

Aus der II. Universitäts-Frauenklinik in Wien. Vorstand:  
Prof. Dr. E. Wertheim.

## Ueber den Einfluss der Nebennierenausschaltung auf das Genitale.

Von

Dr. Josef Novak.

(Hierzu Tafel V—VI und 2 Textfiguren.)

Das eifrige Studium der innigen Wechselbeziehungen, welche zwischen den einzelnen Drüsen mit innerer Sekretion herrschen, hat uns manche wichtige Korrelation zwischen den Nebennieren und den Genitalorganen aufgedeckt. Die Befunde von akzessorischem Nebennierengewebe im Bereich des Genitale, das gleichzeitige Auftreten von Defekten der Nebennieren und des Genitalapparates bei gewissen Missbildungen, lassen sich auf entwicklungsgeschichtlicher Grundlage erklären, können daher für die Annahme funktioneller Beziehungen nicht herangezogen werden. Eine gewisse, namentlich von französischen Autoren betonte Strukturähnlichkeit zwischen der interstitiellen Drüse und dem Corpus luteum einerseits, der Nebennierenrinde andererseits, legten den Gedanken an eine funktionelle Zusammengehörigkeit nahe, ohne aber an sich einen beweiskräftigen Anhaltspunkt in dieser Frage zu bieten. Auch die wiederholt konstatierte Kombination einer Unterentwicklung des chromaffinen Gewebes mit einer Hypoplasie des Genitale zwingt uns nicht zur Konstruktion besonderer Beziehungen beider Systeme, sondern lässt sich auf sehr einfache Weise ungezwungen erklären, wenn wir beide Erscheinungen als Teilphänomene eines allgemeinen Status hypoplasticus auffassen. Ebenso interessant als schwer zu beurteilen erscheinen die Fälle, bei denen sich eine Kombination von Nebennierengeschwülsten mit Pseudohermaphroditismus oder von Nebennierengeschwülsten mit vorzeitiger Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere vorfindet. Ganz klar geht aber der funktionelle Zusammenhang von Nebennieren und Genitale aus anderen Beobachtungen hervor. Die von mehreren Seiten (Ciaccio,

Theodosieff, Schenk, Kolde u. A.) festgestellte Hypertrophie der Nebennierenrinde nach der Kastration, die Veränderungen der Nebenniere in der Schwangerschaft (Guieysse, Stoerk und v. Haberer, Kolmer u. A.) beweisen, dass Nebennieren und Keimdrüsen nicht bloss eine entwicklungsgeschichtliche, sondern auch eine funktionelle Zusammengehörigkeit aufweisen. Auf eine gewisse antagonistische Beeinflussung des Sympathikus durch die Nebennieren einerseits, die Keimdrüsen andererseits weist die herabgesetzte Adrenalinempfindlichkeit bei Morbus Addisonii (Pollak) und nebennierenlosen Tieren (Bierry und Malloizel) und die erhöhte Adrenalinempfindlichkeit kastrierter Individuen (Christofoletti) hin.

Während wir über konsekutive Nebennierenveränderungen nach primären Zustandsänderungen des Genitale gut orientiert sind, wissen wir über eine Beeinflussung des Geschlechtsapparates durch primäre Veränderungen der Nebennieren sehr wenig. Cesa-Bianchi glaubte bei einem Meerschweinchen, welches die Nebennierenentfernung 2—4 Tage überlebte, eine fettige Degeneration der interstitiellen Zellen ohne Beteiligung der Follikel gesehen zu haben. Pende machte die Angabe, dass er bei nebennierenlosen Katzen eine Vermehrung des interstitiellen Gewebes ohne strukturelle Aenderung beobachtet habe. Die Graaf'schen Follikel waren klein und spärlich. Bei Männchen konnte er keine Veränderung der interstitiellen Zellen des Hodens feststellen. Blair Bell will bei Kaninchen nach einseitiger Nebennierenexstirpation eine mässige Muskelatrophie des Uterus gesehen haben. Führen wir noch die Angaben von Silvestri und Tossati an, die schon nach einseitiger Nebennierenexstirpation bei graviden Kaninchen und Meerschweinchen einen Abortus beobachteten, und die entgegengesetzten Resultate Christofoletti's, der selbst nach beiderseitiger in der Schwangerschaft ausgeführter Nebennierenexstirpation bei vier Kaninchen und einer Ratte einen normalen Ablauf der Schwangerschaft beobachtete, so hätten wir wohl die literarische Ausbeute an experimentell gewonnenen Kenntnissen über die Abhängigkeit der Keimdrüsentätigkeit von der Erhaltung des Nebennierengewebes erschöpft.

### I. Klinische Erfahrungen.

Eine zwar nicht völlig ausreichende, aber immerhin genauere Auskunft über die uns interessierende Frage gibt uns die klinische Erfahrung. Im Morbus Addisonii hat die Natur ein Experiment

angestellt, dessen Wesen in einer allmählich fortschreitenden Reduktion des Nebennierengewebes besteht. Leider sind die bei dieser Krankheit erhobenen Genitalbefunde spärlich und mangelhaft. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass diese Fälle ausschliesslich von Internisten behandelt werden, denen das Interesse an Genitalveränderungen weniger nahe liegt. In zweiter Reihe dürfte die Schuld an den Verhältnissen selbst liegen, da den Kranken selbst angesichts des schweren Allgemeinzustandes funktionelle Genitalanomalien weniger von Belang erscheinen und daher nicht spontan hervorgehoben werden. Bei Fällen mit ausgesprochener Kachexie steht man überdies vor der oft unauflösbaren Frage, ob die Genitalveränderungen unmittelbar von der Grundkrankheit, oder von dem allgemeinen Schwächezustand abhängen. Diesem Umstande ist es wohl zuzuschreiben, dass ich bei der Durchsicht einer Reihe von Krankengeschichten Addisonkranker keine Auskunft über vorhandene Genitalveränderungen erhielt und daher auf eine übersichtliche Darstellung derselben, die sich auf ein grösseres Beobachtungsmaterial stützen könnte, verzichten muss.

Immerhin können wir uns aus den bisher in der Literatur vorliegenden Angaben ein ungefähres Bild über die beim Morbus Addisonii auftretenden Genitalveränderungen machen. Besonders häufig begegnen wir Angaben über eine Cessatio mensium, welche oft schon in sehr frühen Stadien der Krankheit auftritt und daher nicht als ein Kachexiesymptom aufgefasst werden kann. Ich ver füge über eine eigene derartige Beobachtung, ein 16jähriges Mädchen betreffend, welches mit 16 Jahren zuerst menstruiert wurde und seit einem halben Jahre im Verlaufe eines typischen Morbus Addisonii die Menses verlor, trotzdem der Ernährungszustand völlig normal blieb. Erkrankt ein Mädchen in der Pubertätsperiode, so kommt es mitunter gar nicht zur Menstruation.

In vier Fällen wird über eine Atrophie der Ovarien berichtet (Hebb, Karakascheff, Lauthlin, Foster). Freilich waren diese Veränderungen nicht immer besonders weitgehend. Im Fall von Foster ist die Ovarialatrophie bloss palpatorisch festgestellt worden und hat daher kaum eine Beweiskraft. Den ausführlichsten Befund gibt Karakascheff an: Er fand bei der Obduktion eines Addisonfalles einen kleinen Uterus, sehr dünne Tuben, die Ovarien kleiner mit verdickter Albuginea und makroskopisch nicht erkennbaren Follikeln. Mikroskopisch konnten jedoch einzelne Follikel

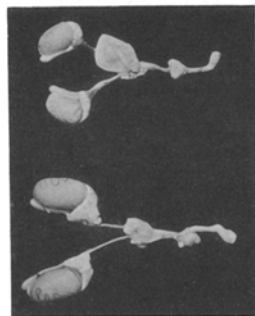


Fig. 1.

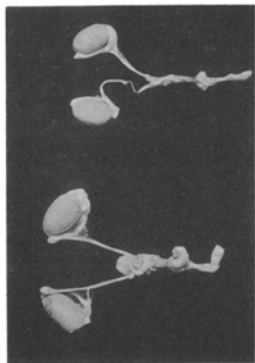


Fig. 2.

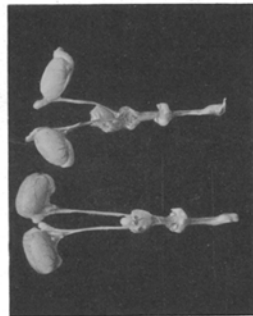


Fig. 3.

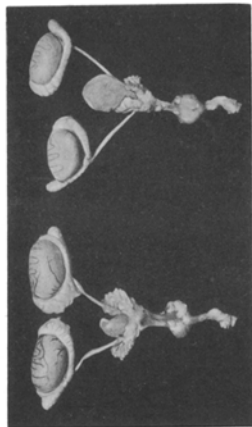


Fig. 4.

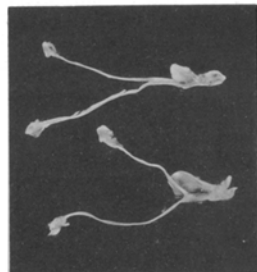


Fig. 5.



Fig. 6.

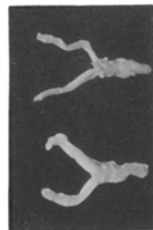
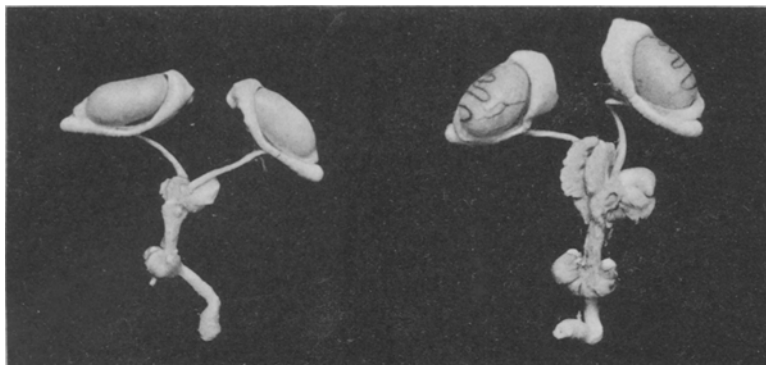


Fig. 7.



