

# BEITRÄGE ZUR EXPERIMENTELLEN PHARMAKOLOGIE DES MÄNNLICHEN GENITALE.

## VI. Mitteilung.

### Über Innervation und pharmakologische Beeinflussung der urethralen Drüsen.

Von

ALFRED PERUTZ.

Aus dem pharmakognostischen Institut der Universität Wien (Prof. Dr. R. WASICKY) und dem Ambulatorium für Haut- und Geschlechtskrankheiten des Verbandes der Krankenkassen Wiens (Dozent Dr. A. PERUTZ).

Das Hauptgewicht bei der Gonorrhöetherapie wird auf die gonorrhöisch erkrankte Schleimhaut verlegt. Nun spielen aber gerade bei der subakuten und chronischen Form dieser Erkrankung die urethralen Drüsen der männlichen Harnröhre eine wesentliche Rolle, so daß eine Beeinflussung dieser Organe für Diagnose und Therapie von besonderer Wichtigkeit ist. Ich erwähne nur die Bestrebungen, durch Reizmethoden chemischer, mechanischer oder serologischer Natur Aufschluß über das Zustandsbild dieser Organe zu bekommen.

Die Physiologie der Cowperschen und Littreschen Drüsen lehrt uns, daß „nach sexuellen Erregungen, die mit Erektion verbunden waren, aber nicht zur Ejakulation geführt haben, sich an der Mündung der Harnröhre, besonders nachdem die Erektion wieder geschwunden ist, eine fadenziehende, klare, alkalisch reagierende Flüssigkeit findet“ [S. EXNER<sup>1</sup>].

Es wurde nun versucht, die Innervationsverhältnisse dieser Drüsen zu studieren. Da eine Beeinflussung durch Medikamente, welche subcutan appliziert wurden, ohne giftige Allgemeinerscheinungen zu veranlassen, nicht erfolgte, wurde die Zufuhr dieser Substanzen auf endourethralem Wege versucht. Das erste Mittel, welches auf diese Weise verwendet wurde, war das Pilocarpin. Ich machte mir eine Lösung 0,05 auf 200 und injizierte mittels einer 20 ccm fassenden Spritze 0,005 Pilocarpin in die vordere Harnröhre. Durch einen Vorversuch konnte ich mich von der Gefährlosigkeit dieser Methode überzeugen. Die Lösung wurde 10–15 Minuten in der Harnröhre belassen. Sie ruft keine wie immer gearteten Sensationen hervor. Nach ungefähr 1–2 Stunden spürt man, daß die Harnröhrenmündung feucht ist. Beim Drücken der Harnröhre kann man 1–2 Tropfen einer klaren Flüssigkeit exprimieren, die auf Lackmuspapier stark alkalisch reagiert. Die Sekretion schwindet nach ca. 12 Stunden. Bei einer Reihe von Patienten, die nie eine Harnröhrenaffektion durchgemacht hatten, wurde dieser Befund fast immer wieder erhoben.

Wurde aber eine Stunde nach Applikation von Pilocarpin  $\frac{1}{4}$  mg Atropinum sulfuricum (Atropinum sulfuricum 0,005 auf 400) in die Harnröhre gebracht, so erfolgte keine Sekretion. Auch versiegte der Austritt der Flüssigkeit, wenn nach Auftreten der Sekretion die Atropinlösung eingespritzt wurde. *Die urethralen Drüsen wurden somit durch ein Gift, das an den parasympathischen Nervenendigungen angreift, beeinflusst: Pilocarpin regt die Sekretion dieser Drüsen mächtig an, Atropin unterdrückt sie.* Sistiert aber die durch Pilocarpin angeregte Sekretion auf Atropin, so kann sie durch Pilocarpin wieder erregt und durch neuerliche Zufuhr von Atropin wieder gehemmt werden. Es besteht somit ein gegenseitiger Antagonismus der Affinität des Atropins zu den autonomen Nervenendigungen gegenüber der gleichen Affinität des Pilocarpins, ähnlich wie es LUCHSINGER<sup>2</sup>) für die Schweißdrüsen feststellte.

