

Es ist wohl anzunehmen, daß es mit der Zeit gelingen wird, zumal wenn uns geeigneter Methoden zu Gebote stehen werden, in diese Frage Licht zu bringen und auch histologisch den Zusammenhang zwischen Nebennieren und Arteriosklerose zu beweisen. Zurzeit sind wir aber nicht imstande, auf anatomischem Wege zu einem irgendwie positiven Resultate zu gelangen.

Wir fassen somit unser Ergebnis folgendermaßen zusammen:

I. Die Nebennieren Kranker, die an Arteriosklerose litten, weisen keine für diesen Prozeß charakteristischen, spezifischen Veränderungen auf, weil diese auch in anderen Fällen vorkommen können.

II. Die erwähnten Veränderungen sind bloß als sekundäre, durch die Allgemeinerkrankung des Organismus hervorgerufene und mit dieser in Zusammenhang stehende Vorgänge zu betrachten.

III. Die Frage nach dem Verhältnisse zwischen den Nebennieren und der Arteriosklerose ist nur auf dem Wege chemischer Forschungen zu lösen.

Erklärung der Photogramme.

Fig. 1. zeigt den Übergang von wellig verlaufenden elastischen Fasern in gestreckte. Man sieht daselbst eine Verdünnung der Gefäßwand (Aorta des Kaninchens, Färbung nach Weigert).

Fig. 2. Gefäßwand mit völlig gestreckten elastischen Fasern (Aorta des Kaninchens, Färbung wie oben).

Fig. 3. Eine an zwei Stellen gebrochene Kalklamelle in der Media der Aorta (Hämatoxylin).

(Herrn Hofrat Prof. Dr. K a d y i sind wir für die Anfertigung der Photogramme zu großem Dank verpflichtet.)

XV.

Über die Croftansche Methode zur Erkennung von Nebennierengewebe auf biochemischem Wege.

Von

Dr. E. Koerber,

zurzeit Assistenzarzt der II. chirurgischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg, früher Assistent am Pathologischen Institut der Universität Greifswald.

In einer der Sitzungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft zu Dresden in diesem Jahre ist von T o r e l, Nürnberg, auf die Croftansche

Methode hingewiesen worden, nach welcher es auf biochemischem Wege möglich sein soll, Nebennierentumoren der Niere (Hypernephrome) von anderen Nierengeschwülsten, überhaupt auch Nebennierengewebe von anderem Gewebe zu unterscheiden. *Torel* hat die Methode als brauchbar empfehlen zu dürfen geglaubt.

Aus diesem Anlaß möchte ich mir erlauben, auf eine Arbeit von mir¹⁾ hinzuweisen, nach der die Hoffnungen, welche unter anderen auch *Torel* an die *Croftansche* Methode knüpfen zu können geglaubt hat, sich doch nicht als unbedingt berechtigt erweisen lassen.

Zur Orientierung und Rechtfertigung der durch obiges ausgedrückten Zweifel an dem Wert der *Croftanschen* Methode dürfte es am Platze sein, ein kurzes Résumé meiner damaligen Arbeit zu geben, in welcher ich mich speziell eben mit den *Croftanschen* Reaktionen beschäftigt und der ich die drei Thesen, in welchen *Croftan*²⁾ die Ergebnisse seiner experimentellen, chemischen und biologischen Untersuchungen ausgesprochen hatte, zugrunde gelegt habe.

Die drei von ihm aufgestellten Thesen, in welchen seine „chemische Methode“ präzisiert ist, lauten folgendermaßen:

1. „Nebennierenextrakt, einem Hunde oder Kaninchen subkutan injiziert, bewirkt Glykosurie.“

2. Nebennierenextrakt enthält ein kräftig wirkendes diastatisches Ferment, das Stärke oder Glykogen in Maltose und Dextrose umwandeln kann. Diese Kraft wird durch Kochen zerstört.