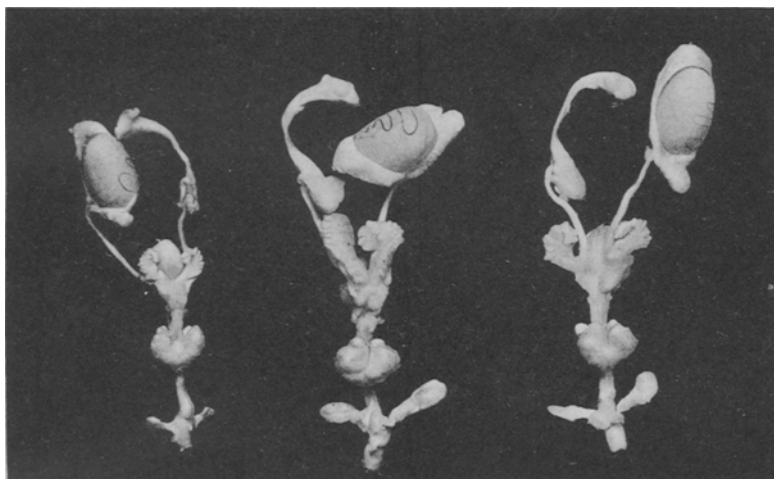
Fig. 8.



a

Fig. 11.

b

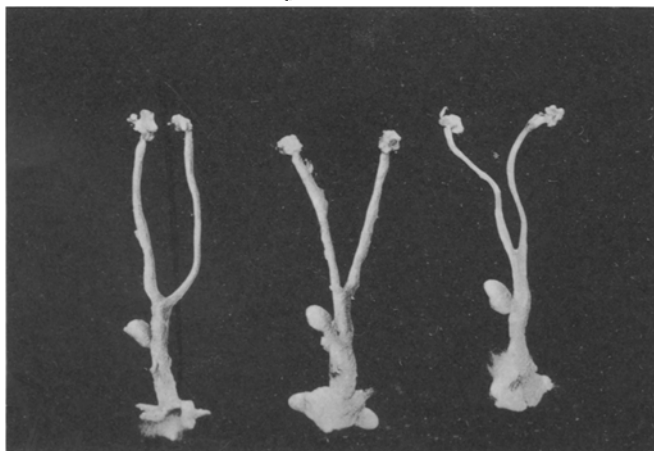


1

2

3

Fig. 9.



1

2

3

Fig. 10.

festgestellt werden, welche keine pathologischen Veränderungen aufwiesen.

Auch bei Männern wurden wiederholt funktionelle und anatomische Genitalveränderungen konstatiert. Einige Male wird über Impotenz im Verlaufe der Erkrankung berichtet (Marowsky, Bruno, Bittorf, Fleiner). Tandler fand in Hoden von Addison-leichen weitgehende Veränderungen an dem generativen Anteil, vor allem Mangel der Spermatogenese. Ebenso zeigten sich Veränderungen an den interstitiellen Zellen. Ähnliche, aber weiter entwickelte Erscheinungen konnte er an den Hoden eines Individuums nachweisen, bei dessen Sektion eine primäre Hypoplasie der Nebennieren gefunden wurde. Im letzteren Falle ist freilich der Einwand, dass es sich hier nicht um sekundäre Genitalveränderungen, sondern um eine der Nebennierenhypoplasie koordinierte Genitalhypoplasie gehandelt habe, zulässig.

Eine besonders intensive Verfärbung der äusseren Geschlechtsteile, wie sie bei Addisonfällen sehr oft beobachtet wird, oder eine gleichzeitige Tuberkulose der inneren Geschlechtsorgane beruht bloss auf äusseren Beziehungen und hat mit den von uns ins Auge gefassten Korrelationen beider Blutdrüsen nichts zu tun.

Graviditäten wurden relativ selten beobachtet (Barlow, Jacquet, Pollak, Vogt). Der Geburtsverlauf war völlig normal (Pollak, Vogt). In dem von Pollak beobachteten Fall, bei dessen Obduktion sich eine tuberkulöse Vereiterung beider Nebennieren fand, gebar die Frau trotz vollentwickelter Krankheit ein ausgetragenes, gesundes Kind. Während der Schwangerschaft war die vor der Gravidität herabgesetzte Reizschwelle für Adrenalin erhöht. Auch im Fall von Jacquet wurde ein ausgetragenes lebendes Kind geboren. Die 42jährige Frau, welche Barlow beobachtete, gebar eine tote Frucht, was in Anbetracht derluetischen Genese der Nebennierenerkrankung nicht auffallend erscheint. Die von Vogt zitierte Patientin brachte ein unterentwickeltes, 2250 g schweres, frühreifes, aber lebensfähiges Kind zur Welt. Die Frau starb am 11. Wochenbettstage im Kollaps, während das Kind am Leben blieb.

Die normale Wehentätigkeit ist in mehrfachem Sinne von Interesse. Sie spricht gegen die Bedeutung der von Neu behaupteten Adrenalinvermehrung des Blutes in der Schwangerschaft für die Auslösung der Geburt und die Anregung der Wehentätigkeit. Sie ist auch deswegen bemerkenswert, weil sie uns zeigt, dass der sonst

adynamische Organismus unter Umständen zu gewaltigen Arbeitsleistungen der glatten Muskulatur befähigt ist. Ob diese auffallende Differenz auf Verschiedenheiten im Stoffhaushalt der glatten und der quergestreiften Muskulatur beruht, oder — was wahrscheinlicher ist — auf einer leichten Erschöpfbarkeit der peripheren motorischen Nervenendigungen in der quergestreiften Muskulatur bei nebennierenkranken Menschen, während die zu einer automatischen Tätigkeit befähigte Uterusmuskulatur von diesem Faktor unabhängig ist, kann derzeit nicht entschieden werden.

Diese relativ spärlichen Hinweise auf eine Beeinflussbarkeit des Genitale durch primäre Erkrankungen der Nebennieren bilden eine Anregung, um die angeschnittene Frage auf dem Wege der klinischen und experimentellen Forschung zu beantworten. Es wäre wünschenswert, genaue Genitalbefunde bei Addisonkranken zu erheben und bei der Obduktion auf etwaige Veränderungen sorgsamer zu achten, als dies bisher in der Regel geschehen ist. Aber selbst wenn wir über eine grössere Erfahrung auf diesem Gebiete verfügen würden, hätten wir voraussichtlich bei genauerer Analyse der Befunde mit einigen Schwierigkeiten zu kämpfen, welche durch die rein klinische Forschung schwerlich gelöst werden können. Dass die Erkrankungen der Nebennieren durch verschiedene Prozesse verursacht werden können, die als solche, abgesehen von ihrer Lokalisation in der Nebenniere, einen Einfluss auf die Genitalfunktionen ausüben können (Tuberkulose, Lues), erschwert die Beurteilung des spezifischen Einflusses, welcher der Nebennierenveränderung als solcher zukommt. Die in vorgeschrittenen Stadien der Krankheit einsetzende Kachexie stellt uns vor das schwierige Problem, die Einwirkung dieses Schwächezustandes auf das Genitale von der Einwirkung der Nebennierenschädigung zu trennen. Dass eine fortschreitende Kachexie selbst schwere funktionelle und anatomische Veränderungen des Genitale zur Folge haben kann, ist eine allgemein geläufige Tatsache. Dass anderseits aber eine allgemeine Kachexie und eine Genitalatrophie nicht immer Hand in Hand miteinander gehen, beweist die häufig noch in den Endstadien der Erkrankung normale oder sogar gesteigerte Geschlechtstätigkeit tuberkulöser und osteomalazischer Individuen. Eine weitere Schwierigkeit erhebt sich nicht selten dadurch, dass der Morbus Addisonii mit einem allgemeinen Infantilismus kombiniert sein kann. Es ist unter diesen Umständen nicht immer möglich, primäre und sekundäre Genitalveränderungen voneinander zu trennen.

## II. Expérimentelles.

Der Wunsch, diese Schwierigkeit der klinischen Forschung zu umgehen, veranlasste mich dazu, der Frage nach der Abhängigkeit der Genitalfunktionen von der Tätigkeit der Nebenniere auf experimentellem Wege nachzugehen. Wollen wir den Einfluss des Nebennierenausfalls auf das Genitale studieren, so müssen wir uns naturgemäss ein Versuchstier wählen, welches den Eingriff längere Zeit übersteht, da bei allzukurzer Lebensdauer sekundäre Genitalveränderungen nicht erwartet werden können. Bekanntermassen stellt die Nebenniere nur ein Organ dar, in welchem der grösste Teil des Interrenal- und des Adrenalgewebes, über das der Organismus verfügt, vereinigt ist. Ausserdem kommt an verschiedenen Stellen des Körpers accessorisches Nebennierengewebe (Interrenalgewebe vorwiegend im Bereich der Niere und des Genitale, chromaffines Gewebe im Anschluss an die Sympathikusganglien) vor, welches bei verschiedenen Tieren verschieden stark ausgebildet ist und den Ausfall der Nebenniere teilweise und sogar ganz decken kann. Bei geringer Entwicklung desselben (Hund, Katze, Meerschweinchen usw.) erfolgt der Tod der Versuchstiere kurze Zeit nach dem Eingriff, Tiere dagegen, welche über grössere Depots accessorischen Nebennierengewebes verfügen (Kaninchen, Ratten) können die Entfernung der Nebennieren längere Zeit überleben. Wir können daher nur Tiere der letzteren Art für unsere Versuche verwenden, müssen uns aber vor Augen halten, dass wir mit der Exstirpation der Nebennieren nur eine Reduktion des Nebennierengewebes, nicht aber einen vollständigen Nebennierenausfall erzeugen. Wir müssen auch darauf gefasst sein, bei einzelnen Tieren, welche über besonders reichliches accessorisches Nebennierengewebe verfügen, alle Ausfallserscheinungen zu vermissen. Der Nachteil, dass wir keinen vollständigen Nebennierenausfall, sondern nur eine weitgehende Reduktion des Nebennierengewebes erzielen können, fällt deshalb weniger ins Gewicht, weil wir es auch beim Morbus Addisonii häufig mit ähnlichen Verhältnissen zu tun haben.

Zu den vorliegenden Versuchen wurde daher die weisse Ratte gewählt, welche infolge der relativen Häufigkeit accessorischer Nebennieren (Abelous und Langlois, Wiesel), die beiderseitige Nebennierenexstirpation längere Zeit überlebt. Die Operation wurde in Aethernarkose zweizeitig in einem Intervall von 6—14 Tagen ausgeführt und gestaltete sich infolge der guten Zugänglichkeit



der Organe bei diesen Tieren recht einfach. Das Peritoneum wird durch einen am lateralen Rand der Lumbalmuskulatur geführten Schnitt eröffnet, der Schnitt am Rande des Rippenbogens nach hinten verlängert, die Niere luxiert und die mit ihrem oberen Pol locker verbundene Nebenniere abgetragen. Die Wunde wurde durch zwei fortlaufende Nähte geschlossen. Der Heilungsverlauf war fast immer völlig glatt. Die Kontrolltiere wurden mit Ausnahme von 2 Versuchen in ähnlicher Weise operiert, so dass das Operationstrauma bis auf die Entfernung der Nebennieren völlig gleich blieb. Entsprechend einer allgemein gültigen Forderung wurden nur Tiere ein und desselben Wurfes zum Vergleich herangezogen. Bei etwaigen Differenzen im Anfangsgewicht wurde das leichtere, schlechter entwickelte Tier zur Kontrolle verwendet. Tiere mit allzugrossen Differenzen in der Entwicklung wurden tunlichst ausgeschaltet.

Die Lebensdauer der nebennierenlosen Ratten schwankte zwischen einigen Tagen und mehreren Monaten. Bei einigen hatte die Operation überhaupt keine nachteiligen Folgen. Man beobachtet dies besonders häufig an erwachsenen männlichen Ratten, welche, wie Wiesel nachweisen konnte, in etwa 50 pCt. der Fälle accessorische Nebennieren (Interrenalgewebe) zwischen Hoden und dem unteren Pol des Nebenhodens zeigen. Bei den meisten Tieren tritt nach der Exstirpation einer Nebenniere nur eine kurze, durch das Operationstrauma bedingte Störung des Allgemeinbefindens auf. Nach der Entfernung der zweiten Nebenniere kommt es jedoch zu einer fortschreitenden Abmagerung. Nach Ablauf von Tagen und Wochen hören die Tiere auf zu fressen, werden matt und gehen unter präterminalen Muskelzuckungen zugrunde.