Es wurde nun untersucht, wie sich Adrenalin den Harnröhrendrüsen gegenüber verhält.  $\frac{1}{4}$  ccm Adrenalin 1 : 1000 wurde mit 20 ccm Wasser verdünnt, in der oben beschriebenen Weise in die Harnröhre gebracht und eine Viertelstunde in der Urethra belassen. Nach ungefähr einer Stunde trat eine deutlich sichtbare, allerdings nicht so starke Sekretion auf, wie nach Pilocarpineinverleibung. Die stark fadenziehende Flüssigkeit reagierte alkalisch. Atropin war aber nicht imstande, die Sekretion zu hemmen.

Pilocarpin	_____	Atropin hemmt
	erregt	> Sekretion
Adrenalin	_____	Atropin hemmt nicht.

Wir sehen somit, daß das spezifische sympathische Nervenendgift Adrenalin eine Sekretion der Urethraldrüsen bewirkt, genau so wie es nach Untersuchungen von DIEDEN<sup>3</sup>) an der Katzenpfote Schweißbildung hervorruft und, wie EHRMANN<sup>4</sup>) und WASTL<sup>5</sup>) zeigen konnte, es die Hautdrüsensekretion des Frosches bzw. der Kröte anregt, die dann durch Atropin nicht unterdrückt wird [cf. PELLER und STRISOWER<sup>6</sup>)].

*Die Sekretion aus den Urethraldrüsen ist somit eine echte Drüsentätigkeit. Sie erfolgt durch Erregung sekretorischer Nerven.* Die spinalen Zentren dürften, da beim Kohabitationsakt Sekret ausgepreßt wird, in der Gegend des Erektionszentrums zu suchen sein, zumindestens erfolgt bei Erregung des Erektionszentrums eine Miterregung der Urethraldrüsen.

Die Tätigkeit der Urethraldrüsen kann reflektorisch durch Reize der Harnröhrenschleimhaut ausgelöst werden. Wie gezeigt, können diese auch durch Gifte der peripheren Endapparate in Erregung versetzt werden, und zwar durch jene Substanzen, welche sonst an den parasympathischen Nervenendigungen angreifen: Pilocarpin regt die Sekretion an, Atropin hemmt sie. Doch erfolgt auch eine Erregung durch das spezifische sympathische Nervenendgift Adrenalin.

Wie alle anderen autonomen Organe sind somit auch die Urethraldrüsen doppelt innerviert. Allerdings besteht zwischen diesen beiden Nervensystemen kein Antagonismus. Wir haben hier dieselben Verhältnisse, wie sie bei den Schweißdrüsen und Speicheldrüsen bestehen. Da aber die Schweißsekretion keine kontinuierliche ist, sondern nur auf Reize erfolgt, nimmt O. LÖWY<sup>7</sup>) an, daß sie nicht der ständigen antagonistischen Regelung durch fördernde und hemmende Impulse aus zweierlei Quellen bedarf. Auch die Urethraldrüsen funktionieren nur im Bedarfsfalle, ähnlich wie es PERUTZ und TAIGNER<sup>8</sup>) für das Vas deferens der Ratte und KOFLER und PERUTZ<sup>9</sup>) für die Samenbläschen dieser Tiere feststellten. Auf die Analogie im Verhalten des Adrenalins den Schweiß- und Urethraldrüsen gegenüber wurde schon hingewiesen.

Ob die Salicylate, die in der Gonorrhöetherapie verwendet werden, auch als „zentrale Diaphoretica“ für die Urethraldrüsen wirken, möge dahingestellt bleiben.

