

(Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der Wiener Universität. [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. R. Palttauf].)

Experimentelle Studie über die Einwirkung des Nicotins auf die Keimdrüsen und auf die Fortpflanzung.

Von

Dozent Dr. R. Hofstätter.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Januar 1923.)

Einleitung und Versuchstechnik (S. 183).

Allgemeine Erscheinungen (S. 187).

Sektionsbefunde (S. 190).

Versuchsprotokolle (S. 191).

9 Hunde (S. 191).

13 Kaninchen (S. 195).

Ratten (S. 199).

Mäusekasten (S. 204).

Veränderungen an den Hoden (S. 205).

Weibliche Generationsorgane und deren Funktionen (S. 208).

Resultate der Tierversuche (S. 211).

Einleitung und Versuchstechnik.

Die bisher mitgeteilten Experimente über die Wirkungen des Nicotins an Versuchstieren wurden in weitaus der größten Zahl zu dem Zwecke vorgenommen, Veränderungen an den Blutgefäßen, besonders an denen des Herzens nachzuweisen; dies entsprach der Beobachtung an den rauchenden Männern, bei denen angiosklerotische und angiospastische Erscheinungen im Vordergrunde stehen. Bei der stark rauchenden Frau und auch bei der Arbeiterin in Tabakfabriken spielen diese Umstände eine viel weniger wichtige Rolle. So kam es mir denn bei meinen Versuchen vielmehr darauf an, nachzusehen, ob auch die Geschlechtsorgane und besonders deren Funktionen unter der Nicotinwirkung wesentliche Schäden aufwiesen oder nicht. Ich will also bei der Besprechung meiner Befunde die übrigen Vergiftungserscheinungen und die Beobachtungen an anderen Organen nur sehr kurz mitteilen und auch aus der vorhandenen Literatur nur jene Versuche zitieren, die sich mit den Generationsorganen befassen. Selbstredend lassen sich die an

Tieren beobachteten Veränderungen durchaus nicht glatt auf den Menschen übertragen. Wie schon erwähnt, sind ja gerade Befunde an den Keimdrüsen des Menschen nach schwerem Tabakabusus oder nach Nicotinvergiftungen so gut wie noch gar nicht bekannt. Immerhin scheinen mir einige klinische Beobachtungen an stark rauchenden Frauen mit den Befunden an chronisch nicotinierten Tieren gewisse Übereinstimmungen aufzuweisen, so daß man sich schließlich doch einen Vers darauf machen kann.

Die Tierversuche wurden im Institut Hofrat *Paltauf* im Jahre 1912 und 1913 vorgenommen. Die geringe Anzahl derselben erklärt sich daraus, daß ich, nachdem die Versuche doch schon ein eindeutiges Bild ergeben haben, mit der Fortsetzung wartete, da ich, einer Anregung von *Frankl-Hochwart* folgend, gleichzeitige Experimente am Menschen vornehmen wollte. Während den Vorbereitungen dazu kam das ungünstige Jahr 1914. Nun aber habe ich mich doch zur zusammenfassenden Mitteilung entschlossen, da ich weiß, daß mir noch auf einige Jahre hinaus die Fortsetzung der Versuche unmöglich sein wird, und andererseits sich doch aus vorliegenden Beobachtungen Schlüsse ziehen lassen, die bei geeigneter Anwendung auf eugenetische Fragen nicht nur für die Wissenschaft, sondern mehr noch für das Volkswohl von Bedeutung sein dürften.

Ich verwendete also Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Hühner. Bei letzteren Tieren wollte ich Veränderungen bei den so deutlichen sekundären Geschlechtscharakteren durch Nicotin hervorrufen, um auch auf diesem Wege Schädigungen der sexuellen Funktionen recht sichtbar zu machen. Leider aber eignen sich Hühner für Nicotinversuche gar nicht, indem sie schon auf die allergeringsten Nicotinmengen sehr heftig reagieren. Nicotinum tartaricum Merck in einer Dosis von 0,0005—0,001 g, sogar Mengen von 0,0001 g führten nach einigen Stunden zum Tode der Hühner. Die Sektion der Hühner unter Verwendung von Vergleichsmaterial ergab keinen Aufschluß über den Mechanismus der rapiden Wirkung. Allerdings sind meine Kenntnisse über die pathologische Anatomie äußerst gering. Ein halbes bis ein ganzes Milligramm subcutan oder intravenös ist für das Huhn meist nach wenigen Sekunden bis Minuten tödlich. Die Toleranz der Vögel für Nicotin ist so gering, daß ich diese Versuchstiere als ungeeignet alsbald aufgeben mußte. Bezüglich der Toleranz verschiedener Tiere gegen das Nicotin verweise ich auf meine Ausführungen auf Seite 189.

Auch der Ort, wo das Nicotin zuerst zur Wirkung gelangt, spielt eine große Rolle. Nach *Berutti* und *Vella* erfolgt bei Hunden bei gleicher Dosis von Nicotin der Tod bei Applikation in die Halsvene in 80 Sek., in die Trachea nach 110 Sek., in die Mundhöhle nach 160 Sek., in das Rectum nach 220 Sek., in die Urethra nach 235 Sek., in den inneren

Augenwinkel nach 300 Sek., in das Unterhautbindegewebe nach 660 Sek. Von der Vulvaschleimhaut einer Hündin aus war nach *Vandenbröck* die Wirkung ebenfalls eine außerordentlich schnelle.

Über das Verhalten der Pferde gegen Nicotin weiß man noch sehr wenig. Nach einer Beobachtung von *Wallravens* scheint aber die Toleranz der Pferde nur eine sehr geringe zu sein. In einem Distrikte mußte man als Ursache für den Tod von 6 Pferden eine Tabakvergiftung annehmen, und zwar nicht durch den Genuß der Tabakblätter, sondern durch minimale Spuren von Nicotin, die durch Trocknen der Tabakblätter sich verflüchtigten und das Pferdefutter imprägniert habendürften.

Bei recht groben Vorversuchen, wobei ich dachte durch Beimischung des *Nicotins zum Futter oder zum Tränkwasser* etwas zu erreichen, zeigte es sich, daß ein Hund von 18 kg bei einem Tropfen des originalen Nicotinum purissimum Merck bereits tödlich vergiftet war. Kaninchen starben nach einem Vierteltropfen unbedingt. Eine Katze war nach einem Sechstel Tropfen tot. Das Bild war bei diesen Versuchen ein recht einförmiges: sofort Aufregung, Zittern, Angst, Speichelfluß, Harn- und Stuhlabgang, anscheinend unter Schmerzen, forcierte Atmung bei anscheinend gleichzeitigem Krampf in der Schling- und Atemmuskulatur; unsicheres Stehen, tonisch klonische Zuckungen, Hinfallen, Erweiterung der Pupille bei beginnender Erschlaffung sämtlicher Muskeln, Atmungs- und Herzstillstand. Dieses rasche Ende tritt aber manchmal auch schon nach 1—2 Minuten ein. Dabei sind die Erscheinungen so aneinandergedrängt, daß sie kaum zu trennen sind. Exzitation und Niederstürzen ist manchmal fast gleichzeitig; die Krämpfe evtl. auch nur blitzartig aufleuchtend und sofort in Erschlaffung übergehend.

Ratten sind verhältnismäßig recht resistent.

Ich stellte diese Vorversuche so an, daß ich den Tieren die Nicotinmenge in Wasser aufgelöst in die Kehle schütten ließ. Freiwillig wird nicotinhaltiges Wasser nicht getrunken. Auch Futter, dem Nicotinwasser zugemengt ist, oder in das Tabakblätter verpackt sind, wird meist nicht genossen; oder evtl. wenn die Tiere vorher sehr hungrig waren, verschlungen und sofort wieder erbrochen. Diese Versuche erschienen uns auch deswegen ganz ungeeignet, weil bei den Tieren, die der Vergiftung so rasch erlagen, an den inneren Organen keine wesentlichen oder gar charakteristischen Veränderungen gefunden werden konnten.

Über die Resultate im Rattenkasten zur Beobachtung der Fruchtbarkeit bei Zumengung von Tabak zum Futter werde ich in dem Kapitel über die Fruchtbarkeit der Nicotintiere ausführlich berichten.

An zweiter Stelle versuchte ich die Nicotinschädigung durch das Rauchen beim Tiere durch die *Verwendung des „Rauchkastens“* nachzuahmen. Ich stellte mir einen Kasten her, ähnlich wie *Wladiczko*,

1909, und Schmiedl, 1913. Eine gutschließende Holzkiste von ungefähr 1 cbm Inhalt wurde in ihrer vorderen und hinteren Wand durch ein Glasfenster ersetzt. An einer Seitenwand waren zwei kleine Öffnungen angebracht; von der unteren steckte ich von außen her eine Zigarre („Kurze“) fest hinein. Die obere Öffnung umschloß mit einem Gummistöpsel ein Glasrohr, das zu einer Wasserpumpe führte. Nun wurde das Versuchstier in den Kasten hineingesetzt, die Wasserpumpe in Betrieb gesetzt und die Zigarre angezündet. Wenn diese vorher durch Rollen zwischen Hand und Tisch genügend Zug bekommen hatte, dauerte es meist 20—25 Minuten, bis sie ausgeraucht war. Ich ließ die Wasserpumpe eben nur so stark gehen, daß das Glimmen und Rauchen der Zigarre unterhalten wurde. Nach dieser Zeit war die Kiste, wenn sie genügend gut geschlossen war, stets voller Rauch. Ich verwendete absichtlich keine absolut luftdichte Medien, um den Zutritt von etwas reiner Luft zu ermöglichen. Auf diese Weise wollte ich das normale Rauchen des Menschen möglichst nachahmen. So kann man beliebig viel Zigarren nacheinander rauchen lassen und durch einfaches Gehelassen der Wasserpumpe ohne Zigarre und durch feuchtes Auswischen der Kiste diese für das nächste Tier wieder genügend reinigen. Die Tiere vertragen diese Versuchsanordnung mit Ausnahme der Ratten sehr schlecht. Sie verlieren oft ganz die Freßlust, zeigen zwar akut nicht sehr deutliche Zeichen der Nicotinvergiftung (eine Henne starb zwar nach 20 Minuten Rauchen), aber sie werden meist sehr unruhig, bekommen Krämpfe und gehen nach längerem Rauchen nicht selten ein, ohne dann für uns später verwertbar zu sein.

Ich wählte also schließlich doch wieder die *Injektionsmethode*, die den absoluten Vorteil der genauen Dosierung mit der größten Expeditivität des Arbeitens verbindet. Wir verwendeten bei Hunden und Katzen anfangs eine 5proz. Lösung des Nicotinum tartaricum Merck, von der also 1 ccm 0,05 reinem Nicotin entspricht; später nahmen wir sowohl bei diesen Tieren als auch bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Hühnern eine 1proz. Verdünnung des weinsteinsäuren Nicotins. Ich begann meist mit einem $\frac{1}{2}$ ccm, der also 0,005 Nic. tart. entspricht. 100 Teile des Nic. tart. entsprechen 32,53 Teilen Nicot. puriss. Die Anfangsdosis von 0,5 ccm der 1proz. Lösung des Nicot. tart. entspricht also 0,0016265 Nic. puriss. Bei den kleineren Tieren traten auch darauf schon sofort sehr heftige Erscheinungen ein. Wir injizierten täglich; und zwar nach 3—6 Tagen, wenn sich die akuten Erscheinungen bedeutend abgeschwächt hatten, und das Tier sich in der Zwischenzeit als noch nicht wesentlich geschädigt erwies, später 0,8, dann 1 ccm; bei einzelnen Kaninchen, die sich ja im allgemeinen an das Nicotin verhältnismäßig rasch und gut gewöhnen, bis zu 7 ccm der 1proz. Lösung, also die sehr große Menge von 0,022771 Nic. puriss.

Zu den Injektionsversuchen, über deren Resultate, weil am besten kontrollierbar, hier besonders berichtet werden soll, wurden folgende Gruppen von Tieren verwendet:

7 *Hunde*, alle Weibchen; von diesen wurden 5 während der Trächtigkeit in den Versuch eingestellt; bei zweien von diesen Tieren konnten auch Beobachtungen an den geworfenen Jungen gemacht werden.

13 *Kaninchen*, davon 2 Männchen, 11 Weibchen; von diesen waren wieder 6 trächtig. Bei zweien dieser letztgenannten Tiere wurde auch noch der Wurf verwertet.

13 *Ratten*, davon 2 Männchen, 11 Weibchen. Histologische Untersuchungen an trächtigen Ratten konnte ich nicht machen. Dagegen verweise ich auf den Fertilitätsversuch an Ratten bei Nicotinfütterung.

Allgemeine Erscheinungen.

