

infektion, um so mehr an Wahrscheinlichkeit, als während der ganzen Zeit dieses Spitalaufenthaltes im nämlichen Spitalgebäude, und zwar nur durch ein Stockwerk getrennt, Dysenteriepatienten gelegen waren. (Es ließ sich leider nachträglich nicht feststellen, ob sich unter diesen auch solche mit Amöbendysenterie befunden haben.)

VI.

Über Fütterungsversuche mit Nebennieren.

(Aus dem Pharmakologischen und Pathologisch-anatomischen Institut der Deutschen Universität in Prag.)

Von

Professor Dr. Franz Lucksch,
1. Assistent am Path.-anat. Institut.

Fütterungsversuche.

Gelegentlich hatte ich schon früher verschiedene Versuchstiere, wie junge Katzen und Hunde, mit Nebennieren gefüttert, um den Einfluß der Drüsen mit innerer Sekretion auf das Wachstum zu studieren, doch war mir bei diesen Versuchen nichts Besonderes aufgefallen, vielleicht weil die Tiere in großen Stallabteilungen gehalten und infolgedessen nicht genauer beobachtet worden waren.

Im Frühjahr 1912 wurden dann weiße Ratten aus einem anderen Gedanken-gange heraus mit Pferdenebenieren gefüttert. Dabei zeigte sich, daß die Tiere in kurzer Zeit eingingen. Um diese auffallende Erscheinung aufzuklären, wurden nunmehr die Fütterungsversuche systematisch angestellt; bevor die Protokolle angelegt wurden, waren drei weiße Ratten bereits eingegangen. Diese mitgezählt, wurden im ganzen 40 Stück dieser Tiere zu den Versuchen benutzt.

Die Tiere wurden zunächst, um sie an Fleischkost zu gewöhnen, mit Pferdeleber gefüttert, die sie gern nahmen und ohne Schaden vertrugen. Ich lasse der Einfachheit halber zwei Protokolle folgen:

Ratte Nr. 1.

28. III. 1912, frißt gut Pferdeleber; 2. IV. 3 Stückchen Pferdenebenieren (bohnengroß) gefressen, darauf traurig, Haare gesträubt; 7. IV. frißt Pferdewürste oder Fleisch, Niere; 13. IV. eine Nebenniere des Sektionsmaterials gefressen, nachher ohne Besonderheiten; 16. IV. dasselbe; dazwischen Semmelfütterung; 17. IV. eine ganze Pferdenebeniere vorgelegt, wenig gefressen, krank; 18. IV. hat sich erholt, wieder Pferdenebeniere vorgelegt; 19. IV. tot. Sektion ergibt Hyperämie des Peritoneums, des Darmes und der Hoden. Bei aerober Plattenkultur erweist sich das Herzblut steril.

Ratte Nr. 2.

28. III. 1912, frisst Pferdewürste, -Leber, -Niere; Semmelfütterung dazwischen; 17. IV. eine ganze Pferdenebenniere vorgelegt, wenig abgefressen, sehr krank; 18. IV. ganz wenig Pferdenebennieren gefressen; 19. IV. tot; vorher blutige Diarrhöe. Sektionsbefund: Darm zerfließend, geringe Hyperämie der Organe. Bei aerober Plattenkultur Herzblut steril.

Die Krankheitserscheinungen bestanden in Traurigkeit, Blutungen aus der Nase, den Konjunktivae, blutigen Diarrhöen, Abortus bei trächtigen Tieren; bald nach der Aufnahme der Nebennieren sträubten sich den Tieren die Haare, sie saßen still, reagierten träge und gingen allmählich ein.

Der Sektionsbefund zeigte insofern eine Übereinstimmung, als der Darm stets gerötet und meist wie zerfließend war, und zwar hauptsächlich der Dünndarm, der Dickdarm war meist nur injiziert. Der Magen war nur manchmal ebenfalls wie zerfließend. An den übrigen Organen fand sich vor allem Hyperämie, die Hoden zeigten meist die stärkste, auch das Peritoneum war oft stark injiziert, desgleichen erwiesen sich die Lungen oft sehr blutreich; doch wechselten diese letzteren Befunde, je nachdem, ob der Tod bald nach dem Genusse der vorgelegten Nebennieren erfolgte (wenn viel gefressen wurde), oder erst nach einiger Zeit; im ersten Fall war die Hyperämie der genannten Organe am stärksten, im zweiten war oft nur der eigentümlich zerfließende Zustand des Darms zu finden.

Histologische Untersuchung des Darms.

