Maximaldosen.

| | | Ph. G. | Ph. A. |
|---|---|---|---|
| *†Hydrargyrum | bichloratum | 0,02 (0,06)! | 0,03 (0,1)! |
| *† „ | oxydatum | „ | „ |
| * „ | bijodatum | „ | — |
| * „ | salicylicum | „ | — |
| * „ | cyanatum | 0,01 (0,03) | — |
| † „ | jodatum flavum | — | 0,05 (0,2) |

℞

Hydrargyri oxydati flavi recenter parat. pultiform. 0,1
Adipis Lanae 2,0
Vasel. americ. alb. ad 10,0
M. f. ung.
D. ad ollam nigram bene clausam.
S. Augensalbe.

Vierundzwanzigstes Kapitel.

## Organotherapie.

Der Glaube, daß Darreichung von menschlichen oder tierischen Organen und Säften Ersatz für erkrankte Organe gleicher Funktion bilden können, ist uralt, er findet sich schon drei Jahrtausende v. Chr. bei den Chinesen therapeutisch ausgenützt. Mit dem Eintritt in das naturwissenschaftliche Zeitalter wurde diese auf ganz rohen Vorstellungen beruhende Substitutionstherapie von der Schulmedizin verlassen und nur mehr vom Volke geübt, nachdem ihre Ausartung in Gestalt allerlei ekelhafter, die sog. Dreckapotheke bildende Dinge (Harn bei Nierenleiden, Koth bei Obstipation) sie schon vorher in Verruf gebracht hatte. Seit einigen Jahrzehnten aber sehen wir sie, auf rationelle Basis gestellt, erfolgreich wieder aufleben. Man erkannte, daß die Regulierung der Vorgänge und Leistungen in den Organen von entfernten Punkten aus nicht bloß durch das Nervensystem geschieht, sondern auch durch chemische Stoffe, **Hormone** (von *ὁρμάω*, anregen), welche in verschiedenen Drüsen durch innere Sekretion, d. h. ohne Vermittlung eines Ausführungsganges direkt in das Blut übertretend zu anderen Organen gelangen. Ihre Produktion kann von Hormonen aus anderen Organen fördernd oder hemmend beeinflußt werden. Die erste Drüse, die in dieser Weise erkannt wurde und therapeutisch verwendet wird, ist die

### *Schilddrüse.*

Veranlassung zu ihrer Einführung als Arzneimittel gab die experimentelle und klinische Beobachtung (Schiff 1859, Reverdin,

Kocher 1882), daß ihre operative Entfernung oder angeborene Entartung zu eigenartigen Ausfallserscheinungen (Cachexia strumipriva, Myxödem und Kretinismus) führt, welche durch Implantation von Schilddrüse von Tieren in die Bauchhöhle oder das Unterhautzellgewebe verhindert oder gehoben werden können. Weitere Erfahrungen ergaben, daß es sich hierbei nicht um die Einheilung im strengen Sinne des Wortes, sondern nur um eine allmähliche Resorption der implantierten Drüse gehandelt hatte. Denn der Erfolg machte sich schon zu einer Zeit bemerkbar (in den ersten Tagen), wo von einer Einheilung mit funktioneller Beteiligung der Drüse noch keine Rede sein konnte, außerdem war er nicht nachhaltig, denn einige Monate nach der Implantation zeigten sich Rezidive. Auf Grund dieser Erfahrung ging man bald zur subkutanen Injektion von Schilddrüsenauszügen und schließlich zur Darreichung per os, zur „Fütterung" über.

Als *wirksam erwiesen sich* wiederholte Gaben von 0,3 roher oder gekochter Drüse von kleineren Wiederkäuern (Schaf, Hammel, Kalb) oder 0,1 (1 Tablette) der getrockneten und pulverisierten Drüse oder des als Tyraden bezeichneten eingedampften Kochsalzauszugs.

Höhere Gaben führen zu *Vergiftung mit den typischen Symptomen der Basedowschen Krankheit:* Blutandrang zum Kopfe, Schlaflosigkeit, Exopthalmus, Pulsbeschleunigung, Abmagerung und Neigung zu Glykosurie; besonders empfindlich sind konstitutionell Fettsüchtige, angehende Diabetiker und ältere Leute, Kinder dagegen viel weniger.

