetiere schneller zugrunde gehen, unter ausgesprochenen, dem Bilde einer acuten Vergiftung gleichenden nervösen Erregungserscheinungen („**Tetanie**"), während Pflanzenfresser länger am Leben bleiben und sich an ihnen ein charakteristisches Bild von chronischer Störung des Stoffwechsels, bei jüngeren Tieren des Wachstums herausbildet, zusammen mit typischen chronischen Störungen des Nervensystems vor allem in seinen psychischen Funktionen; dieses Gesamtbild ist als *Kachexia thyreopriva* bezeichnet worden und entspricht auch dem Verhalten menschlicher Blödsinnigen (Kretins) mit unentwickelter oder im Wachstum degenerierter Schilddrüse, sowie den in gewissen Fällen beobachteten Folgen der Kropfexstirpation bei dem (omnivoren) Menschen.

Die von Colzi[1]), Sanguirico und Canalis[2]), Tizzoni und Albertoni[3]) und anderen Forschern in Italien, von v. Wagner[4]) in Wien, vor allem von Horsley[5]) in London bestätigte unmittelbare Gefährlichkeit der Thyreoidektomie beim Fleischfresser — Hund und Katze — besteht, wie gesagt, in der meist tödlichen Tetanie, welche, mit Intentionszittern und klonischen Muskelzuckungen beginnend, anfallsweise auftritt und mit allgemeinen tetanoiden Krämpfen und Dyspnoe (bis zu 240 Atemzügen in der Minute gesteigerte Frequenz) in höchstens 14 Tagen zum Tode führt.

Innerviert sind die „thyreogenen Krämpfe" vom Gehirn aus, insbesondere vom Mittelhirn (Lanz[6]); sie ähneln den durch Phenol (Baglioni, Zwaardemaker) und ähnliche Körper erzeugten. Man hat sich viel Mühe gegeben, bei den an Tetanie verstorbenen Tieren pathologische Veränderungen im Gehirn zu finden: so wollen Herzen und Löwenthal[7]), Rogowitsch[8]), Capobianco[9]) (auch im Rückenmark), Blum[10]) u. a. degenerative Veränderungen der Ganglienzellen gesehen haben; von anderer Seite ist dem widersprochen worden.

Vergeht bis zum Tode längere Zeit, so können schon bei thyreoidektomierten Fleischfressern deutliche Stoffwechselstörungen auftreten — Abmagerung, Blutveränderungen, wie Verminderung der roten und Vermehrung der farblosen Blutkörperchen [de Quervain[11]), Formanek und Has-

---

[1]) Lo Sperimentale, agosto 1884. — [2]) Gazzetta degli Ospedali 1885, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1885, S. 419 und Archivio per le scienze mediche **10** (1886). — [3]) Archives ital. de biol. 1884; Gazzetta delle cliniche 1884, No. 29; 1885, No. 11; Archivio per le scienze mediche **8** (1884). — [4]) Wiener med. Blätter 1884, Nr. 25 und 30. — [5]) The Lancet 1884; Proceedings Roy. Soc. 1885. — [6]) Berl. klin. Wochenschr. 1898, S. 371. — [7]) Revue médicale de la Suisse Romande **7**; siehe a. a. O. 1886/87. — [8]) Medicinskoje Obosrenije 1886, No. 14 (russisch). — [9]) Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. **11**, 471, 1894. — [10]) Virchows Arch. f. path. Anat. **158**, 495, 1899. — [11]) Ebenda **133**, 481, 1893.

kovеč [1])], Herabsetzung des respiratorischen Gaswechsels, Conjunctivitis und Keratitis u. a. m.

Französische und belgische Forscher haben die „Entgiftungstheorie" zu stützen versucht, indem sie in gewohnter Weise die „Giftigkeit des Harns" am thyreoidektomierten Tier bestimmten und nicht erhöht fanden (Laulanié [2]), Masoin [3]), Gley [4]) u. a).

Ein anscheinend gewichtiger Einwand gegen die Bedeutung dieser Beobachtungen lag in der Behauptung Herm. Munks [5]), daß dieselben auf Beschädigung wichtiger Nerven — Vagus und dessen *rami laryngei* — durch die Operation, insbesondere auf dieselbe folgende etwaige Eiterung zurückzuführen seien; wie indessen Fano [6]), Ewald [7]) und vor allem Fuhr [8]) zeigten, macht eine derartige Beschädigung dieser Nerven allein niemals dieselben Symptome wie die Thyreoidektomie; ferner bleiben sie aus, wenn dieselbe unvollständig ist, nur einseitige Entfernung der Schilddrüse erfolgt, ja auch nur ein Sechstel derselben zurückbleibt; nach Katzenstein [9]) ferner, wenn auch alle zur Drüse führenden Nerven exstirpiert würden — was aber nicht völlige Degeneration des Organs erzeugt (v. Eiselsberg), sowie nach Munk auch nach Unterbindung sämtlicher Schilddrüsengefäße; indessen sahen im letzteren Falle Halstead [10]) und v. Eiselsberg [11]) stets prompt Tetanie eintreten.

Ferner sprechen gegen Munks Einwände die Erfolge der Schilddrüsensafteinverleibung nach der Thyreoidektomie, sowie der Wiedereinpflanzung des Organs, worüber weiter unten alles Nähere.

Besserung, auch Heilung der Tetanie will man mit ausschließlicher Milchnahrung, auch Pflanzenkost, erzielt haben — Munk und Breisacher [12]), de Quervain u. a.; von anderen Forschern in Abrede gestellt; auch wirkte Warmhalten der Tiere günstig (Horsley, Lanz). Alte Tiere sollen weniger leiden als junge.

Seltener als beim Fleischfresser ist Tetanie nach Schilddrüsenexstirpation beim pflanzenfressenden Säugetier, wenngleich sie am thyreoidektomierten Affen, sowie beim Menschen nach Kropfexstirpation gelegentlich beobachtet worden ist. Hier stehen vielmehr die langsam auftretenden, chronischen Stoffwechselstörungen im Vordergrunde und treten deutlicher bei jüngeren, noch im Wachstum befindlichen Tieren hervor, wo sie zu embryonaler Rückbildung besonders des subcutanen Bindegewebes zu mucinartiger Substanz (F. Semon [13]), sowie zu nervös-psychischen Depres-

---

[1]) Klinische Zeit- und Streitfragen, Heft 11, Wien 1895. — [2]) Compt. rend. de la soc. de biol. 1894, p. 192. — [3]) Ebenda, auch Archives de physiol. 1895, p. 105 und New York Medical Record, Februar 1894. — [4]) Compt. rend. de la soc. de biol. 1891, p. 307. — [5]) Sitzungsber. d. Berl. Akad. d. Wiss. 1887, S. 823 und 1888, S. 1059. — [6]) Archives ital. de biol. **11**, 1886. — [7]) Berl. klin. Wochenschr. 1887, Nr. 2. — [8]) Schmiedebergs Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **21**, 387, 1886. — [9]) Deutsche med. Wochenschr. 1899, Nr. 48; Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 84; Arch. f. Laryngol. u. Rhinol. **5** (1899); wegen einer anderen Technik desselben Autors siehe bei v. Eiselsberg, a. a. O. — [10]) John Hopkin's Hosp. Reports 1896, p. 373. — [11]) Über Tetanie im Anschluß an Kropfoperationen, Wien 1890. — [12]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890, S. 509. — [13]) British medical Journal 1883, p. 1073.

sionszuständen führen, welche bis zum völligen Blödsinn gehen können, jedenfalls sehr an den Kretinismus beim Menschen erinnern, welcher ja, wie allbekannt, oft mit pathologischen Schilddrüsenveränderungen, insbesondere endemischem Kropf vergesellschaftet ist.

Gleichfalls schleimartige Veränderung des Bindegewebes, welche zu Gedunsenheit der Haut und blöden Gesichtszügen führt, wird in allerdings seltenen Fällen beim Menschen mit Idiotie verschieden hohen Grades verbunden angetroffen; es sind solche Fälle zwar sporadisch schon vorher in Deutschland und Frankreich beschrieben worden, doch wurde ein solcher, erst beim Erwachsenen aufgetretener Kretinismus zuerst genauer in England von Gull[1]) im Jahre 1873 beschrieben, dann wiederholt von Ord[2]), welcher dafür den Namen „Myxödem" vorschlug und auch den Zusammenhang mit einer Erkrankung der Schilddrüse erkannte: dieses wurde besonders von Reverdin[3]), welcher Auftreten eines analogen Symptomenkomplexes nach operativer Kropfentfernung beim Menschen sah („operatives Myxödem" „*Kachexia strumipriva*"), von Kocher (siehe oben), endlich durch den Bericht der englischen „Myxödemkommission"[4]) bestätigt.

Schilddrüsenexstirpationsversuche an Pflanzenfressern wurden angestellt an Kaninchen besonders von Gley[5]), de Quervain[6]) und Hofmeister[7]), an Wiederkäuern (Schafen und Ziegen), auch an Eseln und Schweinen von Sanguirico und Orecchia[8]) (mit negativem), von Horsley[9]) und von v. Eiselsberg[10]) mit positivem Erfolge, endlich, was für die menschliche Physiologie besonders wichtig, am Affen (Horsley[11]) 17 Operationen, Langhans[12]) 4, Edmunds[13]) 8 u. a. m.)

Was die Details der Folgeerscheinungen der Thyreoidektomie an diesen Tieren betrifft, so steht bei jungen Wiederkäuern Wachstumsstörung in erster Linie, sie bleiben klein und gehen in die Breite, indem die Röhrenknochen kurz bleiben und plump werden (v. Eiselsberg); auch der menschliche Kretin bleibt ja zwerghaft und gedunsen (v. Wagner); die Haare entwickeln sich schlecht, bzw. bei Operation im späteren Alter werden sie unansehnlich und fallen aus; auch richtiges Myxödem wird angegeben und vor allem apathisches, idiotisches Verhalten, wenigstens bei Schafen, Ziegen und Affen; freilich sind diese Symptome Gegenstand lebhaften Streites gewesen, und es kann nicht unsere Aufgabe sein, dessen zum Teil komisch anmutende Einzelheiten wiederzugeben und die zum Teil recht charakteristischen Abbildungen, welche Horsley und v. Eiselsberg von thyreoidektomierten Affen, Schafen und Ziegen gegeben haben, hier zu reproduzieren.

Auch hier ist es wieder Munk[14]), welcher jegliches Auftreten chronischer, kachektischer Symptome beim Affen geleugnet hat, dafür aber Tetanie beobachtete — welche an jüngeren Tieren auch Horsley sah — und diese wieder, wie oben, auf Nervenverletzung schob: er leugnet noch heute, daß die Schilddrüse ein „lebenswichtiges Organ" sei.

---

[1]) Transact. of the Clinical Society 24. Okt. 1873; im 2. Bd., London 1874. — [2]) Medico-chirurgical Transact. 1878. — [3]) A. a. O. — [4]) Siehe Mackenzie, Medico-chirurgical Transact. 1888. — [5]) Compt. rend. soc. de biol. 1891 und Archives de physiologie 1892, p. 135, 311, 664. — [6]) A. a. O. — [7]) Münch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 35; Fortschr. d. Med. 1892, Nr. 3; Beitr. zur klin. Chirurgie **10** (1894); Deutsche med. Wochenschr. 1896, Nr. 22. — [8]) Boll. R. Accad. di Siena 1887. — [9]) British med. Journal, Dez. 1896. — [10]) Arch. f. klin. Chirurgie **49** (1895). — [11]) Proceed. Roy. Society, a. versch. Orten, u. Festschr. f. Virchow 1891. — [12]) Virchows Arch. f. pathol. Anat. **128**, 400, 1892. — [13]) Proceed. Roy. Society **59**, 893. — [14]) Virchows Arch. **150**, 271, 1897.

Vergleichendes. Analoge Folgeerscheinungen der Schilddrüsenexstirpation bei Vögeln sind von Allara[1]), Ewald und Rockewell[2]) vermißt, wohl aber von Lanz[3]) beobachtet worden, ebenso bei Eidechsen und Schlangen [Christiani[4])], Salamandern [Gley und Phisalix[5])], beim Hai (Lanz).

Für die Wichtigkeit des Organs von Bedeutung ist ferner die Tatsache, daß nach einseitiger Exstirpation die Schilddrüse (bzw. Schilddrüsenhälfte) der anderen Seite (v. Wagner, Horsley, v. Eiselsberg), überhaupt nach partieller Exstirpation bis zu fünf Sechstel der Rest [Beresowsky[6])] hypertrophiert.

Wegen vikariierenden Eintretens von Hypophyse, Thymus und Milz siehe unten und am Ende dieses Abschnittes.

Endlich beweist die Beseitigung der Folgezustände der Thyreoidektomie durch Wiedereinpflanzung deren Natur als Ausfallserscheinung. Diese Transplantation oder *„greffe thyreoidienne“* ist bereits von Schiff[7]) mit Erfolg ausgeführt worden, dann besonders von v. Eiselsberg wiederholt worden, welcher bei aseptischem Verfahren und Einheilung der Drüse zwischen Bauchfascie und Peritoneum bei Hunden und Katzen stets Vermeidung bzw. Aufhebung der Tetanie beobachtete, ebenso Christiani bei Ratten rücksichtlich der Kachexie. Wird die transplantierte Schilddrüse wieder entfernt, so treten prompt die bekannten Symptome auf.

Letzteres sah Herm. Munk in zahlreichen Versuchen angeblich ausbleiben, woraus sich eine Polemik zwischen ihm und v. Eiselsberg[8]) entwickelte, welcher Munks Ergebnisse auf Fehlerquellen zurückführt; siehe das Original.

Bei der einheilenden transplantierten Schilddrüse findet anfangs Degeneration, nach einigen Tagen Regeneration statt, und die eingeheilte Drüse bildet reichlich Colloid [C. Sultan[9]), Enderlen[10])].

Ausnahmen von dem hier geschilderten Verhalten können vielfach durch Vorhandensein von accessorischen oder versprengten Schilddrüsenteilen zu erklären sein, wie solche besonders bei Hunden an der Aorta tatsächlich nachgewiesen sind. Schwieriger und noch heute nicht ganz aufgeklärt ist die Frage nach der Bedeutung der schon erwähnten Nebenschilddrüsen oder Parathyreoidealdrüsen, auch Epithelkörper genannt. Diese sollen nach Entfernung der Schilddrüse hypertrophieren [Edmunds[11])], ja sogar histologisch den Charakter der eigentlichen Schilddrüse annehmen [Gley[12])] und Colloid bilden [Schreiber[13])]; nach diesen Forschern sowie nach Moussu[14]) erklärt dies das Ausbleiben der Symptome nach bloßer Entfernung der Hauptorgane; ja nach Vassale und Generali[15]) sollte bloße Entfernung der vier Nebendrüsen beim Hunde Tetanie erzeugen.

---

[1]) Lo Sperimentale 1885, p. 281. — [2]) Pflügers Arch. **47**, 160, 1890. — [3]) Zit. nach v. Eiselsberg. — [4]) Revue méd. de la Suisse romande **14**, 84, 1894. — [5]) Compt. rend. de la soc. de biol. 13 janv. 1894. — [6]) Zieglers Beiträge zur pathol. Anat. **12** (1892). — [7]) A. a. O. — [8]) Arch. f. pathol. Anat. **153**, 1; **154**, 569, 1898. — [9]) Diss., Königsberg 1898; Zentralbl. f. allg. Pathol. **9** (1898). — [10]) Mitteilungen aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1898, S. 474. — [11]) Journ. of Physiol. **18**, Proc. phys. Soc., p. 29, 1895; **20**, 3, 1896. — [12]) Pflügers Arch. **66**, 308, 1897. — [13]) Diss., Königsberg 1898; Arch. f. mikr. An. **52**, 702. — [14]) Compt. rend. de la Soc. de biol. 1898, 16. und 23. Januar 1898, p. 867. Derselbe wendete auch Nebenschilddrüsenextrakt gegen die Thyreoidektomiefolgen an. — [15]) Rivista di patol. nervosa e mentale **1**, 95 u. 249, 1896; auch Arch. ital. de biol. **25**, 459; **26**, 261, 1896.

Nichts wissen von dieser Funktion wollten Blumreich und Jacoby[1]), denen aber Gley entgegentrat; L. B. Mendel fand sogar[2]) in den Nebendrüsen mehr Jod (s. weiter unten) als in der Hauptdrüse.

Allerneuestens behauptet Biedl[3]) auf Grund noch nicht ausführlich publizierter Untersuchungen, daß die Entfernung der eigentlichen Schilddrüse die Kachexie, diejenige der Nebenschilddrüsen oder „Epithelkörper" die Tetanie bewirke. Da diese „Epithelkörper" beim Fleischfresser gewöhnlich innerhalb der Hauptdrüse sitzen, mache deren Exstirpation Tetanie, wogegen beim Pflanzenfresser, wo sie regelmäßig außerhalb der Schilddrüse liegen, die Tetanie ausbleibe und die Kachexie Zeit habe sich auszubilden; anatomische Abweichungen von diesem Verhalten sollen die Ausnahmen erklären. Wegen der Entwickelungsgeschichte der Schilddrüse und Epithelkörper, soweit sie mit dieser Frage im Zusammenhang steht, sei auf das Original verwiesen.

3. Injektionen von Schilddrüsensaft und Schilddrüsenfütterung; wirksamer Stoff der Schilddrüse und Chemismus ihrer Funktion.