Wenn wir die Dosierung genügend schwach nahmen, so daß die Tiere diese akute Vergiftung mit einer großen Sicherheit überstanden, war das Bild bei allen Versuchstieren ein ziemlich gleichartiges. Bei den schwachen Dosen überwogen bei den Hunden und Katzen mehr die Erscheinungen von seiten des Herzens und der Atmungsorgane sowie des Darmes, während bei den Kaninchen auch bei ganz geringen Dosen noch die Krämpfe mehr in die Augen fielen als die allerdings auch immer vorhandenen Zirkulations- und Atmungsstörungen.

Im wesentlichen konnte man 3 Stadien unterscheiden:

1. das Stadium der Prodrome oder der Aurea,
2. das Stadium der Krämpfe,
3. das Stadium der Parese.

In Fällen von sehr starker Vergiftung oder aber bei nicotinintoleranten Tieren drängen sich die 3 Stadien außerordentlich zusammen, so daß nach einer ganz kurzen, manchmal nur 1—2 Sekunden dauernden Unruhe sofort die ersten äußerst heftigen Zuckungen eintraten, die das Tier evtl. zu Boden werfen und nicht selten schon nach 3—4 blitzartigen Kontraktionen bereits in Parese und Atemstillstand übergehen. Beobachtungen über Herztätigkeit, Pupillenreaktion und ähnlichem in diesen Fällen zu machen, war mir nicht möglich und war auch nicht der Zweck dieser Versuche. Bei den nicht zu oft wiederholten Einverleibungen des Nicotins spielten sich die 3 Stadien in folgender Weise ab. Das 1. Stadium dauert bei der ersten Injektion nur 3—4 Sekunden, bei längerer Gewöhnung jedoch und wenn mit der Dosierung nur langsam gestiegen wird, wesentlich länger, bis 15, ja 20 Sekunden. Die Tiere zeigen dabei nur eine leichte Unruhe und Angst, manchmal bereits auch schon eine Tachykardie. Im 2. Stadium, dem der Krämpfe, stehen bei den Hunden die Erscheinungen von seiten der Herztätigkeit und der Atmung sowie des Darmes im Vorder-

grund, während bei den Katzen und Kaninchen die Muskelkrämpfe vorwiegen. Erbrechen kommt bei allen Versuchstieren, aber nicht regelmäßig vor. Die Pupillenverengung ist ein sehr konstantes Symptom. Opisthotonus, dann Krämpfe des Körpers, wobei der Rücken bogenartig gekrümmt wird, schließlich Streckung der vorderen Extremitäten. Dann treten allgemeine Klonismen auf, die mit tonischen Krämpfen wechseln. Dabei finden sich Nystagmus, Pupillenverengung, Zähneknirschen, Speichelfluß, Darmgeräusche, Abgang von Urin- und Darminhalt, die Tiere schreien dabei manchmal auf. Herzaktion und Atemfrequenz sind gesteigert, die Blutgefäße meist dilatiert. Mitunter laufen die Tiere vor dem Krampfanfalle im Kreise herum. Die Dauer der Anfälle beträgt 1—2, selten bis zu 4 Minuten. Der Puls erhebt sich von 100—110 auf 200 und mehr und wird für das Tastgefühl vollständig unzählbar (Hund).

Die Atmung steigt von 20—24 auf 60—70 (Hund). Bei den späteren Injektionen war auch die Tachykardie sehr regelmäßig, wenn auch stets weniger deutlich bemerkbar. Nicht gar selten folgt der Tachykardie, besonders beim Übergang vom Krampfstadium in das Stadium der Parese, eine sehr auffallende Oligopnöe, wobei die Atemzüge bis auf 12 pro Minute heruntergehen können. Nicht selten aber wechselt auch Tachypnöe und Oligopnöe rasch ab. Die Atmung scheint eher vertieft. Nach mehreren Injektionen treten die Krämpfe immer schwächer, die Tachykardie jedoch meist unverändert auf. Das 3. Stadium muß als das paretische Stadium bezeichnet werden. Das Tier kann nach dem Krampf die schlaffen Extremitäten nicht bewegen. Es liegt hilflos am Boden. Es hebt den Kopf oder das Ohr auf, speichelt, manchmal geht nochmals Harn oder Stuhl ab. Die Parese löst sich oft erst nach 6—8 Minuten. Das Tier beginnt dann die Extremitäten langsam zu bewegen, bleibt aber meistens längere Zeit liegen, ist sehr erschöpft und apathisch. Nach einer $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde beginnt es zu saufen, zeigt aber meist noch lange keine Freßlust. Nach wiederholten Injektionen kommt es oft zu einer großen Gleichgültigkeit und motorischen Ungeschicklichkeit der Tiere, bei gleichzeitiger vermehrter Schreckhaftigkeit.

Bei 2 von den 6 nicotinisierten Hunden kam es zu lange dauernden, heftigen und sehr schmerzhaften Diarrhöen. Diese 2 Tiere nahmen recht bedeutend ab, sonst aber zeigte das Gewicht kaum einen Unterschied im Verhältnis zu den Kontrolltieren. Da wir ja meist jugendliche Tiere verwendeten, kam es nicht selten wie bei den Kontrolltieren zu einer mäßigen Gewichtszunahme. Veränderungen im Fell der Tiere waren wohl öfter zu bemerken; es traten am Rücken anscheinend in der Umgebung der Injektionsstellen manchmal haarlose Stellen auf, doch immer nur dann, wenn die Injektionen wiederholt am Rücken gemacht worden waren. Wenn für eine genügende Abwechslung in

der Wahl der Injektionsstellen gesorgt wurde, blieb diese Glatzenbildung aus; ebensowenig führt die erste Injektion am Rücken oder sonstwo jemals zu einem merkbaren Haarausfall. Da es bei den Tieren bei starkem Haarausfall am Rücken auch nicht zur Abscedierung der Hautstellen gekommen war, muß ich wohl annehmen, daß das Nicotin lokal leicht anämisierend wirkt. In nicht wenigen Fällen beobachtete ich, daß das Fell der Tiere besonders der weiblichen Ratten und Meer-schweinchen struppiger und glanzloser wurde. Erst im Zusammenhang mit den histologischen Befunden an der Schilddrüse und an den Keimdrüsen sowie mit dem sexuellen Verhalten dieser Tiere könnten diese Veränderungen im Exterieur eine größere Bedeutung erlangen. Ich möchte jedoch hier sehr vorsichtig sein: da ich bereits erwähnt habe, daß die Tiere nach wiederholten Nicotininjektionen manchmal recht apathisch und auch sexuell indifferent wurden, blieben die Tiere oft stundenlang in den nicht immer vollständig rein zu haltenden Ställen hingekauert, zeigten viel weniger Tendenz sich zu striegeln, zu kratzen und zu lecken, so daß schon rein aus diesen Gründen eine Vernachlässigung des Haarkleides sich im Laufe einiger Wochen durch verändertes Aussehen dokumentieren könnte.

Was die Toleranz anbelangt, muß ich noch erwähnen, daß Katzen sich viel weniger an das Nicotin gewöhnten als die anderen Versuchstiere. Zur Erklärung der sich allmählich steigenden Toleranz gegen Nicotin haben *W. E. Dixon* und *W. E. Lee* im pharmakologischen Laboratorium zu Cambridge sehr schöne Versuche angestellt. Die Anordnung war folgende: von zwei gleichschweren Kaninchen erhielt das eine jeden zweiten Tag einen $\frac{1}{2}$ ccm einer 1 proz. Nicotininlösung, im ganzen 15 Injektionen, bisweilen subcutan, bisweilen intravenös. Dabei zeigte sich, daß die Symptome der Nicotinvergiftung allmählich schwächer wurden. Die beiden Tiere wurden dann getötet. Die Lebern wurden ausgespült und von beiden Portionen je 30 g Extrakt mit 30 ccm physiologischer Kochsalzlösung dargestellt, denen dann je 2 ccm einer 1 proz. Nicotininlösung zugesetzt wurde. Die Extrakte wurden dann $2\frac{1}{2}$ Stunden bei 38° stengelassen, hierauf mit Schwefelsäure gekocht, neutralisiert und filtriert. Nun wurden die beiden Extrakte auf ihren Nicotingehalt durch Messung an der Blutdrucksteigerung bei der enthirnten, künstlich ventilierten Katze geprüft. Es zeigte sich, daß in den meisten Fällen der Leberextrakt des Kontrolltieres mehr freies Nicotin enthielt als des vorbehandelten Tieres. Versuche, die ähnlicherweise mit Gehirn, Rückenmark und Muskulatur ausgeführt wurden, führten zu ähnlichem Resultat. Daraus ergibt sich der Schluß, daß durch die wiederholten Nicotininjektionen die Organe des vorbehandelten Tieres und speziell die Leber die Fähigkeit erlangen, die Toxicität des Nicotins herabzu-

setzen. Auch normale Preßsäfte der verschiedenen Organe vermochten dies, jedoch in geringerem Umfange. Wurde der Leberpreßsaft vor der Digestion ausgekocht, so ging seine Fähigkeit, die Nicotinwirkung herabzusetzen, verloren. Diese Wirkung ist jedoch nicht geknüpft an die Gegenwart intakter lebender Zellen. Zwei Ursachen können für die geschilderten Wirkungen der Organextrakte angenommen werden. Das Nicotin wird irgendwie gebunden und dadurch weniger giftig oder es wird vielleicht durch Oxydation zerstört. Die Verfasser nehmen das letztere an. Die Zerstörung des Nicotins durch die Gewebsextrakte erfolgt sehr langsam und wird auch als Ursache der bisweilen beobachteten Toleranz gegen das Nicotin angesehen (*Starkenstein*).

Die Sektionsbefunde unserer Versuchstiere boten im allgemeinen kein charakteristisches Bild sowohl bei jenen Tieren, die der akuten Vergiftung erlagen, als auch bei den durch Wochen und Monaten hindurch injizierten Tiere. Eine wesentliche Gewichtsabnahme sahen wir nur bei wenigen Tieren; dann trat aber auch meist rasch ein Verfall der Körperkräfte und eine sich plötzlich wieder steigernde Empfindlichkeit gegen das Nicotin auf, so daß die Tiere bald zugrunde gingen. Wenn man andererseits die Mengen des injizierten Nicotins bei fallendem Körpergewicht sogleich verringert und erst dann wieder langsam steigert, wenn das Körpergewicht im Zunehmen begriffen ist, kann man allmählich recht große Dosen Nicotin in einem Tier zur Wirkung bringen. In ganz wenigen Fällen kommt es bei dem Tiere zu einer stillen Verblödung mit reichlichem Fettansatz; die Sexualität dieser Tiere ist dann regelmäßig völlig geschwunden. Recht jugendliche Tiere, die noch im Wachstum begriffen sind, bleiben bei höheren Nicotindosen an Gewicht und Maßen gegenüber den Kontrolltieren deutlich zurück. Über die schlechte Entwicklung der Föten von Muttertieren, die mit Nicotin vorbehandelt wurden, wird noch später die Rede sein.

Die *Lungen* waren oft recht blutreich und stark gebläht. Nur sehr selten sah ich kleine ältere und jüngere Hämorrhagien.

Der *Herzbefund* war stets normal.

Gehirn, Rückenmark und Nerven wurden mikroskopisch nicht untersucht. Makroskopisch war nichts Abnormes zu sehen.

Der *Magen* war einige Male recht dilatiert und schlaff, kleine Hämorrhagien fehlten selten, Ulcera sah ich nie. Dasselbe gilt auch für den *Darm*. Nur bei einem Hunde sah ich Geschwürsbildung im Rectum; bei diesem Tiere hatte ich aber versucht durch rectale Tabak-Infuseinfäufe eine Vergiftung zu erzielen. Vier Stunden nach dem Einlauf war es bereits zum Exitus gekommen. Bei der 8 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Sektion waren erbsengroße und strichförmige Ulcera im Rectum nachweisbar.

Über die histologischen Befunde bei neugeborenen Tieren und Föten wird später noch kurz gesprochen.

In der *Leber* fanden sich mit großer Regelmäßigkeit kleine Blutungen, fettige

Degeneration des Parenchyms, stellenweise beginnende Atrophie. In den *Nieren* nur ganz selten kleinste Hämorrhagien in der Rinde.

In der *Schilddrüse* meist ein auffallender Schwund des Kolloids und eher eine Anämie, stellenweise eine nicht unbeträchtliche Atrophie.

Mikroskopisch nachweisbare Veränderungen konnten in der *Muskulatur* nicht festgestellt werden, weder in der quergestreiften noch in der glatten, noch in der Herzmuskulatur. Nach *Alfred Fröhlich* löst Nicotin tetanische Kontraktionen der glatten Muskulatur der Eingeweide, wie Magen, Darm, Uterus usw., aus und zwar durch Erregung der diese Organe versorgenden vegetativen, autonomen und sympathischen Nervenzellen.

Bevor ich auf die uns hier besonders interessierenden Veränderungen an den Geschlechtsorganen eingehe, will ich kurz Auszüge aus den Versuchsprotokollen der mit Nicotininjektionen behandelten Tiere einschalten.

Versuchsprotokolle.