3. Nebennierenextrakt vermag eine durch Jod blau gefärbte Stärkelösung rasch zu entfärben.

Diese Thesen, von denen die dritte die höchst einfach erscheinende „rein chemische“ Reaktion auf Nebennierengewebe darstellt, hatte *Croftan* zunächst aus Experimenten mit dem Extrakt von Nebennieren des Schafes gewonnen und schon früher in *Pflügers Archiv* Bd. 90 S. 285 ff. veröffentlicht.

In der oben zitierten „kurzen Notiz“ spricht *Croftan* aber unzweideutig die Behauptung aus, daß die in den angeführten drei Thesen niedergelegten physiologischen und chemischen Eigenschaften der Nebennierensubstanz „ohne Einschränkung“ auch für die Extrakte der menschlichen Struma suprarenalis zu vindizieren, daß sie sowohl für die menschliche Nebenniere als für die Struma suprarenalis als spezifische anzusehen und mithin als diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung von Nebennierentumoren zu verwerten wären. Ja die in der dritten These ent-

¹⁾ „Kann Nebennierengewebe durch biochemische Reaktionen nachgewiesen werden?“ Inaugural-Dissertation, Greifswald, von E. Koerber. August 1903.

²⁾ Die Arbeit *Croftans* ist im August 1902 in diesem Archiv Bd. 169 Heft 2 erschienen unter dem Titel: „Notiz über eine chemische Methode, Hypernephrome (Nebennierentumoren) der Niere von anderen Nierengeschwülsten zu unterscheiden.“

haltene chemische Reaktion auf Nebennierengewebe wäre so einfach, daß sie nach Croftan eventuell direkt am Operationstisch ausgeführt werden könnte.

Es war naheliegend, daß P. Grawitz in Greifswald, an dessen Institut ich damals gearbeitet habe, in den von Croftan mit so großer Bestimmtheit ausgesprochenen obengenannten Thesen eine wertvolle Bestätigung der von ihm seit 1883 inaugurierten neueren Anschauung über die Abstammung der zurzeit als Grawitzsche Tumoren oder als Hypernephrome bezeichneten Geschwülste erhoffte. Demzufolge erschien uns damals eine möglichst ausgiebige Nachprüfung der Croftanschen Thesen dringend geboten. Die Ausführung derselben wurde mir von Herrn Geheimrat Grawitz gütigst übertragen.

Die von mir vorgenommene Nachprüfung hat sich auf die sämtlichen drei von Croftan aufgestellten Thesen bezogen. Die Untersuchungen wurden unter genauer Befolgung der von Croftan gegebenen Vorschriften über Herstellung und Anwendung der Extrakte ausgeführt. Sie unterscheiden sich von den Croftanschen Experimenten nur nach der Richtung, daß ich eine Ausdehnung der Kontrollversuche auf möglichst alle in Betracht kommenden normalen und abnormen Körpergewebe, auf Organe und Tumoren, für geboten hielt, während Croftan nur Nierengewebe und Nierengeschwülste zum Vergleich herangezogen hatte (s. dieses Archiv Bd. 169 S. 332 f.).

Die von mir erzielten Resultate waren nun, kurz zusammengestellt, folgende:

Ad These 1. Es wurden ausgeführt: a) 11 Injektionen mit dem Extrakt menschlicher Nebennieren in dem Zustand, wie sie bei unseren gewöhnlichen Sektionsverhältnissen gewonnen zu werden pflegen; b) 3 Kontrollinjektionen mit den Extrakten ganz frischer Hammelnebenennieren; c) 2 Injektionen mit dem Extrakt einer Struma suprarenalis aberrata renis sin. maligna (Hypernephroma malignum); d) 8 Injektionen mit Extrakten von Niere, Leber, Pankreas, Sarkom, Karzinom.

