

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel.)

# Die chronische Vergiftung mit Nicotin.

## Ergebnisse experimenteller Untersuchungen an Ratten.

Von

M. Staemmler.

Mit 13 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 4. Juni 1935.)

Unter den Folgeerscheinungen chronischer Nicotinvergiftung stehen zur Zeit folgende im Vordergrund des Interesses:

1. Wirkungen auf Nervensystem und Sinnesorgane, im besonderen Augen.
2. Wirkungen auf den Verdauungsapparat (Magen, Darm).
3. Wirkungen auf die Organe des Kreislaufes, im besonderen die Arterien und das Herz.
4. Wirkungen auf die Drüsen mit innerer Sekretion, im besonderen Nebennieren und Schilddrüsen.
5. Wirkungen auf die Geschlechtsorgane mit Einschluß der fraglichen Keimschädigungen.

Von diesen Wirkungen sollen die unter 1. und 2. hier nicht besprochen werden, zumal experimentelle Untersuchungen über Folgezustände länger dauernder Vergiftungen hierfür nicht vorliegen. Die im folgenden mitgeteilten Untersuchungen sollten vielmehr die Frage beantworten, wieweit sich Schädigungen der Kreislauforgane, der Geschlechtsorgane und der endokrinen Drüsen im Tierversuch hervorrufen lassen.

### 1. Kreislauforgane.

In einem 1926 gehaltenen Vortrag stellt *Fürbringer*<sup>1</sup> unter den Gefahren des Tabakrauchens die für den Kreislauf an erste Stelle: Funktionelle Herzstörungen mit Übergang in organische Prozesse, Arteriosklerose. In der Aussprache zu dem Vortrag wird von *His*<sup>2</sup> auf die Bedeutung des Nicotins für die Entstehung der Angina pectoris (nicotiana) und des intermittierenden Hinkens hingewiesen. Noch stärker betont *Wolff-Eisner*<sup>3</sup> die Rolle des Nicotins bei der Entstehung von Hypertonie, Angina pectoris, Präsklerose. Grundsätzlich auf dem gleichen Standpunkt steht *F. v. Müller*<sup>4</sup>, der darauf hinweist, daß schon *Erb* intermittierendes Hinken besonders bei Zigarettenrauchern gesehen habe. Auch er schreibt dem Nicotin für die Entstehung der Angina pectoris eine wichtige Rolle zu. Er ebenso wie *Fürbringer* sieht mit *Langley* in einer Lähmung der Ganglienzellen des Sympathicus das Wesen der Nicotinwirkung. Da beim Rauchen nicotinreicher Zigarren zunächst eine Steigerung, erst später ein Sinken des Blutdruckes eintritt, scheint eine Erregung des Sympathicus der Lähmung vorauszugehen, wie auch *Fürbringer* in seinem Vortrag andeutet. An einem größeren klinischen Material hat *Külbs*<sup>5</sup>

seine Erfahrungen über die Folgen des Tabakmißbrauches für den Kreislauf dargestellt. Unter 133 Fällen von Erkrankungen der Kreislauforgane, die er im wesentlichen auf Nicotin zurückführen zu können meint, sah er

|   |    |
|---|----|
| Herzneurosen . . . . .                          | 46 |
| Angina pectoris . . . . .                       | 24 |
| Hypertonie . . . . .                            | 43 |
| Intermittierendes Hinken . . . . .              | 13 |
| Hochgradige periphere Arteriosklerose . . . . . | 7  |

Dazu kam einmal ein angioneurotisches Ödem des Gesichts und eine starke Urticaria, die auf Zigarettenrauchen zurückgeführt werden mußten.

Daß den groben organischen Gefäßveränderungen, die einem Teil dieser Erkrankungen zugrunde liegen müssen, funktionelle Störungen, im besonderen spastische Kontraktionen, vorausgehen können, scheinen die Fälle vorübergehender Hemiplegie durch Nicotin zu beweisen, die *Külbs*<sup>6</sup> mitteilt. Nach Rauchverbot trat in den 4 Fällen Gesundheit ein.

Die Frage der Blutdrucksteigerung als Nicotinfoolge ist umstritten. Daß die akute Nicotinvergiftung mit einer Blutdrucksteigerung beginnt, scheint zwar festzustehen. *Waser*<sup>7</sup> sieht in der Blutdruckerhöhung geradezu einen Indicator für die eintretende Nicotinwirkung. *Engelen*<sup>8</sup> meint, daß das Nicotin im Tabak die einzige Substanz ist, die Blutdrucksteigerung hervorruft. Ob aber eine dauernde Hypertonie eine irgendwie regelmäßige Folge des chronischen Tabakgenusses ist, wird stark bestritten (*Fürbringer*, *Kühn*<sup>9</sup>). Unter den Pharmakologen erkennt *Poullsson*<sup>10</sup> Pulsunregelmäßigkeiten und Angina pectoris-Anfälle als Folge des Nicotingenusses an, seine Bedeutung für die Entstehung der Hypertonie und Arteriosklerose bezweifelt er, während *Hoesslin* und *Müller*<sup>11</sup> sowohl Blutdrucksteigerung wie frühzeitige Arteriosklerose unter den Folgen der chronischen Vergiftung aufführen.

Es fehlt auch nicht an Stimmen, die vor Überschätzung der Nicotinwirkung auf die Blutgefäße warnen. *Leschke*<sup>12</sup> macht darauf aufmerksam, daß in Südamerika der Nicotinverbrauch sehr groß, die Arteriosklerose aber selten sei. *Gallavardin*<sup>13</sup> konnte unter 200 Fällen von Angina pectoris bei Männern ohne Syphilis in 68% leichten bis schweren Grad von Tabakgenuß nachweisen, und ist wohl mit Recht der Ansicht, daß diese Zahl nicht über den gewöhnlichen Durchschnitt hinausgeht.

Ob zahlreiche und besonders auffallende *Decubitalnekrosen* der Haut, wie sie *Trömner*<sup>14</sup> beschreibt und als Folge langjährigen schweren Nicotinmißbrauches auffaßt (57jähriger Mann der seit seinem 12. Lebensjahr täglich ungefähr 60 bis 80 Pfeifen geraucht und dabei in 45 Jahren ungefähr 20 Zentner Tabak verbraucht hatte), Folgen von Gefäßveränderungen sind, ist nicht näher angegeben.

Mit *Nicotinschäden* wird gerade im letzten Jahrzehnt gern die Endarteriitis obliterans (juvenile Gangrän) in Verbindung gebracht; ob mit Recht, muß aber nach neueren Untersuchungen fraglich erscheinen (vgl. Verh. dtsh. path. Ges. 1929). *Bencke*<sup>15</sup> hat versucht, die durch Nicotin bedingte Arterienerkrankung von der gewöhnlichen Arteriosklerose abzugrenzen. Er spricht geradezu von einer spezifischen Gefäßerkrankung durch Nicotin, die er in einer Gefäßdilatation durch Mediaschädigung und starker Intimaverfettung bei relativ geringer Sklerose sieht. Vorzugsweise scheinen dabei Kranzarterien und andere Äste der Aorta befallen zu sein. Es betont aber gleichzeitig, daß die Abgrenzung gegen andere Formen der Arteriosklerose keine ganz scharfe sei. Ganz ähnliche Befunde hatte übrigens schon 1914 *Rehr*<sup>41</sup> bei einem 50jährigen Mann mit angiospastischer Gangrän der Hand erhoben, allerdings ohne Medialveränderungen. In der Aussprache zu dem Vortrag *Grubers* in der deutschen pathologischen Gesellschaft 1929 erwähnt *Schmorl* 2 Fälle von schwerer, tödlich verlaufener Pulmonalsklerose bei Lungenrauchern und

*Sternberg* weist darauf hin, daß *Kundrat* isolierte Coronarsklerose bei Zigarettenrauchern gefunden habe, eine Beobachtung, die er selbst in mehreren Fällen bestätigen könne.

Es lag nahe, den Versuch zu machen, auch im *Tierversuch* die Beziehungen zwischen Nicotin und Gefäßwandschädigung nachzuweisen. Die Versuche gehen bis zum Jahre 1906 auf *Adler* und *Hensel*<sup>17</sup> zurück, die nach intravenösen Nicotin-Injektionen bei Kaninchen in der Aorta Hyalinisierung und Zerfall mit Verkalkung der Muskulatur, Streckung und Ausbuchtung der elastischen Fasern, also ähnliche Veränderungen wie nach Adrenalininjektionen, fanden. *Zebrowski*<sup>18</sup> bestätigte die Befunde und konnte durch künstliches Einatmenlassen von Tabakrauch sowie durch intravenöse Injektionen der löslichen Rauchanteile die gleichen Veränderungen erzielen, womit zugleich, wenigstens in dieser Hinsicht, der Beweis erbracht erschien, daß das Nicotin das eigentliche schädigende Gift des Tabaks ist. Die Veränderungen waren die gleichen wie nach zur Kontrolle angesetzten Adrenalininjektionen.

Spätere Arbeiten haben diese Ergebnisse im wesentlichen bestätigt. Besonders von russischer Seite sind zahlreiche gleichlaufende Untersuchungen unternommen worden, wie aus den Zusammenstellungen von *Kosdoba*<sup>19</sup> hervorgeht. Mehrfach wird auch auf Schädigungen der nervösen Herzapparate hingewiesen (*Zebrowski*, Vakuolenbildung und Chromatolyse der Ganglienzellen, ähnliches *Otto*<sup>20</sup>). Sehr gründliche Versuche zu der ganzen Frage sind *Schmiedel*<sup>21</sup> zu verdanken, der mit einer komplizierten Apparatur versuchte, nach Möglichkeit die beim Rauchen gegebenen Bedingungen der Nicotinaufnahme zu reproduzieren. Er fand neben den Veränderungen der Aorta auch solche in den Kranz- und Gekrösearterien und nimmt in Übereinstimmung mit Versuchsergebnissen von *Molisch*<sup>22</sup> über Schädigung von Pflanzen und Mikroorganismen durch Tabakrauch eine direkte giftige Wirkung des Tabaks auf die Muskelzellen der Gefäßwände an. Da immer nur Mediapveränderungen erzielt werden, ist die ätiologische Bedeutung des Nicotins für die menschliche Arteriosklerose als einer Intimaerkrankung natürlich zweifelhaft (wenn er auch einen solchen Zusammenhang nicht in Abrede stellen will). Daß der gesamte *vasomotorische Apparat* bei Vergiftung mit Nicotin (und Adrenalin) geschädigt ist, konnten *Romm* und *Kuschnir*<sup>23</sup> an dem Verhalten der Kranz- und Nierenarterien gegenüber vasokonstriktorischen und vasodilatatorischen Giften nachweisen. Adrenalin erwies sich dabei als stärker wirksam als Nicotin. Die Kranzarterien zeigten stärkere Schädigung als die Nierenarterien. *Kosdoba* endlich bestätigt im wesentlichen frühere Befunde, zeigt zugleich, daß die Gefäßveränderungen bei Weibchen stärker auftreten als bei Männchen und weist auf Veränderungen in der Adventitia der Arterien hin. Wichtig sind seine Untersuchungen über Blutdrucksteigerung (bis 34 mm Hg bei Kaninchen) nach intravenöser Nicotineinspritzung, die auch dann eintritt, wenn man das Blut des Nicotintieres in ein normales Kontrolltier überleitet. Da die Blutdrucksteigerung um so größer ist, je näher der Nebenniere das Blut dem Nicotintier entnommen wird, lag es nahe, an eine vermehrte Adrenalinausschüttung als Ursache der Blutdrucksteigerung zu denken. Ein erhöhter Adrenalinegehalt konnte dann auch am isolierten Darm nach *Magnus* nachgewiesen werden. Diese vermehrte Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren war um so größer, je länger die Nicotinisierungsperiode des Tieres dauerte.