*Die Urethraldrüsentätigkeit wird durch zwei antagonistisch wirkende Gifte — Pilocarpin und Adrenalin — gleichsinnig angeregt und die Pilocarpinsekretion durch Atropin gehemmt. Die Innervation entspricht der der Schweißdrüsen.*

Es wurde nun versucht, diese Untersuchungsergebnisse der Klinik dienstbar zu machen. Da die Sekretion, welche durch Adrenalin ausgelöst wird, nicht allzu reichlich ist und in der oben angegebenen Konzentration nicht immer das gewünschte Resultat zeigt, wurde als Anregungsmittel für die Tätigkeit der Urethraldrüsen das Pilocarpin verwendet. In den meisten Fällen genügte die Einspritzung von 20 ccm einer Lösung 0,05 auf 200, d. h. wir applizierten dem Patienten 5 mg dieses Alkaloids. Sollte auf diese Gabe keine Reaktion erfolgen, so kann man stärkere Konzentrationen verwenden. Ich habe bei einem Patienten erst Sekretion bei Anwendung von 0,01 Pilocarpin auftreten gesehen (die Maximaldosis in der österreichischen Pharmakopöe ist für Pilocarpin mit 0,03, im deutschen Arzneibuch mit 0,02 g pro dosi angesetzt). Unangenehme Nebenerscheinungen allgemeiner Natur sah ich auch bei diesen höheren Konzentrationen nicht. Die Urethralschleimhaut scheint sehr wenig und sehr langsam zu resorbieren.

Die eingespritzte Flüssigkeit wurde 10–15 Minuten in der Harnröhre belassen. Der Kranke wurde angewiesen, auf Sekretion zu achten. Sobald diese auftrat, wurden mikroskopische Präparate gemacht. Von 20 untersuchten Fällen konnte bei zwei Patienten durch Pilocarpininjektionen keine Sekretion provoziert werden, bei einem trat sie erst bei 0,01 Pilocarpin auf. Bei einem Falle von chronischer Gonorrhöe, bei dem ich nach verschiedenen Reizmethoden keine Gonokokken nachweisen konnte, trat nach der Pilocarpineinspritzung ein reichlicher Ausfluß auf. Im mikroskopischen Präparate waren zahlreiche degenerierte Epithelzellen, reichliche Eiterkörperchen, Schleim und Gonokokken nachzuweisen. Nach Pilocarpineinspritzung tritt für gewöhnlich eine vermehrte Ausscheidung von Schleim und Epithelzellen auf.

Der Kern dieser Epithelzellen ist undeutlich begrenzt, schlecht gefärbt, das Protoplasma der Zelle körnig. Bei subakuten gonorrhöischen Urethritiden, bei denen ich durch einige Tage die Behandlung mit Silbersalzen aussetzte, traten nach Pilocarpineinspritzung Gonokokken öfters wieder auf. Die Pilocarpineinspritzung scheint somit eine brauchbare *Provokationsmethode* zu sein, um chronische Erkrankungen der Littreschen Drüsen festzustellen. Ob sie therapeutisch herangezogen werden kann, um durch Expression des erkrankten Drüseninhaltes aus den Littreschen Drüsen das Sekret zu entfernen, ähnlich wie es mechanisch durch die Knopfsondenbehandlung erfolgt, muß durch weitere Untersuchungen an größerem Krankenmaterial gezeigt werden. Untersuchungen über die endourethrale Beeinflussung der Prostata sind im Gange.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Die Littreschen und Cowperschen Drüsen sind echte Drüsen und pharmakologisch durch Erregung sekretorischer Nerven zu beeinflussen. Ihre Innervation entspricht jener der Schweiß- und Speicheldrüsen. Sie werden sympathisch und parasympathisch innerviert, wobei aber diese beiden Nervensysteme nicht als Antagonisten auftreten: Pilocarpin und Adrenalin regen eine Sekretion an, Atropin hemmt die durch Pilocarpin, nicht aber die durch Adrenalin erzeugte Drüsentätigkeit. Pilocarpin kann in entsprechender Konzentration als Provokationsmittel für Erkrankungen der Urethraldrüsen verwendet werden.

Literatur: 1) S. EXNER, Handbuch der Urologie von FRISCH und ZUCKERKANDL, Bd. I. — 2) LUCHSINGER, zit. nach MEYER und GOTTLIEB: Exp. Pharmakologie IV. Aufl. 1920. — 3) DIEDEN, Zeitschr. f. Biol. 66. 1916. — 4) EHLMANN, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 53. 1905. — 5) WASTL, Zeitschr. f. Biologie 74. 1921. — 6) PELLER und STRISOWER, Wiener Arch. f. klin. Med., 3. 1922. — 7) O. LÖWI, Biochem. Zeitschr. 76. 1914. — 8) PERUTZ und TAIGNER, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 131. 1921. — 9) KOFER und PERUTZ, Dermatol. Zeitschr. 34. 1921.

