Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 64 (1922)

Heft: 5

Artikel: Beiträge zur Physiologie und Pathologie des endocrinen Systems III.

Autor: Krupski, Anton

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-591250

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 11.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

SCHWEIZER ARCHIV
FÜR TIERHEILKUNDE
Herausgegeben von der Gesellschaft Schweizer. Tierärzte
LXIV. Bd. Mai 1922 5. Heft

Beiträge zur Physiologie und Pathologie des endocrinen Systems. III.

Allgemeines zur intravenösen Injektion von Organpreßsäften.

Von Dr. Anton Krupski, Zürich.

Dass die intravenöse Darreichung von Preßsäften irgendeines endokrinen Organs die physiologische Funktion desselben keineswegs restlos aufzudecken imstande ist, muss jedem klar werden, der längere Zeit mit derartigen Versuchen sich abgegeben hat. Besonders sinnfällig erscheint die Unzulänglichkeit des Experimentes, wenn man bedenkt, wie ganz anders und wieviel feiner der lebende Organismus arbeitet. Das Postulat der möglichst getreuen Nachahmung der physiologischen Verhältnisse ist im experimentellen Versuche eben nicht durchführbar. Vor allen Dingen ist zu bedenken, dass mit Preßsäften eben nie mit chemisch reinen Substanzen gearbeitet wird, sondern mit einem Gemisch von Verbindungen, wie sie durch Zertrümmerung der den Preßsaft liefernden Organzellen erhalten werden. Hiebei nun ist es nicht ausgeschlossen, dass möglicherweise die im Preßsaft enthaltenen Eiweisskörper, deren Zersetzungs-Produkte, sowie die Lipoide ihrerseits eine spezifische Wirkung ausüben, wodurch natürlich das Resultat getrübt würde. Auch wird bei der intravenösen Injektion solcher Preßsäfte in der Regel auf einmal eine grosse Menge dem Organismus einverleibt; im Gegensatz zur natürlichen Funktion dieser Organe im Körper, die man sich wohl in einer kontinuierlichen Abgabe wirksamer Substanzen in die Blutbahn vorzustellen hat, sofern nicht andere Verrichtungen, wie z. B. Aufspeicherung von Stoffen, Spaltung von irgendwelchen Verbindungen durch die spezifischen Zellprodukte usw. in Frage kommen. Im fernern bleibt die Korrelation, d. h. die Beziehung

der einzelnen endokrinen Organe zueinander bei diesen Versuchen gänzlich unberücksichtigt. Solche Beziehungen bestehen ja bekanntlich mit Sicherheit und es ist auch wahrscheinlich, dass die Kombination verschiedener endocrinogener Substanzen, wie dies auch unter natürlichen Verhältnissen geschieht, das Resultat beeinflusst. Da in meinen Versuchen beim Hausrind immer mit dessen Organen operiert wurde, kommt neben einer eventuellen organspezifischen noch die artspezifische Wirkung eines fremden Eiweisses als störender Faktor nicht in Betracht.

Solange die einzelnen wirksamen chemischen Verbindungen aus den in Frage stehenden Organen nicht isoliert sind, werden die Versuche mit Preßsäften lediglich ein roher Notbehelf sein, um so mehr bei der Herstellung auch die intensivste Zellzertrümmerung kaum genügen dürfte, alle Substanzen dem Lösungsmittel — in unserem Falle physiologische NaCl-Lösung — zuzuführen, in der schliesslich wohl die Mehrzahl, mit Ausnahme der Krystalloide unlöslich sind. Laugt man frische Organe mit Wasser aus, dann erhält man in ihm wirksame Stoffe. Ihre Menge ist jedoch nach Abderhalden*) sehr gering. Sie steigt mit zunehmender Autolyse. Wird ein Organ durch Auskochen mit Wasser von allen löslichen Bestandteilen befreit, dann gewinnt man bei seiner Hydrolyse wieder wirksame Stoffe. Abderhalden folgert daraus, dass die Inkretstoffe in den Organen zum kleinsten Teil frei, zum grössten Teil in Bindung vorhanden seien. Des weitern fand der Autor, dass vollständig eiweissfreie, tief abgebaute Organe qualitativ die gleiche Wirkung auf das Wachstum und die Entwicklung von Kaulquappen ausüben, wie die nicht abgebauten.

Die vielfach glänzenden Resultate bei Verabreichung von Organextrakten zur Behebung bestimmter pathologischer Zustände, z. B. von Thyreoidea-Extrakt bei der sog. Insuffizienz der Schilddrüse oder nach der operativen Entfernung dieses Organs, haben ganz zweifelsohne zu einer Überschätzung derartiger experimenteller Versuche geführt. In der Folge indessen sind dann Stimmen laut geworden, die der intravenösen Einführung von Organpressäften zur Ergründung der physiologischen Funktion skeptisch gegenüber standen und die beobachteten Wirkungen mehr als pharmakologische denn als physiologische betrachteten. Namhafte Forscher wie z. B. E. Gley, Lewandowski, M. Scambert, Biedl, Swale,

*) Abderhalden, E. Weitere Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. Pflügers Archiv, Bd. 176, S. 236.

Vincent vertreten im allgemeinen durchaus diesen Standpunkt.*) Indessen ist diese Methode in verschiedener Hinsicht durchaus nicht als völlig wertlos zu betrachten, indem z. B. das Nebennierenmark doch eine spezifische Wirkung auslöst, wodurch dem Beobachter gewiss keineswegs die restlose Funktion des Nebennierenmarkes sich offenbart, aber doch mancherlei wertvolle Aufschlüsse in Erfahrung gebracht werden können.

Versuche mit frischem Pressaft-Nebennieren-Mark.