9 Hunde.

2 Männchen, 7 Weibchen.

1. *Junge braune Bulldogge*. Am 16. VI. 1912, Gewicht 22,7 kg. Das Tier ist zum erstenmal, und zwar seit 7 Wochen, trächtig. Sehr starke Entwicklung der Brustdrüsen. Es erhält am 16. VI. $\frac{1}{2}$ ccm der 5proz. Nicotininlösung, reagiert darauf wie früher beschrieben und zwar sehr heftig. Das Krampfstadium dauert über 10 Minuten, allmählich übergehend in große Apathie und Erschöpfung. Am 17. VI. wieder $\frac{1}{2}$ ccm. Am 18., 19., 20., 21. und 22. je 1 ccm der 5proz. Lösung. Die Reaktion wurde allmählich immer schwächer, aber blieb stets sehr deutlich. Am 23. VI. wirft die Hündin 8 reife Junge, von denen eines (Ia ♂) nach einer Stunde tot gefunden wurde, das Junge Ib ♀ wurde zur Untersuchung am 24. VI. getötet. Statt dieses Jungen bekommt es das Junge IIe, das am 21. VI. geworfen worden war, untergelegt. Das Muttertier I bekommt auch während der Stillperiode am 25., 26., 27., 28. VI., am 1., 2., 3., 4., 5., 6. VII. je 1 ccm der 5proz. Lösung subcutan, die Milchproduktion blieb außerordentlich lebhaft. Am 3., 4., 5., 6. VII. reagierte die Hündin auf die Injektion wieder viel lebhafter und zeigte einen allgemeinen raschen Verfall. Am 7. VII. bekam sie keine Injektion mehr, war außerordentlich schwach und erhebt sich kaum vom Lager. Am 8. VII. morgens wird das Tier verendet aufgefunden. Es ist sehr abgemagert, die Milchdrüse jedoch noch strotzend voll. Die Jungen haben in den letzten 2 Tagen kaum mehr bei der Mutter getrunken, sind ebenfalls in einem sehr schlechten Zustand, einzelne fast moribund. Es werden daher die Jungen Ic ♂, Id ♂, Ie ♀ und Ih ♂ am 8. getötet, ebenso das untergeschobene Tier IIe ♂. If ♂ und Ig ♂ versuchte ich weiter künstlich aufzuziehen. If bleibt recht schwächlich und geht am 19. VIII. ein. Ig gedeiht anfangs besser, zeigt aber ab 1. IX. raschen Verfall und stirbt am 4. IX.

Professor *Mauthner* konnte beim Muttertier Nicotin nachweisen und zwar: in der Placenta nicht, in der Haut ja, in der Leber ja, in der Muttermilch wiederholt ja, in dem Gewebe der Frucht Ib ja, in den später getöteten Jungen nicht.

Die Sektion des Muttertieres hatte ergeben: hochgradige Atrophie und Fettlosigkeit, die Milz sehr hart und fettreich, der sonstige Befund stimmte mit den im allgemeinen Teil erwähnten überein. Der Uterus war sehr atrophisch, ebenso die Ovarien, in diesen nur ganz vereinzelt *Graafsche* Follikel; Sklerose der Blutgefäße, die interstitielle Drüse viel weniger ausgebildet als sonst. Die inneren Organe der jungen Tiere des Wurfes zeigen eine schwere Entwicklungsstörung in

dem Sinne, daß ihre Ausbildung weit hinter dem Normalen zurückbleibt. Durch einige sonst ganz gleichgehaltene Tiere, die sich nur durch das Fernhalten der Nicotinschädigung von den Versuchstieren unterschieden, wurden die nötigen Kontrollpräparate gewonnen¹⁾. Die Ovarien und Uteri der jungen Tiere waren außerordentlich unterentwickelt, fast fadendünn, in der Uterusmucosa z. B. war von der Ausbildung von Uterusdrüsen überhaupt noch keine Spur vorhanden. Die Ovarien zeigten ein straffes Bindegewebsstroma und nur einen ganz schmalen Saum von kleinen Graaf'schen Follikeln. Auch die weitere Ausbildung bei den bis zu 10 Wochen am Leben erhaltenen Jungen blieb hinter der Norm weit zurück. Von großem Interesse sind hier besonders die Befunde an den Hoden der jungen Tiere. Hier muß ich vorausschicken, daß die Hoden ja stets auch bei ganz gesunden jungen Hundemännchen in ihrem Aufbau eine große Ungleichheit erkennen

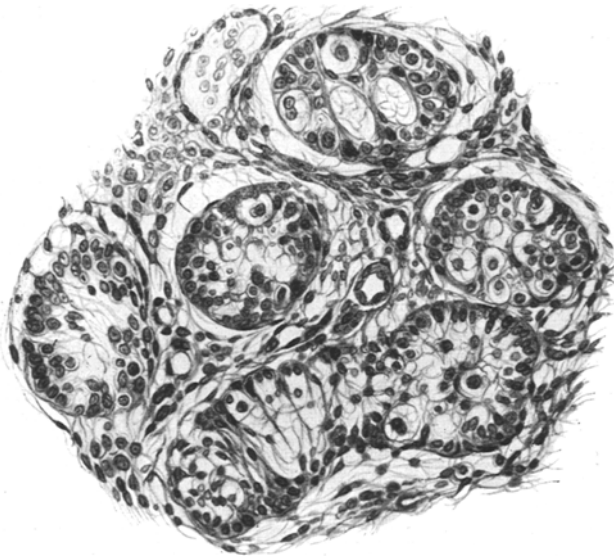


Abb. 1. 210 : 1.

lassen. Wir finden stets neben sehr gut gebildeten Stellen solche von mehr oder minder weitgehender Hypoplasie. Stellen von strotzend gefüllten Kanälchen wechseln mit solchen von sehr zarten, fast soliden Zellschläuchen manchmal unmittelbar nebeneinander ab. Auch das Verhalten der Zwischenzellen zeigt dieselben Unterschiede an verschiedenen Stellen des Hodens. Die Weite des Hodenkanälchens allein gibt uns noch durchaus keinen Anhaltspunkt für dessen samenbildende Fähigkeit. Zur Illustration bringe ich hier zwei kleine Bildchen von zwei Hoden. *Abb. 1* stammt von dem jungen Tier Ig, das 73 Tage alt geworden war. Es war 14 Tage lang von der schwer mit Nicotin vergifteten Mutter gesäugt worden. Die Maße des Hodens waren $4 : 3 : 1\frac{1}{2}$ cm. Die Konsistenz ist sehr gering. Das Bildchen stellt eine der besten Stellen aus dem Hoden dar. Wir sehen die Hodenkanälchen relativ weit, aber die einzelnen Zellen sind weitgehend de-

¹⁾ Bei den Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten standen mir auch von früheren Versuchsreihen zahlreiche Präparate der verschiedensten Organe und Altersstufen von vornherein zur Verfügung.

generiert, vielfach verfettet und bläschenförmig, stellenweise in Desquamation begriffen. Von einem Zwischenzellengewebe ist im ganzen Hoden fast nichts zu finden.

Abb. 2 stammt aus dem Hoden eines 62 Tage alten ganz normalen jungen Hundes. Der Hoden zeigt eine Größe von 6 : 4 : 3 cm. Ich wählte zur Abbildung durchaus nicht eine besonders günstige Stelle, sondern vielmehr eine Anzahl von Hodenkanälchen, die eher unter den Durchschnitt der vorhandenen Entwicklung gehört; außer auf den Zellreichtum der Samenkanälchen selbst verweise ich auf den relativen Reichtum von Leydigischen Zwischenzellen. Fast noch bedeutender ist der Unterschied in den Maßen an dem zu diesen beiden gehörenden Nebenhoden.

Bei dem geschädigten Hoden sieht man eine sehr geringe Schlängelung, viel fibröse Zwischensubstanz und geringe Durchsetzung mit Blutgefäßen und Lymphspalten. Der normale Nebenhoden ist aber wie eine große Drüse anzusehen, wo Lumen neben Lumen steht. Der Zellbesatz ist ebenfalls durch die sehr ungleiche

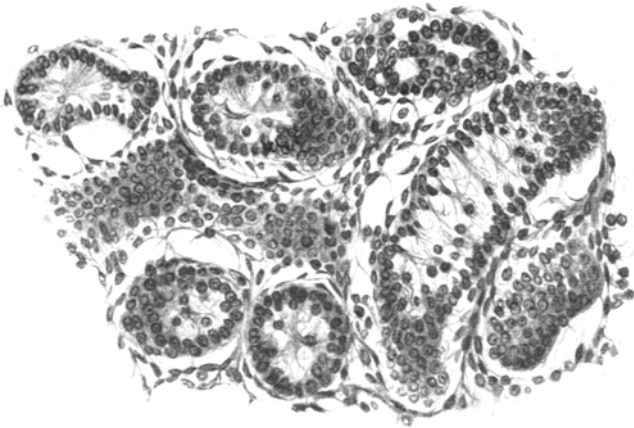


Abb. 2. 210 : 1.

Ausbildung sehr stark different. Auch die Samenblasen und die Entwicklung des Penis differieren in auffallender Weise.

2. *Kleiner brauner Pintsch*; hat wiederholt geworfen, hat große, stark pigmentierte Zitzen, wiegt am 16. VI. 1912 9,5 kg und erhält $\frac{1}{2}$ ccm einer 5proz. Nicotininlösung. Normale Reaktion. Die Hündin erhält weiter am 17. $\frac{1}{2}$ ccm, am 18., 19. und 20. VI. je einen ganzen Kubikzentimeter der 5proz. Nicotininlösung. Am normalen Schwangerschaftsende, am 21. VI., wirft sie 5 reife Früchte, von denen 3 gleich tot sind (II a ♀, II b ♀, II c ♀). Die Milchproduktion ist eine sehr schlechte, so daß die übrigbleibenden 2 Jungen hungernd rasch schwächer werden. Am 24. VI. wird das Junge II a zur Untersuchung getötet. Am selben Tage wird das einzig noch übrigbleibende Junge II e ♂ dem sehr viel Milch gebenden Hunde I untergelegt. Bei seinem eigenen Muttertier wäre es schon aus Milchmangel zugrunde gegangen. Das Muttertier II bekommt dann am 25., 26., 27., 28. VI. und vom 1. bis 9. VII. inklusive täglich 1 ccm der 5proz. Nicotininlösung. Am 10. VII. bekommt es noch einmal 1 ccm und geht in der akuten Reaktion zugrunde. Auch hier war die Reaktion in den letzten 5 Tagen eine immer lebhaftere geworden. Das Junge II e wurde am 8. VII. getötet.

Bei dem Muttertiere sind Ovarien, Uterus und Milchdrüsen schwer atrophisch, fast keine wachsenden Follikel, schlechte Ausbildung der interstitiellen Drüse.

Die Nebennieren zeigen besonders starke Verfettung und stellenweise nekrotische Herde in der Zona fasciculata.

Die Hypophyse sehr stark hyperämisch ganz ohne Kolloid. Die geworfenen Jungen sind im Wachstum eher zurückgeblieben, die Ovarien und Hoden haben keineswegs den normalen Reifegrad erreicht. Auch in dem am längsten am Leben erhaltenen Jungen II e erreichen die Hoden nicht einmal jene Entwicklungsstufe, die sonst bei neugeborenen Hunden zu finden ist. Noch einmal hervorheben möchte ich die sehr schlechte Milchproduktion des Muttertieres.

3. und 4. *Zwei Hündinnen*, die von der 5. Woche ihrer Trächtigkeit an durch 3 Tage je $\frac{1}{2}$ ccm der 5 proz. Nicotinlösung, später durch 8 Tage, Nr. 4 sogar durch 11 Tage, täglich einen ganzen Kubikzentimeter erhielten. Beide Tiere abortierten vor der Zeit. Die Früchte wurden am Morgen, zum Teil stark maceriert, gefunden. Die Injektionen wurden sofort ausgesetzt und erst nach 4 Wochen wieder begonnen. Hierauf durch 14 Tage täglich $\frac{1}{2}$ ccm. Es war nicht möglich die Tiere bespringen zu lassen; sie wurden nicht brünstig und wehrten das Männchen hartnäckig ab. Histologische Untersuchung ergab schließlich Atrophie der Ovarien und geringeren Grades auch Atrophie des Uterus.

5. *Die Hündin* wirft nach 15 Injektionen je $\frac{1}{2}$ ccm einer 5 proz. Nicotinlösung am normalen Schwangerschaftsende. Von 6 Jungen waren 3 sofort tot, 2 starben am 3. Tage, das letzte Junge ging am 9. Tage zugrunde. Atrophie der Keimdrüsen bei Mutter und Jungen.

6. *Nichtträchtige Hündin*. Nach 8 Injektionen von je 1 ccm einer 5 proz. Lösung tot, 8 Minuten nach der Injektion. Ovarien und Uterus in mäßiger Atrophie begriffen.