Nachdem schon 1884 Colzi[4]), später Fano und Zanda[5]) die Tetanie beim thyreoidektomierten Hunde hatten durch Transfusion des Blutes gesunder Hunde vorübergehend beseitigen können, gelang zuerst Vassale[6]) 1890 dasselbe durch sofort nach der Operation ausgeführte intravenöse Einspritzung von wässerigem Schilddrüsenextrakt. Um diese Zeit, als die Mitteilungen Brown-Séquards (s. oben) über die Wirkungen der Hodenextraktinjektionen allgemeines Aufsehen erregten, wurden diese Versuche oft wiederholt, meist mit demselben günstigen Ergebnis, wie es Vassale erhalten hatte, und zwar insbesondere dann, wenn wie von diesem Autor die Injektion intravenös angewandt wurde, doch auch bei der nach Brown-Séquard vielfach ausgeführten Subcutaninjektion des Extraktes; Gley[7]), Murray[8]), Schwarz[9]), Beresowsky[10]) und andere. Zuerst am Menschen wurde die Beobachtung gemacht, daß üble Folgen der Kropfexstirpation (*Kachexia strumipriva*, s. oben) selbst durch Aufnahme von Schilddrüsensubstanz *per os* gebessert, bzw. auf längere Zeit, solange die Schilddrüsenfütterung fortgesetzt wird, aufgehoben werden. Dasselbe wurde denn auch in nachträglichen Tierversuchen bestätigt (v. Eiselsberg, Lanz[11]), White, Vermehren). Es wurden dann die pharmakologischen Wirkungen der in Substanz — roh, getrocknet, in Tablettenform — oder als Extrakt verfütterten Schilddrüse auch bei gesunden Menschen und Tieren geprüft und vor allem, besonders bei vorwiegender Pflanzenkost, auffällige Beschleunigung der Herzschlagfolge gefunden

[1]) Pflügers Arch. **64**, 1, 1896. — [2]) American Journ. of Physiol. **3**, 285, 1900. — [3]) „Innere Sekretion" aus „Wiener Klinik" 1903. — [4]) Lo Sperimentale, August 1884. — [5]) Archivio per le science mediche **13**, 365, 1889. — [6]) Rivista sperimentale di freniatria (Reggio-Emilia) **16**, 439, 1890; Archives ital. de biol. **17**, 173, 1892. — [7]) Compt. rend. de la soc. de biol. 1891, p. 251. — [8]) British medical Journal 1891, p. 796; 1892, p. 449; 1893, p. 672. — [9]) Lo Sperimentale 1892; Archives ital. de biol. **17**, 330, 1892. — [10]) Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie **12** (1892). — [11]) Zur Schilddrüsenfrage, Leipzig 1894; Derselbe, Basel 1895; Deutsche med. Wochenschr. 1895, Nr. 37.

(Lanz, Buschan[1]), daneben Stoffwechselsteigerung, von welcher weiter unten ausführlicher die Rede sein wird.

Bisweilen wurden aber auch anderweitige üble Folgen, Vergiftungserscheinungen, auch bei der Schilddrüsenfütterung strumipriver Individuen beobachtet — Verdauungsstörungen, Durchfälle, Schwindel, Herzangst — die vereinzelt [auch in Tierversuchen von Georgiewsky[2])] zum Tode führten und als „Thyreoidismus" bezeichnet wurden und durch Arsendarreichung gebessert werden sollten; sie sind wahrscheinlich nur durch Verabreichung zersetzten Materials (die Schilddrüse fault schnell) zu erklären, können durch Verwendung rasch getrockneten frischen Materials, noch besser der gleich zu besprechenden isolierten wirksamen Stoffe vermieden werden, haben aber das Gute gehabt, die kritiklose Anwendung der Schilddrüsenfütterung insbesondere bei anderen Krankheiten (so der Fettleibigkeit, gegen welche sie wegen der Stoffwechselsteigerung von Leichtenstern, C. A. Ewald, v. Noorden[3]) und ausländischen Ärzten vielfach verordnet wurde) gebührend einzuschränken.

Eine genaue Präzisierung der Wirkung der Schilddrüsenpräparate wie auch der Vorstellungen von den Funktionen des Organes selbst konnte erst ermöglicht werden durch genauere Untersuchung der chemischen Bestandteile.

Die Schilddrüse enthält nach Oidtmann beim erwachsenen Menschen 82,24 Proz. Wasser, 17,66 Proz. organische und 0,1 Proz. mineralische Bestandteile; beim Kind wären die entsprechenden Ziffern 77,21, bzw. 22,35 und 0,44 Proz.

Fettsäuren, Milchsäure und Alloxurbasen (Xanthin und Hypoxanthin) sind als Extraktivstoffe der Schilddrüse schon von älteren Autoren gefunden worden (v. Gorup-Besanez, Scherer, Frerichs, Städeler), Inosit neuerdings von S. Fränkel[4]) und Tambach[5]).

Erst die Versuche über Injektion der Schilddrüsenextrakte lenkten die Aufmerksamkeit auf die in ihr, speziell dem von ihr erzeugten Colloid enthaltenen Eiweißkörper und Albuminoide. Bubnoff[6]) stellte aus dem Organ einen Eiweißkörper dar, welchen er als Thyreoproteïn bezeichnete, und welcher nach Notkin[7]) der wirksame Bestandteil der Extrakte sein und enzymartig wirken sollte. Gourlay[8]) erhielt neben geringen Mengen Albumin vorzugsweise ein durch die Essigsäuremethode darstellbares Nucleoproteïd (mit 0,32 Proz. Phosphor nach Morkotun[9]), welches nicht mit echtem Mucin verwechselt werden darf; solches ist in der Schilddrüse nicht vorhanden, womit die Zurückführung der Myxödem- oder Kachexiesymptome auf „Mucinämie" (s. oben) und Vorstellung einer Entgiftungswirkung als „Mucinbindung" an und für sich widerlegt sind. S. Fränkel[10]) wollte die Entgiftungswirkung auf eine enzymartig wirkende Base zurückführen, welche

---

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1895, Nr. 44. — [2]) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1895, Nr. 27. — [3]) Zeitschr. f. prakt. Ärzte **5**, 1, 1896. — [4]) Wiener medizinische Blätter 1895, Nr. 48; 1896, Nr. 13, 14, 15. — [5]) Pharmazeut. Zentralblatt **4**, 119, Leipzig 1896. — [6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 1, 1883. — [7]) Wiener med. Wochenschr. 1895, Nr. 19 u. 20; Archives russes de pathologie **2** und Virchows Archiv **144**, 224, 1896. — [8]) Journal of Physiol. **16**, 23, 1894. — [9]) Wratsch 1895, Nr. 37. — [10]) A. a. O.

von ihm in kristallischem Zustande aus der Schilddrüse erhalten wurde, die Formel $C_6H_{11}N_3O_5$ besitzen sollte und von ihm Thyreoantitoxin genannt wurde, indessen im Tierversuch diese Bezeichnung nicht rechtfertigte.

Nachdem schon 1852 Chatin[1]) gefunden hatte, daß das Wasser in Gebirgsgegenden — in denen Kropf und Kretinismus häufig sind — weniger Jod enthält als in den Ebenen, nachdem von jeher Jodpräparate (so gebrannter Schwamm äußerlich angewendet, in welchem Coindet[2]) 1820 das Jod als wirksamen Bestandteil nachwies) mit Erfolg gegen Kropf angewendet worden waren und Kocher darum Jod als normalen Schilddrüsenbestandteil vermutet hatte, war es ein bedeutender Fortschritt auf dem hier in Rede stehenden Gebiete, als Baumann[3]) in der Tat das Jod (zu 0,0025 bis 0,0066 g pro Drüse beim Menschen) als regelmäßigen Bestandteil der gesunden Schilddrüse nachwies und weiter zusammen mit Roos[4]) fand, daß es in einer organischen Verbindung vorhanden sei, welche in der Gestalt, in welcher sie diese Forscher aus der Schilddrüse erhielten, als Thyreojodin, später als Jodothyrin bezeichnet wurde.

Es stellt, durch Kochen des Organs mit verdünnter Schwefelsäure, Entfetten und Neutralisieren des Extraktes und Eindampfen im Vakuum gewonnen, eine amorphe bräunliche Substanz dar, welche 9,3 Proz. Jod enthält und von welcher 0,05 g 25 g frischer Drüse entsprechen (Baumann und Roos).

Obwohl auch negative Versuchsergebnisse erhalten worden sind und die Identität des Jodothyrins mit der wirksamen Substanz der Schilddrüse von einigen (Notkin, Gottlieb[5]), Wormser und anderen) in Abrede gestellt wurde, so scheint es doch, daß ihm die wichtigsten Wirkungen der Schilddrüsenextrakte bei jeder Art Einverleibung als solchem zukommen: die später zu besprechende hämodynamische, wie auch die stoffwechselsteigernde.

Was einige Details der Stoffwechselwirkungen der Extrakte des Organs wie auch der jodhaltigen Bestandteile anbetrifft, so ist Vermehrung der Stickstoffausscheidung durch Schilddrüsenfütterung von Vermehren[6]), L. Bleibtreu und Wendelstadt[7]) und Schöndorff[8]) konstatiert und für das Jodothyrin durch Baumann und Roos[9]), sowie F. Voit[10]) bestätigt worden, von letzterem daneben auch Vermehrung der Kohlensäureausscheidung, von Roos und Bürger aufs Zehnfache gesteigerte Phosphorsäureausgabe nachgewiesen worden; endlich können große Dosen Glykosurie (Georgiewsky[11]), Bettmann[12]), nach Porges[13]) auch Lävulosurie) erzeugen.

Manche Forscher fanden andere aus der Schilddrüse in toto isolierte Substanzen wirksamer als das Jodothyrin, so das Thyraden von Hauf und v. Craczewsky (Kocher), das Aiodin von Lanz und Schräger u. a. m.

Nicht gelungen ist es, auch nach längerer Darreichung von Bromsalzen Brom in der Schilddrüse nachzuweisen. Auch die Beeinflußbarkeit des Jodgehaltes durch Pilokarpin ist zweifelhaft, dagegen gelang es durch partielle Exstir-

---

[1]) Zit. nach v. Eiselsberg. — [2]) Bibliothèque universelle de Genève 1820. — [3]) Zeitschr. f. physiolog. Chemie **21**, 19, 1895. — [4]) Ebenda **21**, 319, 481, 1895; **22**, 1, 18, 1896; Münch. med. Wochenschr. 1896, Heft 43; auch Baumann und Goldmann, ebenda, Heft 46; Roos, Zeitschr. für physiol. Chem. **25**, 1, 242, 1898 — [5]) Deutsche med. Wochenschr. 1896, S. 235. — [6]) Ebenda 1893, Nr. 11. — [7]) Ebenda 1895, S. 346. — [8]) Pflügers Arch. **63**, 423, 1896. — [9]) A. a. O. und Über Schilddrüsentherapie und Jodothyrin, Freiburg 1897; Zeitschr. f. physiolog. Chem. **25**, 242 und **26**, 429, 1898. — [10]) Zeitschr. f. Biologie **35**, 116, 1897. — [11]) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1895. — [12]) Berl. klin. Wochenschr. 1897, S. 518. — [13]) Ebenda 1900, S. 300.

pation den Jodgehalt der stehengebliebenen Schilddrüsenanteile zu steigern [Nagel und Roos[1])].

Jedenfalls mußte die Frage, ob das Jodothyrin der einzige wirksame Schilddrüsenbestandteil und als solcher in dem Organ präformiert sei[2]), näher untersucht werden, und in dieser Hinsicht hat Oswald[3]) angegeben, daß dasselbe wahrscheinlich nur das Spaltungsprodukt eines jodhaltigen Eiweißkörpers von globulinartigen Eigenschaften sei, des „Thyreoglobulins", welches zusammen mit dem unwirksamen Nucleoproteïd die Colloidsubstanz bilde, das wirksame Produkt der inneren Sekretion der Schilddrüse; die Existenz des Jods in dem Organ ist nach diesem Autor[4]) an das „Thyreoglobulin" gebunden.

Hiergegen ist, wesentlich auf Grund von Erfahrungen über künstlich dargestellte Jodeiweißverbindungen, welche nach ihm analog den Schilddrüsenextrakten wirken sollen, F. Blum[5]) aufgetreten; das Thyreoglobulin sei kein einheitlicher Körper; die Schilddrüse funktioniere nicht mit innerer Sekretion, sondern lediglich durch Entgiftung toxischer Stoffwechselprodukte, welche sie „abfange", an Eiweiß binde — „Thyreotoxalbumin" — und durch Jodierung unschädlich mache. Indessen sind die zur Stütze dieser Anschauungen von Blum angeführten Versuche und Beweisgründe durch Oswald seinerseits angegriffen worden[6]).

Nach der jetzigen Ansicht der meisten Autoren bestände somit die besonders beim Fleischfresser lebenswichtige Funktion der Schilddrüse darin, eine für die normale Intensität des Stoffwechsels und die Integrität des Nervensystems nötige Substanz in die Blutbahn zu secernieren, welche jedenfalls eine organische Jodverbindung darstellt, während Blum die Funktion in der Entgiftung schädlicher Stoffwechselprodukte durch Bindung an (mit der Nahrung, mit dem Wasser aufgenommenes) Jod zu sehen glaubt.

Die zu „entgiftende" toxische Substanz sieht nun Cyon[7]) umgekehrt in dem Jod und hat eine eigentümliche Verbindung der Entgiftungs- und der Sekretionstheorie aufgestellt auf Grund von Untersuchungen über die Nervenverbindungen des Organs, sowie der hämodynamischen Wirkungen von Extrakten; auf diese Wirkungen muß hier zum Schluß noch etwas genauer eingegangen werden.

Oliver und Schäfer[8]) fanden, als sie die Wirkungen der intravenösen Injektion von Extrakten anderer Organe mit den (bald zu beschreibenden) des Nebennierenextraktes verglichen, daß die Einspritzung von Schilddrüsenextrakt in die Venen eines Säugetieres eine Blutdrucksenkung ohne wesentliche Veränderung der Herztätigkeit erzeugt; auch durch Messung des Kalibers der *Arteria radialis* ließ sich ein spezifischer gefäßerweiternder Einfluß feststellen[9]). Auch mit dem Jodothyrin erhielt später v. Fenyvessy[10]) nach der den meisten Flüssigkeitsinjektionen folgenden „primären Depression" eine andauernde sekundäre Blutdrucksenkung.

---

[1]) Archiv für Physiol. (Engelmann) 1902, Suppl.-Bd., S. 267. — [2]) Schon von Tambach in Abrede gestellt (Zeitschr. f. Biol. **36**, 549, 1898). — [3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, 14, 1899. — [4]) Ebenda **32**, 121, 1901. — [5]) Pflügers Arch. **77**, 70; Virchows Arch. **158**, 495, 1899. — [6]) Pflügers Arch. **79**, 450; Blums Replik in Zeitschr. f. physiolog. Chem. **32**, 121 und Oswalds Duplik in Virchows Arch. **169**, 444, 1901. — [7]) Pflügers Arch. **70**, 126, 1898. — [8]) Journal of Physiol. **18**, 277, 1895. — [9]) Lancet, 13. Juni 1896. — [10]) Wiener klinische Wochenschr. 1900, Nr. 13.

Cyon hat außerdem öftere Herzacceleration durch Jodothyrineinspritzung gesehen; außerdem fand er, daß die herzhemmende Wirksamkeit der Reizung des Vagus und blutdrucksenkende der Reizung des *N. depressor* durch denselben Eingriff bedeutend verstärkt wird, ja daß das Jodothyrin die Erregbarkeit der durch Atropin gelähmten Herzvagusfasern sofort wiederherstellt[1]); bei Haustieren mit degenerierten Schilddrüsen findet sich oft mangelhafte Wirksamkeit der Vagus- und Depressorreizung[2]). Da ferner Cyon die Schilddrüsennerven mit einer früher von ihm gefundenen „dritten Depressorwurzel" in Verbindung und ihre Reizung von starker Gefäßerweiterung in dem Organ selbst gefolgt fand, so bildete er sich eine Vorstellung von der Funktion der Schilddrüse[3]), welche gewissermaßen eine Kombination der drei wichtigsten bis jetzt besprochenen Theorien darstellt. Sie soll 1. als Collateralbahn das Gehirn vor Hyperämie schützen, 2. aber auch Jodothyrin ins Blut secernieren, welches einerseits a) bei zu starker Gefäßerweiterung, wobei es in vermehrter Menge entsteht, durch Herzacceleration das Gehirn vor Anämie bewahrt, andererseits b) bei verstärkter Herztätigkeit die vor Hyperämie schützende mechanische Wirkung unterstützt, indem es die Vagi und Depressores erregt und so Herzschlagfrequenz und Blutdruck herabsetzt; 3. soll das Jodothyrin entstehen, indem mit der Nahrung, dem Wasser usw. in den Stoffwechsel gelangtes Jod gebunden wird; dies ist zugleich eine „Entgiftung", indem nach Cyon Jodsalze (Jodnatrium) umgekehrt wie das Jodothyrin die Wirksamkeit der Vagi und Depressoren herabsetzen. Ähnlich wie das Jodothyrin soll das phosphorsaure Natron wirken.

Gegen die Angaben Cyons hat sich v. Fenyvessy[4]) ausgesprochen, und in der Tat dürfte die Verbindung der chemischen mit der mechanischen Funktion der Schilddrüse etwas problematisch erscheinen, jedenfalls noch sehr der Bestätigung bedürfen; dagegen scheint mir die Verbindung der Entgiftungs- mit der Sekretionstheorie hier nicht so ohne weiteres abzuweisen, nachdem die analoge Vorstellung für die Nebennierenfunktion, wie wir sehen werden, immer mehr sichere Stützen gefunden hat. Indessen dürfte doch wohl nicht das Jod die Rolle des zu bindenden Giftes spielen, sondern eher, wie oben besprochen, dasselbe binden. Nach obigem zweifelhaft ist es, ob auch das Brom seine Stelle vertreten, welches Baldi[5]) in der Schilddrüse gelegentlich gefunden hat.

Wegen der Art und Weise, wie Cyon seine Darstellung mit der Bedeutung des Jods in der Kropf-Pathologie und -Therapie in Einklang zu bringen sucht, und vieler anderer Einzelheiten muß auf seine Originalarbeiten verwiesen werden.

III. Hirnanhang.

Eine gewisse Analogie zur Schilddrüse bietet schon in seinem Bau der Hirnanhang oder die *Hypophysis cerebri*, indem ihr vorderer drüsiger Teil epithelausgekleidete follikelähnliche Hohlräume zeigt; wegen näherer Einzelheiten über ihren Bau insbesondere beim Menschen sei hier

[1]) A. a. O., S. 511, ferner ebenda **73**, 42, 1898. — [2]) Diese Erfahrungen kann ich bestätigen. — [3]) A. a. O. und schon Zentralbl. f. Physiol. 1897, S. 357. — [4]) A. a. O. — [5]) Archives ital. de biol. **29**, 353, 1898.

besonders auf die Arbeit von Benda[1]) verwiesen. L. Neumayer[2]) unterscheidet kleine colloidale Zellen von größeren chromophilen, welche letzteren er als im Begriffe der Sekretion stehende Elemente anspricht; nach seiner Ansicht ist es hier kein Colloid, sondern ein Mucoid, welches an die Blutbahn abgegeben werde.

Für ein vikariierendes Eintreten der Hypophysenfunktion für diejenige der Schilddrüsen sind Beobachtungen über Vergrößerung der Hypophyse nach Schilddrüsenexstirpation angeführt worden (Rogowitsch[3]), welche aber wohl mehr als Degeneration zu deuten ist, indem sich Volumzunahme der Protoplasmamasse auf Kosten der Zellkerne, Vakuolenbildung usw. vorfand [H. Stieda[4]), Pisenti und Viola[5]), Hofmeister[6]), de Coulon[7]), Leonhardt[8])]. Auch Schönemann[9]) fand bei Untersuchung zahlreicher Leichen mit Kropf behafteter Menschen nicht Hypertrophie, sondern Entartung der Hypophyse, desgleichen bei Myxödem Boyce und Readles[10]), Pisenti und Viola u. a., hier allerdings liegen auch gelegentliche Beobachtungen von Hypertrophie vor (Uthoff[11]), Ponfick[12]) u. a.