Das Schlußergebnis dieser Injektionsversuche konnte ich in folgendem Satz formulieren: „Die Extrakte der bei der Autopsie gewonnenen menschlichen Nebennieren bewirken, Kaninchen injiziert, gewöhnlich keine Glykosurie, während die Extrakte ganz frischer Hammelnebenennieren dieselbe ausnahmslos herbeizuführen scheinen. Dasselbe gilt von zwei Extrakten einer Struma suprarenalis; auch sie bewirkten keine Glykosurie.“

Nur einmal unter 11 Injektionen konnte ich mit dem Extrakt menschlicher Nebennieren, die ausnahmsweise früh — 3 Std. post mortem — entnommen waren, eine kurzdauernde schwache Glykosurie erzielen.

Meine Befunde deckten sich übrigens mit den Erfahrungen, die F. Blum¹⁾ ebenfalls mit den Extrakten von menschlichen Nebennieren gemacht und in folgendem Satz niedergelegt hatte: „Menschliche, bei der Autopsie gewonnene Nebennieren besaßen nur dann eine zuckertreibende Kraft, wenn sie die bekannten Charakteristika der intakten Nebennierensubstanz aufwiesen. Zumeist war dies nicht der Fall, indem offenbar, sei es in der

¹⁾ F. Blum im Arch. f. d. ges. Physiologie Bd. 90 S. 618.

Agonie schon, sei es postmortal, die zuckertreibende Substanz vernichtet wurde.“

Daß eine solche zuckertreibende Substanz in der intakten Nebenniere vorhanden ist, steht heutzutage außer allem Zweifel und ist durch eine Reihe von physiologischen Arbeiten — ich nenne nur die Namen von F. Blum, Zülzer, Herter, Metzger — erwiesen. Die Croftanschen Injektionen mit Hammelnebennierenextrakten sowie meine eigenen Kontrollversuche mit denselben bestätigen dies.

Daß der Charakter dieser Substanz aber ein sehr labiler ist und durch die postmortalen Zersetzungs Vorgänge außerordentlich leicht in seinen spezifischen, Glykosurie erzeugenden Eigenschaften alteriert wird, scheint aus meinen wie aus Blums Versuchen hervorzugehen.

Mit solchen Resultaten aber, wie den oben erwähnten, ist die Verwertung dieser ersten Reaktion Croftans, die nach dem Folgenden noch als die bestfundierte anzusehen sein wird, als diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung von Nebennierengewebe auf eine ziemlich unsichere Basis gestellt.

Erwähnenswert wäre noch, daß auch die Vulpianische¹⁾ Eisenchloridreaktion auf Nebennierengewebe, die ich fortlaufend mit den anderen Proben angestellt habe, bei sämtlichen menschlichen Nebennierenextrakten mit Ausnahme eines einzigen, nicht ganz zweifellosen Falles (12 Std. post mortem entnommen) und ebenso bei den Extrakten der Struma suprarenalis maligna, sowie aller anderen zum Vergleich herangezogenen Organe und Tumoren negativ ausfiel, während sie bei den Extrakten von frischen Hammelnebennieren jedesmal positiv ausgefallen ist.

Es scheint mir dies die obigen Ausführungen über den labilen Charakter der in Frage kommenden Nebennierensubstanz zu bestätigen. Außerdem legt diese Tatsache den Gedanken nahe, daß die Substanz, welche die Vulpianische Eisenchloridreaktion gibt und diejenige, welche die zuckertreibende Wirkung besitzt, als miteinander identisch oder doch nahe verwandt anzusehen sein dürfte.

Vielleicht könnte in dieser Richtung — Experimentierung mit ganz frischem menschlichen Sektions- und Operationsmaterial — ein Fortschritt zur Verbesserung und Verwertharmachung der biologischen Reaktion Croftans liegen.

Ad These 2 von Croftan kann ich mich ganz kurz fassen.

Ich habe zur Nachprüfung im ganzen 50 Versuchsreihen angestellt, bei denen ich außer dem Gewebe der Nebennierengeschwülste wiederum möglichst alle wesentlichen Organe und Tumoren extrahiert habe.