Die Herstellung des Preßsaftes aus der von der Rinde lospräparierten Marksubstanz der Nebennieren geschah in der gleichen Weise, wie dies beim Rindenpreßsaft beschrieben werden wird. Die Zubereitung der Injektionsflüssigkeit erforderte indessen nicht so viel Mühe, da die wirksame Substanz des Nebennierenmarkes bekanntlich wasserlöslich ist und ausserordentlich leicht in das umgebende flüssige Medium diffundiert. Im Gegensatze hiezu erstrebte ich bei der Herstellung des Rindenpreßsaftes eine vorhergehende energische Zertrümmerung der Zellwände. In der Regel wurden etwa 15—20 Gramm reiner Markbrei mit 150 ccm steriler physiologischer NaCl-Lösung versetzt und 12 Stunden im Kühlraum belassen, um den Übertritt der löslichen Verbindungen der Marksubstanz möglichst zu fördern. Hiebei konnte ich die Beobachtung machen, dass der Markpreßsaft bei einer Temperatur von wenigen Graden unter Null nicht gefror und leicht den Filter passierte, während Rindenpreßsaft unter den gleichen Bedingungen zu Eis wurde und schwer filtrierbar war. Auch die Farbe der beiden Preßsäfte liess auf ihre verschiedene Provenienz schliessen, indem das Mark eine schmutzighellbraune, die Rinde eine schön dunkelbraune (wie angebranntes Lederzeug!) Lösung lieferte. Es wurden folgende Versuche ausgeführt:

Versuch 1. 18. III. 18. Kuh 753; Annahme: 15. III. 18.

11 Uhr morgens 2 ccm Mark subkutan;

vor der Injektion	54	Herzschläge.
11 Uhr 05	66	,,
11 ,, 35	66	,,
1 ,, 30 nachmittags	54	,,

18 ruhige Atemzüge; Wiederkauen.

2 ,, 15 nachmittags 5 ccm Mark subkutan;

vor der Injektion	52	Herzschläge.
2 ,, 40 nachmittags	52	,,
3 ,, 00 ,,	52	,,
3 ,, 40 ,,	50	,, Wiederkauen.

Milchmengen: 18. III. abends gemolken: 4000 ccm Milch.
19. III. ,, ,, 3800 ,, ,,

Sektion: 22. III. 18. Lungentuberkulose; Zysten-Nieren.

*) Gley, E. Quatre leçons sur les sécrétions internes. Paris 1920.

Versuch 2. 19. III. 18. Kuh 430; Annahme 18. III. 18.

Das Tier ist mit einer Metritis eingeliefert und durch den Transport stark mitgenommen worden; Blutharnen intra vitram; stinkender Ausfluss aus der Scheide; 102—108 Pulse; Allgemeinbefinden schlecht; vor der anbefohlenen Notschlachtung 15 ccm Mark intravenös; unmittelbar nach der Injektion steigt der Puls auf 180—200 pro Minute mit stark pochendem Herzschlag; ausserordentlich intensive Salivation; aus beiden Maulwinkeln hangen dicke, mit Luftblasen vermischte Speichelfäden heraus, die zu Boden fallen; die Kuh fängt deutlich an zu schwitzen; ausserordentlich rasche und vermehrte Atemzüge. Der Puls wird allmählich wieder besser und sinkt bis 96; bleibt dann schliesslich auf 104—120; Herzschlag aussetzend und sehr unregelmässig. Notschlachtung: 19. III. 18, 3 Uhr nachmittags. Katarrh. Mastitis; rechtes Gebärmutterhorn stark vergrössert mit blutig stinkendem Inhalt; seröser Überzug Pansen weist zahlreiche Blutungen auf, ebenso Epicard und Endocard, l. Herzkammer und Herzohr; solche Blutpunkte sind ebenfalls nachweisbar in der Mark- und Rindensubstanz der r. und l. Nebenniere.

Versuch 3. 22. III. 18. Kuh 755; Annahme: 15. III. 18.

Milchmengen: 18. III. —
19. III. 1000 ccm.
20. III. 2000 „
21. III. 5000 „
22. III. 4000 „ (+ 1000 ccm).

7 Uhr 15 morgens 56 Pulse; 15 ccm Mark intravenös; unmittelbar nach der Injektion 180 Pulse; Herzschlag unregelmässig, pochend; vermehrte Atemzüge; Zittern; Schwitzen; Speichelfluss; Puls wird allmählich wieder normal.

8 Uhr 30 morgens gemolken: 4000 ccm Milch.

9 „ 00 „ „ 1000 „ „ Am Tag vorher den 21. III. 18 7 Uhr 00 morgens gemolken: 5000 ccm Milch.

Sektion: 22. III. 18.

Versuch 4. 9. IV. 18. (Nach dem Melken des Tieres.) (Vide auch Versuch 4 frische Hypophyse.) Kuh 463; Annahme: 2. IV. 18.

48 Pulse; 10 ccm Mark intravenös; sofortige Herz- und Pulsbeschleunigung auf 160; Atemzüge vermehrt; Zittern; Warmwerden; starker Speichelfluss; Pansentätigkeit komplet aufgehoben.

Sektion: 9. IV. 18.

Versuch 5. 3. V. 18. Kuh 563; Annahme: 27. IV. 18.

Milchmengen: 28. IV. 2500 ccm.
29. IV. 500 „
30. IV. 1000 „
1. V. 1000 „

2. V. 1500 ccm.
3. V. 2500 ,, (+ 1500 ccm).
4. V. 2500 ,,
5. V. 3000 ,,
6. V. 2500 ,,
7. V. 2000 ,,

8 Uhr 30 morgens 54 Pulse; 5 ccm Mark + 5 ccm phys. NaCl-Lösung intravenös; unmittelbar nach der Injektion Herzschlag und Puls verlangsamt und arrhythmisch; dann Beschleunigung auf 170; Pansentätigkeit aufgehoben; Atmung oberflächlich und beschleunigt; Speichelfluss.