Vergrößerung mit Gewebeentartung an der Hypophysis ist speziell bei der sogenannten „Akromegalie" beobachtet worden, einer in Verdickung der Extremitäten, besonders an ihren äußersten Enden, infolge Hypertrophie der Knochen und der Haut (letzteres auch im Gesicht, an der Nase und den Lippen) sich äußernden Erkrankung — und zwar schon von dem Entdecker dieser Krankheit, Marie[13]), wie auch von Massalongo[14]) u. a.; Cyon[15]) berichtet über Besserung der Symptome derselben durch Fütterung mit Hypophysensubstanz; nach A. Schiff[16]) soll letztere die Phosphorsäureausscheidung stark vermehren, die Stickstoffausscheidung dagegen nur unbedeutend; daher die besondere Einwirkung auf den Stoffwechsel der Knochensubstanz, welcher bei der Akromegalie offenbar eine Rolle spielt.

Die Exstirpation des Hirnanhangs, eine bei der anatomischen Lage desselben nicht leichte Operation, ist ausgeführt worden bei der Katze durch Marinescu[17]) und v. Eiselsberg[18]), beim Hunde durch Vassale und Sacchi[19]), und es starben diese Tiere binnen 14 Tagen unter kachexieähnlichen Symptomen, angeblich auch Andeutungen von Tetanie; Injektion von Hypophysenextrakt soll Besserung bewirkt haben. Neuerdings wollen übrigens Vassale und Generali[20]) hypophysektomierte Tiere längere Zeit gesund am Leben erhalten haben.

---

[1]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, S. 373. — [2]) Sitzungsber. der Münch. morphol.-physiol. Gesellsch. **16**, 95, 1900. — [3]) Zieglers Beiträge z. patholog. Anat. **4**, 453, 1889. — [4]) Ebenda **7**, 537, 1890. — [5]) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1890, S. 25, 26. — [6]) Fortschritte der Medizin 1893, Nr. 3 u. 4. — [7]) Virchows Arch. **167**, 53, 1896. — [8]) Ebenda **149**, 341, 1897. — [9]) Ebenda **129**, 310, 1892. — [10]) Journal of pathology and bacteriology 1892. — [11]) Deutsche medizin. Wochenschrift 1898. — [12]) Zeitschr. f. klin. Medizin **38** (1899). — [13]) Nouv. Iconogr. de la Salp. 1888, p. 173, 229; Brain **12**, 59, 1889. — [14]) Zentralbl. f. Nervenheilkunde **18**, 281, 1895. — [15]) Pflügers Arch. **73**, 484, 1898. — [16]) Wiener klin. Wochenschr. **10**, 277, 1896. — [17]) Compt. rend. soc. de biol. 1892, p. 509. — [18]) A. a. O., S. 31. — [19]) Archives ital. de biol. **22**, 133, 1895. — [20]) Zit. nach Schäfer.

Die hämodynamische Wirkung der intravenösen Injektion von wässerigem Hypophysenextrakt ist zuerst bei Gelegenheit der Entdeckung der Nebennierenextraktwirkung durch Oliver und Schäfer[1]) untersucht und als bedeutende, wesentlich durch Gefäßkontraktion erzeugte Blutdrucksteigerung beschrieben worden. Howell[2]) fand ferner, daß der Infundibularteil des Organs die wirksamen Bestandteile enthalte, deren weiterhin durch Schäfer und Swale Vincent[3]) zwei verschiedene unterschieden wurden: eine in Alkohol und Äther unlösliche blutdrucksteigernde und eine in Alkohol und Äther lösliche blutdrucksenkende Substanz. Beide werden durch Kochen nicht verändert; für gewöhnlich überwiegt bei der intravenösen Injektion die Wirkung der ersteren, wobei indessen die Blutdrucksteigerung bald durch Pulsverlangsamung kompensiert wird; letztere fällt für gewöhnlich nach Vagusdurchschneidung oder Atropinvergiftung weg, so daß die Blutdrucksteigerung infolge der Vasoconstriction besser hervortritt; öfter aber tritt auch jetzt noch Pulsverlangsamung ein, wahrscheinlich durch direkte Einwirkung aufs Herz (die sog. „Hypophysenreihen" Cyons). Hier erscheinen übrigens die Angaben widersprechend; während Livon[4]) auf der Höhe der Extraktwirkung verminderte Wirksamkeit von Vagus- und Depressorreizungen konstatierte (s. auch weiter unten über das Nebennierenextrakt), behauptet Cyon[5]), daß das Hypophysenextrakt, ebenso wie das Jodothyrin, die durch Atropin aufgehobene Herzvaguswirkung wiederherstelle. Der so wirkende Stoff soll eine organische Phosphorverbindung sein und phosphorsaures Natron ebenso wirken, d. h. wie Hypophysin und Jodothyrin als „Antidot" des Atropins, Muscarins und Jodnatriums.

Cyon[6]) hat ferner die Hypophysis direkt elektrisch gereizt und angeblich dieselben Wirkungen — Pulsverlangsamung — wie bei Injektion von Hypophysisextrakten gesehen; er nimmt an, daß die bei hohem Blutdruck — Aortenkompression, Asphyxie, Nebennierenextraktinjektion — auftretende Pulsverlangsamung durch einen Reiz auf die Hypophyse zustande komme, welcher zu vermehrter Produktion ihres die Vagusendigungen erregenden inneren Sekretes führe. Dieser Vorstellung sind freilich unter anderen Biedl und Reiner[7]) entgegengetreten; auf die heftige Polemik Cyons[8]) gegen dieselben kann hier nicht eingegangen werden.

Jedenfalls scheint die Frage nach der Funktion des Hirnanhangs noch lange nicht endgültig erledigt.

Viel mehr Einsicht hat sich im Laufe der letzten zehn Jahre in die Funktionen der Nebennieren ergeben, so daß man fast sagen kann, daß hier der Vorgang und die Bedeutung einer „inneren Sekretion" am klarsten zutage liegt, wenigstens von denjenigen Organen, welche nur innere Sekretion vollführen, also abgesehen von der Leber als „mehrflächiger Drüse", siehe oben.

---

[1]) Journ. of Physiol. **18**, 277, 1895. — [2]) Journal of Physiol. **24**, 19 der Proc. physiol. Soc., und **25**, 87, 1899. — [3]) Journal of experimental Medicine **3**, 245, 1898. — [4]) Compt. rend. soc. de biol. 1899, p. 170. — [5]) Pflügers Arch. **71**, 431. — [6]) A. a. O. und ebenda **73**, 339, 1898. — [7]) Ebenda, S. 385. — [8]) Ebenda **74**, 177; siehe auch **79**, 158, 1900.

IV. Die Nebennieren.

1. Anatomisches. Historisches. Vermuteter Zusammenhang der Nebennieren mit Pigmentanomalien.

Die Nebennieren — *Capsulae* oder *Glandulae (supra)renales*, früher auch *Renes succenturiati* genannt, sind seit ihrer Entdeckung durch Bartolommeo Eustacchi (Eustachius) im Jahre 1543 sehr bald als drüsenartige Hohlorgane bezeichnet worden, welche ein eigenartiges Sekret erzeugen sollten, — als „schwarze Galle" bezeichnete es Bartholin[1]) und nannte deshalb die Organe *Capsulae atrabiliariae* —, für welches man sich bemühte, einen Ausführungsgang zu suchen (Peyer, Valsalva u. a.), welcher nach den Nieren, dem Darme, ja selbst den Geschlechtsorganen führen sollte! Aber auch an anderen Vorstellungen über die Funktion der Nebennieren fehlte es nicht, so, daß sie ein blutverdünnendes, ein lymphatisches Organ, ja einfach ein nervöses Ganglion (Duvernoi) seien; — wir finden dieselben bei Haller[2]) sorgfältig aufgezählt; indessen fehlte es an experimentellen Stützen, und zwar jahrhundertelang, bis erst um die Mitte des 19. Jahrhunderts pathologische Beobachtungen das Interesse aktivierten: 1855 entdeckte Addison[3]) die nach ihm benannte Krankheit, in deren Symptomenkomplex eine abnorme Pigmentierung der Haut und der Schleimhäute — „bronzed skin" — besonders hervortritt, und welche unter nervösen und Stoffwechselstörungen und immer zunehmender Muskelschwäche zum Tode führt; und er fand in 13 derartigen Fällen pathologische Veränderungen an den Nebennieren, welche er als Grundlage der Erkrankung hinstellte. Man ist seitdem viel bemüht gewesen, nach Zusammenhängen zwischen Pigmentbildung und Nebennierenfunktion zu suchen, zumal nachdem in dem Organe selbst pigmentbildende „chromogene" Substanz sich fand — doch im allgemeinen mit zweifelhaftem Erfolge; zwar wollte Boinet[4]) nach Nebennierenverletzungen bei Ratten Anhäufung von schwarzem Pigment im Blute und mehreren Organen beobachtet haben und sprach geradezu von „experimenteller" Addisonscher Krankheit, auch Nothnagel[5]), Tizzoni[6]), Albanese[7]) u. a. haben vereinzelte derartige Beobachtungen veröffentlicht; indessen sprachen die Erfahrungen der Mehrzahl der Forscher gegen einen derartigen Zusammenhang. Von den sonstigen Ergebnissen der Exstirpations- usw. Versuche, welche zur Erkenntnis der inneren Sekretion der Nebennieren geführt haben, wird gleich die Rede sein; ihnen sollen hier noch einige Worte über die anatomisch-histologischen Grundlagen vorausgeschickt werden.

---

[1]) Institutiones anatomicae, p. 110. Offenbar sah er die an der Luft stärker werdende dunkle Färbung dessen, was wir jetzt die Marksubstanz nennen. — [2]) Elementa physiologiae 7, 407 ff., 1765. — [3]) On the effects of disease of the suprarenal bodies, London 1855. — [4]) Compt. rend. la soc. de biol., 1. Febr. 1896. — [5]) Zeitschr. f. klin. Med. 1, 77, 1880. — [6]) Arch. ital. de biol. 5, 333, 1884; 10, 372, 1888; Zieglers Beiträge z. pathol. Anat. 1889. — [7]) Arch. ital. de biol. 17, 239, 1892.

Nachdem wesentlich durch die Untersuchungen von J. F. Meckel[1]) und Nagel[2]) die Vorstellung von einem Hohlraume in den Nebennieren widerlegt worden war, unterschied man außer der äußeren Bindegewebskapsel die Rinden- und die Marksubstanz; die erstere zeigt radiären Bau, indem Balken oder Röhren von Bindesubstanz von der Oberfläche nach dem Inneren ziehen, zwischen welchen spezifische Zellen angeordnet sind, nach den einen in Form von Schläuchen, nach den anderen von Säulen oder ähnlich; diese Zellen enthalten stark lichtbrechende, fettähnliche Körnchen, welche indessen nach Osmiumbehandlung sich leichter lösen als echtes Neutralfett. Sie sind bei manchen Tieren in einer „mittleren Rindenschicht" zahlreicher vorhanden als in der inneren und äußeren Rindenschicht. Die Marksubstanz der Nebennieren enthält in einem grobmaschigen Gefäßnetz große, undeutlich begrenzte Zellen, welche „chromaffine", mit Eisenhämatoxylin sich schwarz färbende Massen enthalten, an welche der bald zu beschreibende, in Lösungen mit Eisenoxydsalzen Grünfärbung gebende Stoff gebunden ist. Hultgren und Andersson[3]), welche die vorstehenden Angaben machen, und auf deren große Arbeit auch wegen aller früheren, die Anatomie der Nebennieren betreffenden Arbeiten hier verwiesen werden muß, haben auch in Bestätigung früherer Angaben beobachtet, daß die chromaffinen Körper in den Markzellen gebildet werden und aus ihnen direkt in die Blutgefäße hineingelangen — vielleicht durch das Endothel hindurch —, während in der Rinde solche „sekretorische Veränderungen" nicht konstatiert werden können.

2. Nebennierenexstirpations- und Wiedereinpflanzungsversuche.

Wenige Monate nach Addisons Entdeckung veröffentlichte Brown-Séquard[4]) als erster die Ergebnisse von ein- und doppelseitigen Nebennierenausrottungen an Säugetieren verschiedener Art, welche sämtlich binnen weniger — höchstens 37 — Stunden tödlichen Erfolg hatten; er führte den Tod auf den Ausfall wichtiger Funktionen der Nebennieren zurück und erklärte sie als „lebenswichtiges Organ". Eine ganze Reihe von Forschern wiederholte die Operation in den nächsten Jahren und trat meistens der Ansicht Brown-Séquards entgegen, insofern sie behaupteten, daß einesteils die Nebennierenexstirpation nicht notwendig den Tod herbeiführe und anderenteils, wo dies der Fall sei, die Ursache in dem operativen Eingriffe zu suchen sei, welcher durch Peritonitis, Hernie, Nervenläsion, „Shok" usw. den letalen Ausgang bewirke: so Gratiolet[5]), welcher seine Versuche schon vor Brown-Séquards Veröffentlichung begonnen hatte, und Philippeaux[6]); ihnen trat Brown-Séquard[7]) entgegen auf Grund der nunmehr sichergestellten Beobachtung, daß einseitige bzw. unvollständige Entfernung das Überleben der Versuchstiere veranlassen kann. Gegen die Lebenswichtigkeit der Neben-

[1]) Abhandlungen aus der menschl. usw. Anat. u. Physiol., Halle 1806. — [2]) Joh. Müllers Arch. f. Anat. u. Physiol. 1836. — [3]) Skand. Arch. f. Physiol. **9**, 73, 1899. — [4]) Compt. rend. soc. de biol. **43**, 422, 542, 1856; Arch. générales de méd. 1856, p. 385, 572. — [5]) Compt. rend. soc. de biol. **43**, 468, 1856. — [6]) Ebenda, S. 904. — [7]) Ebenda **44**, 246; **45**, 1036, 1857; Journ. de la physiol. **1**, 160, 1858.

nieren wandten sich übrigens damals noch Berutti und Perosino, Harley[1]), Martin-Magron[2]) und vor allem Schiff[3]) (1863). Gratiolet und Harley operierten an Ratten, welche auch nach den neueren Erfahrungen von Boinet und anderen die „Epinephrektomie" am besten vertragen; Martin-Magron sah eine Katze zehn Tage, eine andere sieben Wochen die doppelseitige Exstirpation überleben.

Nach langer Pause nahm Nothnagel 1880 in seinen schon erwähnten Versuchen den Gegenstand wieder auf, desgleichen mehrere italienische Autoren, unter ihnen vorzugsweise Tizzoni[4]), welcher wieder, ähnlich wie Brown-Séquard in seinen allerersten Mitteilungen, auch die Entfernung nur einer Nebenniere für tödlich erklärte, vorausgesetzt, daß man lange genug warte, bis die oft spät eintretenden Folgen sich bemerkbar machten; diese Vorstellung wurde von Stilling[5]) abfällig und eingehend kritisiert, ferner bestritten, daß die von Tizzoni beobachteten Degenerationen im Zentralnervensystem als Folge der Nebennierenexstirpation auftreten; indessen wurden sie von Alezais und Arnaud[6]), welche übrigens die Lebenswichtigkeit des Organes leugneten, Boinet, de Dominicis[7]) u. a. bestätigt.

Am besten von den Säugetieren scheinen in der Tat die kleinen Nager die Operation zu vertragen — Ratten und Meerschweinchen —, schlechter schon die Kaninchen, am schlechtesten der Hund, wie insbesondere aus den Versuchen von Langlois[8]) hervorgeht; dieser Forscher sah Hunde die doppelseitige Exstirpation nicht länger überleben als 36 Stunden, wofern nicht mindestens $^1/_{11}$ bis $^1/_6$ der einen Drüse übriggelassen war, während Thiroloix[9]) ganz ähnliche Zeiten angibt, Szymonowicz[10]) die Hunde nur 15 Stunden im Durchschnitt die Operation überleben sah, Strehl und O. Weiß[11]), welche eine große Zahl der verschiedenartigsten Tiere operiert haben, zwischen 22 und 75 Stunden, Pal[12]) endlich meist 7 bis 8 Tage, doch blieb ein von ihm operierter Hund 4 Monate und 8 Tage am Leben: Biedl[13]), welcher dieses Tier obduziert hat, meint neuerdings wohl mit Recht, daß es sich hier zwar nicht um accessorische Nebennieren, wie sie bisweilen in der Bauchhöhle vorkommen, hier aber nicht gefunden wurden, gehandelt habe, wohl aber um solche an den Hoden (Zwischenzellen von Leydig, Hofmeister u. a.) oder Ovarien (Kornzellen von His und Plato): die besondere Widerstandsfähigkeit der Ratten gegen die Epinephrektomie soll sogar von dem geradezu regelmäßigen Vorkommen dieser letzteren herrühren.

Wie schon Supino[14]), so fanden Hultgren und Andersson[15]), daß die Überlebensdauer, speziell bei der Katze, nicht unerheblich verlängert wird,

---

[1]) Transact. pathol. soc. London **9**, 401; Brit. medical Rev. 1858, No. 41 u. 42. — [2]) Thèse d'agrégation, Paris 1863. — [3]) L'imparziale 1863, p. 234; Union médicale 1863, p. 347. — [4]) A. a. O. — [5]) Revue de médecine 1890. — [6]) Marseille médical 1894, p. 11, 94, 131, 195. — [7]) Arch. de physiol. 1894, p. 810; Wien. med. Wochenschr. 1897, S. 18. — [8]) Compt. rend. soc. de biol. 1892, p. 388 (mit Abelous); ebenda 1893, p. 444; Arch. de physiol. 1894, p. 410; Travaux du labor. de Richet **4** (1897). — [9]) Société anatomique 1892, p. 207 u. 1893. — [10]) Pflügers Arch. **64**, 19. — [11]) Ebenda **86**, 107, 1901. — [12]) Wien. klin. Wochenschr. 1894, S. 48; Semaine médicale 1894, p. 508 (mit Berdach). — [13]) „Innere Sekretion", in Wien. Klinik 1903. — [14]) Arch. ital. de biol. **18**, 327, 1892, und Riforma medica 1892, p. 685. — [15]) A. a. O.

wenn man zwischen der Exstirpation der einen und der anderen Nebenniere einige Zeit verfließen läßt bzw. dieselbe in getrennten Sitzungen ausführt; ja Kaninchen können in diesem Falle monatelang gesund am Leben bleiben. Auch Kastration soll die Überlebensdauer bei Katzen etwas verlängern (nach dem oben Erwähnten würde man das Gegenteil vermuten!).