Daß Nicotin konstant Blutdrucksteigerungen im Tierversuch hervorruft, hatte übrigens mit sehr ausgedehnten Versuchen schon 1919 *Storm van Leeuwen*<sup>24</sup> bewiesen.

Nach den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen gehören also rein morphologisch die Nicotinschädigungen der Gefäße beim Menschen zum Formenkreis der Arteriosklerose, die bei Versuchstieren erzeugten Veränderungen sind Mediaschädigungen mit Nekrosen und Aneurysmen,

haben also rein morphologisch mit der Arteriosklerose nichts zu tun. Es scheint also doch an der Verschiedenartigkeit der Reaktionsweise zu liegen, daß Mensch und Tier sich hier so verschieden verhalten. Ähnliches ist uns ja für das Adrenalin bekannt: Medianekrosen bei experimentellen Adrenalinvergiftungen, echte gewöhnliche Arteriosklerose bei chromaffinen Marktumoren, bei denen eine vermehrte Adrenalinbildung angenommen oder nachgewiesen ist (*Biebl und Wichels* u. a.). Man darf also gerade bei den Gefäßveränderungen keinesfalls aus der Verschiedenartigkeit der morphologischen Veränderungen auf Verschiedenartigkeit der Hauptursache schließen. Und es muß umgekehrt fraglich erscheinen, ob es erlaubt ist, aus Gleichartigkeit des morphologischen Befundes Schlüsse auf Übereinstimmung der Ursache zu ziehen. So z. B. die Cholesterinarteriosklerose wegen ihrer morphologischen Übereinstimmung mit der menschlichen Arteriosklerose irgendwie mit dieser kausal zu identifizieren.

Ob das Nicotin die Gefäßwand direkt schädigt, oder ob die ganze Schädigung über eine Adrenalinausschwemmung geht, ist vorläufig nicht zu sagen. Wir wissen vom Kaninchen, daß bei ihm eine große Anzahl ganz verschiedener Substanzen die gleiche Mediaschädigung hervorruft. Da wir nicht annehmen können, daß diese alle adrenalin-ausschwemmend wirken, so werden wir wohl eine besondere Empfindlichkeit der Media der Kaninchen gegen die verschiedensten Gifte annehmen müssen.

Wie sind nun die Ergebnisse in *eigenen Versuchen*?

Es wurde eine sehr beträchtliche Anzahl von Ratten einer lang dauernden Nicotinvergiftung unterzogen. Benutzt wurde Nicot. puriss. *Merck* in einer Lösung 1 : 1000 und 1 : 10 000. Die täglichen, durch subcutane Injektionen beigebrachten Mengen betrug 0,05 mg bis 2 mg. Die Versuche erstreckten sich im ganzen auf 2 Jahre. Die längste Vergiftungszeit betrug bei einzelnen Tieren 20 Monate. Dosen bis zu 0,1 mg wurden durchweg ohne besondere Erscheinungen vertragen. Höhere Dosen, im besonderen solche von 0,5—1 mg, hatten die schon von zahlreichen anderen Autoren geschilderten Krämpfe zur Folge, von denen sich die Tiere aber in der Regel sehr schnell erholen. Eine Gewöhnung sahen wir nie eintreten.

Durch mannigfache Ausfälle infolge interkurrenter Erkrankungen schrumpfte die Zahl der verwendbaren Fälle nicht unbeträchtlich zusammen. Es standen so im ganzen 69 Fälle zur näheren Untersuchung zur Verfügung. Von diesen waren 38 ein halbes Jahr oder länger im Versuch. Diese verteilen sich wie folgt:

|             |          |            |            |              |
|-------------|----------|------------|------------|--------------|
| 6—12 Monate | 11 Tiere | 7 Männchen | 4 Weibchen |              |
| 13—15       | „ 14     | „ 7        | „ 7        | „            |
| 16—20       | „ 13     | „ 9        | „ 4        | „            |
| unter 6     | „ 31     | „ 10       | „ 21       | „ dazu kamen |

Die Tiere wurden teils bis zum spontanen Tod gespritzt, teils (besonders in den späteren Monaten) getötet. Weibchen vertrugen im allgemeinen die Nicotineinspritzungen schlechter als Männchen. Daher ihre größere Zahl unter den Kurzversuchen. Der größte Teil der Versuchstiere wurde mikroskopisch durchuntersucht (Herz, Lungen, große Gefäße, Nieren, Nebennieren, Leber, Geschlechtsorgane, Schilddrüse und übrige Halsorgane, Milz). In einzelnen Fällen konnten nur einzelne Organe zur mikroskopischen Untersuchung verwendet werden. Eine große Zahl von Kontrolltieren, die zum Teil in den gleichen Käfigen wie die Versuchstiere, zum Teil in besonderen Käfigen gehalten, immer in gleicher Weise gepflegt wurden, sorgten für die Sicherheit der Beurteilung. Die Fütterung bestand in Schwarz- und Weißbrot, Milch, Gemüse (Kohl, Rüben, Salat) und Körnerfutter.

Die *Ergebnisse* bezüglich *Gefäßveränderungen* waren bei Ratten *vollständig negativ*. Ich habe weder in den Aorten noch in den mittleren und kleinen Gefäßen (es wurde naturgemäß besonders auf die Kranzarterien geachtet) jemals Intima- oder Medieveränderungen beobachtet.

Daß das nicht etwa an dem angewandten Nicotinpräparat lag, geht daraus hervor, daß die akuten Vergiftungserscheinungen bei den höheren Dosen (schon oft bei 0,5 mg) genau denen entsprachen, die auch sonst für Nicotinvergiftung geschildert werden. Auch sind die früher von mir mitgeteilten Nicotinversuche mit dem gleichen, direkt von *Merck* bezogenen Nicotin gemacht<sup>25</sup> und hatten an den Nebennieren Ergebnisse, die durchaus mit sonstigen Ergebnissen übereinstimmten.

Die Ratte ist also an sich auch durchaus empfindlich gegen Nicotin. Eine Gefäßschädigung tritt aber bei ihr nicht ein. Es scheint das Gefäßsystem der Ratte also sowohl gegen Nicotin wie gegen Adrenalin unempfindlich zu sein. Direkte Adrenalinversuche scheinen bisher zwar bei Kaninchen ungeheuer viel, bei der Ratte aber nicht vorgenommen zu sein. Es wäre interessant, zu wissen, ob auch diese bezüglich Gefäßveränderungen negativ verlaufen.

Es sei gleich im Zusammenhang damit hervorgehoben, daß ich auch am *Herzen* niemals irgendwelche Veränderungen gesehen habe, die auf das Nicotin zurückgeführt werden könnten. Ein Einzelfall zeigte eine ziemlich ausgedehnte Myocarditis interstitialis, in einigen anderen Fällen waren hier und da kleine Granulationsherde im Interstitium des Herzmuskels nachzuweisen. Das sind aber Veränderungen, die man auch bei Kontrollen nicht allzu selten findet, die man daher mit dem Nicotin nicht in Verbindung bringen darf. Die Kranzarterien haben nirgends irgendwelche Intimaverdickungen oder Verengerungen ihrer Lichtung erkennen lassen. Nirgends deuteten Nekrosen in der Muskulatur auf Coronar spasmen oder Coronarinsuffizienz hin.

Die Versuche bieten also zwar nur negative Ergebnisse, stoßen damit aber selbstverständlich die Erfahrungen anderer Autoren an Kaninchen

nicht um. Sie zeigen damit nur die Bedeutung der Wahl des Versuchstieres und beweisen, daß Verallgemeinerung von einer Tierart auf die andere nicht berechtigt ist.

## 2. Nebenniere.

Der Gedanke an eine Beeinflussung der *Nebenniere* war mit der Beobachtung der blutdrucksteigernden Wirkung gegeben und fand eine Stütze in den Gefäßveränderungen, die bei chronischer Nicotivergiftung auftraten (*Adler* und *Hensel* u. a.). *Leschke* sieht in der Adrenalinmobilisierung geradezu das Wesen des Nicotingenusses: „Die anregende und ermüdungshemmende Wirkung des Nicotins beruht auf einer Sympathicusreizung mit vermehrter Adrenalinausschüttung aus der Nebenniere. Daher die Erhöhung des Blutdruckes und Blutzuckers, die Leistungssteigerung und die Behebung von Hunger, Durst und Abspannung.“ Andere Pharmakologen bestreiten solche Zusammenhänge. *Oettel* <sup>26</sup>: „Die Adrenalinausschüttung durch Nicotin spielt bei genießbaren Nicotinmengen keine Rolle.“ Aber auch er erkennt offenbar die Einwirkung auf die Nebennieren wenigstens für große Nicotinmengen an.

*Anitschkow* <sup>27</sup> und *Kusnetzow* haben in mehreren Arbeiten die Wirkung des Nicotins auf die Funktion der isolierten Nebenniere nachgeprüft und dabei schon in Verdünnungen von 1 : 600 Millionen eine Reaktion feststellen können, die vorwiegend in einer Erregung bestand; bei längerer Durchleitung höherer Dosen (1 : 500 000 bis 1 : 100 000) wurde sie von einer Hemmung abgelöst. Die Einwirkung fand anscheinend unmittelbar auf die chromaffinen Zellen statt.

Die Untersuchungen von *Kosdoba* sind früher erwähnt. Er teilt in seiner Arbeit\* mit, daß *Leschtschinskaja* <sup>28</sup> 1926 eine starke Vergrößerung der Nebennieren bei Kaninchen unter Nicotineinwirkung gefunden habe und erwähnt eine Anzahl russischer Autoren, die die Einwirkung des Nicotins auf die Nebennieren bestätigen könnten. Seine eigenen Untersuchungen sind vorwiegend dem Studium dieser Nebennierenveränderungen gewidmet. Er fand bei Kaninchen Gewichtsvergrößerungen der Nebennieren (im Vergleiche mit Kontrollen) auf das 5—12fache oder (wenn man es in Beziehung zum Körpergewicht setzte) bis auf das 24fache. Diese Vergrößerungen waren bei weiblichen Tieren gewöhnlich stärker als bei männlichen. Die Nebennieren waren von graugelber Farbe, weicher Konsistenz. Rinde sehr reich an Cholesterinestern, auffallend zahlreiche *Altmannsche* Granula. In der Marksubstanz sehr intensive Chromreaktion bei starker Granulierung der Zellen. Je länger die Nicotineinwirkung dauerte, um so stärker waren die Nebennierenveränderungen.