9 Uhr 00 morgens gemolken: 2500 ccm Milch.
10 ,, 00 ,, ,, 1500 ,, ,,
Sektion: 7. V. 18. Leberegel.

Versuch 6. 4. V. 18. Kuh 565; Annahme: 27. IV. 18.
Milchmengen: 28. IV. 4000 ccm
29. IV. 500 ,,
30. IV. 2000 ,,
1. V. 2000 ,,
2. V. 2000 ,,
3. V. 3000 ,,
4. V. 2500 ,, (+ 640 ccm)
5. V. 3000 ,, (+ 130 ,,)
6. V. 3750 ,, (+ 230 ,,)
7. V. 3000 ,, (+ 180 ,,)

8 Uhr 15 morgens 60 Pulse; 5 ccm Mark + 10 ccm physiol. NaCl-Lösung intravenös; sofortige Herz- und Pulsbeschleunigung auf 120, die aber rasch verschwindet; ausserordentlich starker Speichelfluss.

8 Uhr 30 morgens gemolken (hält die Milch zurück!) 2500 ccm Milch.

9 Uhr 30 morgens gemolken 640 ccm Milch.

eadem. 5. V. 18. (Ohne Injektion.)

7 Uhr 30 morgens gemolken: 3000 ccm Milch.
9 ,, 00 ,, ,, 130 ,, ,,

eadem. 6. V. 18. (Ohne Injektion.)

8 ,, 45 morgens gemolken: 3750 ccm Milch
9 ,, 45 ,, ,, 230 ,, ,,

eadem. 7. V. 18. (Ohne Injektion.)

7 Uhr 00 morgens gemolken: 3000 ccm Milch.
8 ,, 00 ,, ,, 180 ,, ,,
Sektion: 7. V. 18. Rachen-, Lungentuberkulose; Leberegel.

Versuch 7. 10. V. 18. Kuh 575; Annahme 6. V. 18.
Milchmengen: 8. V. 3000 ccm
9. V. 3000 ,,
10. V. 3000 ,,

Anschliessend an Versuch 2, Alkohol-Extrakt Nebennieren-Rinde.

8 Uhr 15 morgens 48 Pulse; 5 ccm Marklösung + 20 ccm 0,9% NaCl-Lösung intravenös; Puls steigt sofort auf 120; Atemtätigkeit vermehrt.

8 Uhr 20 einige Tropfen Marklösung + 50 ccm 0,9% NaCl-Lösung intravenös; Arrhythmie; Herzschlag weder vermehrt noch vermindert.

Sektion: 10. V. 18. Lungentuberkulose; beidseitige Pyelonephritis; Serosa aller Magenabteilungen weist längliche, strich- und keilförmige Blutungen auf; charakteristisch sind die rundlichen Blutungen der Serosa des Darmes, besonders des Dünndarmes mit starkem zentralem Blutaustritt; Dickdarm zum grössten Teil mit vereinzelten, kleineren und unregelmässigen Blutungen. In der Scheide trifft man eitrigen Schleim; linkes Uterushorn etwas vergrössert; Schleimhaut daselbst gerötet; Karunkeln gestielt und mit punktförmigen Blutungen; das rechte Horn weist lediglich im Fundus vereinzelte Karunkeln mit Blutungen auf.

Versuch 8. 17. V. 18. Kuh 595, hochträchtig; Annahme: 10. V. 18. (vide Versuch 12, frischer Rindenpreßsaft).

9 Uhr 45 morgens 72 Pulse; 5 ccm Marklösung + 10 ccm 0,9% NaCl-Lösung intravenös; Puls steigt zuerst auf 88 und 90, sinkt dann aber auf 42; starker Speichelfluss.

9 Uhr 50 66 ruhige Pulse.

eadem. 22. V. 18.

8 Uhr 30 morgens 72 Pulse; 10 ccm Marklösung + 10 ccm 0,9% NaCl-Lösung; Puls sofort ganz unregelmässig und beschleunigt auf 150; Atemzüge ebenfalls stark vermehrt; starker Speichelfluss.

8 Uhr 40 Puls verlangsamt auf 60; Herzschlag immer noch unregelmässig und verstärkt; Warmwerden des Körpers; Pansentätigkeit aufgehoben; Zittern, insbesonders der Triceps-Muskulatur; nach 15 Minuten frisst die Kuh wieder ziemlich lebhaft. Das Euter ist klein und sezerniert aus drei Zitzen lediglich etwas dickflüssiges Serum.

eadem. 23. V. 18.

8 Uhr 45 morgens 66 Pulse; seit gestern unregelmässig; 10 ccm Marklösung + 10 ccm 0,9% NaCl-Lösung intravenös; Puls steigt sofort auf 180—200; Zittern; starker Speichelfluss.

Die Beckenbänder sind über Nacht ausserordentlich stark eingefallen; gut wahrnehmbare ödematöse Schwellung der Schamlippen und gegen das Euter hin. Euter keine Milch — lediglich ziemlich viel Harzsekretion.

eadem. 24. V. 18.

8 Uhr 45 morgens 78 Pulse; Beckenbänder sind eher wieder straffer geworden; 6 ccm Marklösung + 15 ccm 0,9% NaCl-Lösung; Herzschläge werden sofort arrhythmisch und steigen auf 150; starker Speichelfluss; Warmwerden des Tieres.

eadem. 24. V. 18.

5 Uhr 15 nachmittags 40 ccm frischer Rinden-Pressaft intravenös; Puls wird arrythmisch und steigt auf 150.

eadem. 25. V. 18. (Anschliessend an Placenta-Injektion.)

72 Pulse; 10 ccm Marklösung + 10 ccm Placentapreßsaft intravenös; Puls steigt auf 150; Herzschlag nicht pochend.

Sektion: 25. V. 18. Rechts trächtig; männlicher Fötus 75 cm Kopfsteisslänge; Eihaut zum Teil ziemlich stark gelblich sulzig gequollen; zwischen Karunkeln und Eihaut Blutkoagula; ausserordentlich ausgebreitete und starke Gerinnungen. Pansen mit strichförmigen Blutungen.

Versuch 9. 17. V. 18. Kuh 582; Annahme 10. V. 18.

(Siehe Versuch 14 mit Rindenpreßsaft.)