Was nun die Erscheinungen betrifft, unter welchen die Folgen der Nebennierenexstirpation sich zeigen, so können sie bei Vermeidung von Nebenverletzungen, Shock und Infektion unmittelbar nach der Operation recht geringfügig sein, insbesondere beim Meerschweinchen. Ob weiterhin der thyreopriven Tetanie analoge Krämpfe regelmäßig vorkommen, erscheint zweifelhaft; sicherer ist die allgemeine Prostration, sowohl psychischer Natur, als speziell in Gestalt wirklicher Muskelschwäche; letztere ist nicht nur beim Kaltblüter, wovon unten ausführlicher zu sprechen sein wird, sondern auch beim Warmblüter (Langlois, Strehl und Weiß) konstatiert. Erhöhte Giftigkeit des Harns ist, abweichend von der Schilddrüsenexstirpation, hier nicht gefunden worden, wohl aber gelegentlich Polyurie, auch wohl vermehrte Phosphatausscheidung, wogegen, speziell beim Menschen in Addisonscher Krankheit Verminderung der Harnstoffausscheidung und Vermehrung des Indicans sichergestellt ist. Eine von Szymonowicz behauptete Steigerung der Blutkörperchenzahl nach Nebennierenexstirpation konnten Hultgren und Andersson nicht bestätigen, auch die Beobachtungen hierüber an Addison-Kranken sind sehr schwankend.

Bei zu Tode führender vollständiger Exstirpation ist Appetitlosigkeit und kontinuierlich abnehmendes Körpergewicht die Regel; in der letzten Zeit (24 bis 48 Stunden) vor dem Tode tritt ein charakteristischer starker Abfall der Körpertemperatur ein (Langlois, Strehl und Weiß, Hultgren und Andersson); subcutane Injektionen von Nebennierenextrakt vermögen dann vorübergehend die Temperatur zu steigern und das Allgemeinbefinden zu bessern, welches letztere auch Brown-Séquard 1892[1]) konstatiert hat, ohne daß indessen die Lebensdauer der Tiere hierdurch wesentlich verlängert worden wäre.

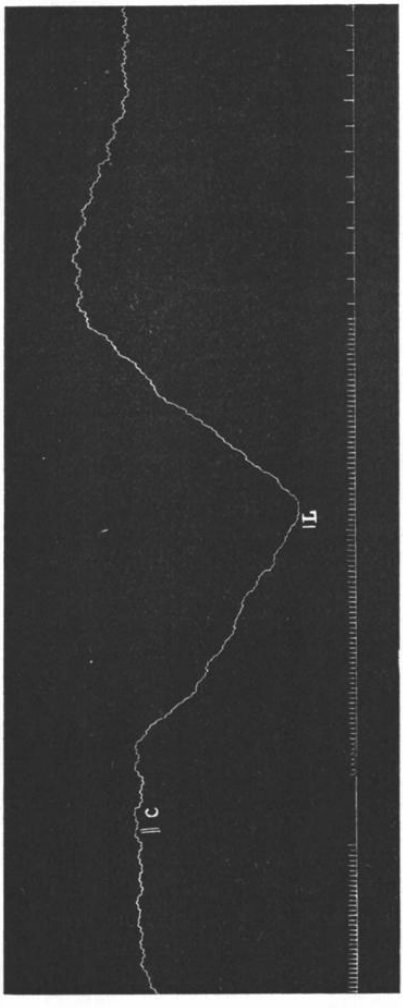
Ein letztes Symptom endlich, welches erst in letzter Zeit, seitdem die hämodynamischen Wirkungen der intravenösen Nebennierenextraktinjektion entdeckt worden sind (siehe unten), Beachtung gefunden hat, ist die Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks. Man hat wohl darauf hingewiesen, daß eine solche überhaupt bei moribunden Tieren die Regel sei; indessen glaube ich hier mit allem Nachdruck darauf hinweisen zu müssen, daß Strehl und O. Weiß[2]) gezeigt haben, daß auch nach einseitiger Nebennierenexstirpation der zunächst hoch bleibende Blutdruck sofort abfällt, wenn die abführende Vene der zweiten intakten Nebenniere zugeklemmt wird; sobald die Klemme gelöst wird, steigt der Blutdruck wieder zur Norm an (Fig. 1 u. 1a a. f. S.); hiermit ist geradezu die innere Sekretion des blutdrucksteigernden Prinzips bewiesen (siehe unten). Langsames Einfließenlassen von Nebennierenextrakt in das Gefäßsystem eines beiderseitig operierten Tieres vermag den Blutdruck stundenlang hoch zu halten, freilich die Lebensdauer auch nicht in infinitum zu verlängern,

[1]) Compt. rend. soc. de biol. 1893, p. 467. — [2]) A. a. O.

was schon für eine daneben existierende entgiftende Funktion spricht.

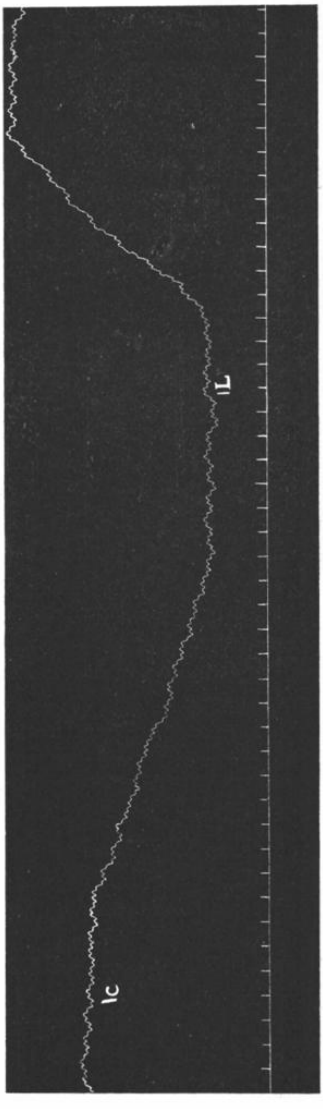
Eine solche ist begründet worden speziell von Langlois und seinen Mitarbeitern auf Nebennierenexstirpationsversuche am Frosch. Abelous

Fig. 1.



Männliches Kaninchen. — Aufzeichnung des Druckes in der rechten Carotis mit dem Quecksilbermanometer. Die rechte Nebenniere war bereits exstirpiert. Bei *C* Kompression der Vene der linken Nebenniere. Bei *L* Aufhebung der Kompression. Normale Höhe des Blutdrucks gleich 125 mm Quecksilbersäule. Fünftelsekundenmarken, dann Sekundenmarken. $^2/_3$ nat. Gr. (Nach Strehl und O. Weiß.)

Fig. 1a.



Weibliches Kaninchen. — Dieselben Vornahmen wie bei dem Tiere der Fig. 1. Normale Höhe des Blutdrucks gleich 130 mm Quecksilbersäule. Sekundenmarken. $^2/_3$ nat. Gr. (Nach Strehl und O. Weiß.)

und Langlois fanden [1]), daß Frösche, welchen sie beide Nebennieren (Suprarenalkörper, als „*Corpora heterogenia*“ schon von Swammerdam entdeckt) vollständig oder bis auf weniger als ein Viertel (Länge) der einen austrennten,

[1]) Compt. rend. soc. de biol. 1891, p. 292, 835.

regelmäßig starben, und zwar Winterfrösche nach 12 bis 13 Tagen, Sommerfrösche durchschnittlich nach 48 Stunden: nach den Erfahrungen von Albanese[1]) und Gourfein[2]) kommt es anscheinend mehr auf die Temperatur an, in welcher die Frösche gehalten werden. Vom zweiten Tage nach der Operation ab fällt dabei große Trägheit der Muskelbewegungen auf, die schließlich in Lähmung der Hinterextremitäten übergeht; der Tod tritt unter Pupillenverengung und Atemlähmung ein und wird beschleunigt durch häufige Anreizung zu Muskelbewegungen, welche dann um so schneller erlahmen.

Da ferner diese Autoren in einem vorgerückteren Stadium die indirekte Erregbarkeit der Muskeln (vom *N. ischiadicus* aus) aufgehoben fanden, während die direkte noch bestand, so verglichen sie die von ihnen ja als Autointoxikation gedeutete Wirkung der Epinephrektomie mit derjenigen des Curares, ein Vergleich, welcher übrigens durch Gourfein und andere Autoren sehr bekämpft worden ist.

Abelous und Langlois fanden weiterhin[3]), daß Injektion des Blutes von einem der Nebennieren beraubten Frosche in die Blutbahn eines anderen ebenso operierten Frosches die Erschöpfungserscheinungen rasch verstärkt und den Tod beschleunigte; Analoges gilt nach ihnen auch für den Warmblüter (Meerschweinchen); endlich soll nach ihren Versuchen das alkoholische Extrakt der Muskeln von epinephrektomierten Fröschen, in die Blutbahn ebensolcher injiziert, ebenso wirken, ja sogar bei gesunden vorübergehende Kontrakturen erzeugen: viel ausgesprochener, ja tödlich wurde die Wirkung des Muskelextrakts, wenn die zu seiner Herstellung verwendeten operierten Frösche vorher tetanisiert worden waren; ja es wirkte auch das Extrakt tetanisierter Muskeln nicht operierter Tiere in gleicher Weise. Da inzwischen auch Albanese[4]) die leichtere Ermüdbarkeit der epinephrektomierten Tiere konstatiert hatte, so nahmen Abelous und Langlois[5]) an, daß die Nebennieren die Funktion haben, giftige Produkte der Muskeltätigkeit, welche eventuell die Ermüdungserscheinungen bewirken, unschädlich zu machen.

Hieran schlossen sich noch Versuche über die Muskelermüdung bei Addisonkranken[6]); Langlois gab an, daß die sehr verkürzte ergographische Kurve bei solchen Patienten ein normaleres Aussehen gewinnt, d. h. die Hubhöhen größer werden und der Eintritt der Ermüdung verzögert wird, wenn man den Kranken mit Nebennierenextrakt behandelt. Ferner untersuchten Langlois und Charrin[7]) das Verhalten (Hypertrophie, Degeneration) der Nebennieren bakteriellen Infektionen gegenüber, sowie ihre etwaige antitoxische Wirkung auf die Infektionsgifte.

Eine wichtige Stütze sowohl für die Entgiftungs-, als auch für die sekretorische Theorie wäre nach dem, was wir bezüglich der Schilddrüse erfahren haben, von gelungenen Versuchen zu erwarten, die Nebennieren wieder einzupflanzen („*greffe surrénale*“). Positive Ergebnisse in dieser Richtung

---

[1]) Arch. italiennes de biol. **17**, 239, 1892; **18**, 49, 1893. — [2]) Revue médicale de la suisse romande 1896. Gourfein ist Schüler Schiffs, welcher in seinen letzten Lebensjahren seine Ansicht (vgl. oben) wieder zugunsten der Lebenswichtigkeit der Nebenniere änderte. — [3]) A. a. O. u. Compt. rend. soc. de biol. 1892, p. 165, 623. — [4]) A. a. O. — [5]) Arch. de physiol. 1892, p. 269, 465; 1893, p. 437, 720. — [6]) Ebenda 1892, p. 721; Compt. rend. soc. de biol. 1892, p. 623; Presse médicale, 19. sept. 1896; Artikel „Addison“ in Richets Dict. de physiol. — [7]) Compt. rend. soc. de biol. 1893, p. 812; 1894, p. 410; 1896, p. 131, 708.

will an Fröschen Abelous[1]) erhalten haben, ebenso Gourfein[2]); dagegen gelang letzterem Autor keine erfolgreiche Wiedereinpflanzung der Nebennieren beim Meerschweinchen, ebenso mißlang die Transplantation auch Langlois, Hultgren und Andersson, Poll[3]), sowie Strehl und Weiß; eine vorläufige Mitteilung über erfolgreiche Einheilung exstirpierter Nebennieren beim Kaninchen hat 1902 Schmieden[4]) gemacht, doch ist ausführlichere Bestätigung bisher nicht erfolgt.

Somit stützen sich unsere weiteren Fortschritte in der Erkenntnis der Nebennierenfunktion vornehmlich auf die Versuche mit Extrakten dieser Organe.

3. Die Wirkungen des Nebennierenextrakts; sein wirksamer Bestandteil; Chemismus der Nebennierenfunktion; Beziehungen der Nebennieren zum Nervensystem.

Schon 1879 sah Pellacani[5]) als Folge der subcutanen Injektion von Nebennierenextrakt bei Säugetieren Vergiftungserscheinungen und den Tod eintreten, glaubte aber, daß diese toxischen Wirkungen den meisten Organextrakten gemeinsam seien; von Ziino[6]) und di Mattei[7]) wurden sie sogar einfach als Fäulnisvergiftung oder Infektion gedeutet. Dagegen fanden etwas später Foà und Pellacani, daß sich im alkoholischen Extrakt der Organe eine spezielle giftige Substanz befinden müsse. Guarnieri und die Gebrüder Marino-Zuco[8]) suchten sie im Wasserextrakt und hielten sie mit dem hierin gefundenen Neurin für identisch; Neurininjektion sollte dasselbe Symptomenbild hervorrufen wie Nebennierenexstirpation, was indessen von Supino[9]) und allen späteren Forschern durchaus in Abrede gestellt wurde.

Allerdings enthält die Nebenniere Neurin; aber weder dieses noch die von Nabarro[10]) gefundenen Eiweißkörper derselben — „Zellglobulin“ und Nucleoproteïde, noch auch die von Manasse[11]) angegebene und für Jecorin gehaltene, von Moore[12]) nicht wiedergefundene reduzierende Substanz sind das eigentlich charakteristische und wirksame Prinzip des Organs; und obwohl die älteren, gleich zu erwähnenden Erfahrungen über den Farbstoff bzw. das Chromogen der Nebenniere auf die richtige Spur hindeuteten, so brachten doch wirkliche Klarheit erst 1894 die Versuche von Oliver und Schäfer[13]), welche das Verhalten des Blutdrucks und der Atmung bei intravenöser Injektion von Nebennierenextrakt untersuchten und die merkwürdige Tatsache konstatierten, daß unmittelbar nach der Einspritzung auch sehr geringer Extraktmengen der Blutdruck außerordentlich stark ansteigt,

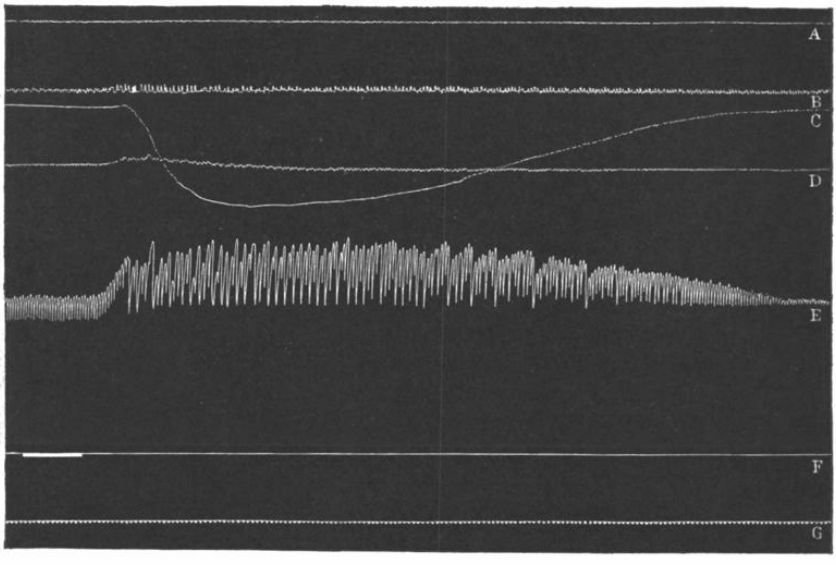
---

[1]) Compt. rend. soc. de biol., 12. nov. 1892; Arch. ital. de biol. **22** (1895). — [2]) A. a. O. — [3]) Zentralbl. f. Physiol. **12**, Nr. 10, 1898. — [4]) Pflügers Arch. **90**, 113, 1902. — [5]) Arch. per le scienze med. **2**, 1, 1879. — [6]) Giornale internaz. di scienze med. **3** (1880). — [7]) Arch. per le scienze med. **6**, 245, 1883. — [8]) Arch. ital. de biol. **10** (1888) u. Moleschotts Untersuchungen **14**, 59, 617, 1892. — [9]) A. a. O. — [10]) Journ. of Physiol. **17**, Proceed. physiol. soc. 1895, p. 17. — [11]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 478, 1895. — [12]) Siehe Schäfers Textbook of Physiol. **1**, 91. — [13]) Journ. of Physiol. **16**, Proc. physiol. soc. 1894, p. 1; **17**, Proc. physiol. soc., p. 9; **18**, 231, 1895.

welche Wirkung bis zu einigen Minuten dauert, um dann allmählich zurückzugehen, im allgemeinen ohne jede dauernde Schädigung des Versuchstieres.

Dieses selbe Ergebnis wurde später[1]) angeblich unabhängig auch von Szymonowicz und Cybulski[2]) erhalten und weiterhin von allen Forschern bestätigt; größere, die hierhergehörigen Erfahrungen zusammenfassende Arbeiten sind insbesondere von Langlois[3]) und von mir[4]) veröffentlicht worden; indessen muß hier betont werden, daß alles Wissenswerte über die hämodynamische Wirkung des Nebennierenextraktes eigentlich schon von Oliver und Schäfer selbst in ihrer ausführlichen Veröffentlichung richtig beschrieben worden ist, so daß einige weiterhin streitig gewordene Punkte

Fig. 2.



Hund von 9¼ kg, nur Morphiumnarkose (nach Oliver und Schäfer).
A Bewegung des Vorhofs (schlecht aufgezeichnet), *B* der Herzkammer, *C* Milzvolumen, *D* Vorderbeinvolumen, beide onkographisch, *E* Blutdruck aus der *art. femoralis*, *F* Abszisse mit Signal der Injektion von Abkochung von 0,0037 g Kalbsnebennieren. *G* Zeit in Sek.