7. *Nichtträchtige Hündin* verträgt 12 Injektionen der 5 proz. Nicotinlösung relativ gut. Es läßt sich nicht bespringen. Nach 6 Wochen 14 Injektionen unserer Lösung. Das Tier wird allmählich fett und apathisch, gleichsam verblödet. Es kommt zu keinem Coitus. Nach 8 Wochen neuerlich durch 10 Tage je 1 ccm injiziert. Verfettung und vollständige Apathie. Struppiges Fell, zeitweise Diarrhöen. Das Tier geht an einer interkurrenten Pneumonie zugrunde. Die Organe gelangten leider nicht zur Untersuchung.

8. *Männlicher Pintschbastard* von 14,75 kg. Er erhielt vom 2. bis 9. VII. 1912 täglich $\frac{1}{2}$ ccm der 5 proz. Nicotinlösung, hierauf vom 14. bis 21. VII. täglich 1 ccm. Vom 28. VII. bis 4. VIII. $1\frac{1}{2}$ ccm, vom 9. bis 15. VIII. täglich 2 ccm der 5 proz. Lösung. 2—3 Tage nach dem Ende jeder Injektionswoche wurde der Hund mit 2 gesunden Hündinnen zusammengebracht, mit jedem Tier allein; leider war damals keine brünstige Hündin zu haben. Am 12. und 23. VII. machte er noch lebhafte Sprungversuche, wurde am letzteren Tage bereits abgewehrt. Am 6. und 7., sowie am 17. und 19. VIII. war er indifferent; allerdings hatte der Hund Mitte August nur mehr 11 kg gewogen und war sehr herabgekommen, freß-unlustig, in seinen Bewegungen sehr langsam; er zog die Hinterbeine träge nach, hatte jedoch keine deutlichen Lähmungen. Am 23. VIII. wurde er durch Chloroform getötet. Die Hoden waren kleiner als normal, matsch, keineswegs so hart wie zu Beginn der Versuche oder wie bei anderen gesunden männlichen Hunden. Die Samenkanälchen atrophisch, von reichlich fibröser Zwischensubstanz umschlossen, an manchen Stellen sieht man noch gute Spermatogenese, in den meisten Kanälchen sind aber zwischen den gut erhaltenen Sertolizellen nur mehr wenig tingierbare Zellen in 1—2 Reihen; die einzelnen Zellen stark vakuolisiert und oft in Abstoßung begriffen; das Lumen der Tubuli ist oft von Zellschollen ausgefüllt. Die Blutversorgung ist eine sehr mangelhafte geworden. Von einer Wucherung

der interstitiellen Drüse kann nicht die Rede sein; eine Anhäufung von Leydig'schen Zellen an einzelnen Orten ist weniger ausgeprägt als am normalen Hundehoden. Der Nebenhoden ist ebenfalls viel weniger kräftig als normal, an manchen Stellen sind die Nebenhodenkanälchen ganz zusammengefallen zwischen dichtgeflochtenen fibrösen Schwarten eingemauert. Die Samenblasen sind geschrumpft und fast leer.

9. *Zweijähriger gut genährter Terrierbastard* von 17,5 kg. Er erhält vom 1. bis 7. X. 1912 je $\frac{1}{2}$ ccm der 5proz. Nicotinlösung, vom 13. bis 20. X. je 1 ccm, vom 23. bis 28. X. je 2 ccm. Zu Beginn dieser Serie wurde die Reaktion auf diese Injektion wieder sehr stürmisch mit heftigen Krämpfen, Speichelfluß und Diarrhöen. Nach dieser Serie verminderte Lust zum Coitus; benimmt sich sogar einer brünstigen Hündin gegenüber lange zurückhaltend, wird dann von ihr während des Aktes abgebeutelt; in eine Ecke geduckt leckt er noch fleißig an seinem Penis. Vom 3. bis 9. XI. erhält er wieder täglich 1 ccm der 5proz. Nicotinlösung. Ich wollte durch lang fortgesetzte Injektionen verhältnismäßig kleiner Dosen den Hund bei guter Allgemeinkondition erhalten. Daher bekommt er vom 15. bis 24. XI. wieder täglich nur 1 ccm. Ende November erkrankt er an einem Schnupfen, der ihn allmählich sehr herunterbringt, so daß er am 8. XII. eingeht. Das Tier ist während der letzten Tage sehr abgemagert und zeigt bei der Obduktion eine ausgedehnte Pneumonie. Die Atrophie der Hoden ist noch stärker als beim Hunde VIII. Stellenweise Rundzelleninfiltration im bindegewebigen Stroma des Hodens, an drei Stellen auch kleine hämorrhagische Herde. Trotz der starken Veränderungen ist dieser Fall mit Rücksicht auf die schwere Pneumonie nicht so beweisend.

13 Kaninchen.

2 Männchen, 11 Weibchen.

10. *Grauweißes Kaninchen* von 2350 g wurde am 8. VII. 1912 besprungen. Am 16. und 17. VII. je $\frac{1}{2}$ ccm einer 1proz. Nicotinlösung; jedesmal sehr heftige Reaktion mit lange anhaltendem Krampfstadium. Am 18., 19., 20., 22., 23., 24. je 1 ccm der 1proz. Lösung. Die Krämpfe wurden jedesmal geringer. Es scheint sich rasch eine bedeutende Toleranz auszubilden. Am 20. VII. konnte man bereits deutlich die Fruchtkammern durch die Bauchdecken hindurch tasten. Am 25., 26., 27. VII. je 1,5 ccm der 1proz. Lösung. Am 29. und 30. VII. je 2 ccm. Am 1., 2., 3., 4., 5. VIII. je 2,5 ccm. Allmählich wurde das Tier äußerst schreckhaft, reagierte auf die Injektionen nur mehr mit einer nicht mehr zählbaren Tachykardie und sehr weiten Pupillen. Zeitweise waren Diarrhöen aufgetreten. Das Tier war stark abgemagert. Am 6. VIII. wurde es durch Chloroform getötet. Es fanden sich 4 fast reife frisch abgestorbene Föten; außerdem eine sicher viel früher abgestorbene und wahrscheinlich im Wachstum zurückgebliebene Frucht in der von der Tube aus gerechnet ersten Kammer des linken Hornes. Die großen Früchte hatten eine Länge von 12—14 cm, gemessen von der Steißspitze im Bogen der Wirbelsäule folgend bis zur Stirn. Im Rectum war bereits massenhaft Meconium. Beim unreifen Foetus betrug dieselbe Länge nur $4\frac{1}{2}$ cm; es war ein männliches Tier. Die degenerierte Placenta war ein Drittel so groß wie eine normale Placenta mit ausgedehnten fibrösen Degenerationen und stark gewulstet. Die Eihäute waren noch relativ gut erhalten. Die Epidermis des Foetus nur ganz wenig maceriert. Aus diesen Gründen glaube ich annehmen zu dürfen, daß dieser Foetus noch nicht sehr lange abgestorben sein dürfte und offenbar als atrophische Frucht noch wenige Tage vor der Tötung des Muttertieres gelebt haben dürfte. Auch die mikroskopische Untersuchung dieser Frucht ergab eine geringe Ausbildung des Gefäßsystems in den parenchymatösen Organen. Die Ovarien des

Muttertieres zeigten auffallend wenig reife Follikel, in den Nebennieren starke fettige Degeneration der Zona fasciculata der Rinde und eine sehr geringe Entwicklung der Marksubstanz.

11. *Graubraunes Kaninchen* von 2480 g wurde ganz wie Kaninchen X am 8. VII. 1912 besprungen und bekam auch dieselben Nicotindosen wie X. In der

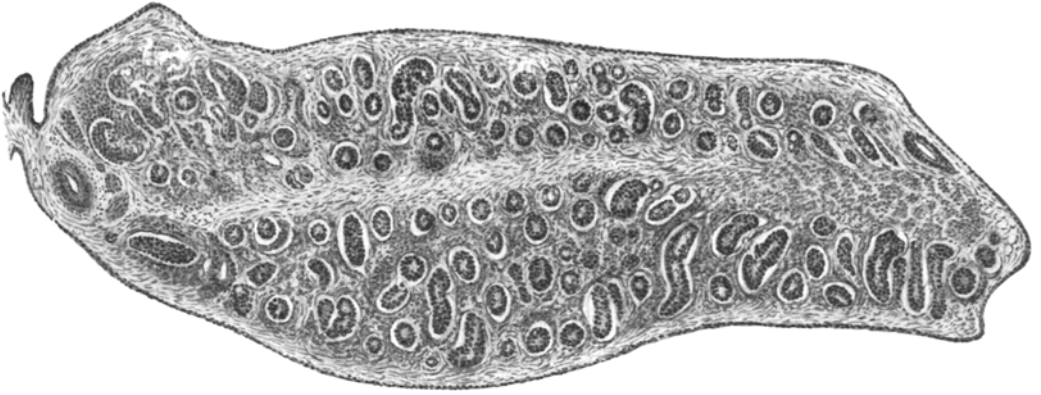


Abb. 3. 50 : 1.

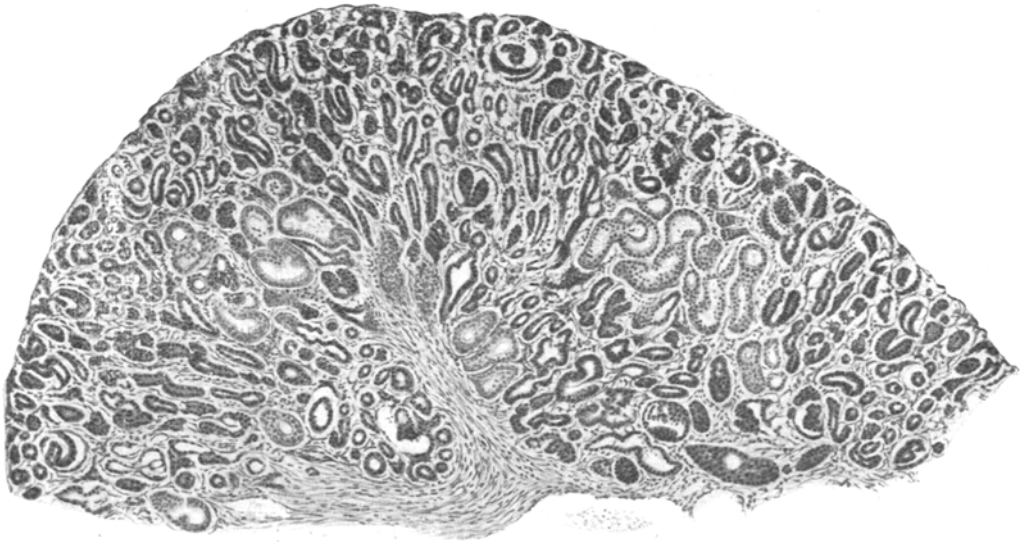


Abb. 4. 50 : 1.

Reaktion darauf kein wesentlicher Unterschied. Es warf am 7. VIII. 6 Früchte, von denen 2 nach wenigen Stunden nicht mehr gefunden werden konnten. 2 weitere junge weibliche Früchte wurden am 4. Tage nach dem Wurf, offenbar weil abgestorben, aus dem Neste geworfen. Die 2 übrigbleibenden jungen Tiere waren Männchen. Von diesen starb eines mit 16 Tagen; es war außerordentlich abgemagert. Während von den anderen Früchten, die bereits stark faulten, nichts

weiter untersucht wurde, bot dieses Junge offenbar, bald nach dem Tode untersucht, eine hochgradige Atrophie aller inneren Organe. Die Hoden (Abb. 3) zeigten eine auffallende fibröse Degeneration mit relativ reichlich entwickelten Zwischenzellen. Das einzige noch übrigbleibende männliche Tier wurde 6 Wochen alt, ging dann aber auch an mangelhafter Ernährung zugrunde. Der Hoden dieses Tieres (Abb. 4) zeigte dicht gedrängt stehende Samenkanälchen von allerdings sehr geringer Entwicklungsstufe; nur wenige Samenkanälchen hatten sich besser entwickelt, weitaus die meisten waren bei einer sehr schwachen Ausbildung stehen geblieben. Von einer Spermatogenese kann noch kaum die Rede sein. Auch Zwischenzellen sind hier nur äußerst spärlich zu finden. Es handelt sich wohl bei diesen beiden Tieren um einen hohen, wenn auch anscheinend verschieden gebildeten Zustand von primärer Schädigung des Organes (im Unterschied zu den später noch zu zeigenden Bildchen von sekundärer Atrophie des Kaninchenhodens).