Auch ich habe in einer früheren Arbeit <sup>25</sup> an Ratten die Beziehung des Nicotins zu den Nebennieren studiert und dabei Zeichen hochgradiger Adrenalinausschüttung und (nach einer gewissen Zeit) Neubildung feststellen können. Doch waren das alles Kurzversuche, die sich nur mit der akuten Beeinflussung der Nebennieren beschäftigten.

In den folgenden Versuchen soll nun die Frage erörtert werden, ob *lang dauernde Nicotivergiftung* zu einer weitergehenden geweblichen Veränderung der Nebennieren führt.

\* *Kosdoba*: Arch. klin. Chir. 156.

Bei der Sektion war in den allermeisten Fällen nichts Besonderes an den Nebennieren nachzuweisen. Sie erschienen im allgemeinen klein, blaßgelb, fettarm, einzelne etwas stärker gerötet. Um mir ein Urteil über die Größenverhältnisse von Mark und Rinde zu bilden, habe ich eine Anzahl von Nebennieren bei 20facher Vergrößerung auf Pappe in lückenloser Serie aufgezeichnet, rekonstruiert und durch Ausschnitte das Gewicht von Mark und Rinde festgestellt. Auf diese Weise wurden 12 Nicotin-Nebennieren und 9 Kontroll-Nebennieren geprüft.

Tabelle 1.  
Nicotin-Nebenniere.

| Versuch Nr.  | Rinde  | Mark   |
|--------------|--------|--------|
| M 17         | 65,12  | 9,52   |
| C 1          | 35,75  | 4,7    |
| E 2          | 27,96  | 5,17   |
| E 1          | 42,88  | 9,27   |
| V 30         | 22,38  | 5,00   |
| W 28         | 52,16  | 5,65   |
| W 31         | 32,4   | 4,5    |
| M 18         | 30,63  | 6,32   |
| M 23         | 70,32  | 14,87  |
| M 29         | 37,2   | 20,13  |
| D 1          | 36,28  | 6,17   |
| W 26         | 65,32  | 8,95   |
|              | 518,40 | 100,25 |
| Durchschnitt | 43,2   | 8,35   |

Tabelle 2.  
Kontroll-Nebennieren.

| Versuch Nr.  | Rinde        | Mark        |
|--------------|--------------|-------------|
| Z 1          | 44,53        | 4,43        |
| Z 2          | 37,1         | 4,9         |
| Z 4          | 45,61        | 4,68        |
| M 28         | 35,68        | 6,39        |
| DC 3         | 58,66        | 7,77        |
| CC 2         | 58,67        | 8,08        |
| Z 5          | 84,45        | 6,3         |
| Z 6          | 49,17        | 4,3         |
| Z 7          | 61,68        | 7,93        |
|              | 475,55 : 9 = | 54,78 : 9 = |
| Durchschnitt | 52,8         | 6,1         |

Vergleicht man die beiden Zahlenreihen, so scheint daraus hervorzugehen, daß die Rinde bei den Nicotinratten eine leichte Gewichtsabnahme zeigt, während die Marksubstanz in der Versuchsreihe deutlich ein höheres Durchschnittsgewicht aufweist als der Kontrollreihe. Allerdings beruht diese Erhöhung des Durchschnittsgewichtes stark auf den beiden Nebennieren M 23 und M 29, es könnte sich also um eine unberechtigte Verschiebung durch einen Zufallsbefund handeln. Dem widerspricht die mikroskopische Untersuchung. Wie aus den späteren Protokollen hervorgehen wird, haben sich bei genauer Untersuchung in einer Anzahl von Nebennieren sehr wesentliche knötchenförmige Markwucherungen gefunden. Von diesen so veränderten Nebennieren sind in der obigen Tabelle nur E 1, M 18, M 23, M 29, M 17, W 26 (mit den auffallendsten Markgewichten!) enthalten. Wären solche Nebennieren mit Knoten bei der Rekonstruktion in größerer Zahl verwendet worden, so wäre das Durchschnittsgewicht der Marksubstanz noch wesentlich stärker heraufgegangen und hätte sich sicher um etwa 10 g bewegt. Die Zahl 8,5 stellt also kein zufällig zu hohes, sondern ein mehr an der unteren Grenze dieser Nebennieren stehendes Gewicht dar. Wie aus den späteren Beschreibungen hervorgehen wird, sind es auch

nicht die ausgesprochensten Knoten-Nebennieren, die hier in der Tabelle Aufnahme gefunden haben. Wir sehen weiterhin eine auffällige Ungleichmäßigkeit der Markgewichte. Eine Anzahl von ihnen hält sich durchaus auf der Höhe der normalen Kontrollen, zwischen 4 und 6 g, andere zeigen Gewichte, die um das Doppelte und Dreifache höher liegen. Die Kontrollen zeigen im ganzen gleichmäßigere Werte.

Prüfung der *Chromaffinität* ergibt im ganzen *kräftige Bräunung der Markzellen* bei lebensfrischer Fixierung und gleichmäßiger Behandlung (3 Tage in *Müllerscher Flüssigkeit* bei Brutschranktemperatur und täglichem Wechsel der Flüssigkeit, am 4. Tag Zusatz von gleicher Menge 10%igen Formalins. Es ist dringend zu raten, die Fixierung immer in dieser Weise vorzunehmen. Sie ergibt nach meinen Erfahrungen bei weitem die besten Resultate, zeigt auch am schönsten das Bild der Vakuolen). Die Chromierbarkeit richtet sich natürlich stark danach, wann die letzte Injektion gemacht worden ist, ob es eine starke oder eine schwache Dosis war und wie das Tier auf diese Einspritzung reagiert hat. Die Zahl der Vakuolen ist ebenfalls stark von den letzten Einspritzungen und dem Intervall abhängig; im ganzen habe ich ziemlich reichliche Vakuolen gefunden, die also auf eine starke Neigung zur Neubildung von Adrenalin hinweisen.

Ganz besonders möchte ich betonen, daß ich bei kürzeren und bei längeren Versuchen nie etwas gesehen habe, was als Zeichen der Schädigung der Marksubstanz anzusehen gewesen wäre, Zelldegeneration, Blutungen, Nekrosen oder ähnliches.

Die Rinde ist meist ebenfalls gut erhalten, zeigt wechselnde Blutfülle, mäßig starken Lipoidgehalt und läßt ebenfalls Zeichen degenerativer Prozesse vermissen.

Im ganzen könnte man also sagen, daß die Rinde ein normales Bild zeigt, daß Mark eine mäßig starke Hypertrophie erkennen läßt; so starke Unterschiede gegenüber den Kontrollen, wie sie *Kosdoba* gefunden und mit Zahlenangaben festgelegt hat, haben unsere Versuche nicht ergeben.

Auffällig war aber der Befund von *Geschwulstbildungen*, die in einer Anzahl von Nebennieren in der Marksubstanz gefunden worden sind. Ich beginne mit der Beschreibung mehrerer typischer Fälle und lasse eine Anzahl von Abbildungen folgen:

1. V 31, junge weibliche Ratte, 0,04—0,05 mg Nicotin, anfangs 2mal, später 1mal täglich subcutan. Beginn 25. 10. 33 (Gewicht 31 g). Tötung 4. 4. 35. Gewicht 145 g (17 Monate). Abmagerung, sonst kein krankhafter Befund. Nebennieren klein.

*Mikroskopisch*: Adenomartige Geschwulstbildung im Mark (Abb. 1) einer der beiden N-Nieren. Der Knoten ist etwa 3 mm im Längs-, 2 mm im Querdurchmesser, scharf begrenzt. Er liegt in einem Pol der Nebenniere, nimmt die Stelle der Marksubstanz ein und hat die Rinde bis auf einen schmalen Saum zusammengedrängt. An einer Stelle reicht

er bis unmittelbar unter die Nebennierenkapsel, scheint also die Rinde völlig verdrängt oder durchwachsen zu haben.

Die Geschwulst besteht aus einem Netzwerk grober Zellbalken (Abb. 2), die durch weite, blutgefüllte Capillaren voneinander getrennt sind. Die Geschwulstzellen sind groß, eckig, plasmareich, epithelial; sie liegen in geschlossenen Verbänden, grenzen bald unmittelbar an das

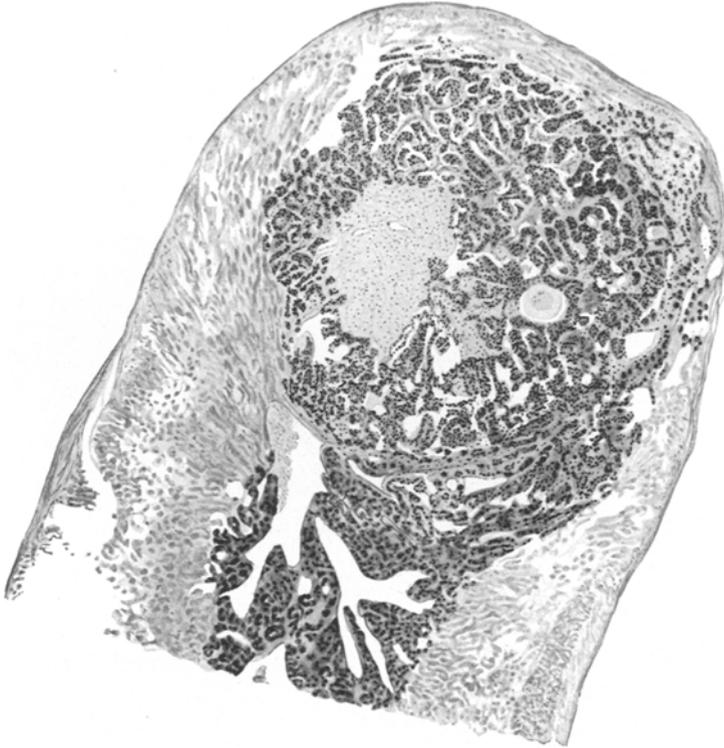


Abb. 1. V 31. Chromaffines Adenom des Nebennierenmarkes. Weibliche Ratte. Nicotinvergiftung 17 Monate. Lupe.

Endothel der Capillaren, bald schiebt sich eine dünne Bindegewebslage dazwischen. Die Kerne der Geschwulstzellen sind im allgemeinen ziemlich gleichmäßig, rundlich-oval, einzelne sind größer, chromaffinreicher. Mitosen habe ich nicht gefunden. Das Protoplasma läßt stellenweise einen *leichten* Grad von *Chromaffinität* erkennen, allerdings viel geringer als die eigentliche Marksubstanz. Im Zentrum der Geschwulst ein kleines Bindegewebsknötchen, offenbar eine verödete Geschwulstpartie, wie man sie nicht selten in gutartigen Adenomen, Hypernephromen usw. findet.