Auf Grund dieser Erfahrungen neigte die Mehrzahl der Forscher zur Annahme, daß *in der Schilddrüse ein Stoff gebildet wird,* der in kleinen Mengen ständig *durch innere Sekretion in das Blut übertritt* und *die normale Ernährung und Leistung zahlreicher Organe gewährleistet.* In dieser Ansicht wurde man um so mehr bestärkt, als es Baumann 1895 gelang, durch Kochen der Drüse mit Salzsäure einen Körper abzuscheiden, der zum allgemeinen Erstaunen durch einen großen Jodgehalt (10 %) sich auszeichnete und darum **Jodothyrin** genannt wurde, nach neueren Untersuchungen aber in der Drüse nicht vorgebildet enthalten ist, sondern ein Spaltungsprodukt des von Oswald durch Fällen ihres Kochsalzauszuges mit Ammoniumsulfat erhaltenen Eiweißkörpers, des **Thyreoglobulin** (15 % Jod) ist. Dementsprechend vermag das Jodothyrin die Fütterung mit Schilddrüse nicht nach allen Richtungen zu ersetzen, wohl aber scheint das Thyreoglobulin dies zu leisten. Jedenfalls steht die Wirksamkeit der Schild-

drüse in engster Beziehung zum Jodgehalt, da sie mit diesem parallel geht. Darreichung von Jodkalien und anderen Jodpräparaten erhöht den Jodgehalt. Es ist daher wohl möglich, daß *ein Teil der therapeutischen Jodwirkung*, insbesondere die Rückbildung (Einschmelzung) hyperplastischen Gewebes *auf der Vermehrung des Thyreoglobulins der Schilddrüse beruht.*

Für die direkte *Anregung der chemischen Prozesse in den Geweben* durch das Thyreoglobulin und für dessen Bildung aus Jodiden spricht die Beobachtung, daß die postmortale Autolyse der Organe von thyreoidektomierten Hunden langsamer, jene von normalen Hunden nach längerer Verabreichung von Jodkalium schneller läuft.

Daneben kann auch *Verminderung der chemischen Energie der Gewebe* durch Schilddrüsensubstanz statthaben, wie die Vergiftungsversuche von Reid Hunt mit Acetonitril und Morphin lehren. Das Acetonitril, $CH_3 . CN$ wirkt giftig durch Blausäureabspaltung. Weiße Mäuse, mit minimalen Dosen ($^1/_{10}$ mg trockener Schilddrüsensubstanz) gefüttert, ertragen die mehrfache, sonst letale Dosis offenbar infolge Verlangsamung der Blausäureabspaltung. Umgekehrt verhält es sich mit dem Morphin. Die Resistenz ist bei Schilddrüsenfütterung vermindert, die Tiere erliegen geringeren Dosen, weil das Morphin langsamer abgebaut wird, also seine Wirkung länger bestehen bleibt.

***Anwendung.***

1. Bei *Myxoedem, Cachexia strumipriva Erwachsener* nach Exstirpation oder Degeneration der Schilddrüse wird 0,3 frische Drüse = 0,1 (1 Tablette) getrockneter, allmählich vorsichtig steigend gegeben. Die Wirkung wird schon in den ersten Tagen sichtbar. Es gehen zurück die myxödematösen Schwellungen und die Trockenheit der Haut, das Ausfallen der Haare, die Veränderung der Stimme, das apathische, schwerfällige, einer Verblödung gleichende Verhalten. Nach 5 Wochen oder länger ist die Besserung eine so augenfällige, daß man eine ganz andere Person vor sich zu haben glaubt. Dauernde Heilung durch „eine Kur" scheint indes sich nicht erzielen zu lassen. Nach einiger Zeit zeigen sich *Rezidive*, welche durch erneute Darreichung wieder beseitigt, resp. durch Fortsetzung der Kur in milderer Form (alle 8—14 Tage eine Dosis) ganz unterdrückt werden können. In einzelnen Fällen war anscheinend die Medikation schließlich ganz unnötig geworden, was durch das vikariierende Eintreten eines anderen Organes zu erklären wäre.