Die Schnitte von den Stellen des Dünndarms, die wie zerflossen aussahen, zeigen ein Abgestorbensein der Zotten und der Schleimhaut, stellenweise auch der Submukosa; weiter distal (unteres Drittel des Dünndarms) sind die Zotten nurmehr auf der Höhe nekrotisch, die Gefäße der Mukosa und Submukosa erweitert und mit Blut gefüllt. Die ganze Affektion lässt sich darnach als eine nekrotisierende Enteritis ansprechen, der augenscheinlich eine hämorrhagische (klinisch !) vorausging.

Die bakteriologische (aerobe) Untersuchung des Herzblutes erwies dasselbe stets als steril.

Es wurde demnach als Hauptbefund und eigentliche Todesursache bei allen Tieren hämorrhagische resp. nekrotisierende Enteritis und mehr oder minder ausgeprägte Hyperämie der Organe konstatiert.

Ausgewässerte Pferdenebenniere hatte erst in größeren Mengen verfüttert den gewöhnlichen Erfolg. Der wässrige Extrakt davon wurde den Tieren vorgesetzt; der Genuß desselben führte innerhalb 24 Stunden zum Tode. Die klinischen Erscheinungen und der Sektionsbefund blieben die gleichen. Der wässrige Extrakt enthielt reichlich Adrenalin (Bestimmung nach Schmorl); die ausgewässerten Nebennieren enthielten dementsprechend weniger wirksame Substanz.

In derselben Weise wie ausgewässerte verhielten sich auch in Wasser gekochte Nebennieren, nämlich schwächer in ihrer Wirkung; auch hier war augenscheinlich ein größerer Teil der wirksamen Substanz in das Kochwasser übergegangen.

Es wurde auch getrocknete Nebennierensubstanz verfüttert; auch daran gingen die Tiere, die davon fraßen, zugrunde. Die Untersuchung der getrockneten Massen ergab erst nach einiger Zeit Abnahme des Adrenalingehaltes.

Es wurden ferner vier Ratten auf folgende Weise gefüttert: Im Schlachthause wurden mittels eines Rasiermessers, eine Stunde nachdem das betreffende Pferd geschlagen worden war, Rinde und Mark der Nebenniere getrennt, die Rinde allein in ein Schälchen gebracht, und ebenso die hauptsächlich Mark enthaltenden Stückchen; die Rinde allein enthaltenden Stückchen wurden sofort nach der Rückkehr aus dem Schlachthause an zwei Ratten verfüttert, an die zwei anderen die markhaltigen; am nächsten Tage sind die mit Rinde gefütterten Tiere wohl und fressen gierig Pferdeleber, die mit Mark gefütterten sind beide krank und verweigern die Pferdeleber; am übernächsten Tage sind die mit Rinde gefütterten immer noch munter und bleiben es auch weiterhin; von den mit Mark gefütterten Tieren ist eines tot, das andere sehr krank (blutige Schnauze) und bleibt es noch lange, bis es sich auf Semmelfütterung wieder erholt.

Es wurde nun versucht, da alle Versuche auf das Adrenalin als krankmachende Substanz hinwiesen, Adrenalin den Ratten mit der Schlundsonde zu verfüttern. Zunächst wurde ein Stückchen Pferdenebenniere, wie sie sonst den Ratten vorgelegt worden war (ungefähr 3 g) auf ihren Adrenalingehalt bestimmt; es ergab sich für solche Stückchen ein (bei verschiedenen Nebennieren im Durchschnitt beträgender) Gehalt von etwa 9—12 mg Adrenalin (Bestimmung nach Schmorl und nach Folin). Darnach wurden den Ratten bis zu 8 ccm einer Lösung von Adrenalin (1 : 1000) mit der Schlundsonde eingegeben; mehr konnte man wegen der Kapazität des Magens nicht geben. Die Tiere blieben am Leben.

Schließlich wurde eine abgemessene Menge von Adrenalin von Semmel zum Aufsaugen gebracht und diese Semmel den Ratten in Schälchen vorgelegt:

Ratte Nr. 28.

17. III. 1914. 6 ccm Adrenalinlösung mit Semmel vorgelegt, fast alles gefressen; 18. III. nichts gefressen, krank; 19. III. 10 ccm mit Semmel vorgelegt, ungefähr $\frac{8}{10}$ gefressen; 20. III. 8 ccm vorgelegt, nichts gefressen, sehr krank; 21. III. tot.

Ratte Nr. 29.

21. III. 4 ccm vorgelegt, alles gefressen, krank; 22. III. nichts vorgelegt, krank; 24. III. gewässerte Semmel und Fleisch gefressen; 25. III. 10 ccm vorgelegt, ungefähr $\frac{8}{10}$ gefressen, krank; 26. III. 3 ccm vorgelegt, nichts gefressen, sehr krank; 27. III. tot.