Milchmengen:	11. V.	3500	ccm
	12. V.	2500	,,
	13. V.	2000	,,
	14. V.	2000	,,
	15. V.	3000	,,
	16. V.	2500	,,
	17. V.	2500	,,

78 Pulse; um 10 Uhr 00 morgens nach dem Ausmelken 5 ccm Mark + 10 ccm NaCl-Lösung intravenös; Puls sinkt auf 36; Herzschlag verstärkt; vermehrte Atemtätigkeit.

10 Uhr 45 gemolken: 130 ccm Milch.

Sektion: 17. V. 18. Lungentuberkulose; Leberegel. Fötus 12,5 cm Kopfsteisslänge. Alle Abteilungen des Magens zeigen strich- und keilförmige Blutungen; Herzohren keine Blutungen.

Besprechung der Wirkungen des Nebennieren-Mark-Preßsaftes auf:

a) Herz und Kreislaufsystem.

Den englischen Forschern Oliver und Schäfer*) gebührt das Verdienst der Entdeckung, dass wässrige Nebennieren-Extrakte nach der intravenösen Verabreichung im Organismus des Versuchstieres ganz charakteristische Wirkungen auslösen, die von keinem andern Organextrakt in derart ausgesprochener Weise erzielt werden können.

*) Oliver, G. und Schäfer, E. A. The physiologic effects of extracts of the suprarenal capsules. Journal of Physiology, 18, pag. 231, 1895. ibidem Proc. phys. soc. 1894.

Nach diesen Autoren bewirken die Alkohol-Glyzerin- und wässerigen Extrakte eine sehr starke Verengerung der arteriellen Gefässe, was eine bedeutende Blutdrucksteigerung zur Folge hat. Wird der Nervus vagus durchschnitten, so treten diese Erscheinungen noch deutlicher auf. Das Durchschneiden des Halsmarkes hindert das Auftreten der Erscheinung nicht. Oliver und Schäfer behaupten, dass die Wirkung dieser Extrakte lediglich peripher sei. Eine weitere Erscheinung ist die Hemmung der Herzaktion infolge der Wirkung dieser Extrakte auf die Nervi vagi. Nach dem Durchschneiden der Nervi vagi werden die Herzschläge sehr beschleunigt und bedeutend stärker. Die Reizung des Nervus depressor veranlasst keine Abnahme des Blutdruckes während der Wirkung des Extraktes. Die Autoren behaupten, auf die Sekretion der Drüsen keinen sichtbaren Einfluss bemerkt zu haben. Die wirksame Substanz soll sich lediglich im Mark befinden. Die Verfasser gelangen zum Schluss, dass das Produkt der Nebennieren zur Erhaltung des Tonus der Muskeln und insbesondere des Herzens und der Arterien diene.

Foà und Pellacani *) konstatierten im Jahre 1883 zum ersten Male die stark giftigen Eigenschaften des wässrigen Nebennierenextraktes.

G. Guarnieri und F. Marino Zuco **) wollen schon mit 1 ccm wässrigem Nebennierenextrakt vom Ochsen, einem Kaninchen von mittlerer Grösse eingeführt, in kurzer Zeit den Tod desselben herbeigeführt haben.

Gluzinski ***) bemerkte bei Kaninchen nach der intravenösen Einführung eines glyzerinwässrigen 20% Nebennierenextraktes, Parese, Anästhesie der hintern Extremitäten; in der vordern Körperhälfte leichte Zuckungen, manchmal ausgesprochenen Opisthotonus, Beschleunigung der Atmung und Erweiterung der Pupillen bei verhältnismässig gut erhaltener Herzaktion. Die Erscheinungen der Dyspnoe steigerten sich, es trat allgemeine Lähmung und der Tod ein.

Cybulski †) ist hingegen der Ansicht, dass der bei Kaninchen ausnahmsweise eintretende Tod die giftige Wirkung des Nebennierenextraktes noch nicht beweise und behauptet, dass dasselbe

*) Foà und Pellacani. Sul fermento fibrinogeno e sulle azione tossiche di alcuni organi freschi. Arch. per le Scienze med. 7, 1883.

**) Guarnieri, G. und Marino Zuco, F. Experimentelle Untersuchungen über die toxische Wirkung des wässerigen Extraktes der Nebenniere. Chemisches Zentralblatt, 1888, S. 1101.

***) Gluzinski. Über die physiol. Wirkung der Nebennierenextrakte. Wiener klin. Wochenschrift, 4, IV, 1895.

†) Cybulski. Weitere Untersuchungen über die Funktion der Nebenniere. Anzeiger der Akademie der Wissenschaften in Krakau, 4, III, 1895.

eine Folge der stark erregenden Wirkung hauptsächlich auf die vasomotorischen Zentren sei, und dass hier viele Umstände eintreten, welche den Tod beschleunigen können.

Gourfein*) konstatierte als erste Erscheinung nach der Einführung eine immer zunehmende Dyspnoe. Die Herzschläge wurden immer schwächer, die Tiere unbeweglich und schwach, ohne jedoch gelähmt zu sein. Bei Katzen beobachtete er Speichelfluss und Erbrechen.

Nach Renon Louis et Delille Arthur**) ist die dritte Nebennierenextrakt-Injektion mit Sicherheit imstande, ein Kaninchen von 2½ kg Gewicht zu töten.

Nachdem Cybulski und Szymonowicz im Jahre 1895 in ähnlichem Sinne wie Oliver und Schäfer berichtet haben, sind in der folgenden Zeit ausserordentlich zahlreiche Publikationen über die Wirkungsweise der Nebennierenextrakte erschienen.

Trotzdem nun ein Organextrakt oder -Preßsaft naturgemäss alle möglichen Substanzen und insbesondere auch unter Umständen pharmakologisch wirksame Eiweisskörper, sowie Zersetzungsprodukte von Eiweiss und Lipoide enthält, so geht doch aus meinen Versuchen beim Rinde ebenfalls ganz deutlich hervor, dass der intravenös eingeführte Markpresssaft der Nebenniere durchaus charakteristische und bei allen Versuchstieren ständig wiederkehrende Erscheinungen auslöst. Diese insbesondere bei grösseren Dosen sehr schwerwiegenden und das Leben der Versuchstiere direkt bedrohenden Symptome sind nun keineswegs als eine Giftwirkung im Sinne der älteren Autoren aufzufassen, sondern sie sind, allgemein gesagt, wie das auch von anderer Seite hervorgehoben wird, die Folge einer ganz spezifischen Einwirkung auf das Blutkreislaufsystem.