Die Geschwulst ist im ganzen nach außen scharf abgegrenzt, nach der Marksubstanz hin an einer Stelle sogar durch eine deutliche Binde-

gewebetskapsel. Doch sind innerhalb dieser Kapsel, im Bereich der Geschwulst, selbst etwas weiter von der Marksubstanz entfernt, zwischen den Geschwulstzellen noch einzelne stark chromierte Markzellen nachzuweisen. Zwischen Marksubstanz und Geschwulst schiebt sich an einer Stelle eine Zone ein, in der Markgewebe und Geschwulstgewebe sich unregelmäßig durchsetzen, so daß hier keine scharfe Abgrenzung zu ziehen ist. Der Rinde gegenüber ist die Abgrenzung überall scharf, mit Ausnahme des oben erwähnten Poles. Die Rinde zeigt deutliche

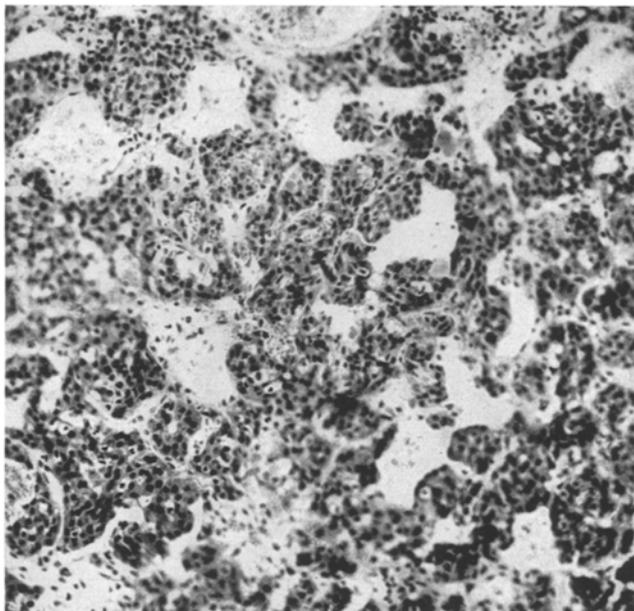


Abb. 2. V 31. Wie Abb. 1. Mittlere Vergr.

Verdrängungserscheinungen, in den seitlichen Teilen auch die Marksubstanz, die sich in Form einer aus wenigen Zellen bestehenden schmalen Kapsel um die Geschwulst herumlegt.

So stellt das Ganze offenbar eine aus unreifen chromaffinen Zellen bestehende, gutartige, expansiv wachsende Geschwulst dar.

Von Interesse dürfte sein, daß die andere Nebenniere des Falles V 31 in ihrer Marksubstanz einzelne kleine Zellknötchen zeigt, wie sie später beschrieben und als umschriebene Hyperplasien gedeutet werden.

2. M 17, männliche Ratte. 0,1 mg Nicotin anfangs 2mal, später 1mal täglich subcutan. Beginn 29. 12. 33 (Gewicht 320 g). Getötet am 4. 4. 35. Gewicht 310 g (15 Monate). Sektion makroskopisch ohne krankhafte Befunde. Hodenatrophie.

Noch stärker in das Tumormäßige hinein geht die Geschwulstbildung im Fall M 17. Die Größe entspricht der vorigen (etwa 2 : 2 mm). Auch diese Geschwulst sitzt in einem Pol, hängt anscheinend mit der Marksubstanz zusammen, hat aber dann die Rinde völlig durchbrochen, so daß sie wie ein Auswuchs außen der Nebenniere aufsitzt, wobei sie in ihrem Stiel von der gut chromierten Marksubstanz begleitet wird (Abb. 3).

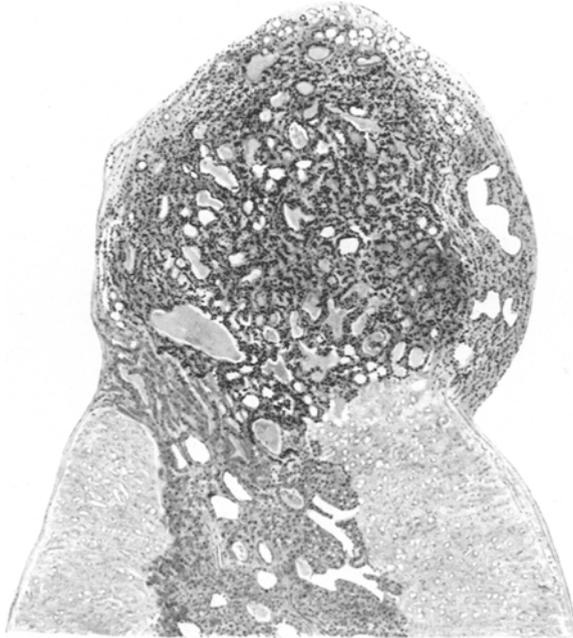


Abb. 3. M 17. Nichtchromaffines Adenom des Nebennierenmarkes. Männliche Ratte. Nikotin 15 Monate. Lupe.

Während bei V 31 die Geschwulstbildung die Kapsel respektierte, nur in dem einen Pol anscheinend die Rinde durchsetzt (oder durch Verdrängen zerstört) hatte, sehen wir bei M 17 am Pol ein deutliches Durchwachsen der Kapsel und Eindringen in das die Nebenniere umgebende Fettgewebe. Auf die weitere Umgebung greift sie allerdings auch in diesem Falle nicht über und hat keine Metastasen gemacht.

Die Geschwulst selbst ist außerordentlich gefäßreich, so daß man zunächst geneigt sein könnte, sie für ein Hämangiom zu halten.

Das wesentlichste ist aber auch hier die Zusammensetzung aus Epithelzellen, die zwischen den Blutgefäßen in schmalen Zügen dahinziehen, bald der Gefäßlichtung unmittelbar aufzusitzen scheinen, bald durch ein deutliches Endothel von ihnen getrennt sind (Abb. 4). Die Tumorzellen sind viel kleiner als die von V 31. Sie haben einen dunklen,

chromatinreichen Kern von regelmäßiger Form. Protoplasma spärlich, rundlich-eckig, scharf begrenzt, dicht, stark färbbar. Keine Chromaffinität. Die Polymorphie der Zellen ist gering.

Die Abgrenzung ist gegen die Rinde ganz scharf. An der Grenze gegenüber der Marksubstanz sieht man einige kleine Geschwulstzüge

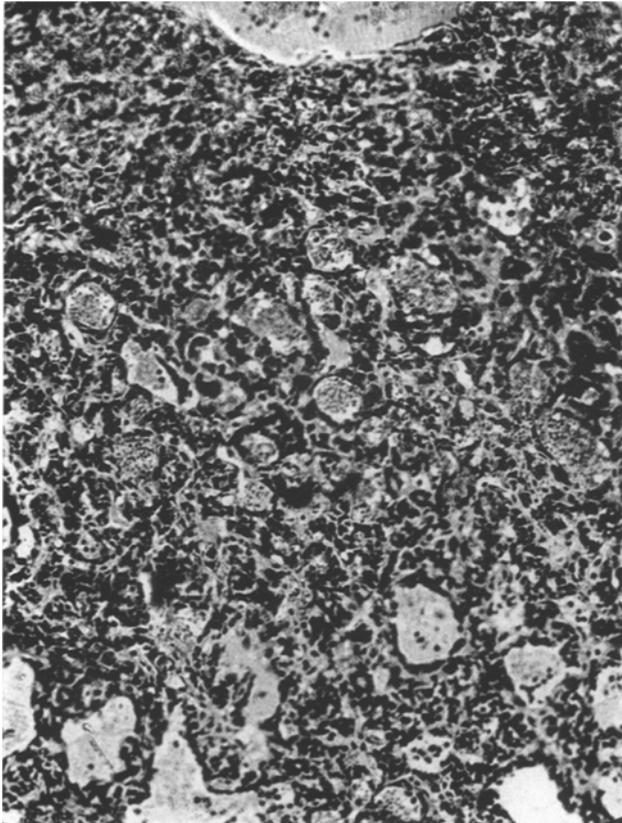


Abb. 4. M 17. Wie Abb. 3. Mittlere Vergr.

in das übrige Markgewebe hineindringen und einige stark chromierte Markzellen in dem Geschwulstgewebe. Kernteilungen werden auch in dieser Geschwulst nicht gefunden.

Es handelt sich offenbar um eine von der Marksubstanz der Nebenniere ausgehende, unreife Geschwulstbildung, die in ihrem Wachstum gewisse Neigung zum Infiltrieren hat, aber sonst doch einen gutartigen Eindruck macht. Auch in diesem Fall M 17 sind in der Nebenniere der anderen Seite mehrere, zum Teil größere Zellknoten zu sehen, die

über das, was man sonst in normalen Nebennieren findet, deutlich hinausgehen, also den Eindruck umschriebener Hyperplasien machen.

3. V 25, männliche Ratte. 1 mg Nicotin anfangs 2mal, später 1mal täglich subcutan. Beginn 25. 10. 33. Gewicht 184 g, gest. 12. 12. 34 (Bronchopneumonie) ( $13\frac{1}{2}$  Monate). Hodenatrophie rechts.

Das Nebennierenmark zeigt im ganzen ein recht ungleichmäßiges Bild. Hauptmasse: Unscharf abgegrenzte Alveolen von großen, plasma-reichen Zellen. Kerne hell, chromatinarm, deutliches Kernkörperchen.



Abb. 5. V 25. Knotige Hyperplasie im Nebennierenmark. Männliche Ratte. Nicotin  $13\frac{1}{2}$  Monate. Schwache Vergr.

Plasma feinkörnig, ungleichmäßig netzartig geronnen, bei gewöhnlicher Fixierung mit Formalin oder Sublimat-Eisessig ohne deutliche Vakuolen.

In der Marksubstanz mehrere deutliche, abgrenzbare Knoten, von denen der größte in Abb. 5 wiedergegeben ist. Er mißt etwas über 1 mm im Durchmesser und ist im gefärbten Präparat infolge seines größeren Kernreichtums mit bloßem Auge zu erkennen. Er besteht aus ganz dichtgedrängt stehenden Kernen, die kaum Protoplasma zeigen. Die Kerne entsprechen ziemlich weitgehend denen der übrigen Markzellen, nur sind sie etwas kleiner und chromatinreicher. Zwischen diesen Zellhaufen, die hier und da eine Andeutung einer alveolären Struktur zeigen, weite Capillaren mit ganz dünner Wand, denen die Zellen unmittelbar aufzusitzen scheinen. In den Knoten spärliche, aber eindeutige Mitosen.

Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 6) scheint der Knoten nicht mehr ganz so scharf abgegrenzt. Züge seiner Zellen schieben sich in das benachbarte Markgewebe vor. Gleichzeitig hat man den Eindruck, daß die Markzellen in der unmittelbaren Umgebung des Knotens etwas kleiner werden, an Protoplasmamasse verlieren, sich so den Zellen des Knotens

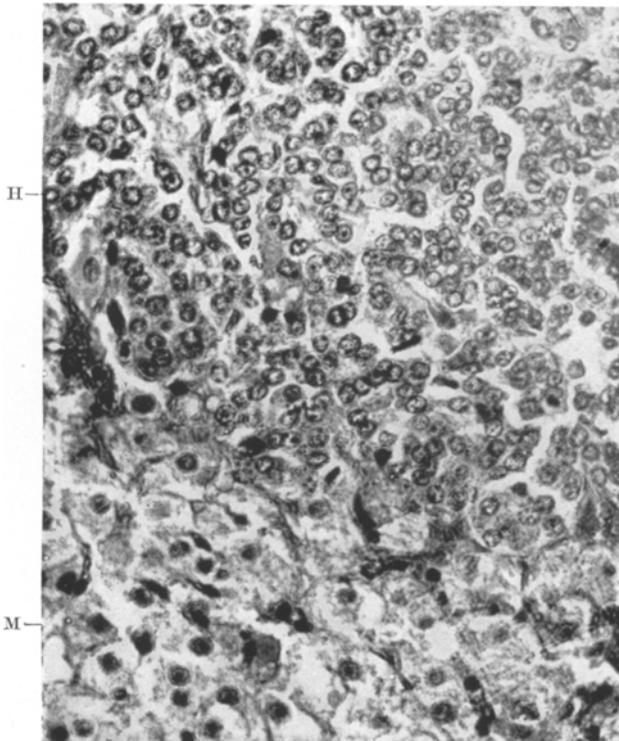


Abb. 6. V 25. Wie Abb. 5. Grenzzone zwischen Markgewebe (M) und hyperplastischem Knoten (H). Starke Vergr.

in ihrer Form mehr nähern. Auffällig ist, daß auch hier, in der Umgebung des Knotens, in den Markzellen Mitosen auftreten. Alles das findet sich nur an gewissen Stellen; andere zeigen auch bei starker Vergrößerung eine scharfe Abgrenzung des Knotens. Da, wo der Knoten an die Rinde anstößt, hat man den Eindruck einer gewissen Verdrängung der Umgebung, ein Eindruck, der dem übrigen Mark gegenüber fehlt.

Die anderen Knoten sind weniger scharf abgegrenzt. Sie sind im übrigen ähnlich aufgebaut, bestehen auch aus den protoplasmarmen Zellen, gehen aber unter allmählicher Zunahme der Masse des Protoplasmas allmählich in die übrige Marksubstanz über.

Mark im ganzen sehr umfangreich, Rinde relativ schmal. In ihr, besonders in den inneren Schichten, starke capilläre Hyperämie. Struktur aufgelockert, leichtes Ödem.

4. V 24. weibliche Ratte. 1 mg anfangs 2mal, später 1mal täglich subcutan. Beginn 25. 10. 33 (Gewicht 192 g), getötet 12. 1. 35 (14 $\frac{1}{2}$  Mon.). Adipositas. Kein krankhafter Befund.

Marksubstanz besteht in der Hauptsache (vgl. Abb. 7) aus größeren und kleineren Knoten. Sie entsprechen in ihrem Aufbau im wesentlichen

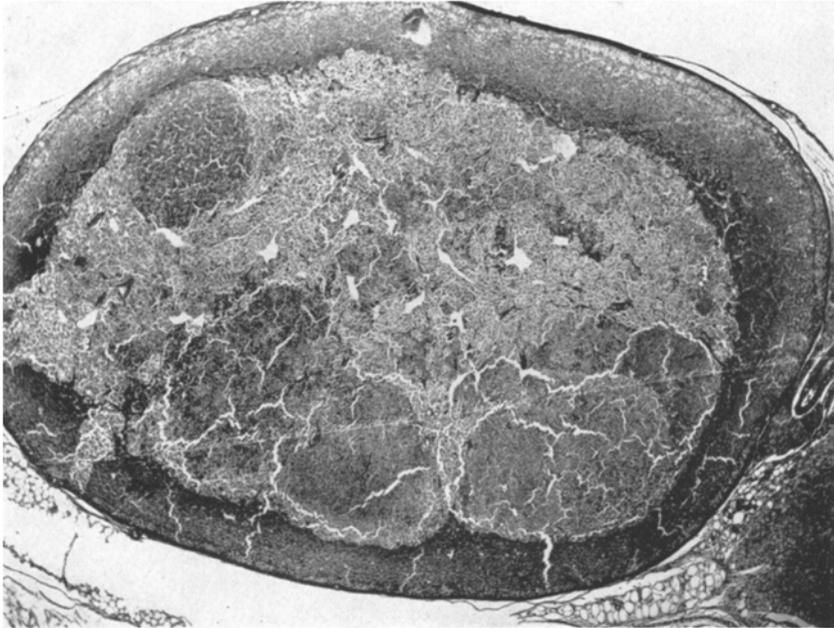


Abb. 7. V 24. Knotenförmige Hyperplasien im Nebennierenmark. Weibliche Ratte. Nicotin 14 $\frac{1}{2}$  Monate. Lupe.

den bei V 25 beschrieben. Nur sind die Zellen nicht ganz so arm an Protoplasma, und die Kerne liegen dementsprechend nicht so dicht beieinander. Die Abgrenzung gegenüber den viel durchsichtigeren, lockerer aufgebauten Markzellen ist bald scharf (stellenweise sogar mit deutlichen Verdrängungserscheinungen), bald zeigen sich fließende Übergänge.

Außer einzelnen Hauptknoten, die schon makroskopisch zu erkennen sind, zahlreiche kleine Knötchen, in das übrige Markgewebe eingelagert und durch die dunklere Färbbarkeit (Kerne etwas chromatinreicher, Plasma dichter) deutlich abgehoben. Keine Kernteilungsfiguren in den Knoten und im umgebenden Mark.

Mark im ganzen aber auffallend umfangreich. Rinde schmal, an mehreren Stellen von den Knoten offenbar zusammengedrängt.

5. W. 22. weibliche Ratte. 0,1 mg 1—2mal täglich. Beginn 29. 12. 33, getötet 4. 4. 35. Gewicht 235 g (15 Monate). Kleine Eiterung am Darm. Sonst kein auffallender Befund.

Entspricht im wesentlichen V 24. Vielleicht ist die Veränderung nicht ganz so hochgradig. Aber auch hier das auffallend unruhige Bild

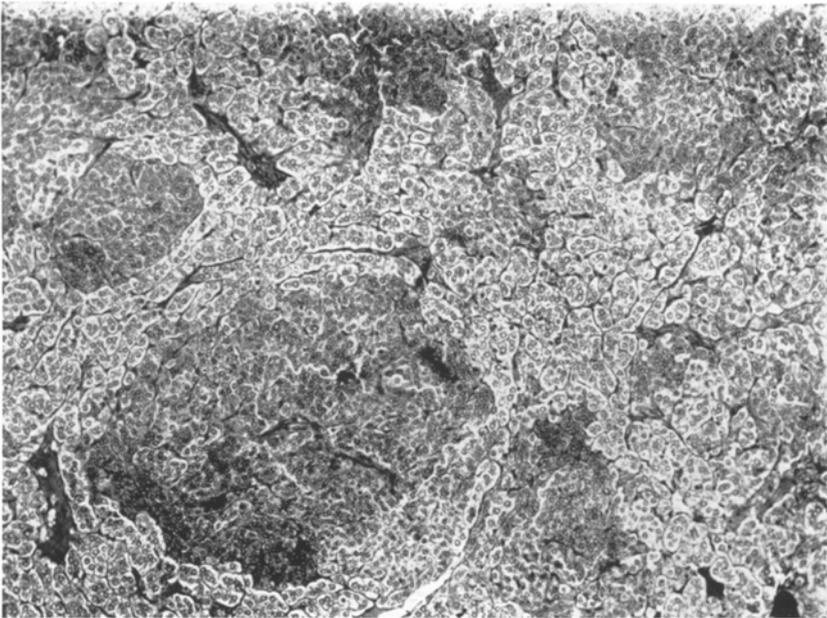


Abb. 8. W 22. Knotenförmige Hyperplasien im Nebennierenmark. Weibliche Ratte. Nicotin 15 Monate. Schwache Vergr.

der Marksubstanz: Knoten dicht gedrängt liegender, dunkler gefärbter Zellen, teils scharf, teils unscharf begrenzt. Dazwischen Züge, Streifen, Inseln, Flächen der normalen Marksubstanz mit den hell durchsichtigen Zellen und ihrem feinkörnigen Protoplasma. Verdrängungserscheinungen hier und da angedeutet, nirgends ausgesprochen (Abb. 8). Keine Mitosen.

Entsprechende Veränderungen zeigen

6. W 19, weibliche Ratte. 1 mg 1—2mal täglich subcutan. Beginn 11. 12. 33, 160 g, getötet 2. 1. 35 (12 $\frac{1}{2}$  Monate). Fettreich. Kein auffallender Sektionsbefund, und

7. M 29, männliche Ratte. 1 mg 1—2mal täglich subcutan. Beginn 16. 4. 34, getötet 27. 12. 34 (8 $\frac{1}{2}$  Monate). Makroskopisch normaler Sektionsbefund.

Auch hier nicht ein einzelner kleiner Knoten, wie man ihn auch in Kontrollen zu sehen bekommt, sondern Veränderungen, die die ganze Marksubstanz durchsetzen. M 29 zeigt noch insofern eine Abweichung von den übrigen Befunden, als man hier eigentlich nicht von umschriebenen Knotenbildungen, sondern von ausgedehnten, kleinzelligen

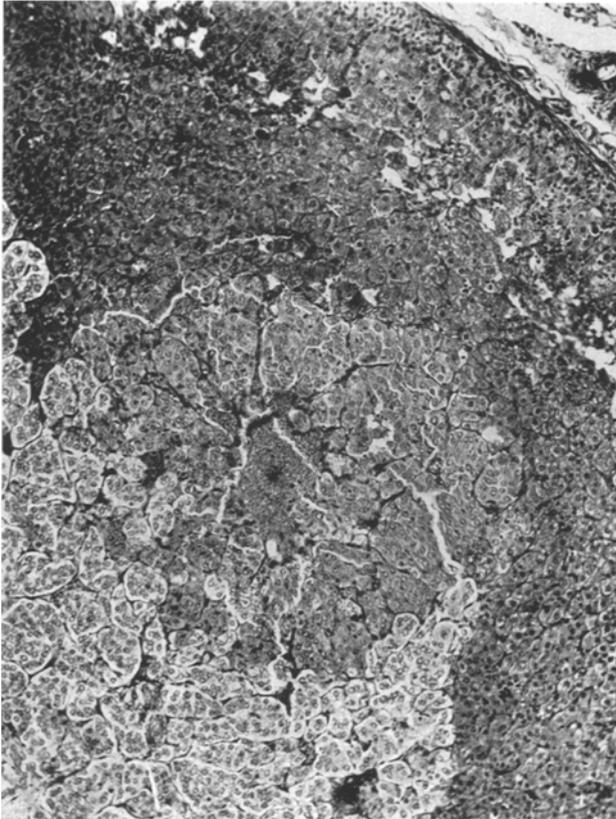


Abb. 9. E 1. Hyperplastischer Knoten im Nebennierenmark. Männliche Ratte. Nicotin  $17\frac{1}{2}$  Monate. Mittlere Vergr.

Umwandlungen des Markes sprechen muß, die allerdings an mehreren Stellen den Charakter umschriebener Haufen annehmen. Auch hier sind in den Knoten einzelne Kernteilungsfiguren zu sehen, die darauf hinweisen, daß hier ein Wucherungsprozeß vor sich geht.