## VERÄNDERUNGEN DES BLUTES BEI KREBSKRANKEN. (Herabgesetzte Hemmung der Gallenhämolyse.)

Von

Privatdozent Dr. H. A. DIETRICH,  
Oberarzt der Univ.-Frauenklinik Göttingen.  
(Direktor: Prof. REIFFERSCHIED.)

In einer kurzen wissenschaftlichen Mitteilung<sup>1)</sup> schreiben KAHN und POTTHOFF, daß die mit verhältnismäßig einfachen Mitteln nachweisbaren chemischen Veränderungen im Blute Krebskranker sowohl vom theoretischen als auch vom praktisch-diagnostischen Standpunkte eine weitaus höhere Beachtung verdienen als sie bisher, vor allem in Deutschland, gefunden haben. Aus ihrer vorhergehenden Arbeit<sup>2)</sup> und aus den Bemerkungen von IZAR und der Erwiderung von KAHN und POTTHOFF<sup>3)</sup> schließe ich, daß die seiner Zeit von mir angegebene als Versuch zu einer neuen serologischen Krebsdiagnose bezeichnete Reaktion<sup>4)</sup> in serologischen Kreisen unbekannt geblieben ist, wozu wohl ihre Veröffentlichung in der gynäkologischen Spezialliteratur beigetragen haben mag. Die früheren guten Resultate, die durch die im Prinzip gleiche Reaktion von KAHN und POTTHOFF in erfreulicher Weise bestätigt werden und in der Zwischenzeit vorgenommene weitere Untersuchungen, die den hohen positiven Prozentsatz der ersten Fälle infolge anderen Ausgangsmaterials (andere Sendung Natr. taurochol.) zwar nicht erreichen, aber die ergänzende Verwertbarkeit der Reaktion bezüglich der Krebsdiagnose erweisen, veranlassen mich, nochmals in einer weiteren Kreisen zugänglichen Zeitschrift auf die Reaktion hinzuweisen.

Während KAHN und POTTHOFF bei ihren anders gerichteten Untersuchungen auf Natriumoleatlösung als hämolysierenden Faktor kamen, wählte ich auf Grund meiner Gallenhämolyseversuche Natrium taurocholicum.

**Versuchsanordnung:** Von einer 1/2 Proz. (nur 8—14 Tage verwendbaren) Natr. taurochol. Kochsalzlösung werden fallende Mengen in 12 kleine Reagiergläser abpipettiert (0,28; 0,27; 0,26;

usw., durch Austrierung mit Normalserum gefundene Zahlen), diese Mengen werden mit NaCl auf 1 ccm aufgefüllt. Hierzu kommt in 1 ccm NaCl je 0,01 des zu untersuchenden Serums, in einer Parallelreihe wird zum Vergleich stets Serum eines sicher gesunden Individuums angesetzt. Nach gründlicher Mischung wird 1 ccm 2,5 Proz. Neugeborenen-Erythrocytenaufschwemmung hinzugefügt. Nach intensivem Mischen wird nach 2stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° das Resultat der Hemmung abgelesen.

Es zeigte sich bei den Versuchen, daß die hemmende Wirkung des Carcinomserums geringer ist, als die des Normalserums. Positiv ist die Reaktion, wenn mindestens 2 Stufen weniger gehemmt werden als vom Normalserum. Bei 41 Carcinomen des weiblichen Genitale war die Reaktion in 95% positiv, bei 121 sicher nicht Carcinomkranken in 95% negativ; positive Reaktion gaben Nichtcarcinomatöse, wie bei KAHN und POTTHOFF in der Hauptsache, wenn infektiöse Prozesse vorhanden waren.