Bekanntlich ist nun die pharmakodynamisch wohl wirksamste Substanz des Nebennierenmarkes genau bekannt und auf chemischem Wege darstellbar. Dieselbe in kristallinischer Form durchaus rein erhalten zu haben, ist Takamine im Jahre 1901 gelungen. Der Entdecker nannte die Substanz Adrenalin. Es liegt nun nahe, anzunehmen, die vom Markprssaft ausgelöste Wirkung in erster Linie dem Adrenalin zuzuschreiben.

Wenn Biedl die Ansicht ausspricht, dass eine völlige Identifizierung der Allgemeinwirkungen der Nebennierenextrakte mit

*) Gourfein. Sur une substance toxique extracte des capsules surrénales. Arch. génér. de méd. 1895. pag. 500.

**) Renon Louis, et Delille, Arthur. C. r. soc. biol. 13, VI, 1905.

jenen des Adrenalins keineswegs gerechtfertigt sei, da diese Extrakte ausser dem Adrenalin noch andere, aus der Nebenniere stammende Substanzen, über deren Wirkungsweise wir noch nicht unterrichtet sind, enthalten, so wird man nicht umhin können, dem Autor ohne weiteres beizupflichten. Indessen wurde der in vorstehenden Versuchen angewandte Nebennieren-Pressaft ausschliesslich aus der von der Rinde sorgfältig losgelösten Marksubstanz hergestellt und es ist im übrigen interessant, zu sehen, wie der frisch bereitete, intravenös eingeführte Markpressaft, im Grossen beurteilt, genau die gleichen Erscheinungen bewirkt wie eine Lösung von Adrenalinum purissimum Ciba.*) Übrigens lässt sich Markpressaft mit kleinen Mengen einer verdünnten Sublimatlösung nach der Methode von Comessati schön rosarot färben, welche Erscheinung bekanntlich zur quantitativen Bestimmung des in der Nebenniere enthaltenen Adrenalins benutzt wurde. Genau die gleiche Reaktion erzielt man auch mit einer Lösung von Adrenalinum purissimum Ciba. Im fernern lassen schon die äusserst geringen Quantitäten Markpreßsaft, die benötigt werden, um insbesonders von seiten des Herzens und des Blutkreislaufes so auffallende Erscheinungen hervorzurufen, eine ungewöhnlich wirksame Substanz vermuten. Und eine solche ist das experimentell viel erprobte Adrenalin.

Die subkutane Injektion gewöhnlicher und intravenös unfehlbar wirksamer Dosen Markpressaft hat keine nachweisbaren Änderungen zur Folge (Versuch 1 vom 18. III. 18). Der Einstich erfolgte am distalen Teile der linken Halsseite gegen die Schulter zu. Offenbar ist die Resorption der eingeführten Flüssigkeit eine verhältnismässig langsame und es liegt durchaus im Bereiche der Möglichkeit, dass hierbei das aktive Prinzip der Injektionsmasse einen Abbau erfährt.

Langlois**) hat für diese Erscheinung bei kleineren Versuchstieren folgende Erklärung: „L'injection sous la peau d'extrait capsulaire est à peu près sans effet sur la pression, soit que les oxydations se produirent immédiatement en contact avec les tissus vivants, soit que, l'absorption étant très lente, la substance active arrive dans le système vasculaire en trop faible quantité à la fois."

Bei grösseren Gaben Markpressaft indessen liesse sich immerhin wohl eine Wirkung erzielen. Diese setzt nun freilich

*) In dieser Richtung liegen freilich meinerseits nur ganz wenige orientierende Versuche vor. Seinerzeit gemeinsam mit Herrn Dr. Margadant in Küblis unternommene Experimente konnten noch nicht zum Abschluss gebracht werden.

**) Langlois, Paul. Sur les fonctions des capsules surrénales. Thèse de Paris. 1897.

prompt und regelmässig ein bei der intravenösen Darreichung relativ kleiner Gaben.

Ob nun im Grade der Wirkung Unterschiede bestehen, je nachdem die zur Herstellung des Pressaftes verwendeten Nebennieren männlichen, weiblichen oder kastrierten männlichen Tieren entstammen, ist eine Frage, die nicht ohne Interesse ist, deren Lösung ich aber in meinen Versuchen nicht anstrebte. Guieysse*) ist, gestützt auf Experimente, der Ansicht, dass die Nebenniere eines weiblichen Meerschweinchens immer ein wenig aktiver sei als das gleiche Organ eines Männchens. Nach Hultgren und Anderson**) bewirken Extrakte aus Nebennieren von Kaninchen und Stieren bei subkutaner und intravenöser Injektion beim Kaninchen in der Regel Temperatursteigerung, Nebennierenextrakte von Schafen, Ochsen und Schweinen dagegen in der Regel Temperatursenkung.

In erster Linie fällt die Wirkung auf den Kreislauf auf. Diese ist nun, wie übrigens auch die anderen Erscheinungen beim Versuchstier, keineswegs von langer Dauer, sondern verschwindet auffallend rasch.

Langlois***) hat gleichfalls beobachtet, wie die Blutdruckerhöhung nach der Injektion sogar übergrosser Nebennierenextraktdosen nicht länger anhält als vier Stunden. Wahrscheinlich wird hierbei das Adrenalin zerstört, sei es durch Substanzen im Blute oder, wie Langlois†) gezeigt hat, durch die Leber.