Immer treten an chromierten Nebennieren diese Knoten in ihrer Chromaffinität gegenüber dem übrigen Markgewebe zurück.

Ähnliche Knotenbildungen sind nun immer wieder in den Nicotinenebennieren festzustellen. Sie sind untereinander sehr verschieden.

Das eine Extrem wird von den adenomartigen Bildern 1 und 3 gebildet, das andere ist in Abb. 9 (E 1, männliche Ratte, 0,04—0,1 mg Nicotin 1—2mal täglich. Beginn 8. 8. 33, Gewicht 23 g, getötet 26. 1. 35 [17 $\frac{1}{2}$  Monate], Gewicht 135 g. Sektion fettarm. Sonst kein auffallender Befund) dargestellt, wo sich zwar auch die Bildung deutlich von dem umgebenden Mark abhebt, aber die Zellen eigentlich nur durch ihr etwas anders gefärbtes, dichteres Protoplasma von dem der übrigen Markzellen unterscheiden. Ähnliche kleinere Knötchen treten auch an anderen Stellen der Marksubstanz von E 1 auf, doch sind sie hier weniger deutlich begrenzt und bestehen nur aus einzelnen Zellgruppen.

Daß entsprechende Bilder auch in *normalen Kontrollen* zu sehen sind, zeigt Abb. 10 von Z 3. Solche kleinen Knötchen sind keine Seltenheit. Aber sie bleiben eben klein, treten gegenüber der anderen Marksubstanz ganz in den Hintergrund, führen niemals zu so eigenartigen knötigen Umwandlungen des ganzen Nebennierenmarkes.

Fragen wir nun, wie häufig diese Geschwulstbildungen im ganzen gewesen sind. Zunächst die Vorbemerkung, daß ich sie vor einem halben Jahre des Versuchsverlaufes niemals gesehen habe. Von den 38 Versuchstieren, die über ein halbes Jahr

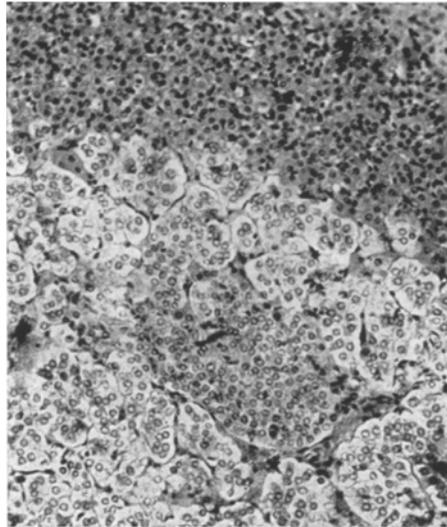


Abb. 10. Z 3. Kleiner hyperplastischer Knoten im Nebennierenmark bei normaler Kontrollratte.

im Versuch gestanden hatten, waren 30 verwendbar. (Bei einzelnen aus den Anfängen der Untersuchungen lagen nur einzelne Schnitte der Nebennieren vor. Auch von den späteren Nebennieren ist nicht immer die ganze Serie vorhanden, so daß hier und da kleine Geschwulstbildungen unserer Beobachtung entgangen sein können.)

Unter diesen 30 zeigten 12 Geschwulstbildungen in der Marksubstanz, 18 waren frei davon. Positiv waren die Fälle F 1 (19 Monate), E 1 (17 $\frac{1}{2}$  Monate), V 31 (17 Mon.), W 26 (15 Mon.), M 17 (15 Mon.), M 18 (14 Mon.), V 25 (13 $\frac{1}{2}$  Mon.), V 24 (14 Mon.), W 22 (15 Mon.), W 19 (12 $\frac{1}{2}$  Mon.), M 29 (8 $\frac{1}{2}$  Mon.), M 23 (7 Mon.).

Versuchen wir, uns nach den Beschreibungen und Abbildungen eine Vorstellung von der Art der Knotenbildungen zu machen, so erscheint zunächst einmal sicher, daß es sich um *Wucherungen*, nicht etwa um atrophische Bezirke in der Marksubstanz handelt. Denn erstens waren

in den Herden wiederholt Kernteilungsfiguren nachweisbar, die zwar auch in dem umgebenden Mark vorkamen, aber in den anderen, geschwulstfreien Nebennieren fehlten und zweitens gehörten (soweit an Rekonstruktionen gewogen) gerade die Nebennieren mit den Knoten zu denen mit den größten Markgewichten.

Wir haben es also zweifellos mit Wucherungserscheinungen zu tun.

M 17 und V 31 machen durchaus den Eindruck von echten Geschwülsten adenomartiger Natur. Sie sind in sich abgeschlossen, wachsen expansiv, verdrängend, und zeigen im Zellbild so deutliche Abweichungen von dem Muttergewebe, daß man von einem gewissen Grad von Entdifferenzierung sprechen muß. In V 31 geben die Geschwulstzellen noch eine leichte Chromreaktion und erweisen damit ihre Abstammung von den Markzellen, in M 17 ist diese verschwunden. Die Zellen sind ganz entdifferenziert. Diese Geschwulst zeigt außerdem eine gewisse Neigung zum infiltrierenden Wachstum in das umgebende Fettgewebe hinein. Wir haben es also hier offenbar mit Adenomen des Nebennierenmarks zu tun, die einen verschiedenen Grad von Gewebsreife zeigen.

Einen ähnlichen Eindruck macht der Hauptknoten in V 25, der sich auch so scharf von der Umgebung abhebt, daß er als Geschwulstbildung imponiert. Anders die anderen Zellwucherungen des gleichen Präparates, die sich aus den übrigen Markzellen nur unklar herausheben und mehr den Eindruck der in das ganze Markbild harmonisch eingeschlossenen hyperplastischen Wucherung machen. Und diese gleichen Befunde zeigen V 24, W 22, W 19, M 29 und andere, in den Protokollen nicht ausführlich dargestellte, *undifferenzierte, knotenförmige Markhyperplasien, die sich zu scharf begrenzten Adenomen umbilden.*

Denn so ist doch wohl die Entwicklung zu denken, daß auch die vollentwickelten Adenome ein hyperplastisches Vorstadium durchlaufen haben. Das ist natürlich nicht zu beweisen. Aber wenn man die ganzen Bilder nebeneinander sieht, teils in verschiedenen, teils in der gleichen Nebenniere, so liegt ein solcher Schluß in Richtung dieser fortschreitenden Entwicklungsreihe doch sehr nahe.

Und woraus also entstehen die Knoten? Nun, sie könnten aus normalen Markzellen hervorgehen. Doch ist es auch denkbar, daß sie schon als Wucherungskeime (Geschwulstkeimanlage, *Fischer-Wasels*) im Mark geruht haben. Zeigen doch gelegentlich, wie Abb. 10 erkennen läßt, normale Kontrollen, kleinste, meist nur aus wenigen Zellgruppen bestehende und undifferenzierte Zellherdchen, die sehr wohl das Material abgeben können, aus dem sich später die knotigen Hyperplasien und Adenome entwickeln.

Und warum entwickeln sie sich? Warum wachsen sie?

Offenbar unter einem *funktionellen Reiz*. Nicotin ruft Adrenalin-ausschüttung und, wie ich in meiner früheren Arbeit gezeigt habe, Adrenalinneubildung hervor. Mit jeder Nicotineinspritzung werden die Markzellen zu plötzlich gesteigerter Tätigkeit angereizt, sie erhalten einen Funktionsstoß, der mit dem Moment der Adrenalinausschüttung nicht erschöpft ist, sondern in der Neubildung des Hormons weiter wirkt. In diesem *Funktionsstoß* möchte ich das Moment sehen, was den Anstoß zur Wucherung gibt. Das heißt also „Geschwulstbildung durch Reizwirkung“, d. h. durch den lang dauernden Reiz immer wiederholter Überbeanspruchung. Ein regeneratives Geschehen scheint mir dabei keine Rolle zu spielen. Ich habe irgendwelche Zeichen von Zellschädigung oder Untergang in dem Früh- oder Spätstadium der Nicotinwirkung niemals nachweisen können und glaube deshalb, einen rein funktionellen Reiz als Ursache dieser Geschwulstbildungen ansehen zu müssen.

Ob die Geschwülstchen und Hyperplasien selbst noch aus funktionsfähigen Zellen bestehen, ist schwer zu sagen. Bei V 31 deutet ja die Chromierbarkeit auf Adrenalinbildung hin. Die anderen Gebilde ließen zwar gelegentlich einen gewissen Grad von Chromierung erkennen; im ganzen blieben sie aber gegenüber der übrigen Marksubstanz stark in ihrer Chromaffinität zurück. Der Tumor M 17 ist sicher völlig undifferenziert. Die anderen Knoten sind vielleicht imstande, sich zu reifem Markgewebe umzuwandeln.

Zweifellos erinnern diese Knotenbildungen an manches, was wir auch sonst in den endokrinen Drüsen zu sehen bekommen: Chromophile und chromophobe Adenome des Hypophysenvorderlappens, Adenome der Nebennierenrinde und vielleicht Strumaknoten der Schilddrüse. Ja, auch die Marktumoren in der Nebenniere sind wenigstens mit dem Knoten in V 31 durchaus vergleichbar.

Solche Vergleiche erwecken dann aber einige Zweifel, ob unsere Vorstellungen von den Beziehungen zwischen Adenomknoten und funktionellen Überwertigkeiten der betreffenden Drüsen immer die richtigen waren. Sehen wir einen Nebennierenmarktumor mit Hypertonie einhergehen, so suchen wir in dem Adenom gewöhnlich die Ursache der Funktionssteigerung des Nebennierenmarkes und damit der erhöhten Adrenalinproduktion. Nach den Erfahrungen mit Nicotin können die Verhältnisse auch so liegen, daß irgendein Reiz die Nebennieren in erhöhte Funktion versetzt, und daß diese Funktionssteigerung sekundär zur Tumorbildung führt. Und ebenso könnten die Hypophysenvorderlappengeschwülste aufzufassen sein. Doch sind wir vorläufig noch nicht berechtigt, so weitgehende Schlüsse zu ziehen und auf Grund der einen vorliegenden Untersuchung unsere bisherigen Vorstellungen umzuwerfen.