12. *Aschgrau's Kaninchen* von 5200 g. Am 9. VII. 1912 besprungen. Am 16. und 17. VII. je $\frac{1}{2}$ ccm der 1proz. Nicotinlösung. Reaktion mit starken Krämpfen. Am 18., 19., 20., 22., 23. und 24. je 1 ccm. Am 24. VII. tastet man bereits deutlich die Fruchtkammern; nach den Injektionen jetzt fast gar keine Krämpfe mehr. Am 25., 26., 27. und 28. je 1,5 ccm; am 29. und 30 je 2 ccm. Vom 1. bis 6. VIII. täglich 2,5 ccm. Am 7. VIII. 3 ccm, am 8. VIII. 4 ccm, am 9. VIII. 5 ccm. Am 12. VIII. wirft das Tier 5 Junge, von denen nach wenigen Stunden keines mehr am Leben ist. 2 davon dürften nach dem Wurf noch geatmet haben. Das Muttertier ist sehr heruntergekommen, mager und verendet am 13. VIII. Allenthalben fettige und fibröse Degeneration der inneren Organe. Auf den größten Längsschnitten durch die Ovarien sind neben den großen gelben Körpern rechts nur 3, links 4 Primärfollikel zu sehen. Auch an den übrigen Schnitten eine auffallende Armut an Follikeln, gar keine Follikel, die der Reife nahe wären. Die ganzen Ovarien werden von den in normaler Degeneration begriffenen gelben Körpern und von wenigem fibrösen Bindegewebe eingenommen.

13. *Silbergrau's Kaninchen* von 2950 g, am 5. VII. besprungen. Am 16. und 17. VII. $\frac{1}{2}$ ccm der 1proz. Nicotinlösung. Am 18., 19., 20., 22., 23., 24. je 1 ccm. Am 25. VII. mehrere Eikammern mit Sicherheit zu tasten. Am 25., 26., 27., 28. und 29. VII. je 2 ccm. Am 1. VIII. scheint das Tier viel magerer, es sind keine Eikammern mehr zu tasten; es hat sicher zwischen dem 25. und 31. abortiert. Das Tier hat in den letzten Tagen nach den Nicotininjektionen wieder eine viel stärkere Reaktion gezeigt. Am 6. VIII. wird es mit Chloroform getötet. Das Tier ist relativ wieder fetter geworden und anscheinend gesund. Bei der Sektion wird keine Trächtigkeit mehr gefunden. Die Uterusmucosa ist eher atrophisch, die Uterusmuskulatur reichlich entwickelt. Die Ovarien sind relativ klein, tragen noch reichlich Primärfollikel, viele cystisch degenerierte und reifende Follikel. Kein frischer gelber Körper; nur solche, die bereits arg in Rückbildung begriffen sind. Auffallend wenig interstitielle Drüsen, dafür viel fibröses Stroma.

14. *Junges Kaninchen* von 2400 g. Es war am 6. VII. 1912 belegt worden und abortierte wahrscheinlich in der 3. Woche der Trächtigkeit. Es hatte 3 mal $\frac{1}{2}$ ccm der 1proz. Nicotinlösung erhalten, 8 mal 1 ccm, 6 mal 2 ccm. Nachdem die Trächtigkeit sicher geschwunden war, wurde mit den Injektionen aufgehört. Es wurde in den folgenden 6 Monaten nicht trächtig und nahm auch den Bock gar nicht an. Es wurde sehr fett und träge. Februar 1913 wurde es durch Nackenschlag getötet. Weitgehende Atrophie der Ovarien und des Uterus, nur sehr wenige Primärfollikel, wenige interstitielle Zellen, keine reifenden Follikel, keine gelben Körper.

15. *Junges schwarzweißes Kaninchen* von 2200 g. Belegt am 6. III. 1913. Erhält vom 10. III. an durch 6 Tage je $\frac{1}{2}$ ccm der 1proz. Lösung. Vom

17. bis 24. III. täglich 1 ccm. Am 25., 26. und 27. je 2 ccm. Es abortiert in der Nacht vom 27. auf den 28. Darauf zu den Kontrollweibchen versetzt, nimmt es den Bock oft an. Wird aber bis Ende August 1913 nicht mehr trächtig und geht im November 1913 an einer Stallepidemie zugrunde.

16. und 17. *Virginelle Kaninchen*, $3\frac{1}{2}$ Monate alt. Sie erhalten 6 Tage je $\frac{1}{2}$ ccm der 1proz. Lösung, 6 Tage je 1 ccm, 6 Tage je 2 ccm. Sie bleiben gegenüber den Kontrolltieren um geringes im Wachstum zurück. Nach dieser Vorbehandlung werden sie mit dem Bock zusammengebracht, nehmen ihn jedoch nicht an. Alle 4 Tage wird dies wiederholt. Kaninchen 16 nimmt den Bock erst nach 3 Wochen an, Kaninchen 17 nach 16 Tagen; dieses bleibt noch 4 Monate

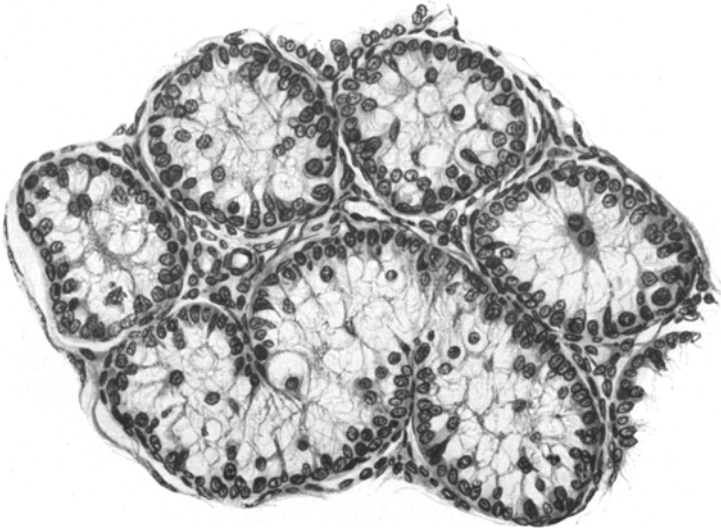


Abb. 5. 210 : 1.

steril und wurde dann ausgeschieden. Kaninchen 16 abortierte die erste Schwangerschaft.

18., 19. und 20. *Junge geschlechtsreife Kaninchen*. Sie erhalten durch 8 Tage je $\frac{1}{2}$ ccm der 1proz. Nicotinslösung, durch 8 Tage je 1 ccm, durch 8 Tage je 2 ccm. Hierauf 14tägige Pause. Darauf wird dieselbe Injektionsreihe wiederholt und noch 8 Tage je 3 ccm injiziert. Kaninchen 19 ist nach der 4. Injektion von 3 ccm tot. (Hochgradige allgemeine Atrophie, auch die Ovarien betreffend.) Kaninchen 18 und 20 bleiben am Leben, sind aber sehr abgemagert, nehmen den Bock nicht an. Sektion 6 Wochen nach der letzten Injektion. Atrophie des inneren Genitales ähnlich wie bei starker Röntgenbestrahlung.

21. *Männliches Kaninchen von $4\frac{1}{2}$ Monaten*, das bereits Weibchen befruchtet hat; der Bock erhält durch 7 Tage je $\frac{1}{2}$ ccm der 1proz. Lösung, 7 Tage je 1 ccm, 7 Tage je 2 ccm. Am Ende jeder Woche wurde er mit weiblichen Tieren zusammengebracht. Nach der 1. Woche vollzog er wie sonst den Sprung und befruchtete beide Tiere. Die Würfe waren nicht geschädigt. Nach der 2. Woche war der Bock sehr apathisch trotz der Anwesenheit brünstiger Weibchen; er versuchte noch einen recht trägen Sprung, doch entkam ihm das Tier. Nach der 3. Woche ist er ganz gleichgültig und reagiert kaum mehr auf die Gegen-

wart weiblicher Tiere. Hierauf wird er noch 3 Wochen am Leben gelassen, erhält jedoch kein Nicotin mehr. Er erholt sich im allgemeinen wieder, zeigt vermehrte Freßlust, flieht aber noch vor anderen Böcken, wird fett; gegen weibliche Tiere ist er indifferent. Sektion im Alter von 7 Monaten. Die Hoden zeigen sich etwas kleiner als sonst, 14 : 6 : 5 mm, weniger derb. Die Abb. 5 zeigt noch eine der besseren Stellen des Hodens mit immerhin noch weiteren Samenkanälchen, aber nur mehr sehr gering angedeuteter Spermatogenese. Meist sind nur mehr die Sertolischen Stützzellen an der Peripherie erhalten. Geringe Ausbildung der Blutgefäße und sehr spärliche Leydigsche Zellen.

22. *Kräftiger junger Bock* wurde ganz gleich wie das frühere Tier mit Nicotin vorbehandelt. Nach der ersten dreiwöchigen Serie von Nicotininjektionen

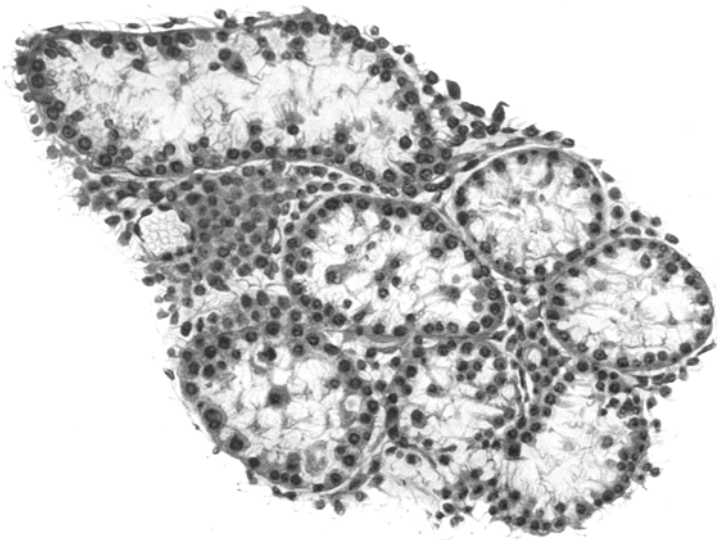


Abb. 6. 210 : 1.

wurde er durch 3 Wochen in Ruhe gelassen und dann neuerlich durch 3 Wochen mit denselben Nicotindosen gespritzt. Sein sexuelles Verhalten wurde schließlich völlig neutral. Er erregte nicht einmal mehr den Ärger anderer Böcke. Er wurde im Alter von 8 Monaten getötet. Das Tier ist verfettet und seine Hoden haben die Maße von 9 : 4 : 3 mm. Abb. 6 zeigt einen noch höheren Grad von Atrophie als die Abb. 5. Aber auffallend sind in diesem Hoden die reichlich entwickelten Zwischenzellen.

Ratten.

Über die Injektionsversuche an Ratten kann ich mich etwas summarischer fassen, da sie nicht so viel differente Befunde boten als die bisher erwähnten Experimente. Die akute Wirkung der Nicotininjektion ist entschieden geringer als bei den Kaninchen und Hunden; die Toleranz ganz allgemein jedoch eine geringere.

Bei den Ratten 23, 24 und 25 wurden am 24. VIII. 1912, am 25., 26. und 27. je $\frac{1}{2}$ ccm unserer 1proz. Nicotinlösung injiziert, am 28., 29., 30. und 31. VIII. je 1 ccm. Das Tier 23 und 25 starb am 31. VIII., Ratte 24 am 1. IX.

Die Ratten 26 und 27 erhielten am 30. und 31. VIII. sowie vom 1. bis 7. IX. je $\frac{1}{2}$ ccm der 1proz. Lösung, vom 9. bis inklusive 17. IX. je 0,8 der 1proz. Lösung, am 18. und 19. IX. je 1 ccm. Ratte 26 war am 22. IX. tot, Ratte 27 am 20. IX.

Die Ratten 28, 29 und 30 erhielten vom 1. bis 7. IX. inkl. 0,5 ccm, vom 8. bis 15. IX. je 0,6, vom 22. bis 29. IX. je 0,7 ccm. Ratte 30 war am 2. X. tot, die

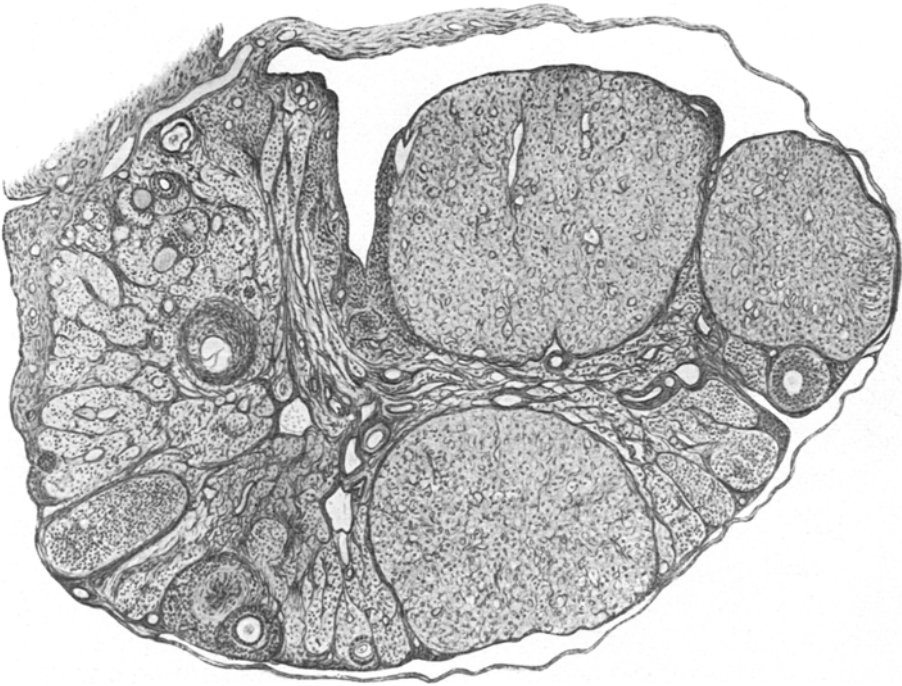


Abb. 7. 40:1.