Eine Pulsverlangsamung, wie sie durchwegs nach Adrenalingaben beschrieben wird, konnte ich lediglich nach kleinen und stark verdünnten Dosen Markpressaft erzielen (Versuch 9 vom 17. V. 18). Grössere Dosen indessen erzeugen beim Rinde ganz regelmässig eine bisweilen ausserordentliche Pulsbeschleunigung. Die Erscheinung setzt unmittelbar einige Sekunden nach der intravenösen Injektion ein und beginnt mit einer extrasystolischen Arrhythmia cordis, wobei die Herzschläge ganz unregelmässig werden, sich überschlagen und

*) Guieysse, A. La capsule surrénale du cobaye. Journal de l'Anatomie et de la Physiologie. 37. 1901.

**) Hultgren, E. O., Anderson, O. A. Studien über die Physiologie und Anatomie der Nebennieren. Skandinav. Arch. f. Physiol. 9. Bd., pag. 73. 1899.

***) Zit. nach Bardier, E. und Frenkel, H. Action de l'extrait capsulaire sur la diurèse et la circulation rénale. Journal de Physiol. et Path. génér. T. I, pag. 950. 1899.

†) Zit. nach Ciaccio, C. Sur la topographie de l'adrénaline. C. r. soc. biol. 17, II. 06. pag. 333—334.

aussetzen. Die anfänglich mehr in Erscheinung tretende Bradycardie geht rasch über in eine Tachycardie, die ebenfalls ziemlich rasch wieder (5—10 Minuten) durch die normale Aktion abgelöst wird.

Interessant ist Versuch 7 vom 10. V. 18, wo einige Tropfen Marklösung + 50 ccm 0,9% NaCl-Lösung lediglich eine kurzdauernde Arrhythmia cordis verursachten, wobei Puls- und Herzschlag weder vermindert noch vermehrt waren. Es hängt somit die schwache oder starke Wirkung von der Menge des eingeführten Preßsaftes und sodann von der Konzentration desselben ab. Auch die Dauer der Wirkung wird durch diesen Umstand einigermassen beeinflusst. Mit verdünntem oder konzentriertem Preßsaft ist man imstande, alle möglichen Übergänge der Pulsverlangsamung bis zur Pulsbeschleunigung hervorzurufen (Versuch 8 vom 17. V. 18). Die Herzaktion ist regelmässig verstärkt, was man mit der flachen Hand an dem an die linke Rippenwand pochenden Herzschlag ohne weiteres fühlen kann.

Eine interessante und für die pharmakodynamische Wirkungsweise des Preßsaftes sehr aufschlussreiche Erscheinung sind die bei der Sektion zutage tretenden Blutungen. Man findet solche Echymosen nicht nur auf dem Epicard und Endocard vorzugsweise der linken Herzkammer und des Herzohres, indem das linke Herz die grösste Arbeit zu bewältigen hat, sondern auch der seröse Überzug der Magenabteilungen und des Darmes lässt eigentümliche strich- und keilförmige oder mehr rundliche Blutungen erkennen. Sowohl die Symptome intra vitam von seiten des Kreislaufes als auch die erwähnten Blutungen besonders am linken Herzen, die beispielsweise bei Blutdrucksenkung und diastolischem Herzstillstand nicht beobachtet werden können, weisen mit aller Deutlichkeit darauf hin, dass die Wirkung des Pressaftes in erster Linie in einer intensiven Blutdrucksteigerung besteht, die durch eine Vasokonstriktion der peripheren Gefässe bedingt ist. Bei dieser Gelegenheit dürfte es angezeigt sein, auf die Blutungen und Echymosen am Herzen, sowie auch an den serösen Häuten hinzuweisen, die bei Infektionskrankheiten so häufig zutage treten. Die Entstehung dieser Blutungen einzig und allein einer im Gefolge der Krankheit auftretenden Blutdrucksteigerung zuzuschreiben, ist wohl kaum angängig, sondern es werden hier, wie man annimmt, Gefässalterationen im Spiele sein. Solche Veränderungen der Gefässwände treten zweifelsohne bei vielen

Infektionskrankheiten auf und zahlreiche Toxine z. B. vermögen bekanntlich den Herzmuskel in oft gefahrdrohender Weise zu schädigen. In solchen Fällen liegen dann freilich schwerwiegende Symptome von seiten des Kreislaufsystemes vor. Immerhin ist es bei den Markpreßsaft-Versuchen interessant, zu sehen, wie lediglich eine rasch einsetzende, erhebliche Erhöhung des Blutdruckes solche typischen Blutungen bedingen kann, denn man wird kaum annehmen dürfen, dass in einer so kurzen Zeit und schon bei erstmaliger Anwendung Gefässalterationen entstehen, trotzdem bei langwährender Applikation von Adrenalin solche Veränderungen auftreten sollen. Somit entstünden diese Blutungen an den genannten Prädilektionsstellen einfach infolge Zerreissung von Kapillargefässen, deren Wände, ob sie völlig normal seien oder nicht, dem erhöhten Blutdruck nachgeben müssen.

Wenn Böhm*) auf den Zusammenhang zwischen einer Hypersekretion von Adrenalin und der bösartigen Form der Maul- und Klauenseuche hinweist, indem die Blutungen an Herz und Darm eben als Folge dieser Überproduktion von Adrenalin aufzufassen seien, so ist zu bemerken, dass auch infolge lokaler Entzündungen oder bei Kälbern z. B. am Herzen zufolge Trauma, ohne Beteiligung des Gesamt-Organismus Blutungen auftreten können. Immerhin ist bei schweren Allgemeininfektionen eine Reizung des Adrenalsystems durch Toxine wahrscheinlich, wie denn überhaupt das gesamte endokrine System geschädigt werden dürfte. Bei akuten, tötlichen Schweinepest-Infektionen mit ausgedehnten Hämorrhagien habe ich in zahlreichen Fällen starke Blutungen in der Rinden- und Marksubstanz der Nebennieren beobachten können.

Gerade die schweren Störungen nach dem Überstehen der Blasenseuche, wie sie sich in abnormalem Haarkleid, gestörtem Körperwachstum, zystöser Entartung der Ovarien usw. kundgaben, haben ihre Ursache zum Teil wenigstens, in einer Schädigung der Epithelzellen der endokrinen Drüsen.