2. *Bei endemischem und sporadischem Kretinismus der Kinder* infolge kongenitaler oder später sich entwickelnder Degeneration der Schilddrüse. Man gibt zunächst alle 2 Tage 0,1 Glandula getrocknete Drüse oder 1 Tablette, später jeden Tag. Herz und Körpergewicht werden sorgfältig kontrolliert, den Gefahren der

starken Stickstoffausfuhr durch Darreichung leicht resorbierbarer Eiweißpräparate vorgebeugt. Die Erfolge sind überraschend, die Wachstumsstörungen, die myxödematöse Hautveränderung, die Idiotie usw. gehen zurück. Es gehört jedoch häufig jahrelang konsequent fortgesetzte Behandlung dazu, sie zu zeitigen.

3. Bei „endogener" *Fettsucht.* Hierzu gab die Beobachtung Veranlassung, daß die Rückbildung der Myxödemerscheinungen durch Thyreoidea-Präparate häufig mit auffälliger Diurese und Abnahme des Körpergewichtes einhergeht.

Gute Erfolge — Abnahme von 3—10 kg in 4—6 Wochen, mit Harnausscheidung von 5—6 l im Tage — wurden durch tägliche Gaben von 0,3—0,6 frischer Drüse, oder 1—2 Tabletten besonders bei den konstitutionell Fettleibigen, die auch bei knapper Diät und ausgiebiger körperlicher Bewegung ihr Fett nicht los werden, erzielt. Es scheint durch den Schilddrüsensaft die Oxydation der Fette gefördert und die Reduktion der Kohlenhydrate zu Fett gehemmt zu werden. Daher auch das oben erwähnte Auftreten von Glykosurie, insbesondere bei den ohnehin zu Diabetes neigenden Fettsüchtigen (v. Noorden). Der Gewichtsverlust ist in den ersten Wochen am größten. Er geht unabhängig von der Ernährung und sonstigen Lebensweise des Individuums vor sich, wodurch er sich von den durch diätetische Entfettungskuren erzeugten Körpergewichtsreduktionen bestimmt unterscheidet. Die Gewichtsabnahme ist nicht bloß durch Reduktion des Fett- und Wasserbestandes des Organismus bedingt. Auch die Eiweißzersetzung erfährt eine starke Erhöhung. Dies mahnt zur Vorsicht. Thyreoidea soll nur versucht werden, wenn die diätetische Behandlung für sich allein erfolglos geblieben und ständige ärztliche Überwachung möglich ist.

4. *Bei Struma*, und zwar bei der *einfachen hyperplastischen Form* ohne kolloide Entartung und Zystenbildung hatte Darreichung von Schilddrüse von 1—2 Tabletten täglich mehrfach Erfolg. Die Verkleinerung ist schon nach einigen Tagen mit dem Bandmaß zu erkennen und erreicht ihr Maximum in ungefähr drei Wochen. Weitere Darreichung hat gewöhnlich nur den Nutzen, die erreichte Reduktion aufrecht zu erhalten.

### *Andere Organe.*

Sie sollen hier nur kurz skizziert werden, weil ihre therapeutische Anwendung mit wenigen Ausnahmen noch unsicher oder nicht allgemein ist.

**Nebenschilddrüse.** Die Exstirpation der Schilddrüse hat bei Hunden und Katzen konstant den akuten Ausbruch von *Tetanie* zur Folge, bei den Pflanzenfressern und dem Menschen ist dies Vorkommnis selten, die allmählich sich ausbildende myxödematöse Kachexie und die Verblödung die Regel. Die Erklärung für diese merkwürdige Differenz gab die Entdeckung, daß die „Thyreoidea" noch ein zweites, bis vor kurzem unerkannt gebliebenes Organ enthält, die Parathyreoidea, auch Epithelkörper genannt. Die anatomische Lage dieser sehr kleinen Gebilde ist verschieden je nach der Tierart und bedingt es, daß sie bei der Exstirpation der „Schilddrüse" bald erhalten, bald mitentfernt werden. Ist letzteres der Fall, so tritt Tetanie ein. Sie steht im Zusammenhang mit der Funktion der Epithelkörper für die Assimilation des Kalks und seine Bedeutung für die Erregbarkeit des Nervensystems (vgl. Kap. VII, Ionenwirkungen).