Ratte Nr. 30.

23. III. 10 ccm vorgelegt, davon ungefähr $\frac{7}{10}$ gefressen; 24. III. krank, überhaupt nicht gefüttert; 25. III. 10 ccm vorgelegt, davon ungefähr $\frac{6-7}{10}$ gefressen; 26. III. sehr krank, nichts gefressen; 27. III. tot.

In diesen Versuchen wurden mit dem gleichen Effekt verwendet 1% Lösungen von Suprareninum hydrochloricum synthet. (Meister, Lucius & Brüning, Höchst), Tonogen (Richter) und Adrenalinum hydrochloricum (Parke, Davis & Co., London).

Von Krankheitserscheinungen fanden sich bei diesen letztgenannten drei Versuchstieren: nach Aufnahme der ersten Portion werden die Tiere traurig, es sträuben sich ihnen die Haare, es treten Blutungen mäßigen Grades aus den Konjunktivae und der Nase und Diarrhöen auf. Mattigkeit. Während des fütterungsfreien Tages erholen sich die Tiere meist wieder und fressen eventuell andere vorgelegte Nahrung; bei neuerlicher Fütterung verstärken sich die Symptome, und unter Mattigkeit und Diarrhöe tritt der Tod ein.

Sektionsbefund: Lungen hellrot, Herz ohne Besonderheiten. Magen meist nicht verändert; Dünndarm von oben an gerötet und zerfließend; Dickdarm stark injiziert. Nebennieren rotbraun. Leber, Milz, Nieren ohne Besonderheiten, Hoden injiziert.

Wenn wir die Krankheitserscheinungen bei den Adrenalinversuchen mit den bei Nebennierenversuchen vergleichen, sind sie im allgemeinen die gleichen, bei den Nebennierenversuchen sind die Blutaustritte meist etwas intensiver. Bei den Sektionsbefunden stimmen in beiden Fällen die Darmbefunde überein, die Hyperämie ist meist bei den Nebennierenversuchen stärker gewesen. Die Adrenalintriene nahmen im ganzen ungefähr 12—14 mg Adrenalin auf, die Nebennierentiere dürften noch einmal so viel mit der Nebennierensubstanz an Adrenalin aufgenommen haben, wenn sie nur 6 g Substanz verzehrten, manchmal nahmen sie im ganzen noch mehr auf. Ich möchte also die schädlichen Folgen nach der Nebennierenfütterung mindestens zum allergrößten Teil dem Adrenalin zuschreiben; möglicherweise spielen auch die anderen in den Nebennieren enthaltenen Substanzen wie Cholin und Neurin bei der Vergiftung nach Nebennierenverfütterung eine Rolle.

Nebennieren anderer Provenienz.

Rindernebennieren ergaben bei den Fütterungsversuchen an Ratten dieselben Resultate wie die Pferdenebennieren. Nebennieren des Sektionsmaterials ergaben, wenn sie an Ratten verfüttert wurden, kein Resultat, sie wurden von den Tieren gut vertragen. Diese Versuchsresultate werden verständlich, wenn man den Gehalt der betreffenden Nebennieren an Adrenalin in Betracht zieht.

Bei der Pferdenebenniere beträgt er pro 1 g etwa 3,3 mg, bei der Rindernebenniere pro 1 g etwa 4 mg und bei der Menschennebenniere pro 1 g etwa 0,35 mg (Bestimmungen nach Folin).

Fütterungsversuche an anderen Versuchstieren.

Von anderen Tieren erwiesen sich die grauen Ratten ebenso empfänglich für das Gift der Nebennieren wie die weißen. Auch weiße oder graue Mäuse

gingen unter denselben Erscheinungen wie die Ratten bei der genannten Fütterung zugrunde. Bei Meerschweinchen wurden keine Fütterungsversuche angestellt, da man nicht sicher war, daß sie das vorgelegte Organstück auch wirklich aufnehmen würden. Es wurden nur bestimmte Mengen von Nebennierensaft resp. Adrenalin intraperitoneal injiziert; diese Anordnung wurde auch deshalb gewählt, weil Herr Götzl mir mitteilte, daß ihm bei seinen Anaphylaxieversuchen mit Organextrakten die mit Nebennierenextrakten injizierten Meerschweinchen fast regelmäßig eingingen. (Auch die von mir auf diese Weise behandelten Tiere gingen bei kleinen Dosen zugrunde.)