Die Frage nun, ob der Pressaft bloss auf die vasomotorischen Zentren im verlängerten Mark und Rückenmark einwirke, oder ob die Gefässkontraktion peripheren Ursprungs sei, haben bereits Cybulski (l. c.) und Szymonowicz**) zum Gegenstande ihrer Untersuchungen gemacht. Die beiden Autoren nehmen die zentrale

*) Böhm. Zur bösartigen Maul- und Klauenseuche. Zeitschrift für Fleisch- und Milchhygiene, 15. Sept. 1920.

**) Szymonowicz, Ladislaus. Die Funktion der Nebenniere. Pflügers Archiv, Bd. 64, S. 97. 1896.

Entstehung der Vasokonstriktion an und Szymonowicz (l. c.) misst dem Nebennierenextrakt den grössten Einfluss auf die Verengerung der Gefässe durch seine Wirkung auf die im verlängerten Marke gelegenen vasomotorischen Zentren bei. Es sollen jedoch auch die im ganzen Rückenmark zerstreuten vasomotorischen Zentren der Wirkung dieser Extrakte unterliegen, wiewohl die Erregbarkeit dieser letzteren bedeutend geringer sei als jener. Wenn auch an dem Zustandekommen der Gefässverengerung die Mitbeteiligung der vasomotorischen Nervenzentren nicht in Abrede gestellt werden kann, so war doch Biedl (l. c.) imstande, durch kontinuierliches Einströmen einer verdünnten Nebennierenextraktlösung bei Tieren mit vollkommen zerstörtem Zentralnervensystem den arteriellen Blutdruck stundenlang auf Höhen von 140—160 mm Hg zu erhalten. Es spricht dies für eine sehr direkte Beeinflussung der peripheren Gefässe durch das Nebennierenextrakt. Ja es kann heute als feststehend gelten, dass der Angriffspunkt dieser Wirkung peripher ist. „Indem infolge Erhöhung des Tonus der Kreismuskulatur der mittleren und kleineren Arterien das Lumen derselben verengt wird, setzt sich dem Durchfluss des Blutes Widerstand entgegen. Da aber das durch das Herz dargestellte Pumpwerk das Bestreben hat, auch in diesem Falle in der gleichen Zeiteinheit die gleiche Blutmenge wie bei normalem Gefässlumen in die äussersten Körperteile zu pumpen, so bedeutet dieser arterielle Widerstand unter Umständen eine ganz erhebliche Mehrbelastung für das Herz.“ Diese gibt sich nun tatsächlich kund durch eine verstärkte Herzaktion, die ich auch in meinen Versuchen immer zu beobachten Gelegenheit hatte. Auch Boruttau*) findet, dass in der Mehrzahl der Fälle das Nebennierenextrakt die Herzschläge verstärke. Gerade deshalb ist bei der Dosierung irgendwelcher Nebennierenextrakte grosse Vorsicht erforderlich, da grosse Dosen plötzlich derartige Widerstände im Blutkreislaufsystem schaffen, dass das Herz den Anforderungen nicht mehr zu genügen imstande ist und weiter pumpt, bis es stille steht. Doch steht fest, dass die Verstärkung der Herzaktion auch durch eine direkte Einwirkung des Adrenalins auf das Herz hervorgerufen wird, indem es gelingt, durch Adrenalingaben der Erschöpfung nahestehende Herzen zu stärkerer Kontraktion anzuregen. Dasselbe gilt vom überlebenden, mit Ringerlösung durchströmten Frosch- und Säugetierherzen. Gottlieb**) konnte nach verschiedenen Methoden den Beweis liefern, dass Nebennierenextrakt wie in der Gefässwand, so auch im Herzen auf motorische Apparate erregend wirkt.

*) Boruttau, H. Erfahrungen über die Nebennieren. Pflügers Archiv 1899, Bd. 78.

**) Gottlieb, R. Über die Wirkung des Nebennierenextraktes auf Herz und Gefässe. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 43, 1900, pag. 286.

Bekanntlich besitzt das Herz eine weitgehende Automatie. Es arbeitet durchaus selbständig und seine Kontraktionen sind in letzter Linie nicht abhängig von einem seiner Muskulatur zugeführten Nervenreiz. Die in Erscheinung tretende Tätigkeit dieses Organs indessen kann durch das Nervensystem eine Umstimmung und erhebliche Beeinflussung erfahren. Die Innervation des Herzens ist eine doppelte. In dessen Muskulatur endigen sowohl Vagus- als Sympathikusfasern Die rami cardiaci der pars thoracica des Vagus, die beim Rinde besonders rechts in erheblicher Stärke zum Herzen ziehen, stellen die hemmenden Fasern dar, während die nervi cardiaci, die aus dem Ganglion cervicale caudale und dem beim Rinde grossen Ganglion thoracale primum des Sympathikus ihren Ursprung nehmen, insbesondere der nervus accelerans cordis dexter et sinister, als die Herztätigkeit fördernde Fasern erwiesen sind. Es besteht somit zwischen Vagus und Sympathikus in bezug auf die Innervation des Herzens ein deutlicher Antagonismus.

Wenckelbach*) vergleicht hierbei treffend das Herz mit einem Pferd, die nervi vagi mit den Zügeln und die nervi accelerantes mit der Peitsche. Nach diesem Autor darf z. B. Neurose lediglich das heisssen, was im Kutscher, resp. in seinen Apparaten, Zügel und Peitsche steckt. Es ist nun (nach Dixon) wahrscheinlich, dass die Wirkung des Adrenalins einer Accelerans-Reizung gleichzusetzen ist, d. h. es handelt sich um eine Erregung der die Herztätigkeit fördernden Nervenelemente. Die nach Adrenalingaben beobachtete Pulsverlangsamung ist nach Biedl (l. c.) einer durch den hohen Blutdruck ausgelösten zentralen und vielleicht auch peripheren Vaguserregung zuzuschreiben.