Ich versuchte zunächst, festzustellen, welche Veränderung nach der Exstirpation beider Nebennieren am Genitale auftreten. Zu diesem Zweck wurden 30 Versuche<sup>1)</sup> an nicht erwachsenen Ratten ausgeführt, davon 16 an 38 männlichen Tieren und 15 an 39 weiblichen Ratten. Von den 38 männlichen Tieren waren 33 zur Zeit des Versuchsbeginnes jünger als 3 Monate, 5 älter, jedoch noch nicht erwachsen. Die Ratten werden in der Regel gegen Ende

---

1) Jene Versuche, in welchen die Nebennierenexstirpation eines oder mehrerer Tiere mit anderen experimentellen Eingriffen an den Geschwistertieren (Hungerversuche, Tumorimplantationen) kombiniert wurde, sind hier nicht mitgezählt worden. Die Folgen der Nebennierenexstirpation am Genitale zeigten sich in der Regel bei letzteren Tieren sehr deutlich.

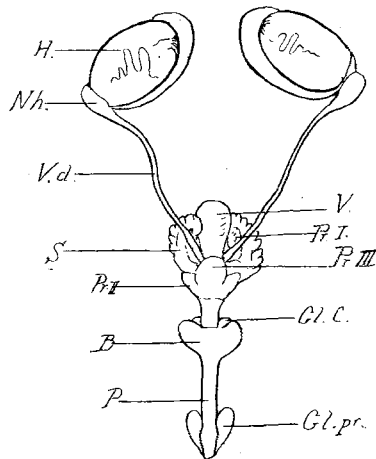
des dritten Monates geschlechtsreif, wiegen um diese Zeit bei guter Ernährung ungefähr 100—120 g, wachsen dann aber noch weiter und erreichen schliesslich ein Gewicht von ungefähr 200 g.

Von den 16 Versuchen an männlichen Tieren zeigten 13 ein einheitliches Resultat. Es äusserte sich darin, dass das Genitale des Kontrolltieres eine wesentlich schlechtere Entwicklung aufwies als das des nebennierenlosen, was um so auffälliger ist, als zu Beginn des Versuches das nebennierenlose Tier mindestens ebenso gut, meist aber besser ausgebildet war, als das Kontrolltier. Kam dieses Verhältnis schon bei einem Vergleich der Hoden in den meisten Fällen zum Ausdruck, so trat dies häufig noch deutlicher bei einem Vergleich der Anhangsdrüsen, der Samenleiterblasen und der Prostata, sowie des Bulbus urethrae in Erscheinung. Differenzen in der Grösse des Penis waren mitunter vorhanden, erschienen jedoch meist unerheblich (s. Tafelfig. 1, 2, 3, 4). Ein Versuch misslang, weil das Kontrolltier bereits nach der ersten Operation zugrunde ging. Dieses Missgeschick, das ich auch bei mehreren Versuchen an weiblichen Tieren zu beklagen hatte, hängt offenbar mit einem von mir begangenen technischen Fehler zusammen, indem ich von aussen bezogene, sehr junge Tiere noch vor ihrer Anpassung an die neuen Wohnungs- und Ernährungsverhältnisse zur Operation heranzog. Zwei Versuche ergaben ein von der Regel abweichendes Resultat. Bei einem Versuch, der 3 Tiere umfasste, von denen eines zur Kontrolle, die zwei anderen zur Nebennierenexstirpation bestimmt waren, starb das 70 g schwere Kontrolltier während der ersten Operation an der Narkose. Bei den zwei anderen Tieren, von denen das eine 70 g, das andere 90 g wog, war bereits eine Nebenniere entfernt worden. Um diese Tiere trotzdem weiter verwenden zu können, wurde bei der nächsten Operation nur dem grösseren Tier die zweite Nebenniere entfernt und das kleinere Tier mit einer Nebenniere als Kontrolle verwendet. 13 Tage nach der zweiten Operation starb das nebennierenlose Tier, welches auch um diese Zeit noch mehr wog, als die Kontrolle. Das Genitale des nebennierenlosen Tieres war, wenn auch nicht erheblich, besser entwickelt als jenes des Vergleichstieres. Die nicht unerhebliche anfängliche Gewichts Differenz zu ungunsten der Kontrolle, die teilweise Entfernung des Nebennierengewebes bei diesem Tiere, die nicht sehr lange Lebensdauer nach der zweiten Operation, verschuldeten es wohl, dass das Kontrolltier den durch die ursprünglich bessere Entwicklung der anderen Ratte bedingten

Vorsprung nicht einholen konnte. Ähnliche Momente, bessere allgemeine und speziell geschlechtliche Entwicklung des nebennierenlosen Tieres zu Beginn des Versuches, kurze Lebensdauer nach der zweiten Operation dürften auch an dem anderen, von der Regel abweichenden Versuch Schuld tragen.

Bevor ich die Veränderungen am Genitale in ihren Details schildere, möchte ich, an der Hand einer orientierenden Skizze (s. Textfig. 1), eine kurze Beschreibung des männlichen Genitale der Ratte einfügen, wobei ich mich an die von Rauther und Disselhorst für die Anhangsdrüsen des männlichen Genitale der Maus gegebene Beschreibung anlehne. Von einer näheren Beschreibung der Hoden, der Nebenhoden

Figur 1.



H. = Hoden, Nh. = Nebenhoden, Vd. = Vas deferens, S. = Samenleiterblase, Pr. = Prostata, V. = Vesica urinaria, Gl. C. = Glandula Cowperi, B. = Bulbus urethrae, Gl. pr. = Glandulae praeputiales, P. = Penis.

und des Penis kann ich absehen. Sehr auffallend erscheinen die mächtigen, widerhornartig gekrümmten, glasig durchscheinenden Samenleiterblasen, welche keine Spermatozoen, sondern ein homogenes, in frischem Zustande gallertiges, mit Eosin leicht färbbares Sekret enthalten, das nach Steinach für die Beweglichkeit der Spermatozoen und die Erhaltung der *Potentia generandi* dieser Tiere von grosser Bedeutung ist. Im Inneren zeigen die Samenleiterblasen ein ganzes System von Leisten und Falten, welche mit einem einschichtigen zylindrischen Epithel bekleidet sind. Die Wand besteht aus einer Serosa, unter welcher sich glatte, auch in die Leisten einstrahlende Muskelfasern befinden. Die im Endabschnitt der Vasa deferentia befindlichen Glandulae ampullarum habe ich nicht näher untersucht. Die Prostata besteht aus drei Abschnitten. Ein Teil (Prostata I) ist an die Samenleiterblase angeheftet, ein anderer Teil (Prostata II) liegt dorsal, ein dritter Teil (Prostata III) ventral vom Blasenhal. Prostata I besteht aus Hohlräumen, in welchen man einzelne, ins Lumen vor-

springende Leisten findet, die mit einem einschichtigen Zylinderepithel ausgekleidet sind. Häufig sieht man im Lumen dieser Hohlräume abgestossene Zellen, ein Beweis, dass bei der Sekretion Zellen zugrunde gehen. Das Sekret erscheint homogen und färbt sich mit Eosin blassrosa, Prostata II hat einen ähnlichen Bau wie Prostata I. Prostata III unterscheidet sich von beiden deutlich durch einfache Hohlräume mit niedrigem Epithel und ein im fixierten Zustande feinkörnig oder faserig erscheinendes Sekret. Ausser diesen Drüsen haben wir noch die *Glandulae bulbo-urethrales* s. *Cowperi* zu nennen, kleine Drüsen mit zylindrischem, charakteristischem Epithel und einem in die Pars bulbosa mündenden Ausführungsgang und die *Glandulae urethrales*, welche im Bereich des Bulbus eine kompakte Drüse darstellen. Sie zeigen hier eine die Urethra umscheidende Gruppe von Drüsen mit pyramidenförmigen Zellen, welche ein feines Lumen umgeben und einen hellen ovalen Kern mit deutlichem Kernkörperchen zeigen. Zwischen den Acini sieht man weitere Schläuche mit niedrigen Zellen, welche Rauther mit den Schaltstücken der Speicheldrüsen vergleicht und Ausführungsgänge mit kubischem Epithel. Die Präputialdrüsen, welche im Vorhautsack liegen, werden von einigen Autoren als höher entwickelte Talgdrüsen betrachtet, mit denen sie eine grosse Aehnlichkeit aufweisen.

Die zurückgebliebene Genitalentwicklung des nebennierenlosen Tieres zeigte sich im allgemeinen makroskopisch deutlicher als mikroskopisch. In einzelnen Versuchen war freilich ein sehr deutlicher Unterschied in der Spermatogenese nachweisbar, welche sich in der geringen Anzahl oder in dem vollständigen Mangel an Spermatozoen im Hoden und im Nebenhoden des nebennierenlosen Tieres ausprägte.

Differenzen in der Anzahl der Karyokinesen und in der Entwicklung der interstitiellen Zellen<sup>1)</sup> erschienen nicht sehr auffällig.

Die Samenleiterblasen der nebennierenlosen Tiere, welche sich schon makroskopisch durch ihre oft winzigen Dimensionen von den mächtigen Organen des Kontrolltieres unterschieden, zeigten auch bei der histologischen Untersuchung deutliche Veränderungen. Sie enthielten im Gegensatze zu den sekretgefüllten Samenleiterblasen des Kontrolltieres entweder gar kein Sekret, oder nur spärliche, kleine Sekretballen. Das Epithel war hochgradig zerfallen, vielfach ins Lumen der Samenleiterblasen abgestossen, so dass viele Leisten und Bälkchen vom Epithel entblösst erschienen. Die Zellkerne selbst waren pyknotisch. Eine Verwechslung mit postmortalen Veränderungen konnte man deswegen von der Hand weisen, weil die in der unmittelbaren Umgebung der Samenleiterblase gelegenen Gewebe keinerlei analoge Veränderungen zeigten,

1) Fettfärbung wurde im Hoden nicht ausgeführt.

sondern eine normale Struktur aufwiesen. Auch die Art der Gewinnung und Verarbeitung des Materials schien eine Verwechslung mit postmortalen Veränderungen auszuschliessen.

Die Prostata des nebennierenlosen Tieres unterschied sich von jener des Kontrolltieres vor allem durch die geringere Ausdehnung der Drüsenhöhlräume und durch den damit zusammenhängenden geringen Sekretgehalt. Bei der Prostata I scheint mitunter eine grössere Zahl abgestossener Zellen im Lumen zu liegen als in der Norm. Im Epithel sind vielfach pyknotische Kerne zu sehen.

Prostata III unterschied sich in der Regel nur durch eine geringere Ausdehnung der Drüsenhöhlräume von jener des Kontrolltieres.

Die Urethraldrüse ist beim Kontrolltier stärker entwickelt und zeigt auch bei der mikroskopischen Untersuchung eine Differenz gegenüber dem nebennierenlosen Tiere. Im Gegensatz zu der regelmässigen, azinösen Anordnung der pyramidenförmigen Zellen, welche einen hellen runden Kern zeigen, erscheint beim nebennierenlosen Tiere die azinöse Anordnung weniger prägnant. Die Zellkerne sind grösstenteils oder ausschliesslich klein, rund, dunkel und homogen gefärbt, so dass man weder Kernkörperchen noch ein Kerngerüst unterscheiden kann.