Das eine geht jedenfalls aus unseren Versuchen hervor, daß unter der Einwirkung von lang dauernden Nicotinvergiftungen in hohen und

*mittleren Dosen bei Ratten in einem beträchtlichen Prozentsatz der Fälle sich in der Marksubstanz der Nebennieren knotige Hyperplasien der Epithelzellen entwickeln, die sich zu echten Adenomen umbilden können. Diese Adenombildung ist mit Wahrscheinlichkeit auf den funktionellen Reizzustand des Nebennierenmarkes zurückzuführen.*

### 3. Geschlechtsorgane.

Der Einfluß des Nicotins auf die Geschlechtsorgane ist gerade in den letzten Jahren vielfach Gegenstand der Diskussion gewesen, allerdings hauptsächlich von klinischer Seite. Das Gift wird beschuldigt, eine antierotisierende Wirkung zu haben, zu Potenz- und Menstruationsstörungen zu führen, Aborte hervorzurufen. In einer größeren gewerbehygienischen Untersuchung hat *Thiele*<sup>29</sup> sich schon 1913 mit diesen Fragen beschäftigt. Er führt allerdings die Menstruationsstörungen auf die sitzende Beschäftigung der Tabakarbeiterinnen und die träge Verdauung zurück; eine besonders hohe Zahl von Fehlgeburten hat er, ebenso wie *Jehle*<sup>30</sup>, nicht feststellen können. Letzterer ist sogar der Ansicht, daß die Zahl der Entbindungen bei Tabakarbeiterinnen größer ist als bei anderen Arbeiterinnen. Eine besonders hohe Zahl von Krankheiten der Geschlechtsorgane wird besonders von *Rosenfeld*<sup>31</sup> an Material aus Österreich gefunden. Eine ausführliche neue Untersuchungsreihe an deutschen Tabakarbeiterinnen liegt von *Unbehauen*<sup>32</sup> vor. Er fand die Zahl der Menstruationsstörungen bedeutend erhöht, die Fruchtbarkeit war nicht herabgesetzt, die Abortfrequenz schien sehr hoch (obwohl einwandfreies Vergleichsmaterial schwer aufzubringen war). Geburtsverlauf zeigte keine Abweichungen. Erhöhte Säuglingssterblichkeit mußte er auf ungenügende Stilltätigkeit der Arbeiterinnen zurückführen.

Auch *Fürbringer*<sup>33</sup> erwähnt in seiner Darstellung in der Münchner Medizinischen Wochenschrift diese Beobachtungen. Ausführlicher hat sich dann *Hofstätter*<sup>34</sup> in seiner Monographie „Die rauchende Frau“ mit diesen Fragen beschäftigt. In einer Anzahl von Beantwortungen von Anfragen haben in der Deutschen und in der Münchner Medizinischen Wochenschrift Gynäkologen, Pharmakologen und Nicotingegner zu diesen Fragen Stellung genommen.

*Schröder*<sup>35</sup> gibt eine antierotisierende Wirkung zu, lehnt eine antikonzepationale Wirkung ab. Er erwähnt auch die große Zahl der Aborte, läßt aber offen, ob es sich dabei um Folgen einer Intoxikation der Mutter oder Schädigung des kindlichen Organismus handelt. *Albrecht*<sup>36</sup> hat sichere Aborte infolge Nicotingenusses nicht gesehen. Mit Kritik steht *Oettel* den meisten der Angaben über Einwirkungen des Nicotins auf die Geschlechtssphäre gegenüber. Ausführlicheres ist in größeren Werken von *Fürbringer* (Die Störungen der Geschlechtsfunktion des Mannes, 2. Aufl. 1901) und *Frankl-Hochwart* (Die nervösen Erkrankungen der Tabakraucher 1912) nachzulesen.

Exakte anatomische Untersuchungen liegen bisher recht spärlich vor. Ich übergehe ältere Befunde, die in einer kurzen Arbeit von *Bonne*<sup>37</sup> zusammengestellt sind (vgl. auch *Lickint*<sup>38</sup>). *O.* und *R.*<sup>39</sup> sowie *G.* und *P. Hertwig*<sup>40</sup> untersuchten das Befruchtungsergebnis von Kaltblüterspermien, die mit Nicotin geschädigt waren. Das Ergebnis war deutlich schlechter als ohne Vorbehandlung. *O.* und *R. Hertwig* konnten auch Mißbildungen bei der Befruchtung mit den vergifteten Spermien beobachten (*Seeigel*).

Sehr viel angeführt werden Untersuchungen von *Hofstätter*<sup>41</sup>, der die Veränderungen der Keimdrüsen von Hunden, Kaninchen und Ratten nach Vergiftung mit Nicotin prüfte und dabei auffallend weitgehende Zerstörungen festgestellt hat. Diese Befunde müssen um so mehr Verwunderung erwecken, als es sich meist um kurz dauernde Versuche von 3—8 Wochen Dauer gehandelt hat. Allerdings sind die Dosen im ganzen recht hoch. Die meisten Tiere scheinen an den Vergiftungen selbst gestorben zu sein. Da in vielen Fällen *Aborte* oder vorzeitige *Geburten* das Bild komplizierten, weiß man auch nicht recht, was auf die eine, was auf die andere Schädigung zurückzuführen ist. In den Ovarien findet er im allgemeinen einen Mangel an reifenden Follikeln, an den Hoden hochgradige Atrophie mit völligem Fehlen der Spermio-genese. In seiner Schlußzusammenfassung werden die Veränderungen an den *Hoden* als besonders *auffallend*, die der *Ovarien* als *nicht so deutlich* bezeichnet.

Die Ergebnisse von *Hofstätter* haben in einer Richtung (Untersuchungen der Hoden der Jungen nicotinisierter Mütter) durch *Schinz* und *Slotopolsky*<sup>42</sup> eine scharfe und, wie ich glaube, berechtigte Kritik erfahren. Ich glaube aber, daß sie im ganzen mit sehr viel größerer Vorsicht beurteilt werden sollten als das in der letzten Zeit geschehen ist. Dazu zwingen mich folgende Überlegungen:

1. In der Schlußzusammenfassung wird die Veränderung an den Hoden als besonders hochgradig dargestellt. Es sind im ganzen 2 männliche Hunde, 2 männliche Kaninchen und 2 männliche Ratten untersucht!

2. Die Giftmengen waren offenbar recht beträchtlich, hatten so schwere Vergiftungen der Tiere zur Folge, daß eine Schädigung der Keimdrüsen mit Wahrscheinlichkeit nur eine Folge dieser allgemeinen Vergiftung des Körpers ist (schon von *Schinz* und *Slotopolsky* betont).

3. Die Ergebnisse sind so auffallend stark, daß sie sich mit der kurzen Versuchszeit schwer in Einklang bringen lassen.

Eine zweite anatomische Untersuchungsreihe stammt von *Unbehaun*, der bei weißen Mäusen ein völliges Ausbleiben des Oestrus, bedingt durch Follikelatresien und Degenerationsvorgänge in den reifenden Follikeln, festgestellt hat.

Ich habe bei dieser Lage der Dinge in meinen Nicotinversuchen den *Geschlechtsorganen* besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Ich betone noch einmal, daß meine Nicotineinspritzungen teils mit schwachen Dosen vorgenommen wurden, die ohne Reaktion vertragen wurden, teils mit starken, die zu schwersten Krämpfen führten. Unter den 69 Ratten, die im Ergebnis verwandt werden können, waren 31 unter

$\frac{1}{2}$  Jahr, 38 über  $\frac{1}{2}$  Jahr gespritzt. Bei den ersteren habe ich fast nichts gefunden, was irgendwie für eine organische Schädigung der Hoden oder Eierstöcke sprechen könnte. Ich gebe daher im folgenden zunächst die Befunde bei länger dauernden Versuchen wieder.



Abb. 11. M 23. Atrophie des Hodens. Kanälchen mit *Sertoli*-Zellen. Ratte. Nicotin 7 Monate. Mittlere Vergr.

### *Hoden.*

22 verwendbare Fälle. Versuchszeit 6—20 Monate.

Von diesen 22 waren bei Beginn des Versuches ausgewachsen 10; bei 12 Tieren wurden die Versuche schon im jugendlichen Alter (bei Gewichten von 25—35 g) begonnen und dann durch 1 Jahr und länger fortgesetzt.

Von den 10 Alttieren zeigten 8 Veränderungen an den Hoden, 2 waren normal.

Von den 12 Jungtieren zeigten 3 Veränderungen an den Hoden, 9 waren normal, obwohl es sich hier gerade um die Tiere handelte,

die am längsten im Versuche gestanden hatten (fast ausnahmslos über 15 Monate).

In 5 Fällen sind hochgradige Veränderungen an den Hoden festzustellen, etwa von der Art, wie sie von *Hofstätter* beschrieben werden.

1. M 23, Ratte, Gewicht 208 g. 7 Monate lang 1 mg Nicotin. pur. 1mal täglich, am 27. 12. 34 getötet. Schwerste doppelseitige Hodenatrophie mit fast völligem Verlust der samenbildenden Zellen. Spermio-genese völlig aufgehoben. Keine Wucherung der Zwischenzellen.

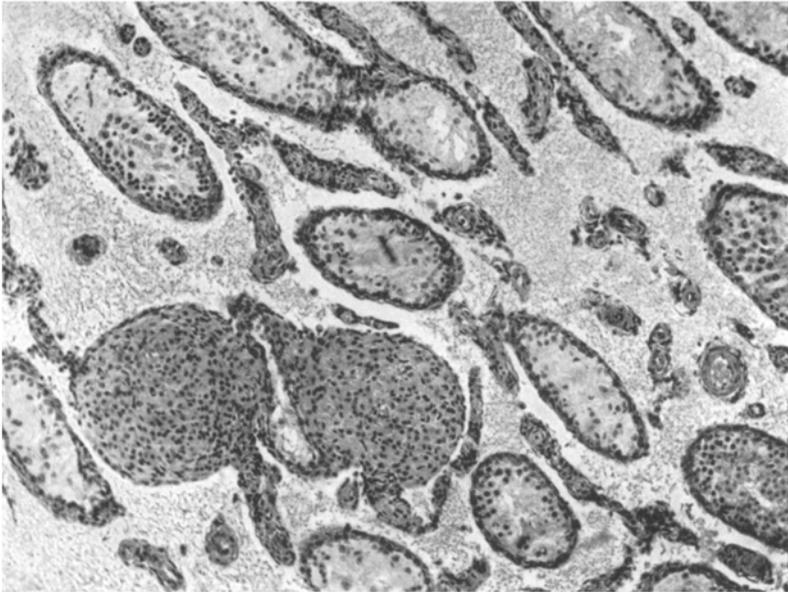


Abb. 12. M 17. Atrophie des Hodens mit knotenförmigen Zwischenzellenwucherungen. Ratte wie Abb. 3.

Keine deutliche Bindegewebswucherung. Keine Entzündungsprozesse (Abb. 11).

Es handelt sich um eines der Tiere mit Wucherungen im Nebennierenmark.

2. M 21. Ratte von 182 g Gewicht. 8 Monate lang mit 0,1 mg 1mal täglich gespritzt. Spontan gestorben an Bronchopneumonie. Schwere doppelseitige Atrophie der Hoden. Keine Spermato-genese mehr nachweisbar. Hodenkanälchen fast überall nur von *Sertoli*-Zellen ausgekleidet. Hier und da Riesenzellenbildungen. Keine Bindegewebswucherung. Keine Vermehrung der Zwischenzellen.

3. M 17. Ratte von 320 g Gewicht. 15 Monate lang mit 0,1 g 1mal täglich gespritzt. Getötet am 4. 4. 35. Gewicht jetzt 310 g. —

Hochgradige Atrophie beider Hoden mit fast völligem Verlust der Spermio-genese. Vermehrung der Zwischenzellen, z. T. in knotiger Form (Abb. 12).

Das gleiche Tier zeigte ein typisches Adenom des Nebennierenmarkes.