Kaninchen wurden im ganzen neun zu Versuchen eingestellt; sie hatten ein Gewicht von 1100 bis 1800 g. Die Fütterung erfolgte mit der Schlundsonde; es wurden sechs mit Nebennierenextrakt gefüttert, drei mit Adrenalinlösung. Der Nebennierenextrakt wurde so hergestellt, daß eine bestimmte Gewichtsmenge Pferde- oder Rindernebennieren mit ebensoviel Kubikzentimeter Wasser als Gramm waren, oder auch mit der zehnfachen Menge Wasser zerrieben, durch ein Haarsieb durchgedrückt und mittels Trichter und Schlundsonde eingegeben. Nebenbei wurden die Tiere wie gewöhnlich mit Hafer gefüttert.

Die Schlundsondenfütterung dauerte, wenn die Tiere nicht vorher eingingen, durch maximal 14 Tage fortgesetzt.

Von den mit Nebennierenextrakt gefütterten sechs gingen drei spontan ein, die anderen drei wurden nach 14 Tagen mit Äther oder durch Verblutung getötet. Von den drei spontan eingegangenen zeigte P.-Nr. 2, 1300 g, das durch 8 Tage durchschnittlich 20 g Nebenniere erhalten hatte, bei der Sektion: Blutungen in der Haut, den Lungen, im Perikard, Magen, Dünndarm und Processus vermiciformis. P.-Nr. 5, 1800 g, hatte durch 7 Tage je 0,2 g Substanz pro Tag erhalten; es zeigte bei der Sektion Lungenhyperämie, kleine Blutungen im Darm, die Leber war scharfkantig und dunkel, in der Aorta fanden sich kleine streifenförmige Plaques. P.-Nr. 6, 1350 g, bekam durch 3 Tage je 10 g Substanz; bei der Sektion fand sich nur maximal gefüllter Magen und atrophische Leber. Eine atrophische Leber fand sich auch bei einem nach 17 tägiger Fütterung getöteten Tiere. Die drei Adrenaliintiere blieben alle am Leben und zeigten bei der Sektion keine Veränderungen.

Zucker wurde wenigstens nach kurz dauernder Fütterung von Extrakt im Harn gefunden.

Es gelang also nur in 50 % bei Verfütterung von Extrakt tödliche Vergiftungsercheinungen hervorzurufen. Ziemlich konstant fand sich bei der Sektion Leberatrophie, selten Veränderung der Aorta.

Es wurde ferner bei diesen Tieren auf das Verhalten des Blutdruckes vor und nach der Fütterung geachtet. Stransky hatte im hiesigen Pharmakologischen Institute gefunden, daß man durch fortgesetzte Injektion kleiner Dosen von Adrenalin bei Kaninchen eine Steigerung des Blutdruckes erzielen könne. Bei der stomachalen Einverleibung von Nebennierenextrakt oder Adrenalin konnte diese Wirkung nicht erzielt werden. Auch eine Veränderung der Reaktion der Tiere

bei intravenöser Injektion von Adrenalin im Kymographionversuche konnte weder im Sinne einer Steigerung noch auch einer Herabsetzung bemerkt werden.

Schließlich wurden auch Katzen und Hunde gefüttert. Sie erhielten Stücke der Nebennieren vorgelegt und wurden nebenbei mit gemischter Kost gefüttert. Nur eine schwächliche Katze ging nach zweimaliger Fütterung ein. Sonst verhielten sich Katzen und Hunde gleich: bald nach Aufnahme der vorgelegten Stücke, die von den Tieren, so lange sie die Art dieser Nahrung noch nicht kannten, gern genommen wurden, befiehl die Tiere Unruhe, sie stießen Schmerzenslaute aus und erbrachen binnen kurzem alles Aufgenommene. Meist nahmen sie dann die Nebennierenstücke überhaupt nicht mehr oder erst nach längerem Zwischenraum, und dann wiederholten sich dieselben Erscheinungen. Die genannten Symptome traten nach Verfütterung von Pferde- und Rindernebennieren in gleicher Weise auf; Nebennieren des Sektionsmaterials wurden ohne böse Folgen vertragen (siehe die gleichsinnigen Versuche mit Ratten!).

* * *

Systematische Fütterungsversuche in dieser Ausdehnung liegen bisher nicht vor. Die in der Literatur niedergelegten Versuche wurden meist zum Zwecke der Erzeugung von Gefäßveränderungen vorgenommen. So hatte Jores bei Verfütterung von Nebennierentabletten in dieser Hinsicht negative Resultate, d'Amato mit Paraganglin positive, Tarantini mit demselben Präparat negative. d'Amato fand übrigens bei seinen Fütterungsversuchen auch Veränderungen in der Herzmuskulatur, in der des Magens, des Darmes und der Harnblase.