Ratten 28 und 29 ließen wir bis am 2. XI. leben. Sie waren stark abgemagert und hatten struppiges Fell, waren apathisch und fraßen wenig. Sie wehrten sich gegen den zugelassenen Bock und nahmen nicht auf. Die Sektionsbefunde ergaben wie bei den gleich nach den Injektionen verendeten weiblichen Tieren Atrophie der Genitalorgane.

Ratte 31, 32 und 33 erhielten vom 8. bis 18. IX. je 0,5 ccm der 1proz. Lösung, vom 26. IX. bis inkl. 6. X. je 0,6, vom 15. bis 25. je 0,7, vom 1. bis 5. XI. je 0,8 ccm. 33 ging am 8. XII. ein. Tier 31 und 32 beobachteten wir bis 1. II. 1913. Ratte 32 hatte sich wieder vollends erholt, war sogar fett geworden, blieb jedoch apathisch, ließ den Bock zu, wurde aber nicht trächtig. Die Obduktion zeigte weitgehende Atrophie des Genitales. Ratte 31 blieb abgemagert, struppig, wurde besprungen, blieb unfruchtbar. Sektionsbefund: Genitalatrophie.

Bei den Ratten kann ich nicht sagen, ob und welche Tiere noch virginell waren. Es wurden durchwegs ausgewachsene aber noch lebhaft junge Weibchen verwendet. Alle waren 3—5 Wochen lang vor dem Versuche vom Bock ferngehalten. Die Uteri und Ovarien zeigten stets deutliche Atrophie, was bei den nur vom Bock isoliert gehaltenen Ratten, die sonst normal gefüttert wurden, nicht zu sehen war.



Abb. 8. 25 : 1.

Abb. 7 zeigt den größtmöglichen Durchschnitt des Ovariums der Ratte 25. 3 relativ noch frische, aber nur wenig rückgebildete gelbe Körper, 3 reifende Follikel, mehrere atretische Follikel, nur sehr wenig Primärfollikel. Das Organ ist in toto kleiner als normal, die gelben Körper und die interstitielle Drüse sind stark fettig degeneriert. Der Blutreichtum des Ovars ist gering.

Abb. 8 zeigt von der Ratte 29 die ganze Ovarialtasche. Mit dem getroffenen Fimbrienende der Tube und 3 Tubenquerschnitten. 5 reifende Follikel gegenüber 12—26 beim normalen Tier (am größten Längsschnitt gezählt). Corpora lutea in verschiedenen Rückbildungsstadien. Interstitielle Drüse besser entwickelt als auf Abb. 7. Sehr spärlich Primärfollikel; mehrere atresierende Follikel.

Ebenso sind die Uteri in verschiedenen Graden von Atrophie anzutreffen. Die muskulären Schichten, besonders die Ringmuskulatur, zeigen nur selten eine wesentliche Veränderung. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß Atrophien der Muskulatur sich lange nicht so schnell ausbilden als Funktionsänderungen

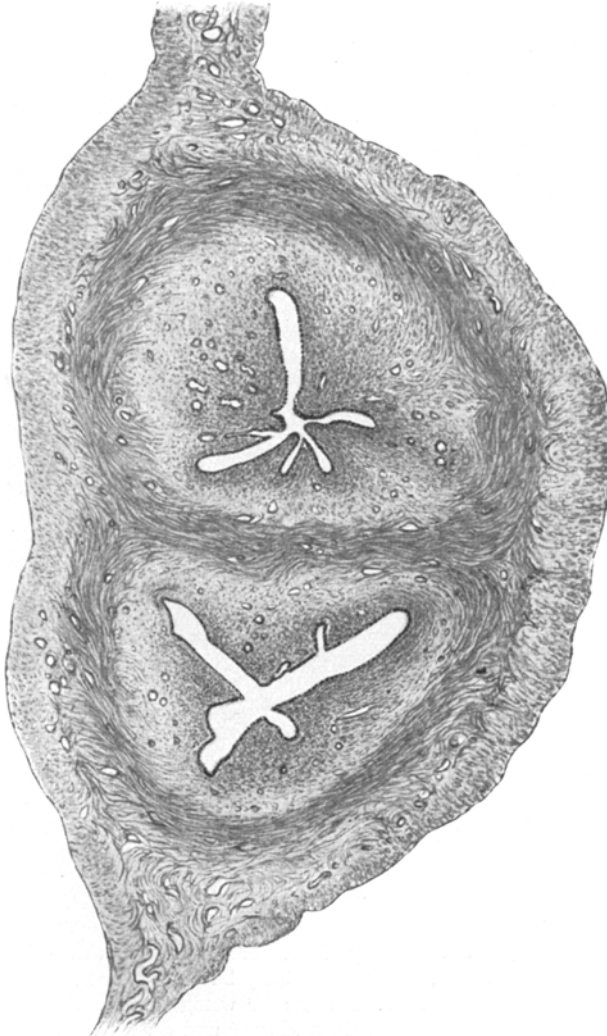


Abb. 9. 30 : 1.

in der Mucosa. Auffallend ist in allen Präparaten die geringe Entwicklung der epithelialen Partien der Uterushöhle, die geringe Faltenbildung, ferner vor allem die weitgehende Drüsenarmut und mangelhafte epitheliale Auskleidung der Drüsen-schläuche. Die Vascularisation der Mucosa ist eine sehr geringe. Das fibröse Stützgewebe ist eher vermehrt.

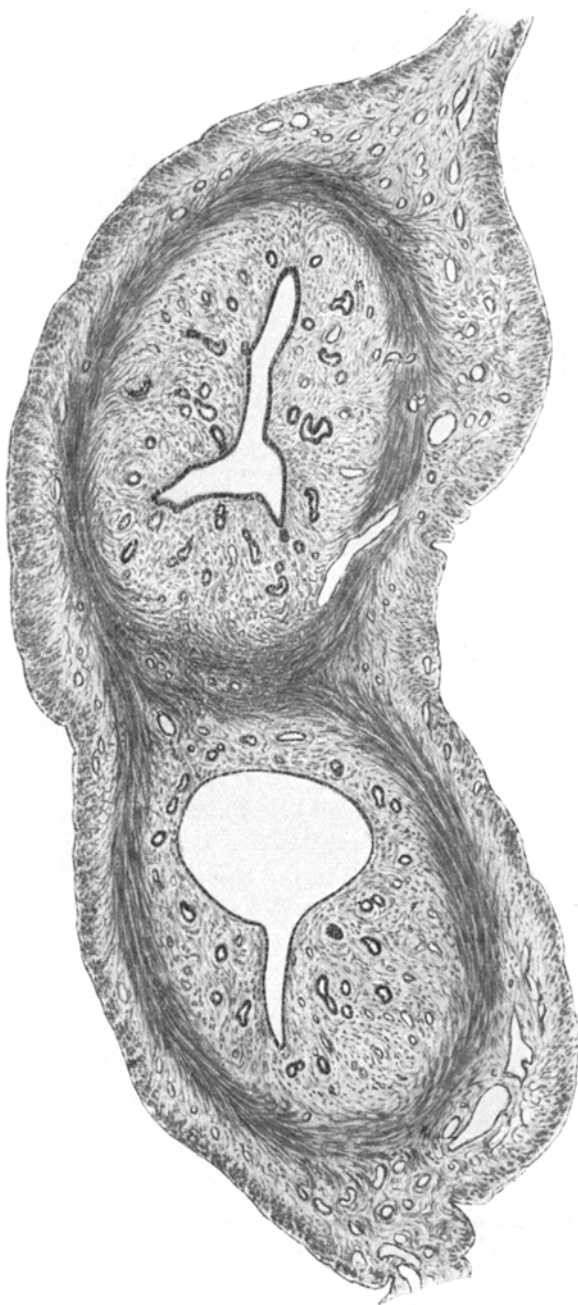


Abb. 10. 50 : 1.

Abb. 9 zeigt den Uterus von Tier 26, *Abb. 10* von Ratte 31. Ob es sich hier um den Beginn einer Restitution handelt, kann ich nicht entscheiden. Das eine Horn läßt aus der Retraktion der Schleimhaut darauf schließen, daß die Atrophie doch eine recht bedeutende ist. Die Muskulatur ist hier noch gut erhalten. Ich mache darauf aufmerksam, daß die *Abb. 10* 50 mal, *Abb. 9* nur 30 mal vergrößert ist.

Die Ratten 34 und 35 waren Böcke. Sie erhielten vom 30. VIII. bis 4. IX. je 0,5 ccm der 1 proz. Nicotinlösung, vom 7. bis 14. IX. je 0,6, vom 20. bis 26. IX. je 0,7 ccm. Die Tiere waren abgemagert, äußerst bissig und unruhig. *Bock 35* ging am 28. IX. ein. Der Hoden zeigte sehr ungleichmäßigen Bau, vielleicht war es an mehreren Stellen zur Regeneration der früher geschädigten Samenkanälchen gekommen. An vielen Stellen jedoch waren die Tubuli seminiferi arg atrophisch und von mächtigen Bindegewebszügen eingeschidet. In diesen Partien fast gar keine Leydigischen Zwischenzellen. In der Gegend der besseren Spermatogenese normaler Zwischenzellenreichtum.

Bock 34 blieb erhalten, erholte sich wieder, zeigte bald wieder normale Springlust, befruchtete jedoch noch bis Ende Januar 1913 kein Rattenweibchen. Die von ihm anfangs Februar mit einem normalen Weibchen gezeugten 4 Jungen gingen wenige Tage nach dem Wurf ein. Die Sektion der Föten ergab nichts Charakteristisches. Der Bock war sehr bissig und wild geworden und entzog sich weiteren Beobachtungen durch eine geglückte Flucht.

Mäusekasten.

Mit weißen Mäusen hatte ich auch im Mai 1912 einen allerdings recht groben Fruchtbarkeitsversuch angestellt. Ich wollte mir dadurch einen raschen Überblick verschaffen. Ich setzte in 2 später ganz gleich mit Futter versehene Rattenkästen je 10 Weibchen und 2 Böcke. Die weiblichen Tiere waren 3—4 Wochen vorher vom Bocke ferngehalten worden. In das Futter für den Kasten I ließ ich nun täglich 20 g ärarischen Pfeifentabak klein zerbröselt mischen. Ich kann natürlich keineswegs angeben, wieviel tabak- oder nicotinhaltige Nahrung diese Tiere zu sich nahmen. In den ersten 5 Tagen schienen die Versuchstiere des Kastens I das ihnen nicht angenehme Nicotinfutter zum großen Teil zu verschmähen, später scheinen sie sich daran gewöhnt zu haben, obwohl täglich ein ziemlicher Tabakrückstand zu bemerken war. Nach 3 Wochen waren im Tabakkasten 2 Weibchen und ein Bock tot. Ich ließ also auch aus dem Kontrollkasten die entsprechenden 3 Tiere entfernen. In der 6. Versuchswoche ging noch 1 Weibchen im Tabakkasten ein. Ausgleich im Kontrollkasten. Ende August hatten sich die Tabakmäuse auf 13, die Kontrollmäuse auf 21 Tiere vermehrt.

Durch wahrscheinlich schädliche äußere Umstände waren im November 1918 im Kontrollkasten nur 23 Tiere, während im Tabakkasten gar nur mehr 9 Tiere zu finden waren. Die mangelhafte Vermehrung im Kontrollkasten veranlaßte mich den Versuch abzubrechen und auf eine spätere Zeit unter günstigeren Umständen und bei vorgeschrittener

Technik der Nicotineinverleibung zu verschieben. Durch den Krieg vor allem kam ich dann nicht mehr dazu.

Immerhin sind die im Anfang beobachteten Todesfälle im Tabakkasten und die auch relativ noch geringe Fruchtbarkeit der Nicotintiere schon sehr beweisend. Jedenfalls aber wäre dieser Versuch bei exakterer Methode und präziserer Fragestellung zu wiederholen.

Veränderungen an den Hoden.