Die Präputialdrüsen wurden in mehreren Versuchen genauer untersucht. Sie waren bei den nebennierenlosen Tieren gewöhnlich kleiner, zeigten aber bei der histologischen Untersuchung keine Strukturunterschiede gegenüber jenen der Kontrolltiere.

Unter 15 Versuchen, welche an jungen weiblichen Ratten ausgeführt wurden, konnte 7mal eine deutliche Genitalveränderung nachgewiesen werden<sup>1)</sup>. Sowohl die Ovarien als insbesondere der Uterus waren beim Kontrolltier wesentlich grösser als beim nebennierenlosen Tier (s. Tafelfig. 5, 6, 7, 8). In einigen Fällen schien der Uterus der Kontrolle 2 bis 3mal dicker zu sein. Bei anderen war der Unterschied weniger augenfällig, konnte aber bei näherer Betrachtung einwandfrei festgestellt werden, wenn man den prallen, runden Uterus der Kontrollratte mit dem dünnen, platten Organ des nebennierenlosen Tieres verglich. 6 Versuche scheiterten an verschiedenen Zwischenfällen (Narkosetod, mangelhafte Gewöhnung

1) Bei einem Versuche fehlte zwar das Kontrolltier, doch erschien bei der Obduktion das Genitale im Vergleich zu der sonstigen Entwicklung so wenig ausgebildet, dass wir mit Recht von einer Atrophie desselben sprechen können.

der jungen, von auswärts bezogenen Tiere an das neue Milieu). Bei zwei sonst technisch gelungenen Versuchen konnte man keine auffälligen Differenzen am Genitale nachweisen. In dem einen Versuche starb das nebennierenlose Tier bereits 8 Tage nach der zweiten Operation, so dass vielleicht diese Zeit noch nicht zur Ausbildung einer Genitalatrophie ausreichte. Im zweiten Versuche war das Genitale beider Tiere so schwach ausgebildet, dass man keinen Unterschied zwischen der Kontrolle und dem Versuchstiere feststellen konnte. Eine bessere Genitalentwicklung des nebennierenlosen Tieres wurde nie beobachtet.

Bei der mikroskopischen Untersuchung traten die quantitativen Differenzen gegenüber den qualitativen in den Vordergrund. Die Ovarien der nebennierenlosen Ratten waren kleiner und enthielten dementsprechend weniger Follikel. Auffällig erschien die geringe Zahl oder der völlige Mangel der Corpora lutea. Die interstitielle Drüse nahm manchmal ein relativ grösseres, das andere Mal ein kleineres Areal ein und zeigte eine durchaus normale Struktur. Typische Differenzen liessen sich auch an Serienschnitten nicht konstatieren. In zwei Versuchen wurde eine Lipoidfärbung nach Lorrain-Smith-Dietrich vorgenommen, ohne dass eine Abweichung von der Norm nachzuweisen gewesen wäre. In manchen Fällen hatte man infolge des Mangels an reiferen Follikeln und an Corpora lutea den Eindruck, als ob das Ovarium des nebennierenlosen Tieres einem jüngeren Stadium angehören würde, als das der Kontrolle. Auch der Uterus zeigte häufig nur eine geringere Mächtigkeit aller Schichten ohne degenerative Veränderungen. In einigen Fällen (vgl. Versuch Nr. 2) bestanden einige Strukturverschiedenheiten: Das Schleimhautepithel des Uterus zeigte beim nebennierenlosen Tiere dunkle, längliche Kerne, welche sich von den hellen, ovalen, bläschenförmigen Zellkernen des Kontrolltieres deutlich unterschieden. Ganz ähnliche Differenzen zeigten die Kerne der Uterusmuskulatur, welche beim nebennierenlosen Tiere plump, kurz, polygonal, dunkel erschienen und keine gleiche Richtung einhielten, beim Kontrolltier dagegen hell, gross und gleichgerichtet waren.

Fassen wir das Ergebnis dieser Versuchsreihe zusammen, so können wir konstatieren, dass bei jungen, männlichen und weiblichen Ratten nach der beiderseitigen Nebennierenexstirpation hochgradige Genitalveränderungen auftreten. Bei Männchen eine Unterentwicklung der Hoden mit Hemmung der Spermatogenese, eine

mangelhafte Ausbildung bzw. eine Atrophie der Samenleiterblasen mit degenerativen Veränderungen der Wandung und mangelhafter Sekretbildung, eine Wachstums- und Sekretionshemmung der Prostata, der Glandula urethralis und eine geringere Grösse der Präputialdrüsen. Bei Weibchen geringeres Volumen der Ovarien mit mangelhafter Follikelreifung und Corpus luteum - Bildung und eine Hypoplasie des Uterus. Die Genitalveränderungen sind im allgemeinen um so besser ausgeprägt, je jünger die Tiere zur Zeit des Versuchsbeginns waren und je länger sie den operativen Eingriff überleben.

Da ich zufällig über einzelne ältere Tiere verfügte, versuchte ich auch diese mit einer entsprechend modifizierten Untersuchungstechnik zur Beantwortung der vorliegenden Frage heranzuziehen. Es handelte sich um 7 männliche Tiere und eine weibliche Ratte. Bei dem Männchen wurde gelegentlich der ersten Nebennierenexstirpation auch ein Hoden entfernt und im frischen Zustande genau gewogen. Sein Gewicht wurde nach der Tötung des Tieres mit dem des übriggebliebenen Hodens verglichen. Da die Möglichkeit vorlag, dass eine eventuelle kompensatorische Hypertrophie des zurückgebliebenen Hodens eine Schädigung durch die Nebennierenentfernung überkompensieren könnte, wurden zwei Kontrollversuche ausgeführt. Bei einem Kontrollmännchen, dessen Wachstum noch nicht abgeschlossen war, war der zurückgebliebene Hoden nur um eine Spur schwerer als der entfernte, bei dem zweiten rasch wachsenden Tiere war die Differenz zugunsten des zurückgebliebenen etwas grösser (1030 mg bis 1139 mg). Es handelte sich hier wohl um ein dem übrigen Organismus paralleles Wachstum des Hodens. Von den 5 Versuchstieren starb eines 7 Tage nach der ersten Nebennierenexstirpation an einem spontan aufgetretenen Rundzellensarkom. Bei den 4 übrigen Tieren hatte der zweite Hoden ein annähernd gleiches oder nur wenig grösseres Gewicht als der früher entfernte. Bei einer weiblichen Ratte wurde 6 Tage vor der ersten Nebennierenentfernung ein Uterushorn exstirpiert und bei der Obduktion mit dem andern verglichen. Da das Tier schon einen Tag nach der zweiten Operation starb, blieb dieser Versuch ergebnislos.

Zweimal wurde der Versuch gemacht, durch subkutane Reimplantation der soeben entfernten Nebennieren den Einfluss des Nebennierenausfalls zu verhüten. Der Versuch blieb erfolglos, da die implantierten Nebennieren vollständig degenerierten.

Der Tod erfolgte nicht später als sonst bei nebennierenlosen Tieren.

Nach Feststellung der Tatsache, dass eine beiderseitige Entfernung der Nebennieren bei jugendlichen Tieren zu einer Entwicklungshemmung des Genitale führt, versuchte ich zu ermitteln, ob man mit einer Reduktion des Nebennierengewebes denselben Effekt erzielen könnte und ob das Resultat von der Entfernung der Rinde oder des Marks abhängig ist. In zwei Versuchen mit teilweiser Verschorfung der Nebennieren erzielte ich keinen Effekt. Die Tiere blieben am Leben und zeigten keine Ausfallserscheinungen. Der Versuch, durch Einführung eines kleinen, spitzen Galvanokauters das Mark unter Erhaltung der Rinde zu zerstören, misslang, da sich in Serienschnitten durch die Nebennieren noch Reste erhaltenen Markgewebes nachweisen liessen. Auch hier blieb jeder Effekt aus.

Wir mussten nunmehr entscheiden, ob die Genitalveränderungen nach der Nebennierenexstirpation auf den Ausfall einer spezifischen Drüsenfunktion oder auf eine Kachexieerscheinung zurückzuführen sind, da eine fortschreitende Abmagerung einer der konstantesten Symptome einer gelungenen Nebennierenexstirpation darstellt. Diese Abmagerung konnte die Folge spezifischer Stoffwechselstörungen oder einer verminderten Appetenz sein. Um den Einfluss einer Appetitlosigkeit auszuschalten, wurde in drei Versuchen an jungen männlichen und weiblichen Tieren täglich das Gewicht der dem nebennierenlosen Tiere gereichten Nahrung bestimmt, der zurückgelassene Rest zurückgewogen, und eine dieser Gewichts Differenz entsprechende Nahrungsmenge am folgenden Tage dem Kontrolltier gereicht, welches die Nahrung restlos verzehrte. Wir erzielten auf diese Weise bei beiden Tieren die gleiche Nahrungsaufnahme. Trotzdem blieb das nebennierenlose Tier bei zwei Versuchen in seinem Gewicht hinter der Kontrolle zurück. Im dritten Versuch war die Gewichts Differenz gering. In allen Versuchen war das Genitale des nebennierenlosen Tieres viel schlechter entwickelt als das der Kontrolle, welches sich von dem Genitale normaler, gut genährter Geschwistertiere nicht unterschied.

Dass Genitalentwicklung und Ernährung nicht immer parallel gehen, beweist ganz deutlich folgender Versuch: 3 weibliche Tiere: Kontrolltier 1 (Anfangsgewicht 60 g) wurde in seiner Ernährung nicht beschränkt. Kontrolltier 2 (Anfangsgewicht 67 g) bekam die gleiche Nahrungsmenge wie das nebennierenlose Tier



(Anfangsgewicht 66 g). 22 Tage nach der zweiten Operation wurden alle Tiere bei gutem Allgemeinzustande getötet. Das Kontrolltier 1, welches schon zu Beginn des Versuchs am schwächsten war und auch sonst eine geringere Entwicklungstendenz zeigte, wog am Schluss des Versuchs nach Abzug des Magens und Darms ebenso wie das nebennierenlose 60 g, das zweite Kontrolltier 74 g. Alle drei Tiere hatten ungefähr die gleiche Nahrungsmenge zu sich genommen (530, 530, 535 g). Trotzdem blieb das Genitale des nebennierenlosen Tieres hinter dem der beiden Kontrollen zurück, deren Geschlechtsorgane trotz des Gewichtsunterschiedes fast ganz gleich waren.

Aus diesen Versuchen geht einerseits hervor, dass die verminderte Appetenz nicht die alleinige Ursache der Abmagerung nebennierenloser Tiere darstellt, wenngleich ihr Einfluss wohl mit in die Wagschale fallen dürfte; anderseits beweisen sie, dass auch die schlechte Entwicklung des Genitale weder der Appetitlosigkeit noch der Gewichtsabnahme zur Last fällt.

Um die Beweiskraft dieser Argumente zu erhöhen, wurden die Versuche über den Einfluss der Inanition auf die Genitalentwicklung noch in anderer Weise variiert. In 4 Versuchen mit 14 Tieren wurde ein Kontrolltier durch eingeschaltete Hungertage in annähernd gleichem Gewicht gehalten wie das abgemagerte Kontrolltier. Auf diese Weise wurde nicht bloss der Einfluss des verminderten Appetits, sondern auch jener der Abmagerung ausgeschaltet. In allen 4 Versuchen war schliesslich das Genitale des hungernden Kontrolltieres besser ausgebildet als das der nebennierenlosen Ratte.