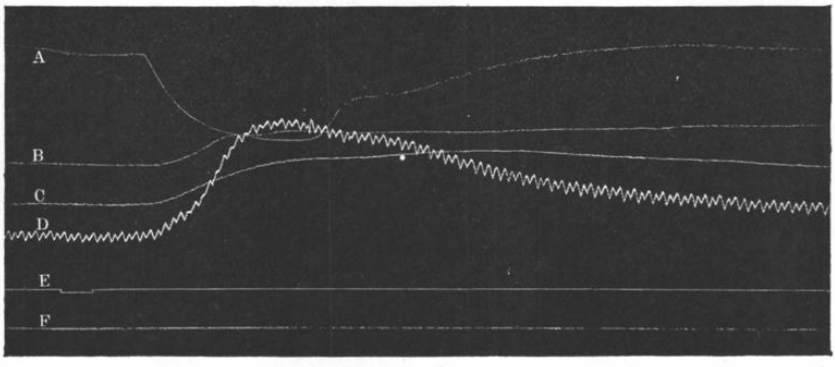
nur in ihrem Sinne Bestätigung gefunden haben: Das gilt insbesondere für die direkte Herzwirkung und den wesentlich peripherischen Ursprung der Gefäßverengerung.

Was nun in genauerem Eingehen auf die Einzelheiten die Wirkung der intravenösen Injektion betrifft, so ist vorab zu bemerken, daß das hierzu verwendete Extrakt aus der Nebenniere mit Wasser oder Alkohol hergestellt sein kann und durch Kochen nichts von seiner Wirksamkeit einbüßt (bestätigt von Gluzinski, Gourfein u. a.); sie tritt in der gleich zu be-

[1]) Die erste Veröffentlichung liegt ein volles Jahr später als diejenige von Oliver u. Schäfer; also nicht „gleichzeitig", wie in vielen Arbeiten späterer Forscher zu lesen ist! — [2]) Anz. d. Krakauer Akad., 4. Febr. u. 4. März 1895; Gazeta lekarska 1895, p. 299. — [3]) Les Capsules surrénales, Paris 1897. — [4]) Pflügers Arch. **78**, 97.

schreibenden Weise eben nur bei direkter Einverleibung in die Blutbahn, nicht auch bei subcutaner Injektion auf, und zwar bei allen Warmblütern in gleicher Weise. Wo nicht, wie bei manchen Kaninchen mit degenerierten Schilddrüsen, die Wirksamkeit des Herzvagus eine herabgesetzte ist, muß im allgemeinen unterschieden werden, ob die Injektion bei intakten oder bei durchschnittenen oder durch Atropin gelähmten Vagis ausgeführt wird. Im erstgenannten Falle tritt bald nach Beginn der Drucksteigerung bedeutende Pulsverlangsamung auf, welche die Drucksteigerung zum Teil kompensiert und allmählich in dem gleichen Maße nachläßt, wie auch die durch die Extraktinjektion an und für sich erzeugte Drucksteigerung (siehe Fig. 2). Bei gelähmten Vagis nämlich kann sich, wenn nicht zu große aber doch zu maximaler Wirkung genügende Extraktmengen injiziert werden, die Drucksteigerung frei entwickeln und den doppelten bis dreifachen Wert des normalen bzw. bisher vorhanden

Fig. 3.



Hund von 24 kg, Morphin, wenig Curare, künstliche Atmung, beide Vagi durchschnitten. *Plexus brachialis* rechts durchschnitten, links nicht (nach Oliver und Schäfer).

A Nierenvolum
B Volum des rechten,
C des linken Vorderbeins
} onko- bez. plethysmographisch.

D Blutdruck, Carotis.
E Abszisse mit Marke, Injektion des alkohol. Extrakts von $^1/_2$ Kalbs-Nebenniere.
F Zeit in $^1/_2$ Sek.

gewesenen Blutdruckes erreichen: ich habe Maximalwerte bis weit über 300 mm Quecksilber beobachtet; 240 bis 280 ($^1/_3$ Atmosphäre!) werden sehr gewöhnlich erreicht. Nach einmaliger, relativ rasch erfolgter Injektion hält sich der Druck nur kürzere Zeit auf diesem Maximalwert, um dann langsam und allmählich wieder zur Norm abzusinken (siehe Fig. 3). Hier sind die respiratorischen Blutdruckschwankungen erhalten geblieben, offenbar, da künstliche Atmung unterhalten wurde; gewöhnlich, wenn letzteres nicht der Fall ist, bleiben sie im Beginne und auf der Höhe der Extraktwirkung aus, entsprechend der gleich zu besprechenden Abflachung der natürlichen Atmung. Bei größeren Dosen und genügend langsamem Gang der Schreibfläche kann man geradezu ein senkrechtes Emporsteigen der manometrischen Schreibspitze bzw. der Blutdruckkurve konstatieren (Fig. 3a).

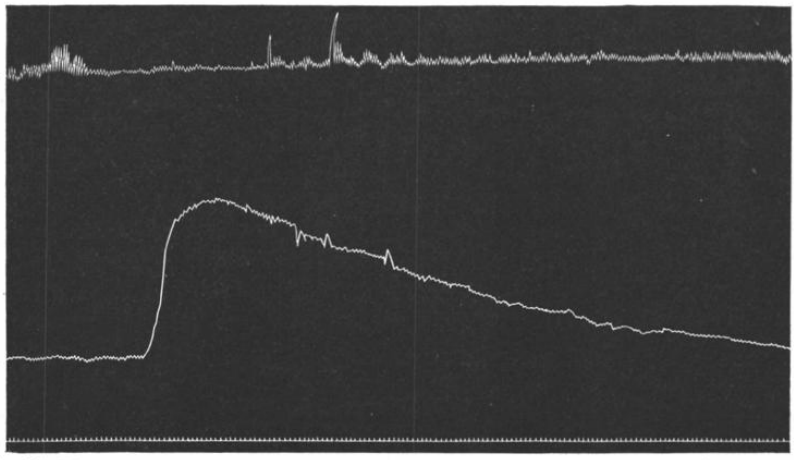
Die Frage nach dem Mechanismus dieser Blutdrucksteigerung ist bereits von Oliver und Schäfer selbst ganz richtig dahin gedeutet worden, daß sie durch peripherisch erzeugte Konstriktion der Gefäße, ins-

besondere der kleineren Arterien erzeugt ist, unterstützt durch verstärkte Herztätigkeit infolge direkter Nebennierenextraktwirkung auf das Herz.

Was die Beweise hierfür betrifft, so ist das Erblassen der Gewebe bzw. die Verengerung der kleineren Gefäße direkt ad oculos zu konstatieren; sie betrifft natürlich vorwiegend das Splanchnicusgebiet, wie in den Kurven von Oliver und Schäfer durch onkometrische Registrierung der Volumenschwankungen der Bauchorgane verdeutlicht ist.

Siehe in Fig. 2 und 3 die enorme Abnahme des Milzvolumens; in letzterer Figur ist die Constriction im Splanchnicusgebiet so stark, daß Blut in die Extremitäten hineingedrängt wird und dieselben eine Volumenzunahme (*B* und *C*) aufweisen; in anderen Fällen sinkt auch hier das Volumen stark, und zwar gleichgültig, ob der Nervenplexus der Extremität durchschnitten ist oder nicht, was auf die peripherische Entstehung der Constriction untrüglich hinweist.

Fig. 3a.



Hund, Nebennierenextrakt. — 1/8 nat. Gr. (Nach Boruttau.)

Daß die Vasoconstriction peripherisch bedingt ist, folgerten schon Oliver und Schäfer daraus, daß sie auch nach hoher Rückenmarksdurchschneidung oder Zerstörung der *Medulla oblongata* eintritt, welche Tatsache auch von Biedl[1]), Velich[2]), Langlois[3]) und mir[4]) bestätigt worden ist; daß Szymonowicz und Cybulski die Blutdrucksteigerung nach Rückenmarksdurchschneidung ausbleiben sahen, muß auf Shok oder einen Versuchsfehler zurückgeführt werden; immerhin weisen einige Erfahrungen, so ein schnellerer primärer Druckanstieg bei Nebennierenextraktinjektion in die Carotis hirnwärts, gelegentlich auch bei intravenöser Injektion vor dem späteren länger dauernden eintretend, darauf hin, daß eine mehr nebensächliche Erregung des bulbären Gefäßzentrums doch nicht ganz von der Hand zu weisen ist, für welche auch Cyon[5]) eintritt.

---

[1]) Wien. klin. Wochenschr. 1896, S. 157. — [2]) Wien. med. Blätter 1896, Nr. 15 bis 21. — [3]) Monographie aus den Travaux du labor. de Richet, p. 131. — [4]) A. a. O. — [5]) Pflügers Arch. **74**, 97, 1899.

Besonders eklatant wird die peripherische Wirkung ferner dadurch bewiesen, daß Durchschneidung beider Splanchnici auf der Höhe der Extraktwirkung den Blutdruck kaum merklich und nur vorübergehend herabsetzt, und daß der durch diese Operation vorher stark gesunkene Blutdruck durch Nebennierenextraktinjektion auf die Dauer ihrer Wirkung bis über die Norm gesteigert werden kann.

Schwieriger ist die Beantwortung der demnächst sich einstellenden Frage, ob die an der Peripherie stattfindende vasoconstrictorische Wirkung des Nebennierenextraktes an den peripherischen Neuronen des sympathischen Nervensystems oder an der glatten Muskulatur der Gefäße angreift.

In letzterem Sinne schien Oliver und Schäfer die von ihnen gemachte Erfahrung zu sprechen, daß das Nebennierenextrakt die Tätigkeit des Herzens sowie der quergestreiften Körpermuskulatur zu verstärken imstande ist. Die Wirkung aufs Herz sei deshalb gleich hier und auch insofern mitbesprochen, als sie bei der Entstehung der Blutdrucksteigerung mit beteiligt sein kann.

Oliver und Schäfer beobachteten, daß die Kontraktionen des an einer volumetrischen Vorrichtung arbeitenden Froschherzens auf Durchspülung mit Nebennierenextrakt hin vergrößert und beschleunigt wurden, und ich habe mit dem Jacobjschen Apparate gefunden, daß die Arbeitsleistung dabei in der Tat nicht unbeträchtlich gesteigert ist.

Nach Oliver und Schäfer können Froschherzen, welche Gruppenbildung der Systolen zeigen, durch die Extraktwirkung zu anhaltend regelmäßiger Tätigkeit gebracht werden; im weiteren Verlaufe wird die diastolische Erschlaffung unvollkommen und schließlich erfolgt systolischer Stillstand.

Auch die durch Häkchen, Fäden und Schreibhebel direkt registrierten Herzsystolen der Warmblüter (bei geöffneter Brusthöhle) fanden dieselben Autoren stets vergrößert; dasselbe wurde von Gottlieb[1]), von mir (durch vergleichende Registrierung des intracardialen und arteriellen Drucks), sowie am isolierten Warmblüterherzen von Hedbom[2]) und Cleghorn[3]) bestätigt; außer der Verstärkung ist übrigens bei vorher vorgenommener Vaguslähmung oft auch Beschleunigung (diese besonders deutlich bei der Schildkröte — Langlois) zu beobachten; sehr große Dosen können übrigens Pulsverlangsamung und Stillstand in Diastole machen (vgl. weiter unten).

Ob die Herzwirkung des Nebennierenextraktes eine direkt muskuläre ist oder durch Vermittelung des Herzsympathicus (bzw. Vagus) bzw. der intracardialen Nervenelemente zustande kommt, wird natürlich von den Anhängern der myogenen Lehre, wie von denjenigen der neurogenen jedesmal in ihrem Sinne beantwortet.

Für die muskuläre Wirkung ist die Erfahrung von Oliver und Schäfer herangezogen worden, daß sowohl beim Warmblüter als beim Kaltblüter die intravenöse Nebennierenextraktinjektion auf längere Zeit hinaus bei gleichbleibender Reizstärke die Hubhöhe des quergestreiften Muskels vergrößert und ihre Dauer verlängert, ähnlich kleinen Veratrindosen; ich

[1]) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **30**, 99, 1896. — [2]) Skand. Arch. f. Physiol. **8**, 147, 1898. — [3]) Amer. Journ. of Physiol. **2**, 273, 1899.

fand dies, und zwar auch am ausgeschnittenen curaresierten Froschmuskel bestätigt, die Verlängerung, insbesondere des Erschlaffungsstadiums, jedoch etwas an das erste Ermüdungsstadium erinnernd.

Eine endgültige Beantwortung der in Rede stehenden Frage scheint angebahnt, jedoch vorderhand durch Verwickelungen aufgehalten angesichts der Tatsache, daß das Nebennierenextrakt weitere Wirkungen auf fast alle sympathisch innervierten Muskelapparate besitzt.

Hier ist zunächst die zuerst von Lewandowsky[1]) gemachte, von mir, Langley[2]) und allen anderen Autoren bestätigte Beobachtung zu erwähnen, daß die intravenöse Nebennierenextraktinjektion starke Pupillenerweiterung, sowie (bei geeigneten Tieren) Zurückziehung der Nickhaut und *Retractio bulbi* bewirkt: Diese Wirkung soll auch nach Degeneration des Sympathicus bestehen bleiben, ja nach allerneuster Mitteilung von Meltzer[3]) soll in diesem Falle auch die subcutane Injektion des Extraktes mydriatisch wirksam werden, die es normal niemals ist!

Ferner bewirkt die Nebennierenextraktinjektion nach Lewandowsky Aufrichtung der Haare und nach Langley starke Speichelsekretion aus der Submaxillardrüse und verstärkte Tränensekretion, auch nach Nervendegeneration oder Atropininjektion, doch hat sie keine Wirkung auf die Schweißdrüsen.

Die Darmperistaltik wird, wie ich zuerst, sowie unabhängig davon Pal[4]) beobachtete und Langley sowie Bottazzi bestätigen konnten, durch Nebennierenextrakt gehemmt; auch auf die Ösophagusmuskulatur ist nach unseren Beobachtungen bei Injektion wie bei direkter Applikation auf ausgeschnittene Muskelstreifen vom Froschösophagus die Wirkung eine rein erschlaffende; Kontraktionswirkung am Magen will dagegen neuerdings Dixon[5]) gesehen haben. Wenn wirklich nur das erstere zutrifft und außerdem die unten zu besprechende Atemhemmungswirkung in Betracht gezogen wird, so läge es nahe, alle verstärkenden oder tonisierenden Wirkungen des Nebennierenextraktes als direkt muskulär, alle erschlaffenden oder hemmenden als nervös anzusehen.

Bemerkenswert ist aber die Beobachtung von Spina[6]), daß die Hirngefäße durch Nebennierenextrakt nicht verengert, vielmehr das Gehirn blutreicher wird; Brodie und Dixon[7]) geben allerjüngst dasselbe für die Lungengefäße an, und indem sie in der bekanntlich streitigen Frage nach den Gefäßnerven dieser beiden Organe neue experimentelle Argumente für deren Nichtexistenz beizubringen suchen, meinen sie eben, daß das Nebennierenextrakt überall die gleichen Effekte hervorbringe wie die Erregung des sympathischen Nervensystems, d. h. Kontraktion, wo dessen motorische, und Erschlaffung, wo dessen hemmende Elemente im Übergewicht sind.

Indessen sei an die gelegentliche passive Volumvergrößerung der Extremitäten in Oliver und Schäfers Kurven erinnert, welcher auch in Gehirn und Lunge eine Gefäßerweiterung trotz Vorhandenseins von Vasomotoren ent-

[1]) Zentralbl. f. Physiol. **12**, 599, 1898; Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 360. — [2]) Journ. of Physiol. **27**, 237, 1901. — [3]) Zentralbl. f. Physiol. **17**, 651 f., 1904. — [4]) Zit. nach Lewandowsky. — [5]) Journ. of Physiol. **28**, 73, 1902. — [6]) Pflügers Arch. **76**, 204, 1899. — [7]) Journ. of Physiol. **30**, 476, 1904.

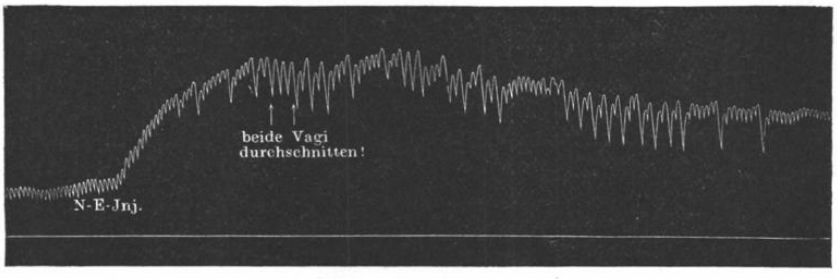
sprechen könnte; darum erscheint mir die Frage definitiv doch noch nicht erledigt [1]).

Einige kurze Worte erfordern noch die bei intravenöser Injektion von Nebennierenextrakt auftretende Pulsverlangsamung, sowie die Veränderung der Atembewegungen.

Die erstere pflegt, wie schon oben erwähnt, bei kleinen Extraktdosen nur bei intakten Vagis aufzutreten; indessen ist sie an der Katze schon von Langley [2]) auch bei durchschnittenen Vagis beobachtet und von Verworn [3]) am Kaninchen hier ebenso oft wie bei intakten Vagis erhalten worden (siehe Fig. 4). Beim Hunde scheint sie am seltensten aufzutreten und dann meistens erst im späteren Verlaufe hoher Drucksteigerungen nach sehr großen Dosen; hier kann sie gelegentlich zu plötzlichem tödlichen Herzstillstand führen [4]).

Während nun die im zweiten Falle, bei intakten Vagis erhaltene Pulsverlangsamung von Oliver und Schäfer, sowie Biedl und Reiner auf eine direkte Erregung des bulbären Vaguszentrums durch das Extrakt

Fig. 4.