**Nebenniere.** Addison erkannte 1885, daß pathologischer Ausfall der Nebenniere eine durch Bronzefärbung gekennzeichnete Erkrankuug der äußeren Haut nach sich zieht. Dadurch angeregt, zeigte dann Brown-Sequard 1857, daß Tiere nach Exstirpation dieses Organes nur wenige Tage zu leben vermögen, und 1895 beobachtete man, daß Injektionen des Extraktes vom Marke der Nebenniere eine bedeutende Steigerung des Blutdruckes hervorrufen. Die Auffindung des Jodothyrins in der Schilddrüse legte nunmehr auch die chemische Untersuchung der Nebenniere nahe, und den Bemühungen mehrerer Forscher (Takamine, v. Fürth) gelang es, aus dem Marke das bereits in Kap. XVIII besprochene, sehr wirksame und chemisch wohl definierte **Adrenalin** darzustellen.

**Hypophyse** (Glandula pituitaria). Der Ausfall dieses Organes hat Steigerung des Knochenwachstums (Akromegalie), des Fettansatzes (Adipositas universalis) und Dysgenitalismus (Verlust der Potenz resp. Menstruationsvermögens) zur Folge. Injektion des Extraktes vom infundibularen Teil, **Pituitrin**, auch Pituglandol, Glanduitrin, Hypophsin genannt, wirk t*erregend* und *erregbarkeitsteigernd auf zahlreiche Organe,* insbesondere den *Uterus,* für welchen es jetzt in Dosen von 1,0, entsprechend 0,2 Drüsensubstanz zur Anwendung gelangt. In an sich kaum wirksamen Dosen erhöht es auch die Wirkung des Adrenalins, ähnlich wie dies vom Schilddrüsensaft bekannt ist und zur Auffassung des Morbus Basedowii als Sensibilisierung des sympathischen Systems für die normale Adrenalinwirkung durch Hypersekretion der Schilddrüse geführt hat.

**Magenschleimhaut** erzeugt ein Peristaltik-Hormon: **„Hormonal“.** Für klinische Zwecke (Darmträgheit und Lähmung) wird es aus der Milz, welche ein Aufstapelungsorgan für dasselbe sein soll, extrahiert und 15—20 ccm intravenös injiziert. Die Wirkung kommt in den folgenden Tagen und hält lange an.

**Dünndarmepithel,** insbesondere jenes des Duodenums produziert eine Substanz, das *Sekretin,* das bei der Verdauung durch die vom Magen in den Darm übertretenden Säuren aus einer Muttersubstanz „Prosekretin“ freigemacht wird, durch innere Sekretion in die Zirkulation gelangt und die *Bauchspeicheldrüse zur Sekretion anregt* (Starling und Bayliss).

**Pankreas.** Seine *Exstirpation* bei Tieren erzeugt regelmäßig *Diabetes* mit allen Symtomen (Mering und Minkowski), vermutlich dadurch, daß die Bildung eines Hormons, welches die zuckerbildende Tätigkeit der Leber einschränkt, nun aufgehoben ist. Auch durch Thyreoglobulin von der Schilddrüse her wird diese spezifische Pankreastätigkeit gedämpft: Glykosurie bei Hyperthyreoidismus.

**Ovarium.** Es ist experimentell konstatiert, daß die Brunsterscheinungen bei weiblichen Tieren durch chemische Substanzen, welche vom Eierstocke aus in die Zirkulation gelangen, hervorgerufen werden. Ovarialsubstanz vermag auch die nach Kastration von Hündinnen auftretende Depression des Sauerstoffverbrauchs und ihre Folgen „die konstitutionelle Fettsucht“ aufzuheben. Klinische Beobachtungen ergeben, daß nach Ausschaltung der Ovarien das Wachstum von Uterusmyomen aufhört und Osteomalazie zum Stillstand gebracht wird. Manche Erscheinungen bei Chlorose sprechen dafür, daß die Ovarien auch zur Blutbildung in Beziehung stehen. Auch ein gerinnungshemmendes Hormon (Anthithrombin) wird gebildet, woraus sich die verminderte Gerinnbarkeit des Menstruationsblutes erklärt.