Nur in einem etwas abgeänderten Versuch wich das Resultat einigermassen von dem sonstigen Ergebnis der Hungerversuche ab. Hier wurden ein Kontrolltier 1 (Anfangsgewicht 72 g), ein nebennierenloses Tier (Anfangsgewicht 72 g) und ein Hungertier (Anfangsgewicht 70 g) einander gegenübergestellt. Die Nahrungszufuhr war bei 1 und 2 unbehindert, bei 3 durch Hungertage sehr erheblich reduziert. 14 Tage nach der zweiten Operation starb das nebennierenlose Tier. An demselben Tage wurden beide anderen getötet. Tier 1 hatte bis dahin 408 g, Tier 2 373 g, Tier 3 nur 210 g Nahrung zu sich genommen. In diesem Versuch verhielt sich das Genitale anscheinend entsprechend der Nahrungsaufnahme am besten bei 1, schlechter bei 2, am schlechtesten bei 3. Die Hodengewichte (beide Hoden zusammen) zeigten folgendes Verhältnis 1 : 2 : 3 =

1780 mg : 1540 mg : 1250 mg. Da dieser Versuch der einzige ist, welcher aus der Reihe fällt, individuelle Schwankungen aber trotz der Verwendung von Tieren des gleichen Wurfs einen Faktor darstellen, mit dem man beim Experimentieren stets rechnen muss, so sind wir wohl berechtigt, ihn als eine Ausnahme von der Regel aufzufassen.

Wir können daher aus diesen Versuchen den Schluss ziehen, dass die Genitalveränderungen, die wir nach der Nebennierenexstirpation beobachteten, nicht in der Abmagerung allein ihre Ursache haben, sondern hauptsächlich anderen spezifischen Einflüssen, die in der innersekretorischen Tätigkeit der Nebennieren begründet sind, ihren Ursprung verdanken. Dass damit auch klinische Beobachtungen im Einklang stehen, wurde schon an anderer Stelle erwähnt.

Auch die charakteristische Abmagerung, welche nach einer erfolgreichen Nebennierenexstirpation mit grosser Regelmässigkeit auftritt, kann nur durch den Mangel einer spezifischen Funktion der Nebennieren erklärt werden, deren Effekt freilich durch eine herabgesetzte Appetenz gesteigert wird. Ueber spezifische Stoffwechselstörungen nach Exstirpation der Nebennieren ist nur wenig bekannt. Relativ am besten wurden die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels studiert. Porges stellte bei nebennierenlosen Hunden, O. Schwarz bei nebennierenlosen Ratten einen Schwund des Leberglykogens fest. Durch Kahn und Starkenstein wurden diese Angaben bestätigt. Bei Kaninchen wurde der Glykogenschwund vermisst. In Anbetracht des Glykogenreichtums jugendlicher wachsender Organe (embryonaler Gewebe, vieler rasch wachsender Tumoren) lag der Gedanke nahe, dass auch die in rascher Entwicklung befindlichen Genitalorgane ein erhöhtes Glykogenbedürfnis haben könnten und die Atrophie des Genitale einer ungenügenden Befriedigung dieses Bedürfnisses zuzuschreiben sei. Von diesem Gesichtspunkt aus wurde bei 26 Tieren, 14 nebennierenlosen und 12 Kontrolltieren die Leber nach der Best'schen Methode auf Glykogen untersucht. Entgegen meiner ursprünglichen Vermutung enthielt die Leber bei 4 nebennierenlosen Ratten reichlich Glykogen. Bei 9 Tieren war sie glykogenfrei. Von den 12 Kontrollen hatten 10 einen normalen Glykogengehalt. Alle nebennierenlosen Tiere, bei denen die Leber glykogenfrei war, wurden erst nach dem spontan erfolgten Tode untersucht (7 Fälle) oder in schwerkrankem Zustande getötet (2 Fälle). Hier handelte es sich offenbar um

einen Glykogenschwund infolge der Inanition und infolge einer postmortalen Glykolyse. Worauf diese Differenz zwischen unseren histologisch gewonnenen Resultaten und den auf chemischem Wege ermittelten Ergebnissen von Schwarz beruht, kann ich nicht entscheiden. Vielleicht sind die Ergebnisse des histochemischen und des rein chemischen Glykogennachweises nicht ohne weiteres identisch. Jedenfalls boten unsere Untersuchungen keine Handhabe für eine genauere Bestimmung derjenigen Stoffwechselveränderungen, auf welche die Abmagerung und die regressiven Genitalveränderungen zurückgeführt werden könnten.

In dem Bestreben, an Stelle der akuten Ausschaltung der Nebennieren einen Prozess auszulösen, der zu einer allmählich fortschreitenden Vernichtung der Nebennieren führen und damit den Verhältnissen beim Morbus Addisonii näherkommen würde, implantierte ich in beide Nebennieren ein Rattensarkom, welches mir von Herrn Dr. v. Graff überlassen wurde. Bei drei Tieren gelang der Versuch in einwandfreier Weise. Drei andere Versuche scheiterten an technischen Zwischenfällen. Bei einem Tier entwickelte sich das Sarkom bloss in einer Nebenniere, während die andere frei blieb und der Tumor offenbar infolge Austritts des implantierten Sarkommaterials während der Operation subkutan zur Entwicklung gelangte. Bei einem Versuch war das Impfmateriel, welches von den Randpartien eines bereits zerfallenen Tumors entnommen wurde, nicht mehr steril, sodass sich an den Impfstellen neben dem Tumor gelegene grössere Abszesse entwickelten, welche die Beurteilung sehr erschwerten und durch rasche Fäulnis des Kadavers auch das Genitale für eine genaue Untersuchung ungeeignet machten. In einem anderen Versuch ging das Tier bereits 3 Tage nach der Operation zu Grunde. Bei den ersterwähnten drei Tieren, welche mit Erfolg operiert worden waren, entwickelten sich im Bereich der Nebennieren bis wallnussgrosse Tumoren, welche die benachbarten Abdominalorgane nach verschiedenen Seiten verdrängten, die Thoraxbasis verbreiterten und die grossen Blutgefässe komprimierten (s. Textfig. 2). In allen drei Fällen kam es infolgedessen zu einem hämorrhagischen Aszites, einem Hämatothorax und einem Oedem des Unterhautzellgewebes mit Dilatation der kollateralen Hautvenen. Bei allen drei Tieren (2 Männchen, 1 Weibchen) traten ähnliche Genitalveränderungen ein, wie sie bei den nebennierenlosen Tieren beobachtet wurden. Bei den beiden männlichen Tieren waren sie ganz besonders stark,

sodass sie noch intensiver zum Ausdruck kamen als bei nebennierenlosen Ratten (s. Tafelfig. 11). Dass die Tumorkachexie keine besonders grosse Rolle bei diesen Genitalveränderungen spielte, geht daraus hervor, dass ich letztere bei Tieren mit subkutanen Tumoren nicht beobachtet habe.

Figur 2.



T. = Tumor.

Nach Feststellung der anatomischen Veränderungen, welche am Genitale nach der Nebennierenexstirpation auftreten, erschien es wünschenswert, einen Aufschluss über die funktionelle Wertigkeit dieser geschädigten Geschlechtsorgane zu gewinnen. Die eingangs erwähnten Störungen der Potenz und der Fertilität von Addison-kranken liessen uns ähnliche Veränderungen bei nebennierenlosen Tieren erwarten. Schon vor mir hat Christofoletti an Ratten und Kaninchen derartige Versuche vorgenommen. Er beobachtete bei Ratten, denen die Nebennieren vor ihrer Gelegenheit zur Paarung

entfernt worden waren, keine Nachkommenschaft. Bei einer Ratte jedoch, der die Nebennieren erst während der Schwangerschaft entfernt wurden, trat der Wurf am normalen Schwangerschaftsende ein. Noch geringer war die Schädigung bei Kaninchen, welche die Nebennierenexstirpation relativ häufig ohne bleibenden Schaden vertragen.

Bei 4 Kaninchen, denen im nichtgravidem Zustande die Nebennieren entfernt wurden, beobachtete Christofoletti den Eintritt der Konzeption, 5 von 12 Kaninchen, denen die Nebennieren in der Schwangerschaft entfernt wurden, trugen die Schwangerschaft aus und brachten lebende Junge zur Welt. Diese Versuche stehen im Gegensatz zu jenen von Silvestri und Tossati, welche schon nach der Entfernung einer Nebenniere bei gravidem Kaninchen und Meerschweinchen Abortus eintraten sahen. Meine Versuche bestätigen und erweitern dagegen die Resultate Christofoletti's. Bei einigen nebennierenlosen Tieren, welche Gelegenheit zur Begattung bzw. zur Konzeption hatten, blieb die Befruchtung aus. Die Zahl dieser Versuche ist freilich nicht gross, weil die Tiere nach der Operation gewöhnlich einzeln in gesonderten Käfigen untergebracht wurden. Die Unfähigkeit, eine Nachkommenschaft zu erzeugen, würde uns unter Heranziehung der Versuche von Steinach, der nach Exstirpation der Samenleiterblasen bei männlichen Ratten zwar ein Erhaltenbleiben der *Potentia coeundi*, dagegen den Verlust einer *Potentia generandi* beobachtete, nicht wundernehmen, wenn wir die schweren Veränderungen, welche wir vor allem an den Anhangsdrüsen, weniger an den Keimdrüsen beobachteten, berücksichtigen.

Drei Ratten, denen erst in der Gravidität die Nebennieren entfernt wurden, trugen die Schwangerschaft aus und warfen lebende Junge, welche aber kurze Zeit nach der Geburt zugrunde gingen. Mitunter scheint freilich nach der Nebennierenexstirpation ein Abortus einzutreten. Dafür spricht folgender Versuch: Von drei weiblichen Ratten des gleichen Wurfs, welche bis zum Operationstage mit geschlechtsreifen Männchen beisammen waren, starb ein Tier bei der ersten Operation an der Narkose. Bei der Obduktion erwies es sich als gravid; das zweite als Kontrolle verwendete Tier warf lebende Junge, das dritte Tier jedoch, das zur Zeit der ersten Operation am besten entwickelt war, starb etwa einen Monat nach der zweiten Operation, ohne Junge geworfen zu haben und zeigte bei der Obduktion ein kleines atrophisches

Genitale. Es ist kaum wahrscheinlich, dass bloss dieses eine Tier, welches ebenso viel oder wegen seiner besseren Entwicklung noch mehr Gelegenheit zur Konzeption hatte, wie die beiden anderen, nicht konzipiert hätte. Bei einem anderen, zum Studium dieser Frage ausgeführten Versuch wurde gelegentlich der 2. Nebennierenexstirpation die Gravidität mit Sicherheit festgestellt. Da trotzdem am berechneten Graviditätsende der Wurf ausblieb, so erscheint die Annahme eines unbemerkt abgelaufenen Abortus berechtigt. Die Versuchsergebnisse stimmen also vollkommen mit den eingangs erwähnten klinischen Erfahrungen bei Morbus Addisonii überein.