Kaninchen, Nebennierenextrakt. — 1/4 nat. Gr. (Nach Verworn.)

zurückgeführt wurde, glaubt Verworn umgekehrt, daß letzteres das Vaguszentrum lähme, weil er fand, daß auf der Höhe der Blutdrucksteigerung nach Nebennierenextraktinjektion Depressorreizung unwirksam ist (wie oben S. 18 Livon bei der durch Hypophysenextraktinjektion hervorgerufenen Blutdrucksteigerung), insbesondere keine Pulsverlangsamung macht. Da andererseits nach seinen Erfahrungen Steigerung des Blutdrucks auf anderem Wege — Aortenkompression, Asphyxie — ebenso wie Sauerstoffmangel die Erregbarkeit des Vaguszentrums erhöht, glaubt er, daß auch die bei intakten Vagis auftretende Pulsverlangsamung durch Nebennierenextrakt keine echte Vagus-, sondern direkte Herzwirkung sei. Hiergegen hat Kahn [5]) eingewendet, daß nach Gourfein [6]), Szymonowicz und Cybulski [7]) und Langley [8]) größere Dosen Nebennierenextrakt die peripherische Vagusreizung unwirksam machen (wenigstens mit bezug auf die Pulsfrequenz), und daß dies auch die Unwirk-

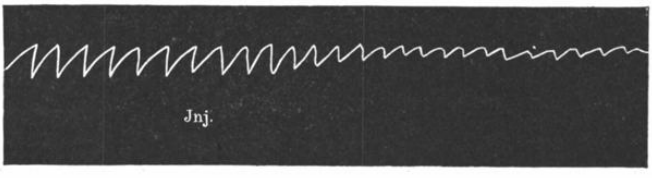
[1]) Die neue große Arbeit von Elliott (Journ. of Physiol. **32**, 401, 1905) konnte leider nicht mehr berücksichtigt werden; es soll dies im Supplementband erfolgen. — [2]) A. a. O., S. 247. — [3]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903, S. 65. — [4]) Vgl. Oliver und Schäfers Kurve, Journ. of Physiol. **18**, 261. — [5]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903, S. 522. — [6]) Compt rend. 1895, 5 août. — [7]) Pflügers Arch. **74**, 146, 1896. — [8]) A. a. O., S. 245.

samkeit der Depressorreizung erkläre, ohne daß man mit Verworn eine Sonderstellung der Vaguspulse bei der Nebennierenextraktinjektion anzunehmen habe. Übrigens sah ich persönlich dieselben beim Hunde auch stets wegfallen, sobald ich Atropin einspritzte.

Die Atembewegungen werden durch die Nebennierenextraktinjektion sofort abgeflacht und ihre Frequenz vermindert, so daß eine oder mehrere längere exspiratorische Pausen eintreten (vgl. Fig. 8); dies soll nach Kahn[1]) nach wiederholter Injektion nicht mehr der Fall sein, sondern nur noch die Abflachung der Inspirationen auftreten, wie in Fig. 5 (aus meiner Arbeit) deutlich zu erkennen ist. Während der Dauer dieser Wirkung ist die Form der speziell durch künstliche zentrale Vagusreizung zu erhaltenden Atemreflexe modifiziert, nach meinen Erfahrungen im Sinne leichter auftretender Hemmung. Ich habe die besprochenen Erscheinungen auf eine direkt hemmende bzw. Erregbarkeit vermindernde Wirkung des Extraktes auf das bulbäre Atemzentrum bezogen und muß trotz Kahns Zweifeln hierbei bleiben.

Diese zahlreichen pharmakodynamischen Wirkungen der intravenösen Nebennierenextraktinjektion erfolgen schon nach Verwendung ganz geringer

Fig. 5.



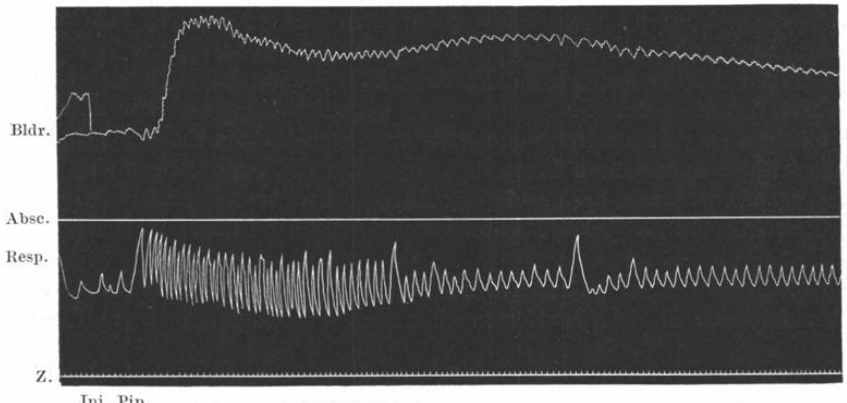
Kaninchen, Atmung mit dem Gadschen Volumschreiber registriert. — Inspirationszacken nach unten. Nebennierenextrakt. (Nach Boruttau.)

Mengen (nach Oliver und Schäfer 0,55 mg Trockensubstanz pro Kilogramm Körpergewicht) von Substanz dieses Organs, welche aber, wie Oliver, Schäfer und Moore fanden und seither alle Untersucher bestätigten, dem Nebennierenmark entnommen sein muß: Extrakte der Rindensubstanz sind völlig wirkungslos. Auf die Spur des offenbar sehr stark wirkenden wirksamen Prinzips der Marksubstanz der Nebennieren mußten schon ältere Arbeiten führen: die Marksubstanz der Nebennieren wird auf dem Querschnitt, der Luft ausgesetzt, dunkel (siehe oben über die „*atra bilis*"), desgleichen Nebennierenextrakte erst rötlichgelb, später braun. Vulpian[2]) fand 1856, daß die Extrakte mit Eisenchlorid Grünfärbung, mit Alkalien an der Luft, sowie mit oxydierenden Reagenzien (Jod, Chlorwasser) Rosa- bis Karminfärbung geben. Man hat dann stets die „eisengrünende" und die farbegebende „chromogene" Substanz [Virchow[3])] identifiziert, aber zunächst vergebens sich bemüht, sie rein zu isolieren [Arnold[4]), Holm[5])]; am weitesten gelangte Krukenberg[6]), indem er fand, daß die Substanz durch ihre Reaktionen dem Brenzkatechin ähnele,

[1]) A. a. O. — [2]) Compt. rend. **43**, 663, 1856 und Compt. rend. soc. de biol. 1856, p. 223. — [3]) Virchows Arch. **12**, 18, 1857. — [4]) Ebenda **35**, 64, 1866. — [5]) Journ. f. prakt. Chem. 1867, S. 150. — [6]) Virchows Arch. **101**, 542, 1885.

aber Stickstoff, und zwar im Verhältnis 1 N auf 5 C enthalte; ja Brunner[1]) indentifizierte geradezu das Chromogen mit dem Brenzkatechin. Als Oliver und Schäfer die hämodynamische Wirkung der Nebennierenextrakte entdeckt hatten, untersuchte Moore[2]) ihr chemisches Verhalten und fand, daß das Neurin jedenfalls nicht die wirksame Substanz sei, da es schwache Blutdruckerniedri-

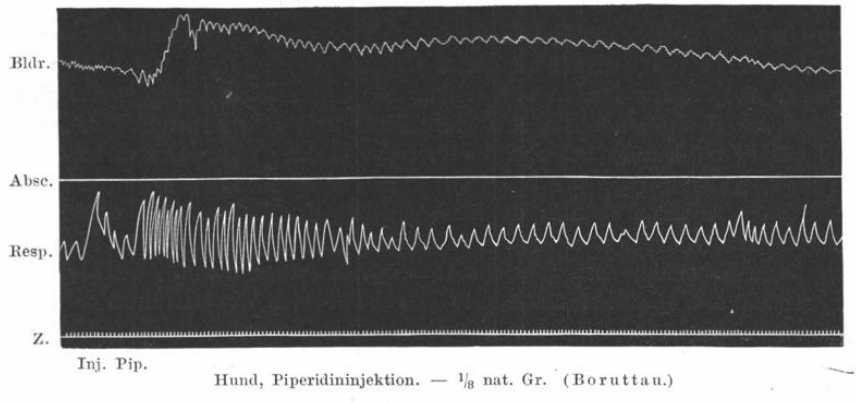
Fig. 6.



Hund, Piperidininjektion. — 1/8 nat. Gr. (Boruttau.)

gung macht. Mühlmann[3]) sprach ohne weiteres dieselbe als Brenzkatechin an, eventuell in lockerer Verbindung. Die Unrichtigkeit dieser Annahme und die gänzlich verschiedene pharmakologische Wirkung des Brenzkatechins und Nebennierenextraktes wurden alsbald durch Moore[4]), Fränkel[5]), Lang-

Fig. 7.



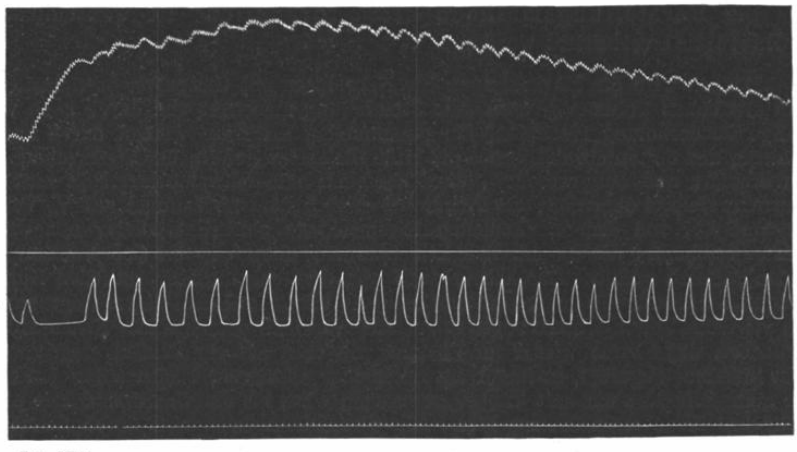
Hund, Piperidininjektion. — 1/8 nat. Gr. (Boruttau.)

lois[6]) und mich[7]) erwiesen. Fränkel erhielt aus Nebennierenextrakten ein sirupöses Präparat von sehr starker physiologischer Wirksamkeit, welches er

[1]) Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1892. — [2]) Journ. of Physiol. **17**; Proc. physiol. Soc. 1895. — [3]) Deutsche med. Wochenschr., 25. Juni 1896. — [4]) Journ. of Physiol. **21**, 382, 1897. — [5]) Wien. med. Blätter 1896, Nr. 14, 15, 16. — [6]) A. a. O. — [7]) A. a. O.

„Sphygmogenin“ nannte, und welches Stickstoff in fester Form gebunden enthalten und ein Benzoylierungsprodukt liefern sollte. Den Körper rein, womöglich kristallisiert zu erhalten, bemühten sich in der Folge vor allem Gürber[1]) (angeblich mit Erfolg), v. Fürth[2]), welcher unter Anwendung der Reduktion mit Zinkstaub in saurer Lösung (nach Hofmeister) und Fällung mit Äther eine Substanz erhielt, welche noch zu 0,000 025 g starke physiologische Wirkung entfaltete, eine haltbare Eisenverbindung gab und von ihm als Suprarenin bezeichnet wurde, endlich Abel und Crawford[3]), welche ein Benzoylierungsprodukt erhielten, ferner, wie ich schon lange vorher, beim Schmelzen mit Alkali Pyridingeruch wahrnahmen und bei Destillation mit Zinkstaub im Wasserstoffstrom Pyrrhol erhielten, weshalb sie ihr als „Epinephrin“ bezeichnetes Produkt zur Pyridinreihe rechneten. Inzwischen hatte Tunnicliffe[4]) die blutdrucksteigernde Wirkung des Piperidins entdeckt; Velich[5])

Fig. 8.



Hund nach Piperidininjektion, Nebennierenextrakt. — 1/8 nat. Gr. (Boruttau.)

und ich bestätigten sie, und ich fand gewisse Unterschiede gegenüber dem Nebennierenextrakt, so das Unwirksamwerden in wiederholten Dosen, die primäre Verstärkung und Beschleunigung der Atmung (siehe Fig. 6 und 7, welche die Wirkung zweier aufeinander folgender Piperidinhydrochloratinjektionen darstellen, und Fig. 8, welcher eine weitere Injektion von Nebennierenextrakt zugrunde liegt). Gemeinsam ist beiden die mydriatische Wirkung aufs Auge. v. Fürth[6]) vermutete, daß das Suprarenin ein hydriertes Derivat des Oxypyridins sei, ebenso Moore und ich. Das „Epinephrin“ von Abel[7]) erwies sich als ein durch Säurebehandlung im Autoklaven entstandenes Derivat der wirksamen Substanz, über deren Verhältnis zum „Suprarenin“ gestritten wurde.

---

[1]) Sitzungsber. d. Würzb. physikal.-med. Ges. 1897, S. 54. — [2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, 124, 1897; **26**, 15, 1898; **29**, 105, 1900. — [3]) John Hopkins Hosp. Rep., Nr. 76, July 1897. — [4]) Zentralbl. f. Physiol. **10**, 777, 1897. — [5]) Wien. klin. Rundschau 1898, S. 521, 541, 572. — [6]) A. a. O. — [7]) A. a. O. 1898, 1901; Amer. Journ. of Physiol. 1899; Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**, 318, 1899.

Endlich gelang es Takamine[1]) und Aldrich[2]) fast gleichzeitig und unabhängig voneinander, den Körper möglichst rein und kristallinisch darzustellen; nach des ersteren Vorschrift wird er, an Salzsäure gebunden, in einer Kochsalz und Aceton (Chloräton) enthaltenden Lösung unter dem Namen „Adrenalin" durch die amerikanische Firma Parke und Davis in den Handel gebracht und findet (wie schon früher das Extrakt) in der ophthalmologischen und chirurgischen Praxis (als antiphlogistisches und hämostatisches Mittel) usw. Verwendung.

Die neuesten Untersuchungen von Abel[3]), v. Fürth[4]) und Pauly[5]) lassen die von Aldrich für das Adrenalin oder reine Suprarenin gefundene Formel $C_9H_{13}NO_3$ als wahrscheinlich richtig erscheinen; es liefert beim Schmelzen mit Kali Protokatechusäure, ist linksdrehend, reagiert mit Phenylsenföl und gibt schon bei mäßigem Erwärmen mit konzentrierten Alkalien leicht Methylamin ab, enthält also einen nicht hydrierten ringförmigen Komplex von der Art des Brenzkatechins mit stickstoffhaltiger Seitenkette[6]).

Die Darstellungsmethode des „Adrenalins" ist weiterhin von F. Battelli[7]) verbessert worden.

Danach wird die Marksubstanz der Nebenniere mit Glaspulver zerrieben, mit dem dreifachen Volumen Wasser eine Stunde lang maceriert und durch noch viermalige Wiederholung erschöpft; die gesammelten Extrakte werden durch kurzes Erhitzen auf 80° enteiweißt, mit 2 pro Mille Bleiacetat gefällt, der Niederschlag abzentrifugiert und ausgewaschen, die Flüssigkeit mit Schwefelwasserstoff entbleit, vom Schwefelbrei abfiltriert, das Filtrat bei + 45 bis 50° im Vakuum auf $^1/_{30}$ Volum eingedampft, von dem entstandenen Niederschlage abfiltriert, dieser mit wenig Wasser erschöpft, die Gesamtflüssigkeit nunmehr mit sechs- bis siebenfachem Volumen Alkohol gefällt. Das Filtrat wird von dem entstandenen rötlichen Niederschlage abfiltriert, wieder im Vakuum bei + 40 bis 45° auf ein Fünftel eingedampft, das vierfache Volum Wasser zugesetzt, wieder von dem entstandenen Niederschlage abfiltriert, das Filtrat wieder im Vakuum wie oben auf ein Fünftel eingedampft, jetzt Sublimat zugefügt, so lange ein reichlicher weißlicher Niederschlag entsteht, der abzentrifugiert und mit Wasser gewaschen wird, bis die Waschflüssigkeit nicht mehr mit Eisen Grünfärbung gibt. Die Gesamtflüssigkeit wird durch Schwefelwasserstoff vom überschüssigen Quecksilber befreit, wieder abzentrifugiert und der Niederschlag erschöpft, die Flüssigkeit bei + 45 bis 50° im Vakuum abgedampft bis zu schwach strohgelber Farbe bei stark saurer Reaktion; sie kann jetzt bei 0° durch Zusatz von einem Tropfen konzentrierter Ammoniakflüssigkeit auf je 2 ccm gefällt werden; durch sofortiges Dichtabschließen des Gefäßes und Zentrifugieren erhält man nach 5 Minuten Ruhelassen das kristallinische Adrenalin, das mit Wasser, dann dreimal mit Äther und zweimal mit Alkohol gewaschen wird und, weil stark hygroskopisch, in wohlverschlossener Flasche aufbewahrt wird.

Derselbe Autor hat auch eine quantitative Bestimmungsmethode des Adrenalins auf colorimetrischem Wege mit Eisenchlorid angegeben.

Zur Hervorbringung der physiologischen (hämodynamischen) Wirkungen genügt vom reinen Adrenalin schon die Einverleibung

[1]) Amer. Journ. of Pharm. **73** (1901). — [2]) Amer. Journ. of Physiol. **5**, 457, 1901. — [3]) Ebenda **8** (1903); Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 1839, 1903. — [4]) Hofmeisters Beiträge **1**, 243, 1901; Sitzungsber. d. Wien. Akad. **112** (1903); Biochem. Zentralbl. **2**, Nr. 1, 1903. — [5]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 2944, 1903. — [6]) Die neuesten Konstitutionsformeln, sowie das synthetisch dargestellte Adrenalin und seine Homologen sollen im Supplementband Berücksichtigung finden. — [7]) Viele Notizen in Compt. rend. soc. de biol., vereinigt in Travaux du laborat. de physiol. de Genève **3** (1903).

einer äußerst geringen Menge ($^1/_{400}$ mg pro Kilogramm Körpergewicht) in die Blutbahn. Nachdem ferner schon Cybulski, Gluzinski, Gourfein und Vincent die schnelle tödliche Wirkung starker Nebennierenextrakte bestätigt hatten (vgl. oben), untersuchten Battelli und Taramasio [1]) näher die Toxikologie des Adrenalins und fanden bei subcutaner Injektion beim Kaninchen bzw. Meerschweinchen 0,01 bis 0,02 g pro Kilo Tier als tödliche Dosis; bei intravenöser Injektion genügt der vierzigste Teil hiervon! Der Tod erfolgt durch Lungenödem. Frösche sind viel weniger empfindlich.

Alle pharmakodynamischen und toxischen Wirkungen des Extraktes rühren nach Battelli wesentlich nur vom Adrenalin her; auch frühere Autoren hatten nach Zerstörung des Chromogens keine oder unwesentliche blutdruckerniedrigende Wirkungen beobachtet. Das Adrenalin ist nach Swale Vincent [2]) in den Nebennieren bzw. analogen Gebilden aller Wirbeltiere außer den Teleostiern enthalten und wirkt auch auf alle diese Tierarten in gleicher Weise ein.

Nachdem bereits Vulpian [3]) angegeben hatte, daß auch das aus den Nebennieren ausströmende Blut die mit Eisen Grünfärbung gebende Substanz enthält, fand Cybulski [4]), daß das Blut der Nebennierenvenen, in die Blutbahn eines anderen Tieres injiziert, dieselbe Blutdruck steigernde Wirkung besitzt wie das Nebennierenextrakt, und Langlois [5]) hat die Tatsache bestätigt; ja es gelang Battelli, das Adrenalin selbst im Blute des allgemeinen Kreislaufes nachzuweisen. Rechnet man hinzu die schon beschriebene Beobachtung von Weiß und Strehl, daß nach Exstirpation der einen Nebenniere Zuklemmung der Nebennierenvene auf der anderen Seite Abfall des Blutdrucks und ihr Wiederöffnen Wiederanstieg desselben zur Norm bewirkt, so muß es als bewiesen betrachtet werden, daß eine Funktion der Nebenniere darin besteht, beständig Adrenalin zu bilden und in die Blutbahn zu bringen, mit der Aufgabe, den normalen Tonus des Gefäßsystems, möglicherweise auch das genügend kräftige Funktionieren des Herzens und der quergestreiften Muskulatur zu sichern.