In meinen Versuchen konnte ich, wie schon erwähnt, lediglich mit kleinen oder stark verdünnten Markpreßsaft-Dosen eine typische Pulsverlangsamung erzielen. Vielfach war diese Verlangsamung, wenn grössere Dosen verwendet wurden, nur wenige Sekunden andauernd, um von einer ausgesprochenen Beschleunigung abgelöst zu werden. Die Wirkung scheint überhaupt bei verschiedenen Tieren individuell verschieden zu sein. Doch beobachtet man bei stärkeren Gaben regelmässig eine rasch einsetzende Pulsbeschleunigung. Bei hoher Giftkonzentration scheinen somit in der Tat die Hemmungsnerven des Herzens ihre Funktion einzubüssen.

---

*) Wenckelbach. Über die Neurosen des Herzens. Wiener med. Wochenschr. Nr. 16; 12. April 1919.

Ludwig und Luchsinger*) erklären diese Erscheinung dadurch, dass ein hoher Blutdruck die motorischen Elemente des Herzens in einem so hohen Grade errege, dass die hemmenden Impulse diese Erregung zu bewältigen nicht imstande seien. Gerhard**) nimmt für die Pulsfrequenz Vagus und Acceleransreizung als nebeneinander bestehend an und zwar so, dass im Beginne der Drucksteigerung erstere, später letztere überwiege. Schliesslich kann, allgemein gesprochen, die Herzverlangsamung nicht nur die Folge einer langsamen Reizbildung im Herzen selbst oder eine Vagusreizung sein, sondern eine Lähmung der Acceleratoren muss ebenfalls dieses Symptom hervorrufen, wie auch eine typische Beschleunigung auf einer Vaguslähmung oder Acceleransreizung beruhen kann. Cyon***) hat gefunden, dass die nach der intravenösen Darreichung von Nebennierenextrakt zu beobachtende Herzverlangsamung nicht konstant, sowie ein nur anfängliches und vorübergehendes Symptom ist. Für den Autor dominiert unbedingt die Reizung der Acceleratoren. Guinard, L. und Martin, E.†) geben dies zu, insbesondere nach der Injektion eines sehr aktiven Nebennierenextraktes oder nach starken Dosen.

Die gleichfalls ständig zu beobachtende Arrhythmia cordis, die insbesondere vor einer starken Beschleunigung regelmässig sich kundgibt, findet ihre Erklärung möglicherweise in dem Widerstreite der antagonistischen, durch die wirksame Substanz erregten Nervenendigungen des Vagus und Sympathikus.

Im übrigen kann nach Wenckelbach††) der Vagusapparat eine nur kurzdauernde Verlangsamung hervorrufen. Eine tetanisierende Reizung des Vagus verursacht nicht eine konstante Verlangsamung, sondern eine periodische Verlangsamung eines immer wieder auftauchenden schnelleren Rhythmus. Der Vagus ermüdet also schnell. Schwankungen, sowie Störungen im Vagustonus oder in der Acceleranswirkung müssen selbstverständlich eine Unregelmässigkeit in der Schlagfolge des Herzens zur Folge haben.

Die ungetrübte Adrenalin-Wirkung auf das Herz und den Puls tritt eigentlich erst dann zutage, wenn die Vagusendigungen im Herzen durch Atropin gelähmt, oder durchschnitten sind. Die Folge davon ist eine acceleratio cordis und eine Verstärkung

*) Zit. nach Szymonowicz, l. c.

**) Zit. nach Chvostek, F. Patholog. Physiol. der Nebennieren. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie. IX/2. 1903. pag. 243.

***) Zit. nach Guinard, L. und Martin, E. Action de l'extrait des capsules d'un homme sain. Journ. de physiol. et de path. gén. T. I., 1899. pag. 774.

†) l. c.

††) l. c.

der Kammersystolen, also Erscheinungen, die ich beim Rinde auch ohne Atropin immer wieder wahrzunehmen in der Lage war.

Auf das komplizierte Reizleitungssystem des Herzens und die sogenannte Kammerautomatie brauche ich hier nicht näher einzugehen. Es sei nur mit Fröhlich und Pick*) erwähnt, dass die normalen Reizerzeugungsstätten bei Vergiftungen des Herzens sehr wahrscheinlich das ultimum moriens darstellen. Am isolierten Froschherzen kann dieserhalb die Tätigkeit des Venensinus noch deutlich und regelmässig sein, wenn Vorhöfe und Ventrikel durch ein Gift völlig ruhig gestellt sind. Der Übermittlung der normalen Herzbewegungsreize — Reizleitung — muss somit die entscheidende Rolle zukommen.

Die Reizleitung im Muskelsystem des Herzens wird durch Adrenalin in ähnlicher Weise begünstigt wie durch Reizung der Acceleratoren.

Beim isolierten Säugetierherzen haben experimentelle Versuche die Tatsache erhärtet, dass Adrenalin je nach der angewandten Menge die Herzaktion beschleunigt und die Kontraktionen verstärkt. Vergiftete Herzen konnten durch Zufuhr von Nebennierenextrakt wieder zum Schlagen gebracht werden. Nach Versuchen von Gottlieb ist Nebennierenextrakt ein energisches Reizmittel für die motorischen Ganglien des Ventrikels. (Schluss folgt.)

Aus dem veterinär-pathologischen Institut der Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. Walter Frei.

Wissenschaftliche Ergebnisse der Maul- und Klauenseucheepidemie im Kanton Zürich 1920/21.

Von Hans Hofstetter, Tierarzt aus Gais.

(Schluss.)

Immunität.

An der qualitativen Möglichkeit des Auftretens von Immunität nach Maul- und Klauenseuche wird bekanntlich nicht gezweifelt. Hingegen sind die Angaben über ihre Dauer ausserordentlich variierend. Was an diesbezüglichen Erfahrungen im Kanton Zürich gesammelt werden konnte, ist folgendes:

*) Fröhlich, Alfred und Pick, P. Ernst. Untersuchungen über die Giftfestigkeit des Reizleitungssystems und der Kammerautomatie. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 84, 4./5. Heft. 1918.