Fassen wir also die experimentell gewonnenen Resultate zusammen, so kommen wir zu folgenden Schlüssen:

Die Nebennierenexstirpation ruft bei Ratten eine Hypoplasie bzw. Atrophie des Genitale hervor, die um so stärker ausgesprochen ist, je jünger das Tier zur Zeit der Operation war.

Partielle Nebennierenexstirpation ruft keine Genitalschädigung hervor.

Die Genitalatrophie ist besonders bei Tieren mit künstlich erzeugten Nebennierentumoren ausgesprochen.

Die Genitalatrophie ist nicht oder nur in geringem Grade die Folge einer herabgesetzten Nahrungsaufnahme, sondern beruht in erster Reihe auf dem Ausfall einer spezifischen innersekretorischen Funktion der Nebenniere.

Die Potenz und Konzeptionsfähigkeit nebennierenloser Tiere ist wesentlich herabgesetzt.

Eine bereits vorhandene Schwangerschaft braucht durch die beiderseitige Nebennierenexstirpation nicht unterbrochen zu werden.

Die spärlichen bisher am klinischen Material erhobenen Befunde stehen im Einklang mit den tierexperimentellen Erfahrungen.

### Versuchsprotokolle.

Es wurden im ganzen 58 Versuche an 166 Ratten ausgeführt. Da eine Erwähnung aller Experimente zuviel Raum beanspruchen würde, will ich mich damit begnügen, einzelne Versuche als Beispiele für ganze Gruppen anzuführen.

## I. Nebennierenexstirpation bei jugendlichen, männlichen Ratten.

### 1. Versuch (Nr. 7). Siehe Tafelfig. 1.

Zwei 41 Tage alte, männliche Ratten, beide bei Versuchsbeginn 60 g wiegend. 4. VII. 1912 1. Operation (bei Tier a Nebennierenexstirpation auf der Seite, bei Tier b rechtsseitige Laparotomie). 11. VII. Tier a 60 g, linksseitige Nebennierenentfernung. Tier b 56 g, linksseitige Laparotomie. 29. VII. (18 Tage nach der 2. Operation) stirbt das nebennierenlose Tier a. Gewicht 60 g. Magen leer. Nebennierenexstirpation vollständig. Innere Organe sonst ohne sichtbare krankhafte Veränderungen. Tötung von Tier b. Gewicht 65 g. Dieses Tier ist völlig gesund. Operationswunden bei beiden per primam geheilt.

Vergleich der Genitalorgane: Die Hoden von dem Kontrolltier b mehr als doppelt so gross wie jene von a. Auch die Nebenhoden, die Samenleiterblasen, die Bulbi urethrae zeigen sehr deutliche Grössenunterschiede zugunsten der Kontrolle. Der Penis des Kontrolltieres etwas grösser als jener des nebennierenlosen Tieres.

Bei der histologischen Untersuchung sieht man eine sehr erhebliche Differenz in der Spermatogenese, welche beim Kontrolltier sehr lebhaft, beim nebennierenlosen Tier minimal ist. Im Nebenhoden von b reichlich Spermatozoen, in jenem von a fehlen sie vollständig. Die Zellanordnung der Glandula urethralis beim Kontrolltier sehr regelmässig, die Zellkerne licht, mit deutlichen Kernkörperchen und Kerngerüst. Beim nebennierenlosen Tier ist die regelmässige Zellanordnung wesentlich gestört, die Zellkerne sind dunkel, klein, ohne erkennbares Kerngerüst.

### 2. Versuch (Nr. 10). Siehe Tafelfig. 2.

Zwei 35 Tage alte, männliche Ratten. Tier a (Kontrolle) Anfangsgewicht 50 g, Tier b (Nebennierenexstirpation) Anfangsgewicht 51 g. 10. VII. 1912. 1. Operation (linksseitige Nebennierenexstirpation bzw. Peritonealeröffnung). 16. VII. 2. Operation (rechte Seite). 25. VII. (9 Tage nach der 2. Operation) stirbt das nebennierenlose Tier b. Gewicht 55 g. Tötung von Tier a. Gewicht 63 g. Operationswunden bei beiden per primam geheilt, Nebennierenexstirpation vollständig. Keine krankhaften Organveränderungen zu sehen.

Genitalbefund: Die Hoden des Kontrolltieres beinahe doppelt so gross wie die des nebennierenlosen Tieres. Die Gewichte verhalten sich wie 0,649 g:0,36 g. Analoge Grössendifferenzen in den Nebenhoden, den Samenleiterblasen, dem Bulbus urethrae. Geringe, aber doch deutlich erkennbare Differenz in der Grösse des Penis zu ungunsten des nebennierenlosen Tieres. Bei der histologischen Untersuchung findet man die einzelnen Zellformen in den Samenkanälchen des Kontrolltieres regelmässig angeordnet, in lebhafter Spermatogenese, mit reichlichen Büscheln von Spermatiden. Beim nebennierenlosen Tier ist die Anordnung der Zellen regelloser, die Zellen scheinen mitunter gewuchert, das Lumen ausfüllend. Man muss viele Kanälchen durchsehen, ehe man eine deutliche Gruppe von Spermatiden sieht. Im Nebenhoden des Kontrolltieres reichlich Spermatozoen, im Nebenhoden des nebennierenlosen nur hier und da ein vereinzelter Samenfaden zu sehen, sonst aber nur Häufchen rundlicher Zellen.

## 3. Versuch (Nr. 36). Siehe Tafelfig. 3.

Zwei 56 Tage alte, männliche Ratten. Anfangsgewicht bei beiden 60 g. Tier a (Kontrolle), Tier b (Nebennierenexstirpation). 1. Operation 1. IV. 1913. 2. Operation 11. IV. Zur Zeit der 2. Operation wiegen beide Tiere wieder 60 g. 22. IV. (11 Tage nach der 2. Operation) stirbt Tier b. Gewicht 63 g. Tötung von Tier a durch Nackenschlag. Gewicht 66 g. Magen und Darm bei b leer, bei a gut gefüllt. Wunden per primam geheilt. Nebennierenexstirpation vollständig. Bei beiden Tieren gleiche Nahrungsaufnahme (437 bzw. 440 g).

Genitalbefund: Hoden, Samenleiterblasen, Prostata und Bulbus von Tier b deutlich kleiner als von Ratte a. Die Hodengewichte verhalten sich:  $b:a = 980 \text{ mg} : 1150 \text{ mg}$ . Bei der histologischen Untersuchung findet man zwar in den Hoden beider Tiere Spermatozoen, bei b scheint aber die Spermatogenese schwächer zu sein. Während die Samenleiterblasen von a die gewöhnliche normale Struktur aufweisen, sind die Epithelien der Samenleiterblase von b schwer verändert. Sie zeigen homogen gefärbte, dunkle Kerne, sind vielfach von ihrer Unterlage abgestossen und liegen im Lumen der Samenleiterblase. Sekret sehr spärlich. Die Prostata beider Tiere unterscheidet sich histologisch nur dadurch, dass die Drüsenhöhlräume bei a grösser sind, besitzt aber bei beiden ein schön ausgebildetes Epithel. Die Glandula urethralis zeigt beim Kontrolltier eine regelmässigeren Anordnung der Zellen als beim nebennierenlosen Tier. Sonst sind aber, abweichend von der Regel, die Zellkerne bei beiden hell.

## 4. Versuch (Nr. 32). Siehe Tafelfig. 4.

Zwei 70 Tage alte, männliche Ratten. Anfangsgewicht bei Tier a (Kontrolle) 90 g, bei Tier b (nebennierenloses Tier) 105 g. 6. II. 1913. 1. Operation (linksseitige Nebennierenentfernung bzw. linksseitiger Flankenschnitt). 20. II. 2. Operation (rechte Seite). Tier a wiegt an diesem Tage 90 g, Tier b 112 g. 10. III. (18 Tage nach der 2. Operation) stirbt Tier b. Tier a wurde an demselben Tage getötet. Endgewicht bei a 107 g, bei b 115 g. Wunden bei beiden per primam verheilt. Nebennierenexstirpation vollständig.

Genitalbefund: Das Genitale des Kontrolltieres trotz seiner sonst schwächeren Entwicklung besser ausgebildet als jenes der nebennierenlosen Ratte. Die Hoden von b viel kleiner, die Samenleiterblasen ganz winzig im Vergleich zu den gut entwickelten Samenleiterblasen der Kontrolle. Auch die Prostata, der Bulbus und die Präputialdrüsen sind bei b kleiner als bei a. Bei der histologischen Untersuchung findet man in den Hoden beider Tiere eine nachweisbare Spermatogenese, doch scheint die Zahl der spermaführenden Kanälchen beim nebennierenlosen Tier geringer zu sein als beim Kontrolltier. Der Nebenhoden enthält bei beiden Tieren Spermatozoen. Die Samenleiterblasen von Tier a sind weit, mit Sekret gefüllt, ihr Lumen mit regelmässigen zylindrischen Zellen ausgekleidet. Beim nebennierenlosen Tier sind sie geschrumpft, sekretarm, das Epithel vielfach degeneriert, abgestossen. Die Prostata zeigt beim Kontrolltier weitere Hohlräume, ist aber sonst bei beiden Tieren normal und enthält bei beiden etwas Sekret. Die Urethraldrüse zeigt bei a eine regelmässige Anordnung der Zellen mit hellem Kern, deutlichem Kernkörperchen und Kerngerüst; bei b ist die Zellgruppierung irregulär, die Zellkerne sind klein, dunkel und lassen



ein sichtbares Kernkörperchen vermissen. Die Präputialdrüsen zeigen bei Tier a eine gröbere schaumige Struktur auf, die auf einen grösseren Fettgehalt schliessen lässt.

## II. Nebennierenexstirpation bei jungen weiblichen Ratten.

### 1. Versuch (Nr. 2). Siehe Tafelfig. 6.

Zwei weibliche Ratten desselben Wurfs, beide zu Beginn des Versuchs 100 g schwer. 28. II. 1912 erste, 8. III. zweite Operation. Tod des nebennierenlosen Tieres 16. III. Endgewicht des Kontrolltieres 121 g, des nebennierenlosen Tieres 108 g. Die Wundheilung normal.

Genitalbefund: Ein Ovarium des Kontrolltieres ist grösser als das des nebennierenlosen ( $5 \times 6 \times 4 \text{ mm} : 4 \times 5 \times 3 \text{ mm}$ ), das andere aber kleiner ( $3 \times 4 \times 3,5 \text{ mm} : 4,5 \times 6 \times 3 \text{ mm}$ ). Dagegen ist der Uterus des Kontrolltieres bedeutend grösser als der des nebennierenlosen Tieres. Alle Schichten sind an dem Uterus des nebennierenlosen Tieres sehr deutlich zu unterscheiden, gut gefärbt. Doch sind die Muskellagen etwa 4—5mal schwächer als beim Kontrolltier, ebenso die einzelnen Schichten der Schleimhaut. Während beim Kontrolltier reichlich Drüsen vorhanden sind, sieht man im Uterus der nebennierenlosen Ratte bloss eine in einem ganzen Schnitt. Das Epithel ist beim nebennierenlosen Tier deutlich zylindrisch, zeigt scharfe Zellgrenzen und dunkel gefärbte, längliche, regelmässig basal gestellte Kerne ohne ein erkennbares Kernkörperchen, während die Zellkerne im Schleimhautepithel des nebennierenlosen Tieres hell, oval, bläschenartig sind, ein deutliches Kernkörperchen besitzen und wesentlich unregelmässiger gestellt sind als beim nebennierenlosen Tier. Ebenso unterscheidet sich die Muskulatur der beiden Uteri nicht bloss durch die verschiedene Mächtigkeit, sondern auch durch die Form der einzelnen Elemente. Beim Kontrolltier sind die Muskelkerne langgestreckt, licht, beim nebennierenlosen Tier plump, kurz, polygonal, dunkel. Die Muskelkerne sind beim Kontrolltier regelmässig, alle gleichgerichtet, beim nebennierenlosen Tier liegen sie anscheinend ungeordnet durcheinander.