Doch knüpfen sich zum vollen Verständnis der Nebennierenfunktion hieran zunächst die Fragen: woraus wird das Adrenalin gebildet und welches ist sein Schicksal?

In letzterer Beziehung ist ja bekannt, daß es durch Oxydation sehr leicht zerstört wird. Indessen konnten Oliver, Schäfer und Moore konstatieren, daß es mit Arterienblut zusammen lange wirksam bleibt, und schlossen daraus, das es erst in den Geweben zerstört werde: die Richtigkeit dieser Voraussetzung wurde durch Athanasiu und Langlois [6]), sowie durch Battelli für die Leber erwiesen, insofern diese bei künstlicher Durchblutung zugesetztes Adrenalin zerstört, wie letzterer Autor annimmt, durch Umwandlung in „Oxyadrenalin".

Was die Herkunft des Adrenalins betrifft, so haben angesichts der leichten Ermüdbarkeit der epinephrektomierten Frösche, welche durch Ex-

---

[1]) Dissertation, Genf 1901. — [2]) Journ. of Physiol. **22**, 111, 1897; Proc. Royal Soc. **61**, 64, 1897. — [3]) A. a. O. — [4]) A. a. O. — [5]) A. a. O. — [6]) Arch. de physiol. 1898, p. 124.

traktinjektion gebessert wurde, Langlois und ich versucht, die Entgiftungshypothese mit der inneren Sekretion zu kombinieren durch die Annahme, daß toxische Umsatzprodukte der Muskulatur durch die Nebenniere entgiftet und in den nützlichen und notwendigen Stoff, das Adrenalin, umgewandelt würden: zu demselben Schluß gelangt auch Battelli, obwohl er bei durch Muskelarbeit erschöpften Tieren (mit Roatta) eine beträchtliche Verminderung, bei der Erholung eine beträchtliche Steigerung des Adrenalingehalts der Nebenniere konstatierte, was im Sinne unserer Annahme eine etwas verwickelte Vorstellung benötigt, wegen deren aufs Original verwiesen sei.

Immerhin stände unserer Hypothese die Tatsache nicht im Wege, daß Adrenalininjektion die tödlichen Folgen der Epinephrektomie nicht hinausschieben kann, da ja zur Umwandlung des „Protoadrenalins", wie Battelli die giftige Vorstufe nennt, in Adrenalin das Organ selbst nötig ist.

Zugegeben werden muß, daß hinsichtlich der Nebennierenfunktionen manches noch dunkel ist, vor allem ihre Beziehungen zum Nervensystem. Zwar liegen einleitende Untersuchungen Biedls [1]) über die Innervation der Nebennieren vor; auch hat Jacobj [2]) bei elektrischer Reizung der die Nebennieren mit dem Splanchnicus, bzw. dem *Ganglion coeliacum* verbindenden Nervenfäden, auch der Nebennieren selbst (nicht so Apolant [3]) Stillstand der Peristaltik gesehen; es wäre denkbar, daß das gebildete Adrenalin an Ort und Stelle auf visceroinhibitorische Elemente einwirken könnte.

Zum Schluß müssen noch die merkwürdigen Angaben erwähnt werden, welche Biedl [4]) neuestens auch hinsichtlich der Nebennieren macht, die analog seinen oben erwähnten Annahmen über die Schilddrüse und die Epithelkörper sind: Bei den Selachiern (Knorpelfischen) finden sich getrennt die sogenannten Interrenalkörper und die sogenannten Suprarenalkörper (Balfour); nur letztere enthalten „chromaffine" Zellen (siehe oben), und nur ihr Extrakt hat hämodynamische Wirkung, dasjenige der Interrenalkörper aber nicht (Vincent). Nun will Biedl bei Selachiern die Interrenalkörper exstirpiert haben, mit dem Erfolg, daß die Tiere binnen zwei bis drei Wochen unter allgemeiner Prostration zugrunde gingen; desgleichen will er Säugetiere, denen er die Nebennieren bis auf ein wenig Rindensubstanz entfernte, am Leben bleiben, solche, denen er nur Marksubstanz ließ, zugrunde gehen gesehen haben; es wäre danach die Rinde das lebenswichtige, wahrscheinlich entgiftende, das Mark das secernierende Organ. Bestätigung bleibt natürlich abzuwarten.

V. Thymus, Milz und Pankreas, sowie Nieren hinsichtlich innerer Sekretion.

Daß man von einer „metakerastischen" Funktion der eigentlichen blutbildenden Organe reden kann, wurde schon erwähnt; in der frühesten Jugend funktioniert als solches die Thymus, indessen ist

---

[1]) Arch. f. exp. Pathol. **29**, 171. — [2]) Pflügers Arch. — [3]) Zentralbl. f. Physiol. **12**, 721, 1899. — [4]) „Innere Sekretion" a. a. O.

wiederholt konstatiert worden, daß auch die Funktion der Nebennieren, kenntlich an der Wirksamkeit ihres Extraktes, sowie diejenige der Schilddrüse hier schon nachweisbar ist.

Den Tätigkeitsgrad der embryonalen Blutgefäßdrüsen zu vergleichen suchte neuerdings Svehla [1]) und gibt an, daß beim Rinde die Nebennieren schon wirksames Extrakt liefern bei 265 mm Länge des Embryo, die Schilddrüse bei 500 mm, die Thymus in Tätigkeit tritt erst bei 600; dagegen beginnt beim menschlichen Embryo die Thymus zuerst ihre Tätigkeit, dann die Schilddrüse und zuletzt erst die Nebennieren; beim erwachsenen Menschen ist die Intensitätsreihe der Tätigkeit der drei Organe die gleiche wie beim Tier.

Thymusextrakte haben nach Oliver und Schäfer [2]) und Swale Vincent [3]) keinerlei spezifische Wirkungen, weder bei intravenöser, noch subcutaner Injektion. Thymusexstirpation beim Frosch soll tödlich sein nach Abelous und Billard [4]).

Daß Milzexstirpation von Tier und Mensch gesund überlebt werden kann, ist bekannt; indessen existieren interessante Angaben über eine „innere Sekretion" dieses Organs, die zuerst von Schiff (1862) gemacht wurden, und für welche dann Herzen [5]) jahrelang eingetreten ist, ohne viel Beachtung zu finden: hiernach sollte bei der Verdauung die Milz anschwellen; entmilzte Tiere sollten keinen wirksamen Pankreassaft enthalten. Eine Infusion von normalem Pankreas sollte kein wirksames Trypsin enthalten, sondern nur das Zymogen desselben, welches aber durch Zusatz von Milzinfus oder auch von Blut aus der Milzvene in wirksames Trypsin übergeführt werde, so daß die vorher Eiweiß nur langsam verdauende Flüssigkeit nunmehr es schnellstens löse. Es bereite somit die Milz ein inneres Sekretionsprodukt, welches die Funktion habe, das Protrypsin des Pankreas in wirksames Trypsin umzuwandeln: „trypsinogene Funktion der Milz". Diese Angaben sind übrigens neuerdings durch Gachet und Pachon [6]) bestätigt worden, nachdem diese Forscher sich zuerst dagegen ausgesprochen hatten; ja Pugliese [7]) will neuestens sogar einen Einfluß der Milz auf die Zusammensetzung der Galle erkannt haben.

Daß das Pankreas durch eine innere Sekretion Einfluß auf die Glykogenie der Leber haben solle, und daß damit der Diabetes nach der Exstirpation dieser Drüse zusammenhänge, wird besonders von französischen Forschern behauptet; da indessen viel zu wenig sicheres Material vorliegt, auch diese Fragen besser in dem betreffenden Abschnitt behandelt werden, soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

Eine ständige innere Sekretion der Niere ist behauptet worden von Brown-Séquard und d'Arsonval [8]), indem sie zu finden glaubten, daß das Leben nephrotomierter Tiere durch Injektion von Nierenextrakt verlängert werde; nach E. Meyer [9]) sollte die letztere Prozedur die periodische

---

[1]) Arch. f. exp. Pathol. **43**, 321, 1900. — [2]) Journ. of Physiol. **18**. — [3]) Ebenda **22**. — [4]) Arch. de physiol. 1896, p. 898. — [5]) Siehe ebenda 1894; Arch. des sciences physiques et naturelles **4** (1897); Revue médicale de la Suisse romande, Mai 1898 u. a. — [6]) Gachet, Thèse de Bordeaux 1897. — [7]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, S. 70. — [8]) Compt. rend. 1892, p. 1399; Arch. de physiol. 1893, p. 202. — [9]) Ebenda 1893 und 1894.

Atmung künstlich urämisch gemachter Tiere wieder normal machen, nach Teissier und Fränkel[1]) die Ausscheidung von Giftstoffen im Harn erleichtern! Tigerstedt und Bergman[2]) schrieben (im Gegensatz zu Oliver und Schäfer) der intravenösen Injektion von Nierenextrakt eine spezifische blutdrucksteigernde Wirkung zu, was aber durch Lewandowsky energisch in Abrede gestellt wurde. Trotzdem sind noch weiterhin in Frankreich Jaquet, Chatin und Guinard[3]) und besonders Vitzou[4]) für die innere Sekretion der Niere aufgetreten, letzterer auf Grund ähnlicher Angaben, wie sie seinerzeit Brown-Séquard und d'Arsonval gemacht hatten. Deren ernstliche Nachprüfung unternahm unter Prévosts Leitung Frl. Stern[5]), mit dem Ergebnis, daß von einer Verlängerung des Lebens von nephrektomierten Tieren durch Nierenextrakt, Nierenvenenblut oder -Serum gar nicht die Rede sein kann. Damit dürfte diese Frage doch wohl erledigt seien.

VI. Keimdrüsen.

1. Allgemeines.

Tatsachen, welche auf eine „chemische" Beeinflussung von Körperfunktionen durch Produkte der Keimdrüsen hinweisen konnten, sind sehr lange bekannt, wurden aber, sobald wissenschaftliche Forschung sich mit ihnen zu beschäftigen begann, unter dem Einflusse der Erörterungen über „trophische Nervenwirkungen" und der Entdeckung der Gefäßnerven vorwiegend gleichfalls auf nervöse Beeinflussung bezogen; erst die schon oben erwähnten, unten noch etwas genauer zu betrachtenden Mitteilungen von Brown-Séquard über die Wirkung von Hodenextrakteinspritzungen haben dazu geführt, an eine Erklärung jener älteren Beobachtungen auf Grund einer „inneren Sekretion" der Keimdrüsen zu denken — eine Erklärung, welche durch die Forschungen der letzten Jahre in weitgehendem Maße Bestätigung gefunden hat.

Durchgehends handelte es sich von vornherein um Beobachtung von Ausfallserscheinungen nach Kastration, und zwar bei beiden Geschlechtern, zunächst natürlich Ausfall von Geschlechtsfunktionen, nicht nur denjenigen der Keimdrüsen selbst, weiterhin Ausfall, genauer Nichtentwickelung oder Rückbildung bzw. Umbildung der sekundären Geschlechtscharaktere. Weiterhin sind als Folge des Ausfalles der Keimdrüsen Stoffwechselstörungen beobachtet worden, wozu dann allerneustens Versuche über entsprechende bzw. entgegengesetzte Beeinflussung des Stoffwechsels bei künstlicher Einverleibung von Keimdrüsensubstanz gekommen sind, neben Versuchen über Ausbleiben oder Aufhebung der Ausfallserscheinungen bei Wiedereinnähung bzw. Transplantation der exstirpierten Keimdrüsen.

---

[1]) Arch. de physiol. 1898, p. 108. — [2]) Skandinav. Arch. f. Physiol. **8**, 223, 1898. — [3]) Journ. de physiol. et de pathol. **3**, 901, 926, 1901. — [4]) Arch. de médecine exp. **12**, 137, 1900. — [5]) Travaux du labor. de physiol. de Genève **3**, 74, 1901/02.

2. Störungen der weiblichen Geschlechtsfunktionen durch Kastration.

a) Transplantationsversuche. Rolle des *Corpus luteum*.

Daß der gesamte weibliche Genitalapparat zu funktionieren aufhört und der regressiven Metamorphose anheimfällt, sobald beide Ovarien exstirpiert sind, ist eine am Menschen sehr häufig gemachte Beobachtung, seitdem die Ovariotomie zur relativ gefahrlosen und häufiger geübten Operation geworden ist. Auch daß die Entwickelung der Genitalien bei Kindern und jungen Tieren durch die Kastration gehemmt wird, gehört hierher. Wegen der Literatur kann auf die Monographien von Hegar[1]) und Kehrer[2]) verwiesen werden.

Schon Reins[3]) hatte gefunden, daß möglichst vollständige Durchschneidung der den Uterus versorgenden Nerven beim Tiere keine Atrophie desselben erzeugte, ja selbst Schwangerschaft wieder eintreten konnte, und Sokoloff[4]), welcher bei Hündinnen nach einseitiger Ovariotomie die Brunst wiederkehren, erst nach doppelseitiger sie dauernd ausbleiben und den Uterus der regressiven Metamorphose anheimfallen sah und letztere anatomisch genauer untersuchte, glaubte ein regulatorisches Nervenzentrum für die Ernährung des Uterus wenigstens in das Ovarium selbst verlegen zu müssen. Doch bereits um dieselbe Zeit hatte Knauer[5]) in Chrobaks Klinik die ersten erfolgreichen Transplantationen der Ovarien beim Kaninchen vorgenommen, bei welchem jede Uterusatrophie und sonstige Folgen völlig ausgeblieben waren, Ergebnisse, welche durch Ribbert[6]), Grigorieff[7]) und Rubinstein[8]) völlig bestätigt wurden.

Ja, Halban[9]) fand sogar, daß nach Transplantation beider Ovarien an jungen weiblichen Meerschweinchen die sonst nach Exstirpation unvermeidliche Hemmung der Entwickelung der Genitalien ausbleibt, letztere vielmehr sich gänzlich normal ausbilden. Diese Ergebnisse lassen sich durch nervöse Einflüsse absolut nicht, wohl aber durch Annahme einer inneren Sekretion der Ovarien, deren Produkt für die Ernährung der übrigen Genitalien, besonders des Uterus notwendig ist, recht gut erklären.

Freilich geben Jentzer und Beuthner[10]) an, daß subcutane Injektion von Ovarialextrakten im Tierversuch die Transplantation durchaus nicht zu ersetzen vermag.

Die Folgen der Ovariotomie und ihr Ausbleiben nach Transplantation konnte Halban[11]) übrigens auch am weiblichen Pavian bestätigen, was immerhin für die Beurteilung der Verhältnisse am Menschen sehr wichtig erscheint.

Von der konstanten gleichmäßigen, Entwickelung bzw. Ernährung der Genitalien hebt sich nun ab die periodische Funktion des Uterus,

---

[1]) Die Kastration der Frauen, Leipzig 1878. — [2]) Beiträge zur klin. und exper. Geburtskunde, Gießen 1877. — [3]) Die Nerven der Gebärmutter, Jena 1867. — [4]) Arch. f. Gynäkologie **51**, 286, 1897. — [5]) Zentralbl. f. Gynäkol. 1896, Nr. 20; Wien. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 49 und Arch. f. Gynäkol. **60**, 2. Heft 1900. — [6]) Arch. f. Entwickelungsmechanik **7**, 688, 1898. — [7]) Zentralbl. f. Gynäkol. 1897, S. 663. — [8]) St. Petersburger med. Wochenschr. 1899, S. 281. — [9]) Monatsschr. f. Geburtshilfe und Gynäkol. **12**, 496, 1900. — [10]) Zeitschr. f. Geburtshilfe **42**, 66, 1900. — [11]) Sitzungsber. der Wiener Akad., math.-naturw. Kl., **110** (3), 71, 1902.

welche in Gestalt der Brunst der Tiere bzw. der menstruellen Blutung des menschlichen Weibes mit der gleichfalls periodischen Ovarialfunktion der Eireifung und Eiausstoßung (Ovulation) offenbar aufs innigste verquickt ist.

Born [1]) hat kurz vor seinem Tode die Vermutung ausgesprochen, daß hier die Vermittelung stattfinde durch ein Produkt der inneren Sekretion des *Corpus luteum*, jenes eigentümlichen, an Stelle des bei der Eiausstoßung geplatzten Graafschen Follikels auftretenden Gebildes, über dessen Histogenese lebhaft gestritten worden ist: Sobotta [2]) erklärte es für epithelialer Natur, welcher Annahme von Clark [3]) lebhaft widersprochen wurde, welcher es für bindegewebig hielt und seine Funktion etwas unklar als diejenige eines Zirkulationsregulators für das Ovarium, wohl ähnlich der Collateraltheorie der Schilddrüsen- und Hypophysenfunktion bezeichnete.

Die Richtigkeit von Borns Vermutung wurde bestätigt durch die auf seine Anregung hin unternommenen Versuche von Fränkel und Cohn [4]): Diese Forscher fanden, daß Ovariektomie, wenn doppelseitig beim weiblichen Kaninchen innerhalb des von ihnen zu 6 mal 24 Stunden ermittelten Zeitraumes zwischen der Befruchtung und Insertion des bzw. der befruchteten Eier vorgenommen, die Insertion und Entwickelung des Eies mit Sicherheit verhindert; daß in gleicher Weise aber auch Ausbrennung sämtlicher *Corpora lutea* mit einer glühenden Nadel wirke. Fränkel [5]) fand ferner, daß letztere Operation, auch nach der Ei-Insertion ausgeführt, die Weiterentwickelung des bereits inserierten Eies hindert, lauter Tatsachen, welche zwingend darauf hinweisen, daß das *Corpus luteum* ein Produkt innerer Sekretion liefert, welches den Uterus zur Eiaufnahme und Ernährung des Eies fähig macht. Da sich nun bekanntlich das *Corpus luteum* auch im Anschluß an jede nicht zur Schwangerschaft führende Brunst bzw. Menstruation beim menschlichen Weibe entwickelt, wenn auch in geringeren Dimensionen und mit rascherer Rückbildung — darum früher als *Corpus luteum spurium* von dem *Corpus luteum verum* bei Gravidität unterschieden — so muß eben das Eintreten der Brunst bzw. Menstruation auch von der inneren Sekretion des *Corpus luteum* abhängig sein und darin ihr innerer Zusammenhang mit der Ovulation bestehen; daß sie nichts weiter als die Vorbereitung für die Insertion und Ernährung des eventuell befruchteten und dann entwickelungsfähigen Eies darstellt, war schon früher öfter von verschiedenen Autoren ausgesprochen worden, worauf Born bei der mündlichen Mitteilung seiner Theorie selbst hingewiesen hat.