Während über die Wirkung des Nicotins auf den Hoden des Mannes fast gar keine anatomischen Befunde vorzuliegen scheinen, wollen wir nunmehr, bevor wir zur Besprechung der Beziehungen zwischen Nicotin und weiblicher Keimdrüsentätigkeit beim Tiere gehen, die bisher vorliegenden Beobachtungen über Nicotinschädigung am tierischen Hoden kurz überblicken. Diese Mitteilungen entsprechen vollkommen unseren eigenen Befunden an geschlechtsreifen männlichen Versuchstieren, Hunden, Kaninchen und Ratten, sowie jenen an den männlichen Föten solcher Muttertiere, die während der Trächtigkeit mit Nicotininjektionen behandelt worden waren.

Da fast stets ganz bedeutende Schäden an den Hoden nachzuweisen sind, halte ich diese Frage für erledigt.

Dr. *Samuel Wright* vergiftete Hunde mit Nicotin, indem er ihnen täglich 0,1—0,3 g Tabak in ihr Futter mischte. Er beobachtete an diesen Hunden allmähliche Abnahme und schließlich völliges Schwinden des Geschlechtstriebes. Die Hoden wurden weich und zusammengeschrumpft.

Depierris setzte Hühner und Kaninchenböcke während der Nacht dem Tabakrauch aus und verfolgte die Fruchtbarkeit dieser Tiere im Verhältnis zu den Kontrolltieren. Über die dabei beobachtete schwere Schädigung der Nachkommenschaft werde ich noch später berichten. Histologische Untersuchungen der Hoden scheinen dabei nicht vorzuliegen.

Georges Petit, Generalsekretär der Gesellschaft gegen den Mißbrauch des Tabaks in Frankreich, machte 1901 eine sehr interessante Mitteilung über Veränderungen der Generationsorgane unter dem Einfluß des Tabaks. Er setzte Hunde, Hühner, Meerschweinchen und Kaninchen (Männchen und Weibchen) der Nicotinwirkung aus, indem er sie entweder in einen Rauchkasten sperrte oder ihnen tabakhaltige Nahrung vorlegte, oder indem er ihnen tägliche Nicotinslösungen in den Darm infundierte. Die Veränderungen an den Hoden lassen sich folgendermaßen darstellen: bei der akuten Vergiftung fand er die Tunica vaginalis intakt, den Kopf und Schwanz des Nebenhodens in seinem Volumen vermehrt, den Hoden selbst kongestioniert, sein Parenchym dunkelrot. Die Samenkanälchen in Proliferation begriffen mit epithelialer Desquamation. Bei chronischer Tabakvergiftung fand er den Hoden verkleinert und weniger kräftig gefärbt (type de l'anémie testiculaire de Gosselin). Die Tunica albuginea ist gekörnt, festhaftend und manchmal mit fibrösen Auflagerungen. Die Samenkanälchen fand er verschmälert, manchmal zart, manchmal induriert. Diese Induration scheint das Charakteristische zu sein. An manchen Stellen wurde sie so arg, daß man nur mehr fibröse Stränge nachweisen konnte. Das Epithel der Samenkanälchen enthielt mächtige polymorphe Zellen. Überall fand er eine Wucherung des fibrösen Gewebes, so daß er direkt von einer atrophierenden Sklerose spricht, die sich dem

cirrhotischen Typus nähert, wobei es zur Verödung der Blutgefäße kommt, die zwischen den neugebildeten fibrösen Partien eingemauert werden. Die Samenbläschen fand *Petit* schlaff und ohne Gehalt an Spermatozoen.

Gy konnte bei Kaninchenböcken nie bemerkenswerte Veränderungen an den Hoden beobachten.

Günther und *Paula Hertwig* studierten die Beeinflussung der männlichen Keimzellen durch chemische Stoffe und stellten Versuche an den Samenfäden von *Rana esculenta* mit Nicotin, Chloralhydrat und Strychnin an; ebenso Versuche an Samenfäden von Seeigeln mit Nicotin, Chloralhydrat, Strychnin, Methylenblau, Krystallviolett und Methylenblau.

Die Versuche mit Nicotin wurden so vorgenommen, daß eine 0,25 proz. und eine 0,15 proz. Lösung im Verhältnis 1:1 der Samenmilch zugesetzt wurden und 1 Stunde lang auf sie einwirken konnten. Trotzdem selbst die schwächere der beiden Lösungen noch intensiv nach Nicotin roch, behielten die Samenfäden ihre Beweglichkeit und ließen sich gut zur Befruchtung verwenden. Die Entwicklung der Eier verlief völlig normal, ein Zeichen, daß der Samenkern durch das Nicotin nicht affiziert wurde. Die Versuche an den Samenfäden von Seeigeln mit Nicotin wurden so vorgenommen, daß eine 0,25 proz. Nicotinlösung im Seewasser gelöst worden war, in das dann die Geschlechtsprodukte von *Sphaerechinus granularis* und besonders die von *Strongylocentrotus lividus* gegeben wurden.

Der Einfluß chemischer Agenzien auf die Geschlechtsprodukte von Seeigeln ist schon früher einmal von *O.* und *R. Hertwig* untersucht worden. Die Arbeit behandelte jedoch in erster Linie die Wirkung chemischer Stoffe auf die Eier vor und nach der Befruchtung, weniger ausführlich die Beeinflussung des Spermas. Besonders wurde meistens die Entwicklung der Zuchten nicht über das zweite Teilungsstadium hinaus verfolgt. Während allgemein die Befunde von *G.* und *P. Hertwig* mit den kurzen Angaben von *O.* und *R. Hertwig* übereinstimmten, differierten die Beobachtungen in bezug auf die Nicotinwirkung. Meistens verlieren die Spermien in den chemischen Lösungen rascher ihre Beweglichkeit als wie der mit gleichen Quantum Seewasser verdünnte Kontrollsamen. Das Nicotin übte eine anregende Wirkung auf die Beweglichkeit der Spermien aus. Samenfäden, die in 0,25 proz. Nicotinlösung gebracht wurden, bewegten sich in dieser tumultuarisch. Sobald aber die Spermien aus der Nicotinlösung in reines Seewasser gelangten, ließ diese gesteigerte Beweglichkeit äußerst rasch nach und ging bald in Starrheit über. Nicotin wirkte also als Stimulans auf die Spermien. Sobald der Reiz aber durch Verdünnung der Lösung mit Meerwasser aufhörte, trat Unbeweglichkeit ein. Die Autoren erhielten aus diesem Grunde mit dem Nicotinsamen stets eine sehr schlechte Befruchtung, nur 10—15% der Eier entwickelten sich. In der Nicotinlösung selbst hielt die lebhafte Bewegung über 2 Stunden an, ließ dann allmählich nach und ging schließlich in Starrheit über. Die Beobach-

tungen differieren von den Angaben von *O.* und *R. Hertwig* insoweit, als diese Autoren zwar auch im Nicotin die lebhafteste tumultarische Bewegung konstatieren konnten, aber nicht von einer Herabsetzung der Bewegungsenergie beim Übertragen in reines Seewasser sprachen. Ja, sie erhielten ein gutes Befruchtungsergebnis. *G.* und *P. Hertwig* vermissen in der besprochenen Arbeit genauere Angaben über die Konzentration der Nicotinlösung und meinen, daß es sich wahrscheinlich um eine sehr viel schwächere Nicotinlösung gehandelt habe, durch die die Spermatozoen nicht so intensiv in ihrem Bewegungsvermögen beeinflußt wurden.

Auch die Versuche von *Rudolf Müller*, die erst bei der Besprechung der Sexualität der Tiere und der Fruchtbarkeit näher erwähnt werden, lassen auf eine Schädigung der Spermatogenese schließen.

J. A. Waddell studierte die Pharmakologie der genitalen Nebenorgane verschiedener Tiere in Tyrodischer oder Ringerscher Lösung unter Zufuhr von Sauerstoff. Die frischen Vasa deferentia zeigen dabei rhythmische Kontraktionen. Versuche mit dem Vas deferens von Kaninchen, Hunden, Ratten, Meerschweinchen und Schafen ergaben gesteigerten Tonus und rhythmische Kontraktionen bei Zusatz von Nicotin, Adrenalin, Ergotin, Hydrastinin, Pilocarpin und Bariumchlorid. Alle Teile des Vas deferens reagieren in gleicher Weise. Pituitrin hatte keinerlei Wirkung auf das Vas deferens. Dieses Organ ist sehr empfindlich und kann gut zur Standardisierung von Drogen dienen.

Die frisch isolierten Samenblasen der Ratte und des Meerschweinchens zeigen unter gleichen Bedingungen ebenfalls rhythmische Kontraktionen. Tonus und Kontraktionen werden durch Nicotin, Adrenalin, Ergotin, Hydrastinin, Pilocarpin, Arecolin und Bariumchlorid gesteigert. Die Wirkung des Nicotins, Pilocarpins und Arecolins wird durch Atropin aufgehoben.

Es scheinen demnach diese Organe sowohl vom autonomen parasympathischen als auch vom sympathischen System innerviert zu werden (*J. Matula*).

Die Prostata von Ratten und Meerschweinchen, Katzen, Schweinen und Kaninchen zeigt nach *Waddell* bei Suspension in physiologischer Lösung keine spontanen Kontraktionen. Nicotin, Epinephrin und Bariumchlorid erhöhen den Tonus der Prostatamuskulatur. Bei Kaninchen ist diese Tonussteigerung von rhythmischen Kontraktionen begleitet. Bei den anderen Tieren bleiben Pilocarpin und Arecolin unwirksam, während diese beiden Drogen in der Prostatamuskulatur des Kaninchens eine Tonussteigerung mit rhythmischen Kontraktionen verursachen. Atropin hebt die Wirkung von Pilocarpin und Arecolin auf. Für das Kaninchen läßt sich also mit Sicherheit angeben, daß die

Prostata eine pharmakologisch zu bestimmende parasymphatische und sympathische Innervation besitzt (*Lewin*).

1912 veröffentlichte *P. Perazzi* seine gründlichen Studien, in deren Kenntnis ich durch die große Lebenswürdigkeit des Prof. *Clivio* in Genua, 1921, gesetzt wurde. — *Perrazzi* injizierte den Versuchstieren, meist Kaninchen, eine Tabakmaceration subcutan, deren Nicotiningehalt sich allerdings nur ungefähr durch stete Verwendung der gleichen Tabaksorte mit einem bekannten durchschnittlichen Nicotiningehalt schätzen ließ. Er unterscheidet 2 Gruppen von Versuchen, in die 1. Gruppe rechnet er jene Tiere, denen die Injektionen vor und nach der Schwängerung gemacht wurden. Die 2. Gruppe umschloß nur Tiere, die die Injektionen erst bekamen, nachdem sie befruchtet worden waren. Außer den allgemeinen Vergiftungserscheinungen trat meist Sterilität ein. Diese dürfte meist durch die Allgemeinvergiftung entstanden sein; doch sprechen auch einzelne Veränderungen an den Keimdrüsen (Ovar) für eine direkte Schädigung. Die Nicotinschädigung der befruchteten Tiere zeigte sich durch die größere Sterblichkeit dieser Tiere im Verhältnis zu den Nichtträchtigen; die noch im Uterus befindlichen Früchte starben noch früher als die Muttertiere. Das Gewicht und die Entwicklungsfähigkeit der Früchte der Nicotintiere war merkbar herabgesetzt.

Die besonders in die Augen fallende Sterilität der Versuchstiere ist nicht durch Veränderungen am Uterus bedingt, da in diesem Organe keine pathologischen Erscheinungen gefunden werden konnten. Hingegen fand *Perazzi* im Ovar relativ oft degenerative Prozesse hauptsächlich in der Granulosa. Das fibröse Stroma nimmt bedeutend zu, die Blutgefäße obliterieren überraschend häufig. Diese progrediente Sklerose der Ovarien konnte ich in meinen Fällen ebenso finden. Die trächtigen Tiere vertrugen die Nicotinschädigung viel weniger gut als die Nichtträchtigen. Das Zugrundegehen der Föten im Uterus war ebenfalls eine sehr häufige Beobachtung. Die Ausstoßung dieser Früchte scheint oft erst einige Tage später einzutreten als ihr Absterben. Bei diesen abgestorbenen oder lebensschwach geborenen Früchten sah *Perazzi* oft Veränderungen in der Niere und Leber im Sinne von zahlreichen und ausgedehnten Hämorrhagien.

Weibliche Generationsorgane und deren Funktionen.