Ich habe seiner Zeit schon angenommen, daß die herabgesetzte Hemmungsfähigkeit des Serums Carcinomkranker auf eine Verminderung der Eiweißstoffe des Carcinomserums zurückzuführen sind und sehe nun diese Annahme bestätigt, da KAHN und POTTHOFF durch refraktometrische Bestimmung tatsächlich eine Verminderung der Eiweißkörper im Serum bei Kranken mit malignen Tumoren fanden. Bezüglich der Gallenhämolyse an sich und der Ursachen der hemmenden Wirkung des Serums muß ich auf meine ausführliche, oben erwähnte Arbeit verweisen.

## BEMERKUNG ZUR MITTEILUNG KRETSCHMERS<sup>1)</sup> „ÜBER DAS DIAGNOSTISCHE TUBERKULIN NACH MORO“.

Von

Dr. M. SCHARKE-Mannheim.

In einer referierenden Zusammenstellung über die bisherigen Erfahrungen mit diagnostischem Tuberkulin (Klin. Wochenschr. Nr. 27. 1922) konnte gezeigt werden, daß das Mischpräparat „diagnostisches Tuberkulin“ (DT) dem humanen Präparat „Alt-tuberkulin“ (AT) überlegen ist. Demgegenüber verharret KRETSCHMER auf seiner ursprünglichen Behauptung, „daß das DT keine wesentlichen Vorzüge gegenüber dem AT habe, wenn auch mit jedem der beiden Tuberkuline manche Fälle allein eine Reaktion geben“. Dies sei auch der Grund, weshalb er seit den ersten vergleichenden Impfungen beide Tuberkuline anwende, „um mit Sicherheit alle tuberkulösen Kinder festzustellen“.

Schon L. MEYER wunderte sich darüber, „wie KRETSCHMER zu diesem auffallenden Resultat gelangt sein mag“. Jedenfalls könne er ihm darin nach den an der Würzburger Kinderklinik gemachten Erfahrungen *durchaus nicht beistimmen*.

KRETSCHMER sucht nun seine von den Resultaten anderer Kliniken abweichenden Ergebnisse damit zu erklären, daß man möglicherweise nicht genügend auf die Applikationsstelle der miteinander zu vergleichenden Tuberkuline geachtet habe, indem die proximale Impfstelle am Unterarm der Reaktion günstigere Bedingungen biete als die distale. Es sei daher notwendig, zum Vergleich verschiedener Resultate mit Tuberkulinimpfungen immer die Angabe zu machen, an welchen Stellen des Armes sich die Impfstellen der zu vergleichenden Tuberkuline befanden.

Diese Beobachtung ist durchaus richtig, wurde aber bereits von L. MEYER gemacht und praktisch verwertet, wie folgt:

„Wir hatten nun schon früher die Beobachtung gemacht, daß bei den Armproben die proximale häufiger positiv ausfällt als die distale. SALMONY hat hierüber Untersuchungen angestellt, deren Ergebnisse unseren gleichlaufen. Um dem Einwand zu begegnen, daß die Probe mit Moroschen diagnostischen Tuberkulin *deshalb* eine häufiger positive Reaktion ergeben habe, weil sie proximal angesetzt worden sei, habe ich in einer Kontrollreihe die umgekehrte Anordnung gemacht. Aber *auch bei dieser Versuchsreihe zeigte sich die gleiche Überlegenheit des Moroschen diagnostischen Tuberkulins*“.

Da das gleiche Verfahren seinerzeit auch bei den Heidelberger Untersuchungen ausgiebig Berücksichtigung fand, indem abwechselnd mit DT und AT einmal proximal, das andere Mal distal geimpft wurde, kann darin nicht der Grund für die abweichenden Ergebnisse KRETSCHMERS gesucht werden.

<sup>1)</sup> Klin. Wochenschr. 1922, S. 1696.

<sup>2)</sup> Klin. Wochenschr. 1922, S. 372.

<sup>3)</sup> Klin. Wochenschr. 1922, S. 1695.

<sup>4)</sup> Mangelnde Hemmung der Gallenhämolyse durch Serum bei Uteruscarcinom. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 81, 641. 1918.

<sup>1)</sup> Diese Wochenschrift 1922, Nr. 42.