Das Endresultat aus diesen Versuchen war ich genötigt, folgendermaßen zu formulieren: „Die Extrakte von Nebennieren und Struma suprarenalis enthalten wohl ein Agens, das imstande ist, Stärke in Zucker zu verwandeln. Es mag das ein diastatisches Ferment genannt werden, indem es durch Kochen zerstört wird. Dieses saccharifizierende Agens

¹⁾ Vulpian, Note sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales C. R. de l'Ac. de Sc. 1856 T. XLIII p. 663.

ist indes nichts, was dem Nebennierengewebe als spezifische Qualität zukäme und deshalb beanspruchen könnte, den Wert eines diagnostischen Hilfsmittels zur Erkennung von Nebennierengewebe zu besitzen.“

Ad These 3, welche die einfachste und, wie es scheint, zurzeit gangbarste, rein chemische Reaktion Croftans auf Nebennierengewebe enthält, habe ich mich bemüht, wieder ein möglichst umfangreiches Untersuchungsmaterial zum Vergleich beizubringen.

Es sind im ganzen 97 Extrakte geprüft worden, ungeachtet einer großen Anzahl von Vorversuchen, zu welchen die wesentlichen Organe zu wiederholten Malen und die wichtigsten Tumoren verarbeitet worden waren.

Das Resultat, nach welchem eine spezifische Croftansche Reaktion auf Nebennierengewebe von „rein chemischer“ Natur für mich nicht mehr zu Recht bestehen konnte, war dieses: Die blaue Jodstärkelösung wird nicht allein von Extrakten der Nebenniere, sondern von fast allen anderen Extrakten postmortal und frisch entnommener Organe und Tumoren mehr oder weniger intensiv und mehr oder weniger rasch entfärbt. Am intensivsten und raschesten zugleich trat die Entfärbung bei Zusatz nicht von Nebennieren- sondern von Pankreasextrakten auf. Dann kamen der Reihenfolge nach: Leber, Nebenniere, Struma suprarenalis, Milz, Amyloidniere, Harn, Ascitesflüssigkeit. Es folgten die übrigen Organe und Tumoren.

Was als das in den verschiedenen Organen gemeinsame oder auch vielleicht verschiedene entfärbende Agens anzusprechen wäre, gelang mir freilich nicht aufzufinden. Ich konnte durch eine Reihe diesbezüglicher Versuche nur feststellen, daß das Eiweiß nicht als der das Jod der Stärkelösung entziehende Faktor anzusehen ist, ebensowenig das in den Extrakten enthaltene oben erwähnte diastatische Ferment, weil auch nach der Zerstörung jeder Diastase durch Kochen die Eigenschaft der Extrakte, die blaue Jodstärkelösung zu entfärben, erhalten blieb. Alles in allem scheint mir aber durch meine Versuche doch die spezifische Gültigkeit der „rein chemischen“ Croftanschen Jodstärkereaktion hinfällig geworden zu sein.

So habe ich mich für berechtigt gehalten, am Schluß meiner Arbeit als Gesamtergebnis der von mir vorgenommenen Nachprüfung der Croftanschen Methode zur Erkennung von Nebennierengewebe folgenden Satz aufzustellen, mit dem ich auch diese Mitteilung schließen möchte.

„Der von Croftan vorgeschlagene Weg der chemischen Differentialdiagnose zur Unterscheidung der Struma suprarenalis gegenüber anderen Nierentumoren und Tumoren überhaupt hat sich zunächst als nicht gangbar erwiesen. Die Diagnose dieser Art Bildungen wird, bis es gelingt, einen einwandfreien chemischen Weg zu finden, vorerst nach wie vor auf die morphologisch-histologische Methode angewiesen bleiben müssen.“

Anmerkung: Die Glykogenreaktion von Lubarsch ist bei dieser Auffassung nicht etwa übersehen worden.