Mikroskopische Untersuchungen an den Ovarien von Versuchstieren nach chronischer Nicotinvergiftung wurden bisher nur äußerst selten mitgeteilt. Verwertbar sind fast nur die auch sehr kurzen Ausführungen von *Petit*. Er fand das Ovarium in seinem Volumen verkleinert, geschrumpft und atrophisch. Wenn die Vergiftung sehr lange fortgesetzt wurde, sah er bei jungen Kaninchen das Ovarium oft nur mehr wie einen

kleinen Kern und hart. Auf dem Durchschnitte erscheinen diese Ovarien stark gelb gefärbt, die oberflächlichsten Schichten sind gefältelt und mit der Umgebung verwachsen. Die Degeneration in fibrösem Sinne ähnelt vollkommen der Degeneration der Hoden nach Nicotinvergiftung. Die epithelialen Zellen des Ovariums sind von einer Degeneration „granulo-graisseuse“ ergriffen. Die Kürze dieser Angaben und die Spärlichkeit ähnlicher Befunde überhaupt ist zum Teil damit zu erklären, daß man früher die innersekretorischen Anteile des Ovars noch nicht so streng zu sondern und zu deuten verstand wie heute, und zum andern Teil damit, daß die so sehr in die Augen springende schädliche Wirkung auf das Herz, auf den Gefäßapparat und auf das Nervensystem bisher auch die Forscher ganz auf diese Seite lenkte. Die mangelhafte Gebärfähigkeit der Tabakarbeiterinnen und der Versuchstiere halte ich jedoch für hinreichend bewiesen, um sich eine Meinung über die Beziehungen zwischen Nicotin und Fortpflanzung zu bilden. Unsere eigenen Präparate von Ovarien dauernd nicotinisierter Versuchstiere sprechen doch sehr dafür, daß ganz wesentliche Schädigungen vorliegen. Noch bedeutend verstärkt wird diese Anschauung, wenn wir die bekannten Folgen des Nicotins auf die Potenz des Mannes zur Parallele heranziehen.

Am schwangeren Uterus des Kaninchens sah *Nasse* nach Nicotin-zusatz stärkere Kontraktionen, die jedoch nicht tetanisch wurden. Bei einer schwangeren Katze sah *Truhart* dagegen keine Bewegung. *Sugimoto* hat pharmakologische Untersuchungen am überlebenden Meerschweinchenuterus im Pharmakologischen Institut zu Wien angestellt und in der Versuchsanordnung von *Magnus-Kehrer* neben anderen Drogen Pituitrin, Adrenalin, Pilocarpin, Atropin, Natrium oxalicum, Calciumchlorid, Bariumchlorid, Tyramin, Histamin und auch Nicotin geprüft. Dieses wirkte auf den isolierten Meerschweinchenuterus nicht merklich, während es in situ, intravenös injiziert, das Organ zu starker Kontraktion brachte. *Aymerich* (Florenz) hält es auf Grund seiner Versuche für erwiesen, daß das Nicotin durch die Placenta auf den Foetus übergehe. Zu seinem Experimente gebrauchte er Meerschweinchen. Eine Serie der Tiere behandelte er mit Einreibung einer Salbe, zusammengesetzt aus 20 Teilen Nicotinextrakt und 150 Teilen Vaseline. Bei einer zweiten Serie verwendete er Injektionen eines Infuses, hergestellt aus maceriertem Tabak Maryland zu 15% in sterilem destilliertem Wasser. Bei allen Versuchsreihen wurde beobachtet: der Verlauf der Gravidität; der Zustand der Föten im Momente der Geburt; das Gewicht derselben. Außerdem fanden genaue Blutuntersuchungen statt. Das Nicotin wurde in den mütterlichen und fötalen Organen systematisch nach der Methode von *Stass-Otto* gesucht.

Um im Extrakte Nicotin festzustellen, gelangte das Reagens von *Dragendorf* oder die physiologische Prüfung mit *Rana esculenta* zur

Anwendung. Schließlich gelangte der Autor zu folgenden Schlußfolgerungen.

1. Bei den langsamen Intoxikationen vermittelt Einreibung einer Nicotinsalbe wird ein Einfluß auf den Ablauf der Gravidität nicht beobachtet, trotzdem in den mütterlichen Organen Nicotin nachweisbar wird. Die Föten kommen frisch und gesund zur Welt. Nur bei gesteigerten Einreibungen, bis zu 30, sterben die Muttertiere vor der Geburt. Hingegen finden sich keine macerierten Früchte.

2. Anders verhält sich die Sache bei den Injektionen des Nicotininfuses. Dabei wird stets der Tod der Früchte bewirkt.

3. Das Nicotin geht nicht auf die Föten über, wenigstens nicht in nachweisbaren Mengen. Der Tod derselben ist daher nicht auf direkte Nicotinintoxikationen zurückzuführen, sondern auf Schädigung der mütterlichen Organe und konsekutive Ernährungsstörung der Frucht.

4. Uteruskontraktionen werden durch Nicotin, auch in hohen Dosen, nicht hervorgerufen.

Wie wir gesehen haben, stimmen mit diesen Angaben die Ergebnisse meiner eigenen Fertilitätsversuche im weiten Ausmaße überein.

Nach *Leo Adler* ist Nicotin auf den Uterus in einer Konzentration von 1:30 000 wirkungslos; in einer solchen von 1:5000 wirkt es tonuserhöhend¹⁾. *Rudolf Müller* berichtet über folgende Versuche: „Meine weißen Tanzmäuse warfen allmonatlich 3—5 Junge. Ich trennte das Paar und mengte in den ersten Wochen in ihr Futter, das aus Zucker, Brot und Speck bestand, 1 mal 1—2 Tropfen Nicotinsaft. Nach 4 Wochen bekamen sie dieselbe Dosis 2 mal, nach 8 Wochen 3 mal wöchentlich vorgesetzt. Während dieser Zeit beobachtete ich bei den Tieren Abmagerung, Durchfall und Augenentzündung. Nach 12 Wochen vereinigte ich die beiden Tiere wieder. Sie standen einander ganz indifferent gegenüber. Erst am 4. Tage erfolgte die Begattung, die mit sichtlicher Ermüdung endigte. Nach 4 Wochen warf das sonst gesunde Weibchen ein einziges Junges von schwächlicher Konstitution. Da ich fortfuhr, dem Futter Nicotin während des Säugens zuzusetzen, starb das Junge schon in der zweiten Nacht. Im nächsten Monat warf das Weibchen wieder ein winzig kleines Junges, das tot zur Welt kam. Eine Wiedervereinigung nach einem halben Jahre war erfolglos geblieben. Der Begattungstrieb schien abgestorben zu sein. Nach weiteren 5 Wochen verendeten innerhalb weniger Tage beide Tiere. Derartige Experimente habe ich nunmehr an anderen Tieren dieser Rasse fortgesetzt und

¹⁾ Die glatte Muskulatur des Blutegels reagiert auf geringe Mengen Nicotin durch Kontraktion. Auf diese Weise wurden die Ausscheidungsverhältnisse durch Harn, Dünndarm, Leber, Lunge bei nicotinvergifteten Tieren untersucht (Bericht von *Noether*).

immer ähnliche Resultate erzielt. Ein junges Männchen, das ich von Eltern erhalten habe, deren Futter durch 7 Monate mit Nicotin durchsetzt worden war, war schwächlicher als die normalen Kinder dieser Familie. Der Geschlechtstrieb trat bei ihm statt nach 4 Wochen erst nach 7 Wochen ein und war steril geblieben. Ein ähnliches Experiment habe ich bei einem temperamentvollen Kanarienvogel, das immer liebestrunken war, gemacht. Mit ganz schwachen Dosen habe ich begonnen, die ich allmählich verstärkte. Nach 7 monatiger Nicotinfütterung sperrte ich es zu seiner Favoritin. Sie ist ihm trotz der Paarungszeit (März) völlig gleichgültig geblieben. Es kam auch in der Folge zu keiner Paarung. Schon in den ersten Tagen der Nicotinfütterung lief die Stimme an und wurde täglich heiserer. Nach 5 Wochen stellte es den Gesang ganz ein. Das Weiße in den Augen war so wie bei den japanischen Mäusen stark gerötet. Das Tierchen bekam die Diarrhöe, magerte aber bei scheinbar gutem Appetit sichtbar ab und fiel nach 11 Monaten von seiner Sitzstange tot herab. Es ergibt sich logischerweise auf Grund dieser selbst ausgeführten Experimente, daß die Keimdrüsen der Tiere stark beeinträchtigt wurden. Das unter Nicotinfütterung geworfene Junge war bedeutend schwächer als jene, wo der Wurf 4—5 Junge zählte. Die Lebensdauer war ein Tag und eine Nacht; das zweite war zwar ein ausgereiftes Tierchen, das jedoch tot geboren wurde, dann war die Fruchtbarkeit erschöpft.“

E. Unger in Budapest stellte nur sehr wenige Versuche an: 1 Kaninchen blieb, selbst bei größerer Dosierung, am Leben und ist nach 4 monatigem Experimentieren wohl mehr der eingetretenen Kälte als der Nicotinvergiftung unterlegen. 2 Kaninchen, an denen die Symptome chronischer Nicotinvergiftung auffallend zutage traten, blieben am Leben und hatten in ihrer Begattungsfähigkeit keine Einbuße erlitten.

Die Resultate meiner eigenen Tierversuche muß ich in folgender Weise zusammenstellen:

Die Hoden der geschlechtsreifen Versuchstiere verfielen einer allmählichen Atrophie, ohne daß dabei eine Vermehrung der Zwischenzellen nachweisbar gewesen wäre.

Die Hoden der jugendlichen Tiere scheinen in ihrer Entwicklung etwas zurückzubleiben.

Die Hoden jener männlichen Früchte, deren Muttertiere längere Zeit mit Nicotin vergiftet worden waren, sind gegenüber den Kontrolltierhoden weniger entwickelt.

Die anatomisch sichtbaren Veränderungen an den Ovarien sind nicht so deutlich, doch ist die Anzahl der reifenden Follikel sicher herabgesetzt. Die interstitielle Drüse ist nie vermehrt. Wenn es zur

Bildung eines Corpus luteum gekommen war, verliefen dessen Stadien ohne nachweisbare Veränderung.

Die Geschlechtslust der Versuchstiere ist bei länger fortgesetzter Nicotinschädigung sehr deutlich herabgesetzt.

Während der Nicotinbehandlung eingetretene Schwangerschaften enden relativ häufig mit Abort. Bestand die Schwangerschaft schon früher, so kommt es meist zum Wurf am normalen Schwangerschafts-ende, doch sind die Früchte lebensschwach und sterben leicht ab.

Eine deutlich herabgesetzte Stillfähigkeit konnte ich bei meinen Versuchstieren nicht finden; allerdings stützen sich meine Beobachtungen in diesem Punkte nur auf Schätzungen.

Die Möglichkeit eines Übergangs von Nicotin durch die Placenta auf den Foetus halte ich für erwiesen; ebenso den Übergang von Nicotin von der Mutter auf das Kind durch die Milch.

In folgenden Punkten sind meine Tierversuche noch durchaus einer Ergänzung bedürftig.

1. In der vergleichenden Fruchtbarkeit von Tieren, die mit sehr geringen Nicotindosen durch lange Zeit geschädigt wurden.

2. In den Beobachtungen über Veränderungen an der Schilddrüse. Einzelne Beobachtungen von Atrophie und Kolloidverarmung der Schilddrüse bei meinen Versuchstieren, Hunden und Kaninchen, sowie die Angaben von *Lorand* lassen es möglich erscheinen, daß gerade in den schädigenden Wirkungen des Nicotins auf die Schilddrüse der Angriffspunkt gegeben sein könnte, von dem aus die Wirkungsweise verständlich werden würde. Die oft bedeutende Intoleranz schilddrüsenkranker Menschen gegen Nicotin resp. Tabakrauch könnte dafür sprechen.

3. Auch die Untersuchung der sich in Zigarrenfabriken aufhaltenden Tiere könnte über manches Detail Aufschluß bringen.

Meine Versuche sind auch vor allem deshalb unvollständig, weil mir zur Zeit, als ich sie anstellte, die nötigen chemischen Vorkenntnisse fehlten, weil die Versuche durch den Krieg vorzeitig unterbrochen wurden und weil in dieser Zeit ein großer Teil der Präparate zugrunde ging, so daß ich mich oft auf Notizen beschränken mußte, die ich mir zur Zeit der Experimente machte, ohne in der Lage zu sein, nachträglich wiederholte und feinere Versuche an denselben Präparaten auszuführen, was doch naturgemäß sehr notwendig gewesen wäre, da ich zu Beginn meiner Experimente noch gar nicht über alle dabei auftauchenden Fragen genügend orientiert war.

Trotz all dieser Mängel habe ich mich zur Mitteilung meiner Befunde entschlossen, weil ich die ganze Frage für wichtig halte und

doch seit so vielen Jahren darüber von keiner Seite neues Material vorgelegt wurde.

Die hier mitgeteilten Tierversuche gewinnen dadurch an Interesse und Bedeutung, daß sie uns, soweit Vergleiche hier überhaupt zulässig sind, doch einen Anhaltspunkt dafür geben, wie wir die bei schwer rauchenden Frauen und bei Tabakarbeiterinnen beobachteten Funktionsstörungen der Generationsorgane zu erklären haben.

Durch *von Frankl-Hochwart* veranlaßt, sammelte ich seit 1909 Beobachtungen über „*Die rauchende Frau*“. Diese Studie erscheint demnächst.