4. M 22. Ratte von 167 g Gewicht. 15 Monate lang mit 0,1 mg 1mal täglich gespritzt. Am 4. 4. 35 spontan gestorben. (Eiterung am Darm.) — Hoden im ganzen noch mit guter Spermio-genese, zeigen nur unter der Kapsel einige Bezirke, in denen die Samenbildung aufgehoben ist, und die Kanälchen im wesentlichen mit *Sertoli*-Zellen ausgekleidet sind.

5. B 1. Ratte von 31 g Gewicht. 15 Monate lang mit 0,4 mg Nicotin 1mal täglich gespritzt. Ausgesprochene Atrophie der Hoden. Spermato-cyten vielfach noch erkennbar, zum Teil auch noch in Teilung begriffen. Kernverklumpung. Riesenzellenbildung. In vielen Kanälchen nur einschichtiger Zellbesatz. Nebenhodenkanälchen leer. Keine Spermio-genese im Hoden.

Neben diesen größeren Veränderungen fand sich nun in 6 Fällen eine geringfügige Atrophie einzelner Kanälchen, die in kleinen Gruppen zusammenstanden. Meist handelt es sich um Kanälchen unter der Kapsel, die anscheinend durch den Druck der Kapsel besonders leicht Schaden nehmen und ihr Epithel verlieren.

Diese Ausbeute an zum Teil schweren Hodenveränderungen scheint bei dem Material von 22 länger gespritzten Männchen doch ziemlich hoch zu sein und die Befunde von *Hofstätter* zu bestätigen. Und doch bin ich mir nicht klar darüber, ob ich die Befunde dem Nicotin zur Last legen oder als spontane Erkrankungen ansehen soll. Zunächst die leichten Veränderungen: Kleine, subcapsuläre Kanälchenatrophie und Degeneration sieht man so häufig auch bei ganz gesunden, zu Kontrollzwecken getöteten Ratten, daß sie unter keinen Umständen als Nicotinfolge angesehen werden dürfen. Daß sie sich fast ausschließlich bei älteren Tieren fanden, spricht wohl auch dafür, daß ähnlich wie beim Menschen, im höheren Alter Ausfälle und Verödungen einzelner Hodenkanälchengruppen spontan zustande kommen.

Auch M 22 ist noch unter diese Gattung zu zählen.

Ob die 4 anderen (M 23, M 21, M 17, B 1) als echte Nicotinfolgen aufzufassen sind, wage ich nicht zu sagen, aber auch nicht abzustreiten. Ich bilde in Abb. 13 eine Hodenerkrankung ab, die bei einer völlig normal erscheinenden Kontrollratte rein zufällig gefunden wurde und die beweist, daß anscheinend irgendwelche interkurrente Schädigungen oder Krankheiten zu recht beträchtlichen Veränderungen des Hodens bei Ratten führen können. Da nun außerdem schwere Grade der Atrophie (außer dem Fall B 1) nur bei älteren Ratten gefunden wurden, bei denen also noch die Altersatrophie mit eine Rolle spielen kann, so wage ich aus diesen Befunden keine allzu weitgehenden Schlüsse zu ziehen.

Es ist möglich, daß das Nicotin mit für diese Veränderungen verantwortlich ist. Daß sie allein durch Nicotin hervorgerufen worden sind, halte ich für unwahrscheinlich.

Noch wesentlich geringer ist meine Ausbeute an den *Eierstöcken*. 13 Fälle länger behandelter Tiere standen mir zur Verfügung, davon 7,



Abb. 13. Z 6. Atrophie des Hodens mit Riesenzellenbildungen bei normaler Kontrollratte.

die im jugendlichen Alter in den Versuch eingestellt wurden, 6 ältere. Irgendwelche degenerative Prozesse habe ich nie nachweisen können. Im besonderen wurde ein Untergang von Eizellen in den Follikeln nicht gefunden.

Hier und da hatte man den Eindruck einer gewissen Armut an reifenden Follikeln und Primordialfollikeln, während Corpora lutea immer in reicher Anzahl und von völlig normalem Aussehen vorhanden waren. Doch zeigen Kontrollen, die, ebenso wie die Ovarien der Versuchstiere, zum Teil in Serienschnitten untersucht worden sind, so oft ähnliche Verhältnisse, daß ich an eine Nicotinwirkung hier nicht glauben kann.

Sollte das Nicotin wirklich die Fähigkeit haben, die Follikel in ihrer Reifung zu stören, so müßte man doch nach vielmonatiger Nicotinvergiftung endlich zu dem Ende kommen, daß auch keine Corpora lutea mehr nachzuweisen wären. Und eine Verringerung ihrer Zahl habe ich niemals in einem der Eierstöcke gesehen.

Die Frage, ob durch Nicotin eine echte Keimschädigung hervorgerufen werden kann, ist mit diesen Untersuchungen nicht berührt. Exakte Beweise liegen bisher dafür nicht vor, wenn auch die Untersuchungen der *Hertwigs* mit einer solchen Beeinflussung rechnen lassen.

In den eigenen Versuchsreihen sollten zunächst einmal die Organveränderungen am vergifteten Tier selbst geprüft werden. Wenn schwere Erkrankungen der Keimdrüsen hätten nachgewiesen werden können, hätte der Gedanke an die Möglichkeit einer Keimschädigung besonders nahegelegen. Eine solche Keimdrüschädigung konnte mit Sicherheit nicht erwiesen werden.

Systematische Versuche über die Nachkommen nicotinvergifteter Ratten sind im Gange. Bisher kann nur gesagt werden, daß irgendwelche gröbere Schäden bei den Jungen nicht beobachtet wurden. Die Gesamtzahl der Würfe und der Jungen scheint gegenüber Kontrollen niedriger zu sein.

Ich fasse die Ergebnisse vorliegender Versuchsreihen zusammen:

1. Chronische Nicotinvergiftung führt bei Ratten in einem beträchtlichen Prozentsatze der Fälle zu knotigen Hyperplasien, in Einzelfällen zu Adenombildungen im Nebennierenmark.

2. Bei einer Anzahl von Tieren wurden schwere Hodenatrophien festgestellt, die aber nicht mit Sicherheit auf Nicotinwirkung zurückgeführt werden können. Die Eierstöcke erfahren anscheinend keine Veränderungen.

3. An den Blutgefäßen und dem Herzen konnten krankhafte Befunde nicht erhoben werden.

4. Auch die übrigen Organe ließen krankhafte Veränderungen nicht nachweisen.

---

#### Schrifttum.

- <sup>1</sup> *Fürbringer*: Münch. med. Wschr. **1926 II**, 1956. — <sup>2</sup> *His*: Münch. med. Wschr. **1926 II**, 1956. — <sup>3</sup> *Wolff-Bisner*: Münch. med. Wschr. **1926 II**, 1956. — <sup>4</sup> *Müller, F.*: Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1878. — <sup>5</sup> *Külbs*: Klin. Wschr. **1931 I**, 47. — <sup>6</sup> *Külbs*: Z. klin. Med. **99**, H. 3. — <sup>7</sup> *Waser*: Schweiz. med. Wschr. **1932 I**, 249. — <sup>8</sup> *Engelen*: Münch. med. Wschr. **1929 I**, 941. — <sup>9</sup> *Kühn*: Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1707. — <sup>10</sup> *Poulssohn*: Pharmakologie, 9. Aufl. 1930. — <sup>11</sup> *Hoesselin u. Müller*: Pharmakologie, 4. Aufl. 1933. — <sup>12</sup> *Leschke*: Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1397. — <sup>13</sup> *Gallavardin*: Presse méd. **1924**, 59. — <sup>14</sup> *Trömner*: Münch. med. Wschr. **1930 II**, 1169. — <sup>15</sup> *Beneke*: Münch. med. Wschr. **1919 II**, 1463. — <sup>16</sup> *Gruber, Schmorl, Sternberg*: Verh. dtsch. path. Ges. **1929**, 290—302. — <sup>17</sup> *Adler u. Hensel*: Dtsch. med.

Wschr. **1906 II**, 1826. — <sup>18</sup> *Zebrowski*: Zbl. Path. **18** (1907); **19** (1908). — <sup>19</sup> *Kosdoba*: Arch. klin. Chir. **156** u. **159**. — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**. — <sup>20</sup> *Otto*: Virchows Arch. **205**, 384 (1911). — <sup>21</sup> *Schmiedl*: Frankf. Z. Path. **13**, 45 (1913). — <sup>22</sup> *Molisch* siehe *Schmiedl*. — <sup>23</sup> *Romm* u. *Kuschnir*: Frankf. Z. Path. **36**, 614 (1928). — <sup>24</sup> *Storm van Leeuwen*: Arch. f. exper. Path. **84** (1919). — <sup>25</sup> *Staemmler*: Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1960. — <sup>26</sup> *Oettel*: Münch. med. Wschr. **1934 I**, 839. — <sup>27</sup> *Anitschkow* u. *Kusnetzow*: Arch. f. exper. Path. **120**, **122**, **137**. — <sup>28</sup> *Leschtschinskaja*: Hygiene der Arbeit, 1926, S. 7/8 (nach *Kosdoba*). — <sup>29</sup> *Thiele*: Vjschr. gerichtl. Med., III. F. **45** (1913). — <sup>30</sup> *Jehle*: Arch. Unfallkde, Gewerbehyg. u. Gewerbekrhk. **3** (1901). — <sup>31</sup> *Rosenfeld*: Zbl. Gesdh.pfl. **18**. — <sup>32</sup> *Unbehau*: Arch. Gynäk. **147** (1931). — Arch. Frauenkde u. Konstit.forsch. **14**, (1928). — <sup>33</sup> *Fürbringer*: Die Störungen der Geschlechtsfunktion des Mannes. Wien 1901. — <sup>34</sup> *Hofstätter*: Die rauchende Frau. — <sup>35</sup> *Schröder*: Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1103. — <sup>36</sup> *Albrecht*: Münch. med. Wschr. **1932 I**, 886. — <sup>37</sup> *Bonne*: Münch. med. Wschr. **1934 I**, 918. — <sup>38</sup> *Lickint*: Gesdh. u. Erziehg **47**, Nr 1 (1934). — <sup>39</sup> *Hertwig, O. u. R.*: Siehe *Frets*, Arch. Rassenbiol. **24** (1930). — <sup>40</sup> *Hertwig, G. u. P.*: Siehe *Frets*, Arch. Rassenbiol. **24** (1930). — <sup>41</sup> *Hofstätter*: Virchows Arch. **244**, 183 (1923). — <sup>42</sup> *Schinz* u. *Slotopolsky*: Virchows Arch. **253** (1924). — <sup>43</sup> *Schroeder, Lore*: Diss. Berlin 1933. — <sup>44</sup> *Rehr*: Virchows Arch. **218**, 99 (1914). — <sup>45</sup> *Vas*: Arch. f. exper. Path. **33**, 141 (1894). — <sup>46</sup> *Lickint*: Klin. Wschr. **1935 I**, 270. — <sup>47</sup> *Herzog*: Z. Neur. **145** (1933). — <sup>48</sup> *Frets*: Arch. Rassenbiol. **24** (1930). — <sup>49</sup> *Lenz*: Die Auslese beim Menschen. *Baur-Fischer-Lenz*, 3. Aufl., Bd. 2, S. 73.

---