In diesem und dem folgenden Versuch (den einzigen unter allen) wurde ein wahrscheinlich nicht sehr ins Gewicht fallender Versuchsfehler dadurch begangen, dass das Kontrolltier keinem gleichen Operationstrauma ausgesetzt wurde. Das Resultat weicht aber nicht wesentlich von jenem der anderen Versuche ab, die diesen Fehler nicht aufweisen.

### 2. Versuch (Nr. 3). Siehe Tafelfig. 7.

Zwei weibliche Ratten desselben Wurfs, von denen die grössere (Anfangsgewicht 100 g) zur Nebennierenexstirpation, die kleinere (Anfangsgewicht 90 g) zur Kontrolle bestimmt wird. 1. Nebennierenexstirpation 28. II. 1912, 2. Nebennierenexstirpation 8. III. Gewicht an diesem Tage beim nebennierenlosen Tier 108 g, beim andern 115 g. 19. III. (11 Tage nach der 2. Operation) Exitus letalis des nebennierenlosen Tieres. Gewicht desselben 115 g, des Kontrolltieres 148 g. Wunden per primam geheilt. Im Genitale zeigt sich ein sehr wesentlicher Unterschied, indem der Uterus des Kontrolltieres auf dem Durchschnitten eine fast 5mal so dicke Wand hat wie jener des nebennierenlosen. Besondere Strukturunterschiede können aber weder an den Ovarien noch an den Uteri festgestellt werden.

### 3. Versuch (Nr. 10). Siehe Tafelfig. 5.

Zwei 35 Tage alte Ratten werden das erste Mal am 10. VII. 1912, das zweite Mal am 16. VII. operiert. Tier 1 (Anfangsgewicht 56 g) dient als Kontrolle (beidseitige Laparotomie), Tier 2 (Anfangsgewicht 60 g) werden beide Nebennieren entfernt. Am 27. VII. (11 Tage nach der 2. Operation) Exitus des nebennierenlosen, Tötung des Kontrolltieres. Das Kontrolltier wiegt 70 g, das nebennierenlose 61 g. Wunden per primam geheilt. Das Genitale des Kontrolltieres (sowohl Ovarien als auch Uterus) ist zwar nicht so erheblich wie bei den beiden vorerwähnten Versuchen, aber doch ganz deutlich besser entwickelt als jenes des nebennierenlosen Tieres. Bei der makroskopischen Betrachtung fällt die Differenz vor allem an den Ovarien auf. Bei der mikroskopischen Untersuchung sieht man, dass genau korrespondierende Stellen der Uterushörner des Kontrolltieres fast doppelt so starke Wandungen haben wie bei der andern Ratte. Alle Wandschichten sind besser ausgeprägt, doch bestehen vorwiegend quantitative, weniger qualitative Differenzen in den Uteri. Nur das Schleimhautepithel erscheint beim nebennierenlosen Tier niedriger und dunkler. Die Ovarien der Kontrolle sind grösser, follikelreicher, haben aber eine weniger entwickelte interstitielle Drüse als die Ovarien des nebennierenlosen Tieres, in denen die interstitielle Drüse ein grösseres Areal einnimmt.

### 4. Versuch (Nr. 12). Siehe Tafelfig. 8.

Zwei weibliche Ratten, Tier 1 mit dem Anfangsgewicht von 70 g, Tier 2 mit dem Anfangsgewicht von 65 g, werden am 7. VIII. und am 14. VIII. 1912 operiert. Tier 1 werden beide Nebennieren entfernt, bei Tier 2 wird an zwei Seiten der Bauch eröffnet. 20. VIII. (bloss 6 Tage nach der 2. Operation) Tod des nebennierenlosen Tieres. Beide Tiere wiegen am 20. VIII. 70 g, das Genitale der Kontrollratte ist ganz deutlich besser entwickelt als jenes des nebennierenlosen Tieres.

## III. Versuche an einzelnen, grösseren Tieren.

### 1. Versuch.

Männliche Ratte. 12. III. 1913. 134 g. Entfernung der linken Nebenniere und des rechten Hodens (Gewicht 990 mg). 20. III. Entfernung der rechten Nebenniere. Gewicht des Tieres 120 g. 29. III. Tötung durch Nackenschlag. Gewicht 110 g. Gewicht des linken Hodens 980 mg.

### 2. Versuch.

Männliche Ratte. 12. III. Gewicht 124 g. Entfernung des rechten Hodens und der linken Nebenniere. 20. III. Entfernung der rechten Nebenniere. Gewicht 105 g. 2. IV. Tötung des krank erscheinenden Tieres durch Nackenschlag. Gewicht 106 g. Rechter Hoden 1000 mg, linker Hoden 1040 mg.

## IV. Versuch einer Reimplantation der exstirpierten Nebennieren.

Zwei weibliche, junge Ratten desselben Wurfs. Tier 1 (75 g) Kontrolle. Tier 2 (80 g) 8. II. 1912 1. Operation. Bei Tier 1 linksseitiger Flankenschnitt, bei Tier 2 Exstirpation und subkutane Re-

implantation der linken Nebenniere. 24. II. dieselbe Operation rechts. 8. III. (12 Tage nach der 2. Operation) Tod des Tieres 2 (90 g). Tier 1 wird getötet (94 g). Das Genitale des Tieres 2 schlechter entwickelt als jenes von Tier 1, was namentlich an den Ovarien, in geringerem Grade, aber ebenfalls sehr deutlich am Uterus zum Ausdruck kommt. Beim Kontrolltier findet man in einem Ovarium 6 Corpora lutea, beim andern nur 1 kleines Corpus luteum. Im Ovarium des letzteren sieht man auch zahlreiche Follikel, deren Granulosa in Zerfall begriffen ist. Der Uterus des Kontrolltieres ist erheblich dicker als der der andern Ratte. Die Mukosa ist höher und drüsenreicher, die Muskelschicht dicker. Beide implantierten Nebennieren sind bis auf ganz kleine, schwer veränderte Rindenreste verschwunden und lösen in der Umgebung eine entzündliche Reaktion aus (Fremdkörperriesenzellen).

## V. Teilweise Zerstörung der Nebennieren.

### 1. Versuch (Nr. 19).

Zwei 5 Monate alte Weibchen desselben Wurfs. 14. VIII. 1912 Tier 1 (165 g) teilweise galvanokaustische Verschorfung der rechten Nebenniere. Tier 2 (160 g) Kontrolle, rechtsseitiger Flankenschnitt. 30. X. Tier 1 (167 g) teilweise Verschorfung der linken Nebenniere. Tier 2 (162 g) linksseitiger Flankenschnitt. 5. XII. Tötung beider Tiere, welche ganz gesund aussehen. Tier 1 wiegt 180 g, Tier 2 173 g. Das Genitale beider Tiere gleich gut entwickelt.

### 2. Versuch (Nr. 20).

Sechs weibliche, 44 Tage alte Ratten. 15. X. 1912 Tier 1 (75 g), Tier 2 (90 g) zentrale, galvanokaustische Verschorfung einer Nebenniere. Tier 3 (62 g), Tier 4 (82 g) oberflächliche Verschorfung einer Nebenniere. Tier 5 (66 g), Tier 6 (74 g) Kontrollen. Einseitiger Flankenschnitt. 2. XI. 1912. Dieselbe Operation wird auf der andern Seite ausgeführt. Dabei stirbt Tier 3 an der Narkose. Alle andern Tiere bleiben am Leben, wachsen gleichmässig. 2. III. Alle Tiere sehen gesund aus. Tötung aller Tiere. Die Gewichte sind nicht sehr verschieden.  $1:2:4:5:6 = 164:165:155:170:164$  g. Der Uterus von Tier 6 ist etwas aufgetrieben und erscheint dadurch etwas voluminöser als bei den andern, doch ist seine Wand entsprechend dünner. Sonst zeigen die Genitalorgane aller Tiere untereinander keine Unterschiede. Die vollständige Verödung des Nebennierenmarks ist bei 1 und 2 nicht gelungen, da man in Serienschnitten noch Reste des Marks vorfindet.

## VI. Hungerversuche.

### a) Gleiche Nahrungsaufnahme.

#### 1. Versuch (Nr. 37a). Siehe Tafelfig. 9.

Drei 56 Tage alte, männliche Ratten. Tier 1 (65 g) Nebennierenexstirpation. Tier 2 (77 g) beiderseitiger Flankenschnitt, bekommt ebensoviel Nahrung, als Tier 1 zu sich genommen hat, Tier 3 (65 g) beiderseitiger Flankenschnitt, Kontrolle. 7. IV. 1913 erste Operation. 16. IV. zweite Operation. Gewichte an diesem Tag:  $1:2:3 = 60:71:65$  g. 10. V. 1913 alle Tiere leben und scheinen gesund zu sein. Tötung durch Nackenschlag. Gewicht:  $1:2:3 = 70:85:97$  g beziehungsweise nach Abzug des Magens und Darms  $63:74:78$  g. Wunden bei allen per

primam geheilt. Das Genitale von 1 ist in allen seinen Abschnitten wesentlich schlechter entwickelt als jenes von 2 und 3, welche untereinander keinen wesentlichen Unterschied aufweisen. Die Hoden verhalten sich zueinander wie 700:920:940 mg. Weniger deutlich erscheinen die Differenzen bei der histologischen Untersuchung, bei der in erster Reihe die Sekretarmut der Anhangsdrüsen, insbesondere der Samenleiterblasen von 1 auffällt.

## 2. Versuch (Nr. 37b). Siehe Tafelfig. 10.

Drei 56 Tage alte, weibliche Ratten werden am 7. IV und 16. IV. 1913 operiert. Tier 1 (60 g) Kontrolle, Tier 2 (67 g) Hungertier, Tier 3 (66 g) Nebennierenexstirpation. Bei den Tieren 1 und 2 beiderseitige Laparotomie. 9. V. 24 Tage nach der 2. Operation Tötung aller, gesund erscheinender Versuchstiere. Die Gewichte betragen: 1:2:3 = 70:77:67 g bzw. ohne Magen-Darm 60:74:60 g. Die Nahrungsaufnahme der Tiere war vom Tag der 2. Operation bei allen 3 Tieren ungefähr gleich (530:530:535 g), Wunden per primam geheilt. Das Genitale des nebennierenlosen Tieres ist in allen Abschnitten ganz deutlich schlechter entwickelt als bei den beiden Kontrollen, welche untereinander keinen merklichen Unterschied zeigen. Bei der histologischen Untersuchung fallen nur quantitative Differenzen auf.