Lubarsch hat zum gleichen Zwecke durch Steinbiß Versuche an Kaninchen unternommen lassen; es wurden Pferdeleber, — Nebennieren und — Fleisch in getrocknetem Zustande verfüttert, nebenbei etwas Semmel und Tee. Die Nebennierentiere starben am frühesten; die Tiere lebten bis 45 resp. 114 Tage. Abgesehen von den mit Fleisch gefütterten zeigten alle Aortenveränderungen und Knochenbrüchigkeit.

Mit Rücksicht auf die Beziehungen der Organe mit innerer Sekretion zueinander haben Hallion und Alquier Fütterungsversuche mit getrockneter Nebennierensubstanz an Kaninchen angestellt. Sie fanden bei längerer Versuchsdauer (ein Jahr) Schrumpfung der Schilddrüse an den betreffenden Tieren; diese Schrumpfungen waren zurückzuführen auf Kolloidarmut und Verkleinerung der Schilddrüsenazini. Auch die Nebennieren waren verändert und zeigten als hauptsächlichste Veränderung Blutungen an der Grenze von Mark und Rinde und im Marke.

Sehr interessant sind schließlich die Untersuchungen, die Gudernatsch im hiesigen Histologischen Institute (Vorstand A. Kohn) begonnen hat. Er untersuchte den Einfluß der Organe mit innerer Sekretion auf das Wachstum von Amphibienlarven, indem er Organstücke in die Aquarienbehälter einlegte. Der Zusatz von Nebenniere ergab albinotische Tiere. Nach einer Mitteilung von Kohn

bestand auch ein Unterschied, wenn man Mark und Rinde getrennt zusetzte: es zeigte sich, daß nur die Rindenfütterung helle Tiere ergab, die Markfütterung nicht, welche Erscheinung bis jetzt noch nicht genügend erklärt erscheint.

Alle die genannten Untersuchungen befassen sich mit der durch längere Zeit fortgesetzten Zufuhr von Nebennierenpräparaten und den daraus sich ergebenden Folgen für gewisse Organe oder für den Gesamtorganismus. Mir kam es darauf an, auf die nach Genuß besonders frischer Nebennierensubstanz eintretenden akuten Vergiftungserscheinungen aufmerksam zu machen, ihr Wesen und ihre eigentliche Ursache zu studieren. Es konnte mit diesen Untersuchungen gezeigt werden, daß auch höhere Tiere Organe besitzen, die, anderen Tieren beigebracht, zu tödlicher Vergiftung führen.

Zusammenfassung.

Die verschiedensten Tiere reagieren auf Nebennierenverfütterung mit akuten Vergiftungserscheinungen; die kleinen Nagetiere (Ratten und Mäuse) erliegen meist der Vergiftung.

Die Vergiftungserscheinungen bestehen in Blutungen aus den Schleimhäuten und Diarrhöe. Der konstanteste Sektionsbefund ist neben allgemeiner Hyperämie die hämorrhagische resp. nekrotisierende Enteritis.

Diese Erscheinungen können auch durch Adrenalinverfütterung meist in ihrer Gänze erreicht werden; sie sind darnach mindestens zum allergrößten Teil auf das Adrenalin zu beziehen.

Wie aus der allgemeinen Hyperämie der eingegangenen Tiere und aus dem Abortus hervorgeht, der bei trächtigen Tieren nach Nebennierenverfütterung eintritt, erfolgt, wenigstens bei den Ratten und Mäusen, auch eine beträchtliche Resorption des Adrenalins vom Darmkanal aus.

Literatur.

Jores, Wesen und Entwicklung der Atherosklerose. Wiesbaden 1903. — Tarantini, Contributo allo studio delle alterazioni aortiche prodotte della paraganglina. Policlinico 13, 1906. — d'Amato, Sulle alterazioni prodotte degli estratti di capsule surrenali nei vasi sanguini ed in altri organi. Giorn. int. disc. med. Weitere Untersuchungen über die von den Nebennierenextrakten bewirkten Veränderungen der Blutgefäße und der anderen Organe. Berl. klin. Wschr. 1906. — Lubarsch, Über alimentäre Schlagaderverkalkung. Münch. med. Wschr. Nr. 30, 1910. — Hallion et Alquier, Modifications histologiques du corps thyroïde et des surrénales par ingestions prolongée d'extract surrénales. Compt.-r. de la Soc. de Biologie Bd. 68, 1910. — Gudernatsch, F. G., Feedings Experiments on Tadpoles. Arch. f. Entwicklungsgeschichte Bd. 35 1912.