Fränkel hat dementsprechend auch klinisch den Zusammenhang zwischen dem Verhalten der *Corpora lutea* und den Menstruations-, Graviditäts- und Laktationsanomalien zu verfolgen versucht, reichliches Material mitgeteilt und im Sinne der Bornschen Theorie gedeutet; auch hat er thera-

[1]) Siehe die unten zitierte Arbeit von Fränkel und Cohn. — [2]) Anatomische Hefte **8**, 469, 1897. — [3]) Arch. f. Anat. (u. Physiol.), physiol. Ableitung, 1898, S. 95. — [4]) Anatomischer Anzeiger **20**, 294, 1901. — [5]) Arch. f. Gynäkol. **68**, Nr. 2, 1903.

peutische Versuche mit Injektion oder Darreichung per os von Extrakten aus tierischen *Corpora lutea* — „Luteïnsubstanz" — unternommen, freilich ohne entscheidende Ergebnisse. Es werden wohl gerade solche opotherapeutische Versuche an in Wiederholung und Nachprüfung der Fränkelschen Experimente zu operierenden Tieren weiterhin anzustellen sein.

Fränkel hat endlich noch angegeben, daß die Zerstörung sämtlicher *Corpora lutea* beim Kaninchenweibchen auch dauernde Ernährungsstörung des Uterus, ja regressive Metamorphose desselben veranlasse, wie das nach den früher mitgeteilten Erfahrungen bei doppelseitiger Exstirpation der Gesamtovarien der Fall ist. Es ist nun sicher, daß die Ernährung des Uterus gerade während seines Wachstums, vor Eintritt der Geschlechtsreife und damit der ersten Ovulation und Menstruation nicht gut von *Corpora lutea* abhängen kann, da zu dieser Zeit noch gar keine solchen ausgebildet sind; allerdings ist an eine Thätigkeit im Sinne innerer Sekretion des Gesamtepithels des Ovariums, wie insbesondere desjenigen der Graafschen Follikel zu denken (über hierher gehörige Versuche an Hündinnen haben Regaud und Policard[1]) berichtet), welche im *Corpus luteum* gesteigert, vielleicht auch spezifisch verändert auftritt, und zwar hier periodisch. Die oben erwähnte Streitfrage nach der Histologie bzw. Histogenese des *Corpus luteum* soll sich nach F. Cohns[2]) Versuchen eben dahin erledigen, daß es sich periodisch abwechselnd um Neu- und Rückbildung von Drüsenepithel handele, im letzteren Stadium mit Überwiegen neugebildeten Bindegewebes.

Für die weiter unten zu besprechenden allgemeinen Stoffwechselwirkungen einverleibter Eierstocksubstanz bleibt es freilich recht zweifelhaft, ob hier nur die Epithelien, bzw. deren inneres Sekretionsprodukt maßgebend sein sollen. Auch darf nicht verschwiegen werden, daß den Angaben im Sinne der Bornschen Theorie neuerdings mehrfach kräftig entgegengetreten worden ist. Jedenfalls erscheint Nachprüfung der Versuche recht wünschenswert.

b) Bedeutung einer etwaigen inneren Sekretion der Hoden für die männliche Geschlechtstätigkeit.

Die Stützen für die Annahme der Abhängigkeit der männlichen Geschlechtstätigkeit von einer anderen Funktion der Hoden außer der Samenbereitung sind bis jetzt ziemlich ungenügende. Daß Kastration die Fähigkeit zum Coitus, bzw. die Möglichkeit von Erektion und Ejakulation (natürlich nur von Prostatasekret) nicht aufzuheben braucht, ist seit alters bekannt. Schwerer als die mit ihr immerhin nicht verbundene Einschränkung des Geschlechtstriebes fällt ins Gewicht das senile Erlöschen desselben und die senile Impotenz, welche Hand in Hand geht mit der Atrophie der Hoden. Es ist bekannt, daß Brown-Séquard und seine Mitarbeiter[3]) als Wirkung der Hodenextraktinjektionen neben Besserung allgemeiner Schwächezustände usw. auch Wiederauftreten von Erektionen usw. bei seniler oder auch sonstiger Art männlicher Impotenz berichtet haben. Diese Angaben, welche zu der modernen Begründung der Lehre von der inneren Sekretion

[1]) Compt. rend. soc. de biol. **53**, 449, 615, 1901. — [2]) Arch. f. mikroskop. Anat. **62**, 745, 1903. — [3]) Siehe den Sammelber. von Brown-Séquard und d'Arsonval in Compt. rend. **48**, 457, 1892.

den Anstoß gegeben haben, sind aber vielleicht deren allerminderwertigste Stütze. Über die Allgemeinwirkungen der Hodenextrakte siehe noch weiter unten.

Nach Walker[1]) soll Hodenextraktinjektion bei kastrierten männlichen Hunden eine sonst eintretende Atrophie der Prostata verhindern.

3. Innere Sekretion der Keimdrüsen und sekundäre Geschlechtscharaktere.

a) Beim Weibe.

Wenngleich die Milchdrüsenfunktion recht wohl den direkten, primären Geschlechtsfunktionen zugesellt werden darf, so sei doch zweckmäßig an dieser Stelle erwähnt, daß in Halbans oben erwähnten Versuchen nach Transplantation der Ovarien an jüngeren weiblichen Meerschweinchen die Milchdrüsen und Brustwarzen sich normal entwickelten, während dies nach Ovariektomie nicht der Fall war, und daß in einem Versuche Ribberts bei einem weiblichen Meerschweinchen die aufs Ohr transplantierte Brustdrüse nach dem Wurf Milch secernierte. Halban bemerkt, daß die Abhängigkeit eventuell auch eine mittelbare, durch den Uterus, nicht direkt das innere Sekretionsprodukt der Ovarien vermittelte sein könne.

b) Beim Manne.

Die Nichtentwickelung, bzw. Rückbildung der männlichen sekundären Geschlechtscharaktere bei kastrierten männlichen Tieren, wie auch bei menschlichen Kastraten hat von jeher die Aufmerksamkeit erregt. Dementsprechend sind Hodentransplantationsversuche auch schon von Hunter angestellt worden, und Berthold[2]) wollte mit solchen positive Ergebnisse erhalten haben. Völlig negative Ergebnisse — Zugrundegehen der eingepflanzten Hoden — erhielten dagegen Rud. Wagner[3]) und in neuerer Zeit Göbell[4]), Herlitzka[5]) und Foà[6]). Dagegen haben in einigen Fällen positive Ergebnisse erzielt Lode[7]) und Hanau[8]), allerdings bei unvollständiger Kastration, an Hähnen. Transplantation bei vollständiger Kastration am selben Tier gelang endlich Foges[9]); dieser Forscher fand, daß Zurücklassung von Hodenresten zur Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere des Hahnes — Kamm, Bartlappen, Sporen, Stimme — genügt, wenngleich sie etwas vermindert sein können; in zwei Fällen völliger Entfernung beider Hoden bewirkte deren Transplantation völlige Ausbildung derselben und Ausbleiben des sonst unvermeidlichen „Kapaun charakters". Transplantation auf ein anderes kastriertes Individuum desselben Geschlechts mißlang stets, ganz ebenso wie dies Herlitzka[10]) für die Transplantation des Ovariums bei

---

[1]) John Hopkins Hosp. Reports **9**, 242, 1900. — [2]) Arch. f. Anat. u. Physiologie 1849, S. 42. — [3]) Nachrichten von der Göttinger Gesellsch. d. Wissensch. 1851, Nr. 8. — [4]) Zentralbl. f. allg. Pathologie **9**, 737, 1898. — [5]) Arch. f. Entwickelungsmechanik **9**, 140, 1899. — [6]) Archives ital. de biol., **35**, 337 und 364, 1901. — [7]) Wiener klin. Wochenschr. 1895, S. 345. — [8]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **65**, 516, 1897. — [9]) Ebenda **93**, 39, 1902. — [10]) Arch. ital. de biol. **34**, 89, 1900.

weiblichen Tieren angegeben hat. Endlich mißlang auch die im Anschluß an gewisse hier nicht näher zu erörternde Vorstellungen von C. Herbst[1]) versuchte Transplantion von Hoden auf Hennen und Ovarien auf Hähne.

Ein ganz besonderer Einfluß der inneren Sekretion des Hodens war von Sellheim[2]) auf das Knochenwachstum bezogen worden, indem er fand, daß Kastration beim Hahn den Abschluß desselben verzögert, so daß Vergrößerungen in bestimmten Dimensionen an Schädel-, Becken- und Extremitätenknochen auftraten. Nachdem schon in früherer Zeit besondere Körperlänge der Eunuchen aufgefallen war, fanden ferner neuerdings Lannois und Roy[3]) bei kastrierten jungen Männern Ausbleiben der Epiphysenknorpel-Verknöcherung und Poncet[4]) dasselbe bei kastrierten Meerschweinchen und Rindern. Dementsprechend will Loewy[5]) durch Verfütterung von Hodensubstanz bei jungen Kapaunen normalere Skelettbildung, sowie bessere Ausbildung von Kamm und Bartlappen erzielt haben. Es leiten diese Versuche zu dem letzten Abschnitte über:

4. Allgemeine und Stoffwechselwirkungen der inneren Sekrete der Keimdrüsen.

a) Weibliche.

Störungen des Allgemeinbefindens bei Frauen nach doppelseitiger Ovariotomie sind seit der größeren Häufigkeit dieser Operation oft genug beschrieben, doch größtenteils, und auch wohl mit Recht, auf nervöse Zusammenhänge bezogen worden. Anders der Fettansatz, bzw. die Zunahme des Körpergewichtes bei Frauen nach der Kastration, welche der wohlbekannten physiologischen Erscheinung im Klimakterium analog ist; hier ist weit eher an die Wirkung eines inneren Sekretionsproduktes zu denken, so daß Versuche mit Einverleibung von Ovarialextrakten, sowie Messungen des Stoffwechsels vor und nach der Kastration bzw. Extraktdarreichung nahe genug lagen.

Loewy und Richter[6]) fanden beim Hunde den respiratorischen Gaswechsel nach der Kastration stark vermindert, beim weiblichen Tiere bis um 20 Proz., beim männlichen bis um 14 Proz. des ursprünglichen Wertes pro Kilogramm Körpergewicht; in einem Falle blieb es noch $3^1/_2$ Jahre bei dem erreichten Minimum. Weiterhin aber fanden diese Forscher, daß Zufuhr von Ovariensubstanz beliebiger Tiere, subcutan oder *per os*, den gesunkenen respiratorischen Stoffwechsel wieder bis zur Norm, ja weit darüber hinaus heben kann. Dies gilt für weibliche wie für männliche kastrierte Tiere, dagegen ist Hodensubstanz in beiden Fällen weit weniger wirksam. Versuche, die wirksame Substanz besser zu definieren oder zu isolieren, hatten keine befriedigenden Ergebnisse; am wirksamsten blieben Glycerinextrakte.

---

[1]) Formative Reize in der tierischen Ontogenese, Leipzig 1901. — [2]) Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkol. **1**, 229, 1898; **2**, 236, 1899. — [3]) Compt. rend. soc. de biol. **55** (1902). — [4]) Ebenda. — [5]) Mitteilung in seinem Sammelreferat in den „Ergebnissen der Physiologie“ **2**, erste Hälfte, 130, 1903. — [6]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol., physiol. Abteil., 1899, S. 174; Berl. klin. Wochenschr. 1899, S. 1100.

Nicht genügend sicher beantwortet erscheint bis jetzt die Frage, wieweit an den vorgedachten Erscheinungen der Zerfall von Eiweiß beteiligt ist. Loewy fand nach Zufuhr von „Oophorin“ keine Steigerung der Stickstoffsteigerung, desgleichen Thumin[1]) bei kastrierten Frauen; wechselnde Ergebnisse je nach den Versuchsbedingungen erhielten Neumann und Vas[2]). Charrin und Guillemonat[3]) fanden erhebliche Vermehrung der Harnstoffausscheidung auf Injektion von Ovarialextrakten (vom Schaf) bei trächtigen Meerschweinchen, nicht aber bei nichtträchtigen (sowie auch bei männlichen) Meerschweinchen.

Geleugnet worden ist jeder Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel durch Lüthje[4]), dem wieder Loewy und Richter entgegengetreten sind. Übrigens hat nach Loewys Bericht L. Zuntz in Versuchen an Frauen regelmäßige Beeinflussung des Gaswechsels weder durch Kastration noch durch Oophorindarreichung konstatieren können.

Spezielles Interesse neben der Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels durch die weiblichen Keimdrüsen beansprucht diejenige des Kalk- und Phosphorstoffwechsels, seitdem Fehling fand, daß der krankhafte Zustand der Osteomalacie durch Kastration gebessert wird. Er untersuchte[5]) daraufhin die Kalk- und Phosphorsäureausscheidung bei Osteomalacischen vor und nach der Kastration, fand schließlich aber keine wesentlichen Veränderungen; dagegen wollte Neumann[6]) solche konstatiert haben. Tierversuche in dieser Richtung haben Curatulo und Tarulli[7]) angestellt. Als Ergebnisse führen sie an, daß die beiderseitige Ovariotomie bei gesunden Tieren die Phosphorausscheidung einschränke, Zufuhr von Ovarialsubstanz sie vermehre. Nicht bestätigen konnte Falk[8]) diese Ergebnisse, während Neumann und Vas[9]) beim Tier, ebenso Senator[10]) bei einer osteomalacischen Frau Vermehrung der Kalk- und Phosphorsäureausscheidung angaben.

b) Männliche.

Was Stoffwechselbeeinflussungen durch innere Sekretion des Hodens anbetrifft, so ist ja die Körpergewichtszunahme, besonders der Fettansatz kastrierter Tiere, wie menschlicher Kastraten bekannt. Die Erklärung durch die „fettzerstörende“ Wirkung eines Produktes innerer Sekretion experimentell zu stützen, hat Loisel[11]) versucht; es sei übrigens auf die von Loewy und Richter (siehe oben) gefundene viel geringere stoffwechselsteigernde Wirkung der Hoden- gegenüber den Ovarialextrakten verwiesen.

Von den zuerst von Brown-Séquard betonten Allgemeinwirkungen der Injektion von Hodenextrakten ist schon mehrfach die Rede gewesen; es sei hier noch auf die kritische Arbeit von Buschan[12]) hingewiesen. Wenngleich ein großer Teil der, besonders im Auslande, angegebenen Resul-

---

[1]) Die Therapie der Gegenwart **2** (1898). — [2]) Monatsschr. f. Geburtshilfe **15**, Ergänzungsheft, 1902. — [3]) Compt. rend. **130**, 1787, 1900. — [4]) Arch. f. exper. Pathol. **50**, 268, 1903. — [5]) Arch. f. Gynäk. **39**, 172; **48**, 472, 1895. — [6]) Ebenda **51**, 130, 1896. — [7]) Bollet. Accad. medica di Roma **21**, 334, 1896. — [8]) Arch. f. Gynäkologie **58**, 565, 1899. — [9]) A. a. O. — [10]) Deutsche medizin. Wochenschr. 1897, Vereinsbeilage, S. 28. — [11]) Compt. rend. **135**, 250, 1902. — [12]) Die Brown-Séquardsche Methode und ihr therapeutischer Wert, Berlin 1895.

tate unzweifelhaft auf Suggestionswirkung zurückzuführen ist, so können doch gewisse Tatsachen als solche kaum geleugnet werden, wie die Steigerung der muskulären Leistungsfähigkeit nach Hodenextraktinjektionen, welche durch zahlreiche ergographische und andere Versuchsreihen seitens Zoth[1]) und Pregl[2]) erhärtet worden ist. Um so wichtiger bliebe hier die Definierung bzw. Isolierung wirksamer Stoffe aus den Extrakten, die indessen dadurch erschwert wird, daß charakteristische hämodynamische Effekte der intravenösen Injektion, wie wir sie bei Hypophysis und Nebennieren kennen gelernt haben, bei den Keimdrüsenextrakten fehlen. Bekannt sind die Bemühungen Poehls[3]), die Wirkungen der Hodenextrakte auf das Spermin zurückzuführen, welches nach seinen Angaben nicht mit dem Äthylenimin $C_2H_4 = NH$ (Schreiner), noch mit dem Diäthylendiamin (Piperazin) identisch sein, vielmehr die Formel $C_5H_{14}N_2$ besitzen soll und von ihm als kräftig wirkender Sauerstoffüberträger bzw. Aktivator, „physiologischer Katalysator" bezeichnet worden ist, welcher wahre Wunderwirkungen — Steigerung des Stoffwechsels, Hebung der Nerventätigkeit usw. — ausübe, gerade wie sie die Mitarbeiter Brown-Séquards von dem Hodenextrakt behauptet hatten. Poehls reklamehaft verfochtene Aufstellungen haben wenig Bestätigung, vielmehr oft wohlbegründete Zurückweisungen erfahren, wie denn überhaupt die maßlosen Ausschreitungen einer nicht genügend wissenschaftlich begründeten Organotherapie jetzt zum Glück etwas nachzulassen beginnen.

Einer neuerlichen Untersuchung auf ihre wirksamen Bestandteile sind die Hodenextrakte durch Dixon[4]) unterzogen worden, welcher gefunden hat, daß zu unterscheiden sind 1) die Effekte der Nucleoproteïde (eventuell oxydative und tonische, wie sie Poehl dem Spermin fälschlich zuschreibt), 2) diejenigen der Basen („Leukomaïne"), toxisch wie eventuell jene anderen auch, bei denen aber das Spermin auch kaum beteiligt ist.

Insgesamt darf zusammenfassend behauptet werden, daß innere Sekretionsvorgänge der Keimdrüsen im allgemeinen zwar als sicher nachgewiesen gelten dürfen, aber im einzelnen viel weniger aufgeklärt sind, als die oben für die Schilddrüse und Nebennieren beschriebenen.

---

[1]) Pflügers Arch. **62**, 335, 1896; **69**, 386, 1898. — [2]) Ebenda **62**, 379, 1896. — [3]) Siehe Deutsche medizin. Wochenschr. 1892, Nr. 49 und „Die physiolog.-chem. Grundlage der Spermintherapie", erweiterte Ausg., Petersburg 1898. — [4]) Journ. of Physiol. **26**, 245, 1901.