## b) Reduktion des Gewichtes einer Kontrollratte durch eingeschaltete Hungertage.

### 1. Versuch (Nr. 13).

Drei erwachsene männliche Tiere des gleichen Wurfs. Tier 1 (185 g) Kontrolle, Tier 2 (212 g) Hungertier, Tier 3 (207 g) Nebennierenexstirpation. Operationen am 23. IX. und 30. IX. 1912 (bei beiden Kontrollen zweimal Laparotomie). 17. XI. 1912. Tod des nebennierenlosen Tieres. Tötung der beiden Kontrollen. Die Gewichte der Tiere ohne Magen-Darm verhalten sich wie: 1:2:3 = 165:151:151 g. Die Hoden des Tieres 3 sind wesentlich kleiner als jene von 1 und 2. Die Samenblasen des nebennierenlosen Tieres sind nicht viel kleiner als jene des Hungertieres, aber kleiner als die der Kontrolle 1. Prostata und Bulbus urethrae zeigen keine grossen Differenzen. Histologisch sind die deutlichsten Veränderungen an den Samenleiterblasen von 3 nachweisbar, sonst sind die Unterschiede gering.

### 2. Versuch (Nr. 25).

Drei weibliche Ratten. Tier 1 (120 g) Nebennierenexstirpation, Tier 2 (120 g) Kontrolle, Tier 3 (85 g) Hungertier. Bei 2 und 3 zweimalige Laparotomie. 1. Operation aller 3 Tiere 16. XII. 1912, die zweite 27. XII. 29. I. 1913 stirbt Tier I (120 g), Tier 2 (157 g) und Tier 3 (117 g) werden getötet. Ovarium und Uterus am grössten bei Tier 2, am kleinsten bei Tier 1. Das Ovarium von Tier 1 zeigt eine sehr ausgedehnte, gut entwickelte, interstitielle Drüse, aber kein Corpus luteum, keine reifen Follikel, sondern nur kleinere, sonst völlig normale Follikel. Im entsprechenden Ovarium von Tier 2 6 Corpora lutea auf der Höhe der Entwicklung, schöne Follikel. Das Areal der interstitiellen Drüse dagegen eingeschränkt. Im Ovarium von Tier 3 zwei Corpora lutea.

## VII. Tumorversuch.

Versuch (Nr. 24). Siehe Textfig. 2 u. Tafelfig. 11.

Zwei 82 Tage alte männliche Ratten. Tier 1 (125 g). 16. XII. 1912. Implantation eines Rattensarkoms in beide Nebennieren. Tier 2 (135 g). 16. XII. u. 27. XII. Laparotomie. Tier 1 stirbt am 6. I. (Gesamtgewicht 182 g). Tier 5 wird am 17. I. getötet (Gesamtgewicht 187 g). Bei Tier 1 hämorrhagischer Aszites, Hämatothorax hervorgerufen durch grosse, alle Nachbarorgane verdrängende Tumoren in der Gegend der Nebennieren. Das Genitale der Kontrolle in allen Abschnitten ganz bedeutend stärker entwickelt als beim Tumortier. Die Spermatogenese ist bei letzterem minimal, der Nebenhoden fast frei von Sperma. Die Samenleiterblase klein, geschrumpft, das Sekret bis auf geringe Reste geschwunden. Die Zellen zeigen keine Abstossung, sind aber niedriger als bei der Kontrolle und haben einen dunklen, homogen gefärbten Kern. Die Prostata hat sehr kleine Hohlräume, sonst aber schönes Epithel. Die Urethraldrüse zeigt zwar eine regelmässige Anordnung der Zellen, weist jedoch zahlreiche Vakuolen auf, welche anscheinend durch Verflüssigung von Zellen entstanden sind. Bei der Kontrolle sind die gewöhnlichen, normalen Verhältnisse.

## VIII. Potenz, Fertilität, Gravidität.

### 1. Versuch (Nr. 13).

Drei erwachsen ———— eriert 23. IX. und 30. IX. Tier 1 Kontrolle, Tier 2 Hungertier, Tier 3 nebennierenloses Tier. Am 27. X. wird jedem Männchen ein Weibchen beigegeben. Die beiden Tiere bleiben einige Tage beisammen. Das Weibchen von Tier 1 wirft am 18. XI. lebende Junge, die beiden anderen Tiere bleiben ohne Nachkommenchaft und werden am 20. XI. getötet. Die dem Hungertier beigegebene Ratte ist schon seit längerer Zeit krank, struppig, leidet an Diarrhöen. Bei der Obduktion fällt ihre Magerkeit und der flüssige Magendarminhalt auf. Die ganze Lunge ist von grauen, sagokörnerähnlichen Knötchen durchsetzt. Das Genitale ist stark gerötet und der Uterus stärker entwickelt als bei der Ratte 3, deren Genitale virginell aussieht. Letzteres Tier völlig gesund.

### 2. Versuch.

Erwachsene weibliche Ratte (257 g), vom 30. IV. bis 1. V. 1913 mit einem männlichen Tier in einem Käfig. Entfernung der Nebennieren am 2. V. und am 9. V. 1913. Am 25. IX. lebende, ausgetragene Junge geworfen, welche kurze Zeit nach der Geburt starben.

## Literatur.

- Abelous und Langlois, zit. nach Biedl. Innere Sekretion. 1913. S. 367.  
 Barlow, Lancet. 1885. I. p. 251.  
 Bierry et Malloizel, Compt. rend. de soc. biolog. 1908. T. LXV. p. 232.  
 Blair Bell, The genital functions of the ductless glands in the female. Lancet. 1913. April 5.

- Bittorf, Die Pathologie der Nebennieren usw. Jena 1908.
- Bruno, Münchener med. Wochenschr. 1902. Nr. 4. S. 136.
- Cesa-Bianchi, Congresso della soc. Ital. di patologia in Firenze 1903. *Gazetta med. Ital. Torino*. 1903. Nr. 46. Zit. nach Pende (l. c.).
- Ciaccio, Anatomischer Anzeiger. Bd. 28 u. *Compt. rend. soc. biol. T. LX*. p. 332.
- Christofoletti, Zur Pathogenese der Osteomalazie. *Gynäkol. Rundschau*. 1911. Nr. 4 u. 5.
- Disselhorst, Lehrbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere. Herausgegeben von Opperl. IV. Teil. Ausführungsapparat und Anhangsdrüsen der männlichen Geschlechtsorgane.
- Fleiner, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 2. S. 265.
- Foster, Notes on a case of Addison's disease treated with suprarenal extract. *Lancet*. 1899. T. I. P. 2. p. 1561.
- Guieysse, *Compt. rend. de la soc. de biol.* 1899. 18. Nov. T. LI. p. 898.
- Hebb, A case of Addison's disease. *Lancet*. 1883. T. I. P. 1. p. 8.
- Jacquet, *Traité de méd. (Brouard et Gilbert)*. 1897. T. 3. Zit. nach Vogt (l. c.).
- Kahn u. Starkenstein, Verhalten des Glykogens nach Nebennierenexstirpation. *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.* 1911. Bd. 139. S. 181.
- Karakascheff, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nebennieren. *Ziegler's Beitr.* 1904. Bd. 36. H. 3. S. 401.
- Kolde, Veränderungen der Nebennieren bei Schwangerschaft und nach Kastration. *Dieses Arch.* 1913. Bd. 99. S. 272—283.
- Kolmer, *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.* 1912. Bd. 144.
- Lauthlin, *Medic. News*. 1895. Zit. nach Bittorf, Die Pathologie der Nebennieren usw. Jena 1908.
- Lorrain-Smith-Dietrich, zit. nach Schmorl, Die pathologisch-anatomischen Untersuchungsmethoden. 1912. 6. Aufl. S. 155.
- Marowsky, *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1868. Bd. 4. S. 465.
- Pende, *Patologica dell'apparecchio surrenale e degli organi parasimpatici*. Milano 1909.
- Pollak, Untersuchungen bei Morbus Addisonii. *Wiener med. Wochenschr.* 1910. Nr. 15.
- Porges, *Zeitschr. f. klin. Med.* 1910. Bd. 69. S. 341.
- Rauther, *Jenaische Zeitschr. f. Naturwissenschaften*. 1904. Bd. 38.
- Schenk, *Beitr. z. klin. Chir.* 1910. Bd. 67. S. 316. — *Arch. f. exper. Pathol.* Bd. 64. S. 362.
- Schwarz, Ueber Stoffwechselstörungen nach der Exstirpation beider Nebennieren. *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.* 1910. Bd. 134. S. 259.
- Silvestri et Tossati, Degli effetti della capsulectomia in cavie e coniglie gravide. *Soc. med. chir. Modena*, 7. Dec. 1908. *Pathologica*. 1909. Zit. nach Biedl, Innere Sekretion. 1913.
- Steinach, Untersuchungen zur vergleichenden Physiologie der männlichen Geschlechtsorgane, insbesondere der accessorischen Geschlechtsdrüsen. *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.* 1894. Bd. 56. S. 304.
- Stoerk u. v. Haberer, *Arch. f. mikroskop. Anat.* Bd. 72. 1908 u. *Arch. f. klin. Chir.* 1907.

- Tandler, Ueber den Einfluss der innersekretorischen Anteile der Geschlechtsdrüsen auf die äussere Erscheinung des Menschen. Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 13. S. 459.
- Theodosieff, Die Hypertrophie der Nebennieren nach Entfernung des Eierstocks. Russky Wratsch. 1905. Nr. 5.
- Vogt, Morbus Addisonii und Schwangerschaft. 15. Vers. d. Deutschen Ges. f. Gynäk. Halle a. S., 14.—17. Mai 1913. Autoreferat. Zentralbl. f. d. ges. Gynäk. u. Geburtsh. Bd. 1. H. 16. S. 783 u. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 33. S. 1821.
- Wiesel, Accessorische Nebennieren im Bereiche des Nebenhodens. Wiener klin. Wochenschr. 1898. Nr. 18. S. 443. — Ueber accessorische Nebennieren am Nebenhoden beim Menschen usw. Sitzungsber. der Kaiserl. Akad. d. Wissenschaften. Math.-naturwiss. Klasse. 1899. Bd. 108. S. 257.

---

### Erklärung der Abbildung auf Tafel V—VI.

- Fig. 1. b Kontrolle, a Nebennierenexstirpation. 18 Tage nach der 2. Operation.
- Fig. 2. a Kontrolle, b Nebennierenexstirpation. 9 Tage nach der 2. Operation.
- Fig. 3. a Kontrolle, b Nebennierenexstirpation. 11 Tage nach der 2. Operation.
- Fig. 4. a Kontrolle, b Nebennierenexstirpation. 18 Tage nach der 2. Operation.
- Fig. 5. a Kontrolle, b Nebennierenexstirpation. 11 Tage nach der 2. Operation.
- Fig. 6. a Kontrolle, b Nebennierenexstirpation. 8 Tage nach der 2. Operation.
- Fig. 7. a Kontrolle, b Nebennierenexstirpation. 11 Tage nach der 2. Operation.
- Fig. 8. a Kontrolle, b Nebennierenexstirpation. 6 Tage nach der 2. Operation.
- Fig. 9. 1 Nebennierenexstirpation, 2 Hungertier, 3 Kontrolltier. Bei 1 und 2 gleiche Nahrungsaufnahme. 25 Tage nach der 2. Operation.
- Fig. 10. 1 Nebennierenexstirpation, 2 Hungertier, 3 Kontrolltier. Bei 1 und 2 gleiche Nahrungsaufnahme. 24 Tage nach der 2. Operation.
- Fig. 11. a Tumortier, b Kontrolltier.
-