**Hoden.** Sein Extrakt (Spermin) besitzt nach ergographischen Untersuchungen anregende Wirkung auf den Nervmuskelapparat des Menschen. Es ist wahrscheinlich, daß eine Reihe von Wachstumsvorgängen bei der Pubertät (Haare, Kehlkopf) durch innere Sekretion, die mit den Produkten der äußeren Sekretion (der germinativen Tätigkeit) nichts zu tun hat, veranlaßt wird. Hierfür spricht, daß die Erscheinungen der Kastration nur durch Unterbindung des ganzen Hodenstranges, nicht aber durch Unterbindung des Vas deferens oder durch Röntgenbestrahlung, die nur das Keimgewebe elektiv zerstört, herbeigeführt werden.

tion ist als spezifische Anaphylaxie des tuberkulösen Organismus gegen das eingeführte Gift aufzufassen.

Das Präparat hat daher als *Diagnosticum für latente Tuberkulose* große Bedeutung, um so mehr als sich die Reaktion auf passend gewählte Applikationsstellen beschränken läßt: Einträufelung von 1 bis 2 Tropfen der 100fachen Verdünnung in den Konjunktivalsack erzeugt bei Tuberkulösen nach 6 Stunden entzündliche Reizung (Ophthalmoreaktion Wolff-Eisner). 2 Tropfen des unverdünnten Tuberkulin auf die oberflächlich skarifizierte Haut hat entzündliche Reaktion (Erscheinen einer Papel) zur Folge (Cutanreaktion Pirquet). Als therapeutisches Mittel hat es in Fällen von beginnender reiner Tuberkulose günstigen Einfluß, fortgeschrittene Fälle eignen sich nicht. Man beginnt mit ganz kleinen Dosen 0,0001 g allmählich steigend.

**Neu-Tuberkulin.** (Bazillenemulsion). Tuberkelbazillen-Kulturen werden bei niederer Temperatur getrocknet, fein zerrieben und in Glyzerin suspendiert; jeder ccm dieser Bazillenemulsion enthält 0,005 pulverisierte Bakterien. Das Präparat ist *zur Immunisierungsbehandlung* der Tuberkulose bestimmt; sie beginnt mit Injektionen von 1 ccm einer Verdünnung von 1 : 100000, einmal wöchentlich, allmählich steigend.

## 2. Passive Immunisierung — Serumtherapie.

### *a) *Serum antidiphthericum, Diphtherieheilserum.*

Behufs **Gewinnung** werden Pferden zunächst abgeschwächte oder kleine Mengen virulenter Kulturen, dann ansteigend stärkere resp. größere Mengen, in bestimmten Zwischenräumen injiziert, bis die höchste Immunisierung erreicht ist. Hierauf wird das Blut mittels Troikarts aus der Jugularis entnommen, das Serum abgeschieden und durch Zusatz von 0,5 % Karbol oder 0,25 % Kreosol in flüssigem Zustande konserviert oder im Vakuum bei 37° zur Trockne eingedampft. Der Immunisierungswert wird in der Weise bestimmt, daß man als Normalserum dasjenige Serum bezeichnet, von welchem 0,1 ccm genügt, um an einem Meerschweinchen mittlerer Größe die gleichzeitig injizierte 10fache letale Giftdosis unschädlich zu machen. 1 ccm dieses Normalserums ist gleich einer *Immunisierungseinheit* (I.-E.).

Das Bestreben geht im allgemeinen dahin, ein möglichst hochwertiges Serum, welches das Normalserum um ein vielfaches übertrifft, d. h. in 1 ccm mindestens 500 I.-E. enthält, zu erzeugen, da man von diesem nur wenige ccm zur Injektion braucht